

Διατμηματικό Πρόγραμμα
Μεταπτυχιακών Σπουδών
«Ιατρική Χημεία»



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

Διατμηματικό Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών
του Τμήματος Χημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
με το Τμήμα Βιολογικών Εφαρμογών και Τεχνολογιών και το Τμήμα Ιατρικής
του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων με τίτλο:
«Ιατρική Χημεία»

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ (ΜΔΕ)

ΤΙΤΛΟΣ : Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΚΑΙ ΔΕΥΤΕΡΗΣ ΚΑΡΑΝΤΙΝΑΣ ΣΤΟΝ
ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΕΛΕΓΧΟ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2
ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ.

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ: ΨΩΜΑ ΟΥΡΑΝΙΑ
(Α.Μ.: 248)

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2024

«Η έγκριση της Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης από το Τμήμα Χημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνωμών του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Χημικού Τμήματος)»

Υποψήφιος : Ψωμά Ουρανία

Τίτλος : «Η επίδραση της πρώτης και της δεύτερης καραντίνας (lockdown) στον μεταβολικό έλεγχο ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 στην Ελλάδα.»

Ημερομηνία παρουσίασης: 23/02/2024

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

Επιβλέπων: Τσιμιχόδημος Βασίλειος, Καθηγητής Παθολογίας, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλος: Τσελέπης Αλέξανδρος, Καθηγητής Βιοχημείας-Κλινικής Χημείας, Τμήμα Χημείας Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλος: Μπαϊρακτάρη Ελένη, Καθηγήτρια Χημείας, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

ΠΡΟΛΟΓΟΣ- ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε κατά τη διάρκεια του ακαδημαϊκού έτους 2022-2023 στα πλαίσια του διατμηματικού προγράμματος μεταπτυχιακών σπουδών << Ιατρική Χημεία>> του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων από την υποψήφια Ψωμά Ουρανία, απόφοιτη του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. Οφείλω να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες προς τον επιβλέποντα και καθηγητή μου κύριο Τσιμιχόδημο Βασίλειο. Ευχαριστώ ακόμη θερμά την οικογένεια μου για την κατανόηση και τη στήριξη σε όλη τη διάρκεια εκπόνησης της διπλωματικής μου εργασίας.

Η πανδημία του Covid-19 και η περίοδος που αυτή σκιαγράφησε είχε εγείρει σοβαρές ανησυχίες και είχε γεννήσει πολλαπλές προκλήσεις τόσο για τα άτομα όσο και για τις χώρες σε παγκόσμιο επίπεδο. Η περίοδος της καραντίνας ή αλλιώς επονομαζόμενο lockdown αποτέλεσε μια πρωτόγνωρη διαδικασία και μια πραγματική δοκιμασία για τον τομέα της υγείας και ιδίως για του ασθενείς με χρόνια νοσήματα και συννοσηρότητες. Ο κατ'οίκον εγκλεισμός για μέρες και σε ορισμένες περιπτώσεις, όπως στη χώρα μας για μήνες, ανέτρεψε θεαματικά την καθημερινότητα των πολιτών, εισήγαγε νέες συνήθειες και δεδομένα και πέραν του ψυχολογικού αντικτύπου που όπως είναι αναμενόμενο πυροδότησε επηρέασε και την οργανική υγεία των πολιτών. Η πανδημία του Covid-19 και η επακόλουθη καραντίνα ήρθαν να αλληλοεπιδράσουν με μια ακόμη γνωστή πανδημία, αυτή του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2. Η παρούσα μελέτη εξετάζει πως η πρώτη αλλά και η δεύτερη καραντίνα του Sars-Cov-2 επηρέασαν το μεταβολικό προφίλ των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 που είχαν μια τακτική παρακολούθηση και follow-up στο διαβητολογικό ιατρείο του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων σε συνδυασμό με δεδομένα που συλλέχθηκαν από δύο ακόμη νοσοκομεία της χώρας.

Τα δημοσιευμένα άρθρα είναι διαθέσιμα στο περιοδικό Journal of Diabetes and its Complications (doi: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107756 ,doi: 10.1016/j.jdiacomp.2022.108363)

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

- 1.1. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ- ΕΙΣΑΓΩΓΗ/ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ**
- 1.2. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ- ΟΡΙΣΜΟΣ, ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΚΑΙ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ**
- 1.3. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ**
 - 1.3.1 ΓΛΥΚΙΩΜΕΝΗ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗ (HBA1C)**
 - 1.3.2 ΤΙΜΗ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΝΗΣΤΕΙΑΣ (FASTING PLASMA GLUCOSE-FPG)**
 - 1.3.3 ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΑΝΟΧΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ (ORAL GLUCOSE TOLERANCE TEST (OGTT)**
 - 1.3.4 ΤΥΧΑΙΑ ΜΕΤΡΗΣΗ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ**
- 1.4 ΤΥΠΟΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΗ**
 - 1.4.1 ΠΡΟΔΙΑΒΗΤΗΣ**
 - 1.4.2 ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 1**
 - 1.4.3 ΑΝΟΣΟΜΕΣΟΛΑΒΟΥΜΕΝΟΣ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 1 (ΤΥΠΟΥ 1Α)**
 - 1.4.4 ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ Ι (ΤΥΠΟΣ 1Β)**
 - 1.4.5 ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 2**
 - 1.4.6 ΑΛΛΟΙ ΕΙΔΙΚΟΙ ΤΥΠΟΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΗ**
 - 1.4.6.1 *Διαβήτης των νέων με έναρξη κατά την ώριμη ηλικία(maturity onset diabetes of the young-MODY)***
 - 1.4.6.2 *Διαβήτης οφειλόμενος σε μεταλλαγμένες ινσουλίνες***
 - 1.4.6.3 *Διαβήτης οφειλόμενος σε μεταλλαγμένους ινσουλινικούς υποδοχείς***
 - 1.4.6.4 *Σακχαρώδης διαβήτης που σχετίζεται με μεταλλάξεις μιτοχονδριακού DNA***
 - 1.4.6.5 *Σακχαρώδης διαβήτης οφειλόμενος σε άλλα αίτια***
 - 1.4.6.6 *Διαβήτης που προκαλείται από φάρμακα ή χημικές ουσίες***
 - 1.4.7 ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ**
- 1.5 ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ (ΣΥΝΔΡΟΜΟ Χ-ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ)**
- 1.6 ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΣΑΚΧΑΡΩΔΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΗ**
- 1.7 ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ/ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ/ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ**
 - 1.7.1 *Γλυκόζη πλάσματος ορού***

- 1.7.2 Δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη (*Oral glucose tolerance test- OGTT*)
- 1.7.3 *HBA1C*
 - 1.7.4 Γλυκιωμένες πρωτεΐνες
 - 1.7.5 1,5- Ανδρογλουσιτόλη(1,5 AG)
 - 1.7.6 Αυτοέλεγχος των επιπέδων γλυκόζης
 - 1.7.7 Συστήματα συνεχούς καταγραφής της γλυκόζης- *Continuous Glucose Monitoring CGM*
 - 1.7.8 Διαταραχές λιποπρωτεϊνών στο σακχαρώδη διαβήτη
- 1.8 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΗ
 - 1.8.1 ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ
 - 1.8.2 ΕΝΑΣΧΟΛΗΣΗ ΜΕ ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ
 - 1.8.3 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ
 - 1.8.3.1 Σουλφονουλιδίες
 - 1.8.3.2 Μετφορμίνη
 - 1.8.3.3 Θειαζολιδινεδιόνες
 - 1.8.3.4 Ινκρετίνες
 - 1.8.3.5 Αγωνιστές των υποδοχέων του *GLP-1* (*GLP-1 receptor agonists (GLP-1 RAs)*)
 - 1.8.3.6 Αναστολείς της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης 4 (*DPP-4*)
 - 1.8.3.7 Αναστολείς *SGLT-2* (*Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors-SGLT-2*)
 - 1.8.3.8 Ινσουλίνη
 - 1.8.3.9 Βασική Ινσουλίνη
 - 1.8.3.10 Γευματική Ινσουλίνη
- 1.9 ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΗ
 - 1.9.1 Διαβητική Αμφιβληστροειδοπάθεια
 - 1.9.2 Διαβητικός καταρράκτης
 - 1.9.3 Διαβητική νεφροπάθεια(*diabetic kidney disease-DKD*)
 - 1.9.4 Διαβητική Νευροπάθεια
 - 1.9.5 Περιφερική Νευροπάθεια
 - 1.9.6 Αυτόνομη Νευροπάθεια

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

- 2.1 ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΚΟΡΩΝΟΙΟΣ (COVID-19)
- 2.2 COVID-19 (SARS-COV-2)- ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ
- 2.3 ΚΑΡΑΝΤΙΝΑ (LOCKDOWN) ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΚΑΡΑΝΤΙΝΑΣ (LOCKDOWN) ΣΤΟ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΠΡΟΦΙΛ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ II

- 3.1 Εισαγωγή
- 3.2 Στοιχεία και μέθοδοι
- 3.3 Στατιστική Ανάλυση
- 3.4 Συμπεράσματα

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΔΕΥΤΕΡΗΣ ΚΑΡΑΝΤΙΝΑΣ ΣΤΟ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΕΛΕΓΧΟ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2

4.1 Στόχος

4.2 Σχεδιασμός μελέτης

4.3 Στατιστική ανάλυση

4.4 Αποτελέσματα

4.5 Περιορισμοί μελέτης

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΑΠΟ ΤΗ ΔΙΕΘΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ENGLISH ABSTRACT

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

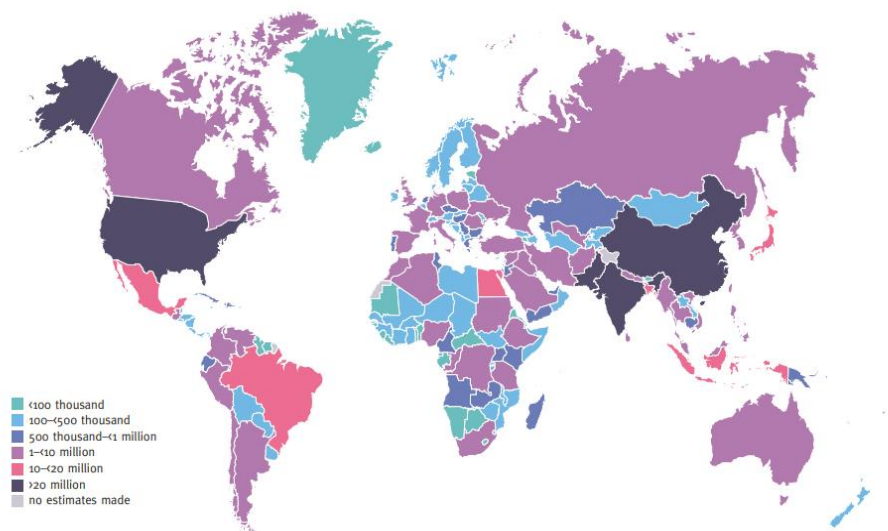
ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ- ΕΙΣΑΓΩΓΗ/ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Υπολογίζεται ότι 537 εκατομμύρια ενήλικες ηλικίας 20-79 ετών παγκοσμίως (10,5% όλων των ενηλίκων αυτής της ηλικιακής ομάδας) πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη. Μέχρι το 2030, 643 εκατομμύρια και έως το 2045, 783 εκατομμύρια ενήλικες ηλικίας 20-79 ετών προβλέπεται να ζουν με σακχαρώδη διαβήτη. Έτσι, ενώ ο παγκόσμιος πληθυσμός υπολογίζεται να αυξηθεί κατά 20% σε αυτήν την περίοδο, ο αριθμός των ασθενών με διαβήτη εκτιμάται ότι θα αυξηθεί κατά 46%.

Οι εκτιμήσεις για το 2021 δείχνουν αυξανόμενο επιπολασμό του διαβήτη ανά ηλικία με παρόμοιες τάσεις να προβλέπονται και για 2045. Ο επιπολασμός είναι χαμηλότερος στους ενήλικες ηλικίας 20-24 ετών (2,2% το 2021). Μεταξύ ενηλίκων ηλικίας 75-79 ετών, ο επιπολασμός του διαβήτη εκτιμάται ότι είναι 24,0% το 2021 και προβλέπεται να αυξηθεί στο 24,7% το 2045. Η γήρανση του παγκόσμιου πληθυσμού θα προκαλέσει ένα αυξανόμενο ποσοστό ασθενών με διαβήτη μεγαλύτερων των 60 ετών (IDF Diabetes Atlas 2021 – 10th edition /www.diabetesatlas.org).

Όσον αφορά το φύλο, ο εκτιμώμενος επιπολασμός του διαβήτη σε γυναίκες ηλικίας 20-79 ετών είναι ελαφρώς χαμηλότερος από ό,τι στους άνδρες (10,2% έναντι 10,8%). Το 2021, 17,7 εκατομμύρια περισσότεροι άνδρες από ότι γυναίκες ζουν με διαβήτη. Μεγαλύτερος αριθμός ασθενών με διαβήτη διαβιεί σε αστικά κέντρα (360,0 εκατ.) από ότι σε αγροτικές (176,6 εκατ.) περιοχές. Ο αριθμός των ατόμων με διαβήτη που ζουν σε αστικές περιοχές αναμένεται να αυξηθεί στα 596,5 εκατομμύρια το 2045 ως αποτέλεσμα της παγκόσμιας αστικοποίησης. Μέχρι το 2045, ο προβλεπόμενος επιπολασμός του διαβήτη σε αστικές περιοχές εκτιμάται ότι θα αυξηθεί στο 13,9%, λόγω γήρανσης του πληθυσμού (IDF Diabetes Atlas 2021 – 10th edition | www.diabetesatlas.org).

Οι χώρες με τον μεγαλύτερο αριθμό ενηλίκων με διαβήτη ηλικίας 20-79 ετών το 2021 είναι η Κίνα, η Ινδία και το Πακιστάν. Αναμένεται να παραμείνουν ως έχουν το 2045. Οι χώρες που έχουν τον μεγαλύτερο αριθμό ατόμων με διαβήτη δεν έχουν απαραίτητα τον υψηλότερο επιπολασμό. Τα υψηλότερα συγκριτικά ποσοστά επιπολασμού του διαβήτη το 2021 αναφέρονται στο Πακιστάν (30,8%), στη Γαλλία, στη Πολυνησία (25,2%) και στο Κουβέιτ (24,9%) (IDF Diabetes Atlas 2021 – 10th edition | www.diabetesatlas.org).



Εικόνα 1. Εκτιμώμενος συνολικός αριθμός ενηλίκων (20–79 ετών) με διαβήτη το 2021

Πηγή : IDF Diabetes Atlas 2021 – 10th edition |

ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ- ΟΡΙΣΜΟΣ, ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΚΑΙ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από διαταραγμένο μεταβολισμό της γλυκόζης και επακόλουθη υπεργλυκαιμία είτε εξαιτίας της ανεπάρκειας έκκρισης ινσουλίνης είτε ενός συνδυασμού αντίστασης στην ινσουλίνη και ανεπαρκούς αντιρροπιστικής έκκρισης ινσουλίνης. Η χρόνια υπεργλυκαιμία του διαβήτη σχετίζεται με μακροχρόνιες βλάβες, δυσλειτουργία και ανεπάρκεια διαφορετικών οργάνων, πλήττοντας ιδίως τους οφθαλμούς, το καρδιαγγειακό, το νευρικό και τους νεφρούς. Διαφορετικοί παθογενετικοί μηχανισμοί εμπλέκονται στην ανάπτυξη των διαφόρων τύπων του σακχαρώδους διαβήτη. Έτσι η αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος με επακόλουθη ανεπάρκεια ινσουλίνης οδηγεί στην εμφάνιση του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 1(ΣΔ1). Από την άλλη πλευρά μεταβολικές διαταραχές που οδηγούν σε αντίσταση στην δράση της ινσουλίνης, οδηγούν σε σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2). Η βάση του διαταραγμένου μεταβολισμού των υδατανθράκων, του λίπους και των πρωτεϊνών είναι η ανεπαρκής δράση της ινσουλίνης στους ιστούς-στόχους. Ανεπάρκεια δράσης της ινσουλίνης προκύπτει είτε από ανεπαρκή έκκριση ινσουλίνης και/ή μειωμένες αποκρίσεις των ιστών στην ινσουλίνη σε ένα ή περισσότερα σημεία των πολύπλοκων μονοπατιών δράσης των ορμονών. Συχνά συνυπάρχουν και διαταραχές της έκκρισης ινσουλίνης και ελαττώματα στη δράση της ινσουλίνης στον ίδιο ασθενή, καθιστώντας ασαφές ποια ανωμαλία, είναι η κύρια αιτία της υπεργλυκαιμίας (American Diabetes Association, Diabetes Care 2013).

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ

Υπάρχουν διάφορες μέθοδοι διάγνωσης του διαβήτη. Κάθε μέθοδος απαιτεί επανάληψη για την επιβεβαίωση της διάγνωσης. Οι δοκιμασίες θα πρέπει να διεξάγονται στο αρμόδιο περιβάλλον υγειονομικής περίθαλψης.

1) ΓΛΥΚΙΩΜΕΝΗ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗ (HBA1C)

Η μέτρηση της γλυκιωμένης αιμοσφαιρίνης αντικατοπτρίζει τη μέση τιμή γλυκόζης τους τελευταίους 2-3 μήνες. Τιμές HbA1c ίσες ή μεγαλύτερες της τάξης του 6.5 % είναι ενδεικτικές της εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη.

Πίνακας 1. Πηγή : American Diabetes Association

Result	A1C
Normal	less than 5.7%
Prediabetes	5.7% to 6.4%
Diabetes	6.5% or higher

2) ΤΙΜΗ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΝΗΣΤΕΙΑΣ (FASTING PLASMA GLUCOSE- FPG)

Ελέγχονται οι τιμές της γλυκόζης μετά από ολονύχτια νηστεία (τουλάχιστον 8 ώρες). Ο σακχαρώδης διαβήτης επιβεβαιώνεται σε τιμές νηστείας ίσες ή μεγαλύτερες του 126 mg/dl σε περισσότερες από μια μετρήσεις.

Πίνακας 2. Πηγή: American Diabetes Association

Result	Fasting Plasma Glucose (FPG)
Normal	less than 100 mg/dl
Prediabetes	100 mg/dl to 125 mg/dl
Diabetes	126 mg/dl or higher

3) ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΑΝΟΧΗΣ ΓΛΥΚΟΖΗΣ (ORAL GLUCOSE TOLERANCE TEST (OGTT))

Το OGTT είναι μία δοκιμασία δύο ωρών που ελέγχει τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα πριν και δύο ώρες μετά την κατανάλωση ενός σκευάσματος 75 γραμμαρίων γλυκόζης. Ο διαβήτης διαγιγνώσκεται όταν ανευρίσκεται δίωρη γλυκόζη αίματος μεγαλύτερη ή ίση με 200 mg/dl.

Πίνακας 3. Πηγή: American Diabetes Association

Result	Oral Glucose Tolerance Test (OGTT)
Normal	less than 140 mg/dl
Prediabetes	140 to 199 mg/dl
Diabetes	200 mg/dl or higher

4) ΤΥΧΑΙΑ ΜΕΤΡΗΣΗ ΓΛΥΚΟΖΗΣ ΠΛΑΣΜΑΤΟΣ

Ο σακχαρώδης διαβήτης επιβεβαιώνεται με τυχαία μέτρηση γλυκόζης πλάσματος μεγαλύτερη ή ίση από 200 mg/dl και συνοδά συμπτώματα υπεργλυκαιμίας (πολυουρία, πολυδιψία και απώλεια βάρους). (American Diabetes Association)

ΠΡΟΔΙΑΒΗΤΗΣ

Ο προδιαβήτης είναι πλέον ένας ευρέως χρησιμοποιούμενος όρος για άτομα των οποίων τα επίπεδα γλυκόζης είναι χαμηλότερα από τις τιμές που θέτουν τη διάγνωση του σακχαρώδους διαβήτη αλλά είναι αυξημένα πέρα από αυτό που θεωρούνται φυσιολογικά και επιτρεπτά.

Ο κλινικός ορισμός του «προδιαβήτη» ως ασθένειας δεν έχει γίνει παγκοσμίως αποδεκτός. Τα διαγνωστικά κριτήρια που χρησιμοποιούνται για την αναγνώριση του προδιαβήτη δεν είναι ομοιόμορφα μεταξύ των διεθνών ιατρικών οργανισμών και ως εκ τούτου αποτελούν θέμα συζήτησης. Αυτό έχει οδηγήσει σε μεγάλες διαφορές στον αριθμό των ατόμων που ταξινομούνται ως προδιαβητικά με τη χρήση των διαφόρων ορίων που ορίζονται από τις διαφορετικές κατευθυντήριες οδηγίες. (Παρατίθενται προηγουμένως οι τιμές που κατατάσσουν έναν ασθενή στην κατηγορία του προδιαβήτη με βάση τα κριτήρια που έχουν δοθεί από την Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία). Τα άτομα με προδιαβήτη διατρέχουν υψηλό κίνδυνο να αναπτύξουν διαβήτη τύπου 2 καθώς και τις επιπλοκές που σχετίζονται με αυτόν. Κάθε χρόνο, υπολογίζεται ότι το 5-10% των ατόμων με προδιαβήτη θα αναπτύξει διαβήτη τύπου 2 (Rett K and Gottwald-Hostalek U. 2019).

ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 1

ΑΝΟΣΟΜΕΣΟΛΑΒΟΥΜΕΝΟΣ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 1 (ΤΥΠΟΥ 1Α)

Αυτή η μορφή σακχαρώδους διαβήτη είναι ανοσομεσολαβούμενη σε ποσοστό άνω του 95% των περιστατικών (τύπος 1α) και ιδιοπαθής σε ποσοστό λιγότερο από 5 % αυτών (τύπος 1β). Ο συγκεκριμένος τύπος διαβήτη παλαιότερα αναφερόταν ως ινσουλινο-

εξαρτώμενος ή νεανικής έναρξης διαβήτη (λόγω της συχνότερης εμφάνισης του σε παιδιά, εφήβους και νεαρούς ενήλικες) αποτελεί καταβολική διαταραχή κατά την οποία η κυκλοφορούσα ινσουλίνη είναι πρακτικά απύσχα, η γλυκαγόνη αίματος κυμαίνεται σε υψηλά επίπεδα και τα β-κύτταρα του παγκρέατος δεν ανταποκρίνονται σε όλα τα ινσουλινοπαραγωγά ερεθίσματα. Οι δείκτες της ανοσολογικής καταστροφής των β-κυττάρων περιλαμβάνουν αυτοαντισώματα εναντίον των νησιδίων του παγκρέατος (islet cell antibodies-ICA) , αυτοαντισώματα εναντίον της ινσουλίνης (IAA), εναντίον της 65 αποκαρβοξυλάσης του γλουταμικού οξέος (GAD65), της φωσφατάσης της τυροσίνης IA-2(ICA-512) και του μεταφορέα 8 του ψευδαργύρου (ZnT8). Αυτά τα αντισώματα διευκολύνουν την επιβεβαίωση της αυτοάνοσης αιτιοπαθογένειας του διαβήτη, ιδιαιτέρως κατά τον έλεγχο των αδελφών προσεβεβλημένων παιδιών καθώς και ενηλίκων με άτυπα χαρακτηριστικά διαβήτη τύπου 2. Ο έλεγχος για την παρουσία των παραπάνω αντισωμάτων δύναται να αναγνωρίσει το 98% των ατόμων που χαρακτηρίζονται από μία προδιάθεση αυτοανοσίας για την απώλεια των β-κυττάρων τους. Τα επίπεδα των αυτοαντισωμάτων μειώνονται καθώς η διάρκεια η διάρκεια της νόσου αυξάνεται. Ακόμη όταν οι ασθενείς αντιμετωπίζονται με θεραπευτικά σχήματα που συμπεριλαμβάνουν ινσουλίνη, αναπτύσσονται χαμηλά επίπεδα αντι-ινσουλινικών αντισωμάτων. Το ένα τρίτο περίπου της επιρρέπειας για ανάπτυξη της νόσου οφείλεται σε γονίδια και τα δυο τρίτα σε περιβαλλοντικούς παράγοντες. Η ασθένεια σχετίζεται με το σύμπλεγμα HLA και το 95% των ασθενών με διαβήτη τύπου 1 διαθέτουν είτε το HLA-DR3 είτε το HLA-DR4, ενώ υπάρχουν και πιο μη ειδικά γονίδια όπως τα HLA-DQA και HLA-DQB.

Η ταχύτητα καταστροφής των β-κυττάρων στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 εμφανίζει μεγάλη ετερογένεια, ούσα ταχεία σε ορισμένα άτομα (κυρίως βρέφη και τα παιδιά) και αργή σε άλλα (κυρίως ενήλικες). Μερικοί ασθενείς, ιδιαίτερα παιδιά και έφηβοι, μπορεί να εμφανίσουν κετοξέωση ως την πρώτη εκδήλωση της νόσου. Άλλοι έχουν μέτρια υπεργλυκαιμία νηστείας που μπορεί να εξελιχθεί γρήγορα σε σοβαρή υπεργλυκαιμία και/ή κετοξέωση παρουσία λοίμωξης ή άλλης αιτίας στρες. Άλλοι πάλι, ιδιαίτερα οι ενήλικες, μπορεί να διατηρήσουν υπολειμματική λειτουργία των β-κυττάρων επαρκή για την πρόληψη της κετοξέωσης για πολλά χρόνια. Τέτοια άτομα τελικά εξαρτώνται από την ινσουλίνη για να επιβιώσουν και διατρέχουν κίνδυνο για εμφάνιση κετοξέωσης. Σε αυτό τελευταίο στάδιο της νόσου, υπάρχει μικρή ή μηδενική έκκριση ινσουλίνης, που εργαστηριακά διαπιστώνεται από τα χαμηλά ή μη ανιχνεύσιμα επίπεδα του C-πεπτιδίου πλάσματος.

Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες που ενοχοποιούνται για την εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη είναι ελάχιστα καθορισμένοι. Υποδεικνύονται ως πιθανοί οι λοιμώξεις από συγκεκριμένους ιούς όπως της ερυθράς και του Coxsackie B4 καθώς και η κατανάλωση αγελαδινού γάλακτος. Ακόμη οι ασθενείς με αυτοάνοση αρχής σακχαρώδη διαβήτη είναι επιρρεπείς στην εμφάνιση και άλλων αυτοάνοσων διαταραχών όπως η νόσος του Addison, η κοιλιοκάκη, η νόσος Graves, η θυρεοειδίτιδα Hashimoto, η λεύκη, η αυτοάνοση ηπατίτιδα, η μυασθένεια Gravis και η κακοήθης αναιμία.

ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ Ι (ΤΥΠΟΣ 1Β)

Κάποιες μορφές διαβήτη τύπου 1 δεν παρουσιάζουν γνωστή αιτιολογία.

Μερικοί από αυτούς τους ασθενείς έχουν μόνιμη ινσουλινοπενία και είναι επιρρεπείς σε κετοξέωση, αλλά δεν έχουν στοιχεία αυτοανοσίας. Αν και μόνο η μειοψηφία των ασθενών με διαβήτη τύπου 1 εμπίπτουν σε αυτή την κατηγορία, από αυτούς που το κάνουν, οι περισσότεροι έχουν αφρικανική ή ασιατική καταγωγή. Τα άτομα

με αυτή τη μορφή διαβήτη πάσχουν από επεισοδιακή κετοξέωση και παρουσιάζουν διάφορους βαθμούς ανεπάρκειας ινσουλίνης μεταξύ των επεισοδίων. (American Diabetes Association Diabetes Care. 2013)

ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 2

Αυτή η μορφή διαβήτη, αφορά περίπου το 90–95% των ατόμων με διαβήτη και προηγουμένως αναφερόταν ως μη ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης, διαβήτης τύπου 2 ή διαβήτης ενήλικης έναρξης. Πρόκειται για μια ετερογενή ομάδα καταστάσεων που περιλαμβάνει άτομα που έχουν αντίσταση στην ινσουλίνη και συνήθως έχουν σχετική ανεπάρκεια ινσουλίνης, η ινσουλίνη δηλαδή επαρκεί για να αποτρέψει την εμφάνιση κετοξέωσης αλλά ταυτόχρονα είναι ανεπαρκής για να αποτρέψει την εκδήλωση υπεργλυκαιμίας σε περίπτωση αυξημένων αναγκών. Αρχικά και συχνά καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής τους, αυτά τα άτομα δεν χρειάζονται θεραπεία με ινσουλίνη για να επιβιώσουν. Υπάρχουν πολλά διαφορετικά αίτια αυτής της μορφής διαβήτη. Γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες συνδυάζονται προκειμένου να προκαλέσουν αντίσταση στην ινσουλίνη και απώλεια των β-κυττάρων με τα περισσότερα επιδημιολογικά δεδομένα να υποδηλώνουν ισχυρές γενετικές επιδράσεις. Μέχρι σήμερα, 19 διαφορετικοί γενετικοί τόποι έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης διαβήτη τύπου 2. Ένας από αυτούς, ο οποίος σχετίζεται και με τον μεγαλύτερο κίνδυνο, είναι το γονίδιο TCF7L1. Το γονίδιο αυτό κωδικοποιεί ένα μεταγραφικό παράγοντα ο οποίος συμμετέχει στη σηματοδοτική οδό του WNT, που είναι απαραίτητος για την φυσιολογική ανάπτυξη του παγκρέατος. Κατά τα πρώτα στάδια της νόσου, εκδηλώνεται υπερπλασία των παγκρεατικών Β-κυττάρων, η οποία έχει ως αποτέλεσμα τα αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας και την υπερβολική απάντηση της ινσουλίνης και της προ-ινσουλίνης στην παρουσία γλυκόζης και άλλων παραγόντων. Με την πάροδο του χρόνου, η χρόνια εναπόθεση αμυλοειδούς στα νησίδια πιθανώς να συμβάλλει στη σταδιακή έκπτωση της λειτουργίας των Β-κυττάρων.

Οι περισσότεροι ασθενείς με αυτή τη μορφή διαβήτη είναι παχύσαρκοι και η ίδια η παχυσαρκία προκαλεί κάποιου βαθμού αντίστασης στην ινσουλίνη. Πιο συγκεκριμένα η σπλαγχνική παχυσαρκία η οποία οφείλεται σε συσσώρευση λίπους στο επίπλυν και στο μεσεντέριο συσχετίζεται με αντίσταση στην ινσουλίνη, ενώ το υποδόριο κοιλιακό λίπος φαίνεται να σχετίζεται λιγότερο με την έλλειψη ευαισθησίας στην ινσουλίνη. Δεν είναι ασυνήθης η εμφάνιση ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 οι οποίοι παρά το γεγονός ότι δεν είναι εμφανώς παχύσαρκοι φέρουν αυξημένο ποσοστό σπλαγχνικού λίπους. Στους ασθενείς αυτούς αποδίδεται ο όρος << μεταβολικός παχύσαρκοι >>. Οι λιποκίνες που εκκρίνονται από λιποκύτταρα μπορούν να επηρεάσουν τη δράση της ινσουλίνης στην παχυσαρκία. Δύο από αυτές, η λεπτίνη και η αδιπονεκτίνη φαίνεται να αυξάνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη προφανώς με την αύξηση της ηπατικής ανταπόκρισης στη δράση της. Δύο ακόμη, ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων-α (tumor necrosis factor-α), ο οποίος απενεργοποιεί τους υποδοχείς ινσουλίνης και το πεπτιδίο ρεζιστίνη επηρεάζουν τη δράση της ινσουλίνης στον μεταβολισμό της γλυκόζης. Μη φυσιολογικά επίπεδα αυτών των αδιποκινών μπορεί να συμβάλλουν στην ανάπτυξη της ινσουλινοαντίστασης στην ανθρώπινη παχυσαρκία. Η υπεργλυκαιμία από μόνη της μπορεί να ελαττώσει τη δράση της ινσουλίνης προκαλώντας συσσώρευση των εξοζαμινών σε μυϊκό και λιπώδη ιστό και

παρεμποδίζοντας τη μεταφορά γλυκόζης (επίκτητη γλυκοτοξικότητα). Η διόρθωση της υπεργλυκαιμίας αντιστρέφει αυτήν την επίκτητη αντίσταση στην ινσουλίνη.

ΑΛΛΟΙ ΕΙΔΙΚΟΙ ΤΥΠΟΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΗ

1) Διαβήτης των νέων με έναρξη κατά την ώριμη ηλικία(maturity onset diabetes of the young-MODY)

Ο μονογονιδιακός διαβήτης MODY, είναι μια όχι και τόσο σπάνια ομάδα κληρονομικών διαταραχών μη αυτοάνοσου σακχαρώδη διαβήτη που παραμένει ανεπαρκώς διαγνωσμένη παρά την αυξανόμενη ευαισθητοποίηση. Ο επιπολασμός εκτιμάται ότι είναι 1/10000 στους ενήλικες και 1/23000 στα παιδιά, αν και ο επιπολασμός του MODY σε διαφορετικές εθνοτικές και φυλετικές ομάδες μπορεί να υποεκτιμάται. Αυτές οι περιπτώσεις είναι σημαντικές για την αποτελεσματική και ακριβή διάγνωση, δεδομένων των κλινικών επιπτώσεων, του οικονομικά αποδοτικού θεραπευτικού σχήματος και των πιθανών επιπτώσεων σε πολλά μέλη της οικογένειας. Η σωστή αναγνώριση των κλινικών εκδηλώσεων, το οικογενειακό ιστορικό και ο κατάλληλος εργαστηριακός και γενετικός έλεγχος παρέχουν τη διάγνωση. Όλοι οι ασθενείς πρέπει να υποβληθούν σε λεπτομερές ιστορικό, φυσική εξέταση, οικογενειακό ιστορικό πολλών γενεών, εργαστηριακή αξιολόγηση(γλυκιωμένη αιμοσφαιρίνη A1c, αυτοαντισώματα εναντίον των νησιδίων του παγκρέατος, εναντίον της ινσουλίνης, εναντίον της 65 αποκαρβοξυλάσης του γλουταμικού οξέος, εναντίον της φωσφατάσης της τυροσίνης IA-2 και του μεταφορέα 8 του ψευδαργύρου. Η παρουσία κλινικών χαρακτηριστικών με 3 (ή περισσότερα) αρνητικά αντισώματα μπορεί να είναι ενδεικτική του μονογονιδιακού διαβήτη MODY και ακολουθείται από γενετικό έλεγχο. Στις περισσότερες περιπτώσεις θα πρέπει να διενεργείται έλεγχος μοριακής γενετικής προτού γίνει έναρξη συγκεκριμένων θεραπειών. Η θεραπεία, καθώς και η παρακολούθηση για μικροαγγειακές και μακροαγγειακές επιπλοκές, καθορίζεται από τη συγκεκριμένη παραλλαγή που προσδιορίζεται. (Broome DT, Pantalone KM et al. 2021)

2) Διαβήτης οφειλόμενος σε μεταλλαγμένες ινσουλίνες

Γενετικές ανωμαλίες που οδηγούν στην αδυναμία μετατροπής της προϊνσουλίνης σε ινσουλίνη έχουν εντοπιστεί σε λίγες οικογένειες και τέτοια χαρακτηριστικά κληρονομούνται με αυτοσωμική επικρατή γενετική μετάδοση. Η προκύπτουσα δυσανεξία στη γλυκόζη είναι ήπια. Ομοίως, η παραγωγή μεταλλαγμένων μορίων ινσουλίνης με προκύπτουσα εξασθενημένη δέσμευση υποδοχέα έχει επίσης ταυτοποιηθεί σε λίγες οικογένειες και σχετίζεται με αυτοσωματική κληρονομικότητα και μόνο ήπια διαταραχή ή ακόμη και με φυσιολογικό μεταβολισμό της γλυκόζης (American Diabetes Association, Diabetes Care 2013).

3) Διαβήτης οφειλόμενος σε μεταλλαγμένους ινσουλινικούς υποδοχείς

Υπάρχουν ασυνήθιστες αιτίες διαβήτη που προκύπτουν από γενετικά καθορισμένες ανωμαλίες της δράσης της ινσουλίνης. Οι μεταβολικές ανωμαλίες που σχετίζονται με μεταλλάξεις του υποδοχέα ινσουλίνης μπορεί να κυμαίνονται από υπερινσουλιναιμία και μέτρια υπεργλυκαιμία έως σοβαρό διαβήτη με σημαντική ινσουλινοαντίσταση συνοδευόμενη από μελανίζουσα ακάνθωση. Στο παρελθόν, αυτό το σύνδρομο

ονομαζόταν αντίσταση στην ινσουλίνη τύπου A. Ο λεπρεχωνισμός και το σύνδρομο Rabson-Mendenhall είναι δύο παιδιατρικά σύνδρομα που χαρακτηρίζονται από μεταλλάξεις στο γονίδιο του υποδοχέα της ινσουλίνης με επακόλουθες αλλαγές στη λειτουργία των υποδοχέων ινσουλίνης και ακραία αντίσταση στην ινσουλίνη. Το πρώτο παρουσιάζει τυπικά χαρακτηριστικά του προσώπου και είναι συνήθως θανατηφόρο στη βρεφική ηλικία, ενώ το δεύτερο σχετίζεται με ανωμαλίες δοντιών και ονύχων και υπερπλασία της επίφυσης.

Αλλαγές στη δομή και τη λειτουργία του υποδοχέα ινσουλίνης δεν μπορούν να αποδειχθούν σε ασθενείς με λιποατροφικό διαβήτη ανθεκτικό στην ινσουλίνη. Ως εκ τούτου, θεωρείται ότι οι βλάβες πρέπει να βρίσκονται στις οδούς μεταγωγής σήματος μετά τον υποδοχέα (American Diabetes Association, Diabetes Care 2013).

4) Σακχαρώδης διαβήτης που σχετίζεται με μεταλλάξεις μιτοχονδριακού DNA

Σημειακές μεταλλάξεις στο μιτοχονδριακό DNA έχουν βρεθεί ότι σχετίζονται με την εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη και κώφωσης. Η πιο κοινή μετάλλαξη εμφανίζεται στη θέση 3.243 στο γονίδιο λευκίνης tRNA, που οδηγεί σε αλλαγή από Α-σε-Γ. Σε ορισμένους ασθενείς η ανεπάρκεια των β-κυττάρων μπορεί να εξελίσσεται ταχύτατα με αποτέλεσμα οι ασθενείς να χρειάζονται ινσουλίνη σχεδόν αμέσως μετά τη διάγνωση. Φαινοτυπικά οι ασθενείς αυτοί συνήθως δεν είναι υπέρβαροι και μοιάζουν με τους ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 χωρίς αυτοανοσία (American Diabetes Association, Diabetes Care 2013).

5) Σακχαρώδης διαβήτης οφειλόμενος σε άλλα αίτια

Παθήσεις του εξωκρινούς παγκρέατος. Οποιαδήποτε διαδικασία που επηρεάζει διάχυτα το πάγκρεας μπορεί να προκαλέσει διαβήτη. Οι επίκτητες διαδικασίες περιλαμβάνουν παγκρεατίτιδα, τραύμα, λοίμωξη, παγκρεατεκτομή και παγκρεατικό καρκίνωμα. Με εξαίρεση αυτή που προκαλείται από καρκίνο, η βλάβη στο πάγκρεας πρέπει να είναι εκτεταμένη για να εμφανιστεί διαβήτης. Αδενοκαρκινώματα που αφορούν μόνο ένα μικρό τμήμα του παγκρέατος έχουν συσχετιστεί με διαβήτη. Αυτό συνεπάγεται έναν μηχανισμό διαφορετικό από την απλή μείωση της μάζας των β-κυττάρων. Εάν είναι αρκετά εκτεταμένες, η κυστική ίνωση και η αιμοχρωμάτωση βλάπτουν επίσης τα β-κύτταρα του παγκρέατος και την έκκριση ινσουλίνης.

Ενδοκρινοπάθειες. Αρκετές ορμόνες (π.χ. αυξητική ορμόνη, κορτιζόλη, γλυκαγόνη, επινεφρίνη) ανταγωνίζονται τη δράση της ινσουλίνης. Οι υπερβολικές ποσότητες αυτών των ορμονών (π.χ. ακρομεγαλία, σύνδρομο Cushing, γλυκαγόνωμα, φαιοχρωμοκύττωμα, αντίστοιχα) μπορούν να προκαλέσουν διαβήτη. Αυτό συμβαίνει γενικά σε άτομα με προϋπάρχοντα ελαττώματα στην έκκριση ινσουλίνης και η υπεργλυκαιμία τυπικά υποχωρεί όταν διορθωθεί η περίσσεια αυτών των ορμονών.

Τα σωματοστατινώματα και η προκαλούμενη από αλδοστερίνωμα υποκαλιαιμία μπορούν να προκαλέσουν διαβήτη, τουλάχιστον εν μέρει, αναστέλλοντας την έκκριση ινσουλίνης. Η υπεργλυκαιμία γενικά υποχωρεί μετά την επιτυχή αφαίρεση του όγκου (American Diabetes Association, Diabetes Care 2013).

6) Διαβήτης που προκαλείται από φάρμακα ή χημικές ουσίες

Πολλά φάρμακα μπορούν να επηρεάσουν την έκκριση ινσουλίνης. Αυτά τα φάρμακα μπορεί να μην προκαλούν διαβήτη από μόνα τους, αλλά μπορεί να προκαλέσουν διαβήτη σε άτομα με αντίσταση στην ινσουλίνη. Σε τέτοιες περιπτώσεις, η ταξινόμηση είναι ασαφής επειδή η αλληλουχία ή η σχετική σημασία της δυσλειτουργίας των β-κυττάρων και της αντίστασης στην ινσουλίνη είναι άγνωστη. Ορισμένες τοξίνες όπως το Vacor (ποντικοφάρμακο) και η ενδοφλέβια πενταμιδίνη μπορούν να καταστρέψουν μόνιμα τα β-κύτταρα του παγκρέατος. Τέτοιες φαρμακευτικές αντιδράσεις ευτυχώς είναι σπάνιες. Υπάρχουν επίσης πολλά φάρμακα και ορμόνες που μπορούν να επηρεάσουν τη δράση της ινσουλίνης. Παραδείγματα αποτελούν το νικοτινικό οξύ και οι υψηλές δόσεις γλυκοκορτικοειδών (ακόμη και όταν χορηγούνται ενδοαρθρικά). Ασθενείς που λαμβάνουν α-ιντερφερόνη έχει αναφερθεί ότι αναπτύσσουν διαβήτη που σχετίζεται με αντισώματα κυττάρων νησίδων και, σε ορισμένες περιπτώσεις, σοβαρή ανεπάρκεια ινσουλίνης (American Diabetes Association, Diabetes Care 2013).

ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ

Ο σακχαρώδης διαβήτης κύησης (ΣΔΚ) είναι μία από τις πιο κοινές ιατρικές επιπλοκές της εγκυμοσύνης και αυξάνεται σε συχνότητα παγκοσμίως. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης υπάρχει μια προοδευτική αύξηση στην αντίσταση στην ινσουλίνη κυρίως λόγω αυξημένων πλακουντιακών ορμονών συμπεριλαμβανομένης της αυξητικής ορμόνης, της ορμόνης απελευθέρωσης κορτικοτροφίνης, του ανθρώπινου πλακουντιακού γαλακτογόνου, της προλακτίνης, των οιστρογόνων και της προγεστερόνης. Η αύξηση του σωματικού λίπους της μητέρας ιδιαίτερα στην αρχή της εγκυμοσύνης προάγει επίσης την αντίσταση στην ινσουλίνη, συμβάλλοντας στη διευκόλυνση της λιπώδους μέχρι και την όψιμη εγκυμοσύνη. Η προκύπτουσα αύξηση στα επίπεδα μητρικών ελεύθερων λιπαρών οξέων (FFA) επιδεινώνει την αντίσταση της μητέρας στην ινσουλίνη αναστέλλοντας την πρόσληψη γλυκόζης και διεγείροντας την ηπατική γλυκονογένεση. Μέχρι το τέλος της εγκυμοσύνης, μελέτες έχουν αναφέρει μειώσεις στην ευαισθησία της μητέρας στην ινσουλίνη μεταξύ 40% και 80% σε γυναίκες με φυσιολογικό ή αυξημένο δείκτη μάζας σώματος. Η αυξημένη μητρική αντίσταση στην ινσουλίνη έχει ως αποτέλεσμα υψηλότερα επίπεδα μητρικής μεταγευματικής γλυκόζης και ελεύθερων λιπαρών οξέων με αποτέλεσμα αυξημένη διάχυση στον πλακούντα, οδηγώντας σε μεγαλύτερη διαθεσιμότητα γλυκόζης για την ανάπτυξη του εμβρύου. Ο σακχαρώδης διαβήτης κύησης σχετίζεται με μαιευτικές, με νεογνικές, καθώς και με επιπλοκές που αφορούν τη μητέρα (Sweeting A, Wong J. et al. 2022). Πιο συγκεκριμένα, η υπεργλυκαιμία της μητέρας οδηγεί σε εμβρυϊκή υπεργλυκαιμία μέσω της διευκολυνόμενης διάχυσης της γλυκόζης από τον μεταφορέα γλυκόζης 1 (GLUT1) (Illsley NP. 2000). Η εμβρυϊκή υπεργλυκαιμία οδηγεί σε εμβρυϊκή υπερινσουλιναιμία, προάγοντας τον εμβρυϊκό αναβολισμό, την εμβρυϊκή παχυσαρκία και την επιτάχυνση της ανάπτυξης, οδηγώντας σε μεγάλο για την ηλικία κύησης έμβryo και μακροσωμία. Η υπερλιπιδαιμία της μητέρας συμβάλλει επίσης στην υπερβολική ανάπτυξη του εμβρύου. Η μακροσωμία αυξάνει την πιθανότητα τοκετού με καισαρική τομή, όπως επίσης και την πιθανότητα τραυματισμού κατά τον τοκετό και περιγεννητικών επιπλοκών, όπως δυστοκία του ώμου, παράλυση

βραχιονίου τύπου Erb και περιγεννητική ασφυξία. Ο αυξημένος κίνδυνος περιγεννητικής ασφυξίας σχετίζεται με εμβρυϊκό θάνατο στη μήτρα, πολυκυτταραιμία και υπερχολερυθριναιμία. Η εμβρυϊκή υπερινσουλιναίμια μπορεί επίσης να αυξήσει τον κίνδυνο μεταβολικών ανωμαλιών, συμπεριλαμβανομένης της νεογνικής υπογλυκαιμίας, της υπερχολερυθριναιμίας και του συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας μετά τον τοκετό (Sweeting A, Wong J. et al. 2022).

Ο διαβήτης κύησης συχνά συνοδεύεται από υπέρταση και προεκλαμψία (Metzger BE, Coustan DR. 1998/ Hiden U, Lassance L. et al. 2012/Dunne FP, Avalos G. et al. 2012). Οι γυναίκες που ανέπτυξαν σακχαρώδη διαβήτη κύησης διατρέχουν υψηλό κίνδυνο να ξανά αναπτύξουν διαβήτη σε επόμενες κυήσεις (Kim C, Berger DK. et al. 2007) καθώς και αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 στο μέλλον (Vounzoulaki E, Khunti K. et al. 2020). Γυναίκες που ανέπτυξαν διαβήτη κύησης, ανεξαρτήτως αν κατόπιν παρουσίασαν και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε σχέση με γυναίκες που δεν παρουσίασαν διαβήτη κύησης (Retnakaran R. 2009). Αυξημένος είναι ακόμη ο κίνδυνος για την εμφάνιση υπέρτασης, οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου καθώς και εγκεφαλικού επεισοδίου (Sweeting A, Wong J. et al. 2022).

ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΗ

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1

Η παρατεταμένη υπεργλυκαιμία οδηγεί σε αυξημένη ωσμωτική διούρηση με συνακόλουθη απώλεια γλυκόζης, ελεύθερου ύδατος και ηλεκτρολυτών με τα ούρα. Η υπερωσμωτική αυτή κατάσταση οδηγεί σε πολυδιψία και θόλωση όρασης η οποία οφείλεται στην έκθεση του φακού σε υπερωσμωτικά υγρά. Σύνηθες κλινικό σημείο του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 1 είναι η απώλεια βάρους η οποία είναι αποτέλεσμα διαφορετικών μηχανισμών, αρχικώς της ελάττωσης του γλυκογόνου, του ύδατος και των τριγλυκεριδίων και κατόπιν της απώλειας μυϊκής μάζας στα πλαίσια κινητοποίησης των αμινοξέων για τη δημιουργία γλυκόζης και κετονικών σωμάτων.

Η παρατεταμένη υπεργλυκαιμία, ιδίως στην υποξεία φάση του σακχαρώδους διαβήτη συνοδεύεται ενίοτε από νευροτοξικότητα και εμφάνιση παραισθησιών οι οποίες και αντανακλούν μια προσωρινή δυσλειτουργία των περιφερικών αισθητικών νεύρων η οποία εξαλείφεται με την αποκατάσταση φυσιολογικών γλυκαιμικών επιπέδων. Όταν η απόλυτη έλλειψη ινσουλίνης εμφανίζεται οξέως τα παραπάνω συμπτώματα αναπτύσσονται ταχύτατα. Η εμφάνιση κετοξέωσης επιδεινώνει την αφυδάτωση και την υπερωσμωτικότητα καθώς προκαλεί ανορεξία, ναυτία και έμετο, παρεμποδίζοντας την πρόσληψη υγρών από το στόμα. Δύναται να αποτελεί την αρχική εμφάνιση του διαβήτη τύπου 1 ή μπορεί να είναι εμφανιστεί στα πλαίσια λοίμωξης, τραύματος, εμφράγματος του μυοκαρδίου, φλεγμονών σε ασθενείς με γνωστό ιστορικό νόσησης από διαβήτη τύπου 1. Ακολουθεί συνήθως την εμφάνιση πολουρίας και πολυδιψίας και συνοδεύεται από έντονη κόπωση, ναυτία και εμετό. Αν δεν αντιμετωπιστεί εγκαίρως οδηγεί στην εμφάνιση stupor και κατόπιν σε διαβητικό κώμα. Κατά την κλινική εξέταση η ένδειξη αφυδάτωσης σε ληθαργικό ασθενή με απόπνοια κετόνης και ταχείες, βαθιές αναπνοές συνηγορεί ισχυρά υπέρ της διάγνωσης. Τα ζωτικά σημεία

υποδεικνύουν υπόταση, ταχυκαρδία και υποθερμία. Κοιλιακός πόνος ακόμη και ευαισθησία μπορούν να εμφανιστούν χωρίς την εμφάνιση κοιλιακής νόσου και δύνανται να αποτελέσουν διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα ιδίως κατά την πρώτη προσέγγιση του ασθενούς.

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

Οι ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 μπορούν να εμφανίσουν ύπουλη έναρξη της υπεργλυκαιμίας και να είναι αρχικά ασυμπτωματικοί, χωρίς βέβαια να αποκλείονται και οι περιπτώσεις ασθενών που εμφανίζονται με την τυπική συμπτωματολογία της πολυουρίας και πολιδιψίας. Στην πρώτη κατηγορία εμπίπτουν συνήθως παχύσαρκοι ασθενείς στους οποίους ο διαβήτης συνήθως αποκαλύπτεται με τυχαίες εργαστηριακές εξετάσεις ρουτίνας. Ένας ασθενής με διαβήτη τύπου 2 μπορεί να εμφανιστεί με κλινική εικόνα νευροπαθητικών ή καρδιαγγειακών επιπλοκών που οφείλονται στην παρατεταμένη λανθάνουσα υπεργλυκαίμια για αρκετό χρονικό διάστημα προ της διάγνωσης. Η εμφάνιση κνησμού, επίμονων δερματικών λοιμώξεων καθώς και οι λοιμώξεις ουροποιητικογεννητικού συστήματος (κολπίτιδα, βαλανοποσθίτιδα) είναι επίσης συχνές. Φαινοτυπικά πολλοί ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 είναι παχύσαρκοι ή υπέρβαροι ή παρουσιάζουν κεντρική κατανομή λίπους με αυξημένη περίμετρο μέσης (περίμετρος μέσης > 102 cm στους άνδρες και > 88 cm στις γυναίκες σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη). Η εμφάνιση μελανίζουσας ακάνθωσης δεν είναι ασυνήθης με το δέρμα τις μασχάλες, στη βουβωνική χώρα και στον αυχένα να παρουσιάζει μελάγχρωση και υπερκεράτωση. Στους παχύσαρκους ασθενείς συνήθως είναι και η εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης όπως και δυσλιπιδαιμίας. Οι ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 μπορούν να οδηγηθούν σε υπεργλυκαιμικό, υπερωσμωτικό κώμα. Αυτή αποτελεί την δεύτερη πιο συχνή μορφή υπεργλυκαιμικού κώματος και χαρακτηρίζεται από σημαντική υπεργλυκαιμία χωρίς την εμφάνιση κέτωσης με υπερωσμωτικότητα και αφυδάτωση. Πλήττονται συνήθως ασθενείς στη μέση ή τρίτη ηλικία. Συχνά διαπιστώνεται κάποιος προδιαθεσικός παράγοντας όπως λοίμωξη, έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο. Η μερική ανεπάρκεια ινσουλίνης δύναται να πυροδοτήσει την έναρξη του συνδρόμου ελαττώνοντας τη χρήση γλυκόζης από τους μύες, το λίπος και το ήπαρ, επάγοντας την υπεργλυκοναιμία και την ηπατική παραγωγή γλυκόζης. Η υπεργλυκαιμία οδηγεί σε γλυκοζουρία, απώλεια ύδατος και σημαντική αφυδάτωση αν ο ασθενής δεν είναι σε θέση να διατηρήσει επαρκή πρόσληψη υγρών. Τη συστολή του όγκου του πλάσματος ακολουθεί νεφρική ανεπάρκεια και συνακόλουθος περιορισμός της νεφρικής απώλειας γλυκόζης με ακόμη υψηλότερες συγκεντρώσεις της στο αίμα. Η σοβαρή υπερωσμωτικότητα οδηγεί σε διανοητική σύγχυση και ακολούθως σε διαβητικό κώμα. Η έναρξη της νόσου μπορεί να είναι ύπουλη και συμπτώματα να ελλοχεύουν για μεγάλο χρονικό διάστημα. Η έλλειψη των χαρακτηριστικών ευρημάτων της κετοξέωσης μπορεί να καθυστερήσει τη διάγνωση και την έγκαιρη αντιμετώπιση. Η ελαττωμένη πρόσληψη υγρών αποτελεί τυπικό χαρακτηριστικό του ιστορικού. Η κλινική εξέταση επιβεβαιώνει την παρουσία έντονης αφυδάτωσης σε έναν ασθενή που βρίσκεται σε λήθαργο ή κώμα χωρίς αναπνοή kussmaul. Κετοξέωση μπορεί να εμφανισθεί και σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 παρουσία σοβαρού stress όπως σε καταστάσεις σήψης ή τραύματος.

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ/ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ/ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ

Γλυκόζη πλάσματος ορού

Σύμφωνα με τα διαγνωστικά κριτήρια που έχουν προταθεί από την Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία, συγκεντρώσεις γλυκόζης στο πλάσμα μεγαλύτερες από 126 mg/dl σε παραπάνω από μία μετρήσεις και μετά από νηστεία τουλάχιστον 8 ωρών αποτελούν διαγνωστικό κριτήριο για την παρουσία σακχαρώδους διαβήτη.

Δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη (Oral glucose tolerance test- OGTT)

Σε περιπτώσεις υψηλής υποψίας σακχαρώδους διαβήτη, με επίπεδα γλυκόζης νηστείας μικρότερα από 126 mg/dl πραγματοποιείται η δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη. Προκειμένου να εξασφαλιστεί η μέγιστη αποτελεσματικότητα της μεθόδου συστήνεται η κατανάλωση 150-200 gr υδατανθράκων την ημέρα για 3 ημέρες πριν την πραγματοποίηση του ελέγχου. Συστήνεται νηστεία περίπου 8 ωρών την ημέρα του ελέγχου και χορηγείται στον ασθενή διάλυμα γλυκόζης 75 gr. Αιμοληψίες πραγματοποιούνται πριν και 120 λεπτά μετά την πρόσληψη της γλυκόζης. Η OGTT δοκιμασία θεωρείται φυσιολογική με τιμή γλυκόζης νηστείας μικρότερη του 100 mg/dl και τιμή γλυκόζης μετά από δύο ώρες μικρότερη του 140 mg/dl. Όπως έχει προαναφερθεί, τιμές γλυκόζης νηστείας μεγαλύτερες του 126 mg/dl ή τιμές γλυκόζης μεγαλύτερες του 200 mg/dl στα 120 λεπτά θέτουν τη διάγνωση του σακχαρώδους διαβήτη (Bogdanet D, O'Shea P et al. 2020)

Οι γλυκαιμικοί βιοδείκτες είναι στοιχεία που υποδεικνύουν τον κίνδυνο εμφάνισης μακροχρόνιων επιπλοκών του σακχαρώδους διαβήτη. Χρησιμοποιούνται για να προσδιοριστεί εάν η μέση τιμή γλυκόζης ενός ασθενούς έχει διατηρηθεί στο εύρος στόχου για καθορισμένο χρονικό διάστημα, ανάλογα με τον βιοδείκτη που χρησιμοποιείται. Υπάρχουν αυτή τη στιγμή τέσσερις κλινικοί βιοδείκτες: A1C, γλυκιωμένες πρωτεΐνες: φρουκτοζαμίνη (FA) και λευκωματίνη (GA) καθώς και η 1, 5-ανυδρογλουσιτόλη (Wright LA, Hirsch IB. 2017)

HbA1C

Η αιμοσφαιρίνη είναι η πρωτεΐνη μεταφοράς οξυγόνου που υπάρχει στα ερυθροκύτταρα. Η φυσιολογική αιμοσφαιρίνη ενηλίκων (HbA) περιλαμβάνει ένα τμήμα αίμης και δύο αλυσίδες σφαιρίνης, τις α και β αλυσίδες (α2β2), που αποτελούν περίπου το 97% της αιμοσφαιρίνης ενηλίκων (Lenters-Westra E, Schindhelm RK et al. 2013/Radin MS. 2014).

Εντός της HbA περίπου το 6% είναι γλυκιωμένο, από το οποίο το μεγαλύτερο ποσοστό είναι η HbA1c (5%), με δευτερεύοντα συστατικά HbA1a και HbA1b (1%). Η HbA1c προκύπτει από την ομοιοπολική σύνδεση της γλυκόζης στη N-τερματική βαλίνη της β-αλυσίδας της αιμοσφαιρίνης σε μια μη ενζυματική διαδικασία γνωστή ως γλυκοζυλίωση ή πιο ορθώς γλυκίωση (Little RR, Sacks DB. 2009).

Η HbA1c εξαρτάται από την αλληλεπίδραση μεταξύ της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο αίμα και της διάρκειας ζωής των ερυθροκυττάρων. Καθώς η μέση διάρκεια ζωής των ερυθροκυττάρων είναι περίπου 120 ημέρες, η HbA1c χρησιμεύει ως δείκτης της συγκέντρωσης γλυκόζης κατά τις προηγούμενες 8-12 εβδομάδες. Ως αποτέλεσμα της συνεχούς εναλλαγής των ερυθροκυττάρων, υπολογίζεται ότι μόνο το 50% της τιμής της HbA1c αντιπροσωπεύει έκθεση στη γλυκόζη τις προηγούμενες 30 ημέρες, ενώ το 40% αντιπροσωπεύει έκθεση τις προηγούμενες 31-90 ημέρες και το 10% τις προηγούμενες 91-120 ημέρες (Lenters-Westra E, Schindhelm RK et al. 2013).

Υπάρχουν πολλές αιτίες ψευδώς χαμηλών ή υψηλών μετρήσεων HbA1c. Διακρίνονται σε παράγοντες που μεταβάλλουν τη διάρκεια ζωής των ερυθροκυττάρων, σε αλλαγές στη γλυκίωση και στην αιμοσφαιρίνη και σε εργαστηριακά artifacts που σχετίζονται με τον προσδιορισμό της. Συνθήκες που μειώνουν τη διάρκεια ζωής των ερυθροκυττάρων ή αυξάνουν το turnover τους έτσι ώστε να υπάρχει μικρότερη έκθεση στη γλυκόζη, μειώνουν την HbA1c. Οι συνήθεις αιτίες περιλαμβάνουν απώλεια αίματος, αιμολυτική αναιμία και υπερσπληνισμό (Radin MS. 2014). Η HbA1c μπορεί να μην είναι αξιόπιστος δείκτης γλυκαιμικού ελέγχου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης καθώς υπάρχει μείωση της διάρκειας ζωής των ερυθροκυττάρων από 120 σε 90 ημέρες και αυξημένη παραγωγή ερυθροποιητίνης. Οι τιμές της HbA1c συνήθως μειώνονται κατά τις πρώτες 12-16 εβδομάδες κύησης, με πλατό στις 20-24 εβδομάδες και αύξηση ξανά στο τρίτο τρίμηνο. Η νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου σχετίζεται επίσης με ψευδώς χαμηλά επίπεδα HbA1c λόγω χρόνιας αναιμίας και μειωμένης επιβίωσης των ερυθροκυττάρων. Ο διαβήτης που σχετίζεται με την κυστική ίνωση σχετίζεται με αυξημένο turnover ερυθροκυττάρων και ομοίως προκαλεί χαμηλή HbA1c (Hardin DS, Grilley K, et al. 1999). Αντίθετα, καταστάσεις που παρατείνουν τη διάρκεια ζωής των ερυθροκυττάρων ή μειώνουν το turnover τους έχουν ως αποτέλεσμα υψηλότερη HbA1c. Οι συνήθεις παθήσεις περιλαμβάνουν αναιμίες ανεπάρκειας σιδήρου, βιταμίνης B12 και φυλλικού οξέος και ασπληνία (Radin MS. 2014). Οι παράγοντες διέγερσης της ερυθροποιητίνης και οι εγχύσεις σιδήρου σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να οδηγήσουν σε πτώση της HbA1c, πιθανόν λόγω σχηματισμού νέων ερυθροκυττάρων με μειωμένη έκθεση στη γλυκόζη και ως εκ τούτου στη γλυκίωση (Ng JM, Cooke M et al. 2010). Οι αιμοσφαιρινοπάθειες είναι γενετικά ελλείμματα αιμοσφαιρίνης που οδηγούν σε ανώμαλη δομή των αλυσίδων σφαιρίνης, η οποία με τη σειρά της έχει ως αποτέλεσμα ποικίλες επιδράσεις στην HbA1c ανάλογα με τη μέθοδο μέτρησης και ανάλυσης. Αυτό ισχύει και για τις παραλλαγές της αιμοσφαιρίνης. Η βιταμίνη E σε δόσεις των 600–1200 mg ημερησίως μπορεί να μειώσει τη γλυκίωση των πρωτεϊνών, με αποτέλεσμα τη μείωση της HbA1c. Οι μεταγγίσεις αίματος μπορούν να αυξήσουν τον ρυθμό γλυκίωσης στα ερυθρά αιμοσφαίρια που αποθηκεύονται σε υψηλές συγκεντρώσεις γλυκόζης για έως και 42 ημέρες. Ωστόσο, όταν οι ασθενείς μεταγγίζονται με ερυθρά αιμοσφαίρια από μη διαβητικό ασθενή, η αυξημένη ανακύκλωση των ερυθροκυττάρων και η επίδραση της αραιώσης μπορεί να μειώσει ψευδώς την HbA1c.

Πολυάριθμα artifacts που σχετίζονται με την ανάλυση μπορούν να επηρεάσουν την HbA1c. Η υπερτριγλυκεριδαιμία (>19,7 mmol/L), η υπερχολερυθριναιμία (>342 μmol/L) και η ανίχνευση καρβαμυλο-αιμοσφαιρίνης σε ασθενείς με ουραιμία μπορεί όλα να αυξήσουν ψευδώς την HbA1c (Radin MS. 2014).

Τέλος, έχουν σημειωθεί εθνολογικές διαφορές. Οι μη Καυκάσιοι πληθυσμοί έχουν υψηλότερες τιμές HbA1c από τους Καυκάσιους πληθυσμούς, ακόμη και μετά από προσαρμογή των δεδομένων για μεταβλητές όπως η κοινωνικοοικονομική κατάσταση, η παχυσαρκία και άλλοι υγιεινοδιαιτητικοί παράγοντες (Wang M et Hng TM. 2021).

Η ADA έχει εγκρίνει τη χρήση της HbA1C ως μέθοδο διάγνωσης του σακχαρώδους διαβήτη. Στην περίπτωση αυτή έχει επιλεγεί η τιμή του 6.5% ως το όριο, δεδομένου ότι μεγαλύτερες τιμές σχετίζονται θετικά με αύξηση του κινδύνου ανάπτυξης αμφιβληστροειδοπάθειας. Στα πλεονεκτήματα της συγκαταλέγονται η μη ανάγκη νηστείας για τον προσδιορισμό της, η μικρότερη ενδοατομική διακύμανση που παρουσιάζει σε σχέση με την τιμή γλυκόζης νηστείας και τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης και το γεγονός ότι παρέχει μια εκτίμηση των επιπέδων γλυκόζης κατά τη διάρκεια των προηγούμενων 2-3 μηνών (American Diabetes Association).

Γλυκιωμένες πρωτεΐνες

Εκτός από την αιμοσφαιρίνη, και άλλες πρωτεΐνες μπορούν να γλυκιωθούν. Οι γλυκιωμένες πρωτεΐνες είναι πρωτεΐνες ορού που έχουν αλλάξει οριστικά τη σύστασή τους όταν εκτίθενται μακροπρόθεσμα σε γλυκόζη και μετατρέπονται σε μη αναστρέψιμες κεταμίνες. Οι γλυκιωμένες πρωτεΐνες έχουν συσχετιστεί με μικρο- και μακροαγγειακές επιπλοκές και τη θνησιμότητα σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη. Αρκετές προοπτικές μελέτες έχουν δείξει τη χρησιμότητά τους για ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο να αναπτύξουν μικρο- και μακροαγγειακές επιπλοκές.

Η φρουκτοζαμίνη και η γλυκιωμένη αλβουμίνη είναι εξωκυτταρικές πρωτεΐνες που παρέχουν έναν δείκτη μέσης γλυκόζης σε μια περίοδο 2-3 εβδομάδων, τον μέσο χρόνο ημιζωής τους, επομένως προτείνονται ως ενδιάμεσοι δείκτες ελέγχου της γλυκόζης. Ο ρυθμός γλυκίωσης τους δεν επηρεάζεται από τη διάρκεια ζωής των ερυθρών αιμοσφαιρίων και ως εκ τούτου χρησιμοποιείται σε καταστάσεις στις οποίες η A1C μπορεί να μην είναι αξιόπιστος δείκτης, όπως σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, στους οποίους αρκετές μελέτες έχουν δείξει υπεροχή σε σύγκριση με την HbA1c, και στους οποίους τόσο η αυξημένη φρουκτοζαμίνη όσο και η αυξημένη γλυκιωμένη αλβουμίνη είναι παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβάντα. Άλλα σενάρια χρησιμότητας περιλαμβάνουν την αξιολόγηση της προηγούμενης ανταπόκρισης σε αλλαγές θεραπείας ή στην εγκυμοσύνη που επιπλέκεται με διαβήτη (Wright LA, Hirsch IB. 2017).

1,5- Ανδρογλουσιτόλη (1,5 AG)

Η 1,5-AG είναι ένας μονοσακχαρίτης και πιο συγκεκριμένα η 1-δεοξυ μορφή της γλυκόζης. Όταν τα επίπεδα της γλυκόζης ξεπερνούν το νεφρικό κατώφλι απέκκρισης της, αποτρέπεται η επαναρρόφιση της 1,5-AG, οδηγώντας στην απέκκρισή της και μειώνοντας κατά αυτόν τον τρόπο τα επίπεδα της στον ορό. Η 1,5-AG αντικατοπτρίζει τη μέση τιμή της γλυκόζης κατά τις προηγούμενες 48 ώρες έως 2 εβδομάδες για αυτό και η συγκέντρωσή του είναι χρήσιμη κυρίως στην ανίχνευση της μεταγευματικής γλυκόζης (PPG), όπου χαμηλότερα επίπεδα προκύπτουν από peaks γλυκόζης πάνω από το νεφρικό κατώφλι και είναι ιδιαίτερα χρήσιμο σε ασθενείς με A1C <8% (Buse, Freeman et al. 2003). Παράλληλα η 1,5 AG βρέθηκε να αποτελεί έναν χρήσιμο δείκτη στην περίπτωση διαβητικών γυναικών που εγκυμονούν, συνδεδεμένη με την μέση γλυκαιμία, τη γλυκαιμική διακύμανση και την γλυκαιμική έκθεση γυναικών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, στις οποίες ο γλυκαιμικός έλεγχος εκτιμήθηκε από τα συστήματα συνεχούς καταγραφής γλυκόζης (Nowak, Skupien et al. 2013). Ο περιορισμός στη χρήση του συγκεκριμένου βιοδείκτη προέρχεται κυρίως από τη νεφρική λειτουργία και από παράγοντες που επηρεάζουν την νεφρική ουδό αποβολής της γλυκόζης (Balis, Tong et al. 2014). Η 1,5-AG δεν έχει μελετηθεί επαρκώς σε

σοβαρές καταστάσεις υπεργλυκαιμίας και σε έντονη γλυκοζουρία ($A1C >10\%$) (Pal, Farmer et al. 2010). Σε αυτές τις καταστάσεις επί του παρόντος δεν υπάρχουν οδηγίες για το κατά πόσο αυτός ο βιοδείκτης πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στην κλινική πράξη.

Αυτοέλεγχος των επιπέδων γλυκόζης

Ο αυτοέλεγχος των επιπέδων γλυκόζης αποτελεί σημαντικό κομμάτι της διαχείρισης του σακχαρώδους διαβήτη με πολλά οφέλη. Προωθεί την προσωπική ευθύνη και παρέχει ευκαιρίες για καλύτερο έλεγχο. Επιτρέπει την ανίχνευση των ακραίων επιπέδων γλυκόζης στο αίμα, συμβάλλοντας έτσι στη μείωση των διακυμάνσεων της. Βοηθά επίσης τον ασθενή και τον ιατρό να λαμβάνουν τεκμηριωμένες αποφάσεις και μπορεί να βοηθήσει στη μείωση των μικροαγγειακών και μακροαγγειακών επιπλοκών (Knapp S, Manroa P et al. 2016). Σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 και διαβήτη τύπου 2 που λαμβάνουν θεραπεία με ινσουλίνη, ο ρόλος της αυτο-παρακολούθησης της γλυκόζης είναι σαφής. Η American Diabetes Association (ADA) συνιστά στους ασθενείς που λαμβάνουν πολλαπλές ενέσεις ινσουλίνης καθημερινά ή με αντλία ινσουλίνης να μετρούν τη γλυκόζη στο αίμα τους τουλάχιστον πριν από τα γεύματα και τα σνακ, περιστασιακά μετά τα γεύματα, πριν τον ύπνο, πριν από την άσκηση, όταν υποψιάζονται ότι το επίπεδο γλυκόζης στο αίμα τους είναι χαμηλό και πριν από κρίσιμες δραστηριότητες όπως η οδήγηση. Οι ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 που λαμβάνουν από του στόματος υπογλυκαιμικούς παράγοντες όπως οι σουλφονυλουρίες και οι μεγλιτινίδες διατρέχουν κίνδυνο υπογλυκαιμίας. Αν και μια ανασκόπηση της βιβλιογραφίας δεν μπόρεσε να βρει μελέτες που να υποστηρίζουν συστάσεις για συγκεκριμένη συχνότητα μετρήσεων για ασθενείς που λαμβάνουν αυτά τα φάρμακα, είναι λογικό ότι η πιθανότητα υπογλυκαιμίας υποδηλώνει σαφή ανάγκη για τακτική αυτο-παρακολούθηση. Ο έλεγχος της γλυκόζης του αίματος μία ή δύο φορές την ημέρα, συνήθως κατά τη νηστεία, 2 ώρες μετά το μεγαλύτερο γεύμα ή πριν τον ύπνο, παρέχει χρήσιμα σημεία δεδομένων για τον ασθενή και τον ιατρό (Knapp S, Manroa P et al. 2016).

Συστήματα συνεχούς καταγραφής της γλυκόζης- Continuous Glucose Monitoring CGM

Τα συστήματα συνεχούς καταγραφής γλυκόζης λειτουργούν με την εισαγωγή ενός υποδόριου αισθητήρα (προσομοιάζει περισσότερο με καθετήρα της αντλίας ινσουλίνης), ο οποίος μετρά συγκεντρώσεις γλυκόζης στο διάμεσο υγρό για 3, 5 ή 7 ημέρες αντίστοιχα. Οι μετρήσεις μεταφέρονται σε μία ξεχωριστή συσκευή που μοιάζει με βομβητή με οθόνη. Πολλά συστήματα CGM είναι επί του παρόντος διαθέσιμα και μπορούν να ταξινομηθούν σε τρεις διαφορετικές κατηγορίες, σε αυτά που κάνουν αναδρομική καταγραφή, σε πραγματικό χρόνο (real-time CGM) ή παρακολούθηση με flash-monitoring συστήματα (Wright LA, Hirsch IB. 2017).

Διαταραχές λιποπρωτεϊνών στο σακχαρώδη διαβήτη

Ο σακχαρώδης διαβήτης οδηγεί συχνά σε υπερλιπιδαιμία που αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης αθηροσκληρωτικής αγγειακής νόσου. Οι πιο συνηθισμένοι φαινότυποι περιλαμβάνουν αυξημένα επίπεδα τριγλυκεριδίων στο πλάσμα. Ενώ ο ρόλος των

τριγλυκεριδίων στην αθηροσκληρωτική αγγειακή νόσο δεν ήταν αρχικά ευρέως αποδεκτός, τα τριγλυκερίδια αναγνωρίζονται πλέον ως παράγοντες μείζονος σημασίας (Rapp JH, Harris HW et al. 1989/ Reiner Ž. 2017/Duran EK, Aday AW et al. 2020). Μεταβολικές διαταραχές που αυξάνουν την παραγωγή τριγλυκεριδίων μπορεί να οδηγήσουν σε ηπατική στεάτωση και σε αυξημένη συγκέντρωση λιποπρωτεϊνών πολύ χαμηλής πυκνότητας στο πλάσμα (VLDL). Αυτές οι λιποπρωτεΐνες μετατρέπονται με λιπόλυση σε λιποπρωτεΐνες ενδιάμεσης πυκνότητας (IDL) και στη συνέχεια σε λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας (LDL). Και αυτές οι δύο κατηγορίες λιποπρωτεϊνών είναι επίσης αθηρογόνες. Τα αυξημένα τριγλυκερίδια μπορούν να αλλάξουν τη διάμετρο και την περιεκτικότητα των LDL σωματιδίων, μια επίδραση που σχετίζεται με αυξημένη αθηρογένεση (Kane JP, Pullinger CR et al. 2021). Μέτρα που στοχεύουν στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας και της υπεργλυκαιμίας όπως η άσκηση, η δίαιτα και η υπογλυκαιμική αγωγή, αποτελούν τη θεραπεία εκλογής για τη διαβητική δυσλιπιδαιμία για αυτό και σε κάποιους ασθενείς που κατάφεραν να επανέλθουν στο φυσιολογικό τους βάρος, όλα τα χαρακτηριστικά των λιποπρωτεϊνικών διαταραχών εξαλείφθηκαν.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΗ

ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ

Η άποψη ότι ο δυτικός τρόπος ζωής σε συνδυασμό με την καθιστική ζωή αποτελούν τις κυριότερες αιτίες εμφάνισης του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 είναι πλέον εδραιωμένη (Chatterjee S, Khunti K et al. 2017). Αυτοί οι δύο παράγοντες θεωρούνται επίσης υπεύθυνοι για την τρέχουσα παγκόσμια επιδημία της παχυσαρκίας, η οποία συνδέεται στενά με την αύξηση του ποσοστού ΣΔ2 (Ng M, Fleming T et al. 2014). Σε πιο προσεκτική ανάλυση, ο υψηλός δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) φαίνεται να συμβάλλει λιγότερο σε αυξημένο κίνδυνο ΣΔ2 σε σχέση με την παρουσία αυξημένης σπλαχνικής παχυσαρκίας (Neeland IJ, Turer AT. et al. 2012) ή/και έκτοπου λίπους (ηπατικό λίπος) (Ballestri S, Zona S et al. 2016)/Valenti L, Bugianesi E. et al 2016/ Sattar N, Gill JM. Et al. 2014). Άτομα που αναπτύσσουν ΣΔ2 παρά το γεγονός ότι είναι απλώς υπέρβαροι ή φυσιολογικού βάρους, όπως στην Ασία, παρουσιάζουν σπλαχνική παχυσαρκία, έκτοπη εναπόθεση λίπους και μειωμένη μυϊκή μάζα, με αποτέλεσμα φυσιολογικό ή σχεδόν φυσιολογικό ΔΜΣ (Kolb H, Martin S. 2017). Όταν εξετάζεται το ευρύ φάσμα των ειδών διατροφής που καταναλώνονται σε διάφορες περιοχές του κόσμου, δεν προκαλεί έκπληξη το γεγονός ότι οι προοπτικές επιδημιολογικές μελέτες ποικίλλουν ως προς τη συσχέτιση των ομάδων τροφίμων με την εμφάνιση ΣΔ2. Γενικά, τα φυτικά τρόφιμα συνδέονται με χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη σε σχέση με το κρέας, τα τρόφιμα χαμηλής ενεργειακής πυκνότητας θεωρούνται πιο προστατευτικά από τα τρόφιμα υψηλής πυκνότητας ενέργειας, η κατανάλωση ψαριών και η συσχέτιση της με τον κίνδυνο

διαβήτη ποικίλλουν και τα γαλακτοκομικά προϊόντα που έχουν υποστεί ζύμωση μπορεί να είναι πιο ωφέλιμα από τα μη ζυμωμένα. Επιπλέον, τα επεξεργασμένα δημητριακά ή τα ζαχαρούχα ποτά φαίνεται σταθερά να προάγουν τον κίνδυνο παχυσαρκίας και διαβήτη. Η καθημερινή κατανάλωση μιας χούφτας ξηρών καρπών μπορεί να προσφέρει κάποια προστασία από το ΣΔ2, παρά το γεγονός ότι οι ξηροί καρποί αντιπροσωπεύουν τροφή υψηλής ενεργειακής πυκνότητας. Δυστυχώς, οι επιδημιολογικές μελέτες δεν μπορούν να αποκλείσουν τον αντίκτυπο παραγόντων σύγχυσης όπως αυτοί της σωματικής δραστηριότητας, που είναι δύσκολο να εκτιμηθεί σε ερωτήματα ή συνεντεύξεις.

Η πιο πρόσφατη σύσταση της κυβέρνησης των ΗΠΑ δεν εστιάζει πλέον στον καθορισμό ορίων για την ποσότητα υδατανθράκων, λιπών και πρωτεϊνών στα τρόφιμα, αλλά προτείνει τύπους ή μοτίβα τροφίμων όπως ένα υγιεινό πρότυπο διατροφής αμερικανικού τύπου, μια μεσογειακή διατροφή ή μια χορτοφαγική διατροφή (Kolb H, Martin S. 2017). Προκειμένου να ελεγχθούν οι σχέσεις αιτίου-αποτελέσματος, η επίδραση μιας δεδομένης δίαιτας στον μεταβολικό έλεγχο έχει μελετηθεί εκτενώς σε ελεγχόμενες δοκιμές με την υπόθεση ότι οι βραχυπρόθεσμες επιδράσεις μπορεί να υποδεικνύουν μακροπρόθεσμα αποτελέσματα. Στα αποτελέσματα που δημοσιεύθηκαν, οι περισσότερες από τις δίαιτες που αξιολογήθηκαν αναφέρθηκε ότι βελτιώνουν τον μεταβολικό έλεγχο και το λιπιδαιμικό προφίλ, ανεξάρτητα από το αν ήταν υψηλές ή χαμηλές σε υδατάνθρακες, λίπη ή πρωτεΐνες (Atallah R, Filion KB et al. 2014/ Tay J, Luscombe-Marsh ND. Et al. 2014/ Yancy Jr WS, Mayer SB. Et al. 2015/ Hill AM, Harris Jackson KA. Et al 2015, Tobias DK, Chen M et al. 2015).

Σε άλλες δοκιμές, δόθηκε υποθερμιδική δίαιτα σε όλες τις ομάδες μελέτης (Tobias DK, Chen M et al. 2015). Κατά συνέπεια, η μείωση του βάρους (και συνακόλουθα λιγότερη σπλαχνική παχυσαρκία) πιθανώς οδήγησε σε βελτιωμένο μεταβολικό έλεγχο, σε μεγάλο βαθμό ανεξάρτητα από τη δίαιτα που δοκιμάστηκε. Ως εκ τούτου, το αποτέλεσμα πολλών διατροφικών δοκιμών μπορεί να οδηγήσει σε παραπλανητικά συμπεράσματα σχετικά με την καταλληλότητα μιας δίαιτας για την πρόληψη του διαβήτη μακροπρόθεσμα. Δυστυχώς, μακροχρόνιες δοκιμές επιλεγμένων ομάδων τροφίμων για την πρόληψη του διαβήτη σε άτομα που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο είναι δύσκολο να πραγματοποιηθούν λόγω κακής συμμόρφωσης. Στην τυχαioποιημένη κλινική δοκιμή PREDIMED (7447 συμμετέχοντες υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου) μια μεσογειακή διατροφή συμπληρωμένη είτε με 1 λίτρο παρθένου ελαιόλαδου την εβδομάδα είτε με 30 g ξηρούς καρπούς την ημέρα συγκρίθηκε με μια συμβατική δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά. Μετά από 4 χρόνια, και οι δύο ομάδες μεσογειακής διατροφής παρουσίαζαν μικρότερα ποσοστά μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε σχέση με τους ασθενείς που ακολουθούσαν την δίαιτα μειωμένων λιπαρών. Σε αυτή τη δοκιμή, ο περιορισμός των θερμίδων δεν επιδιώχθηκε και κατά μέσο όρο σημειώθηκε μέση μείωση του σωματικού βάρους μικρότερη από ένα κιλό, παρά τη σημαντική μείωση του κινδύνου διαβήτη σε διάστημα 4 ετών. Αυτό υποδηλώνει ότι υπάρχουν συστατικά στη Μεσογειακή διατροφή που μπορούν να μειώσουν τον κίνδυνο διαβήτη χωρίς την ανάγκη μείωσης βάρους (Salas-Salvado J, Bullo M et al. 2011). Έχουν γίνει πολλές δοκιμές βελτίωσης του τρόπου ζωής για την πρόληψη του ΣΔ2 σε άτομα με αυξημένο κίνδυνο, αλλά αυτές δεν προσφέρουν συμβουλές για μια «προστατευτική από τον διαβήτη» δίαιτα, επειδή οι διατροφικές οδηγίες πάντα συνδυάζονταν με μια στρατηγική μείωσης του σωματικού βάρους (Howells L, Musaddaq B et al. 2016/Gong QH, Kang JF et al. 2015).

ΦΥΣΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ

Επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι η υψηλή έναντι της χαμηλής συνολικής φυσικής δραστηριότητας σχετίζεται με μείωση του σχετικού κινδύνου εμφάνισης διαβήτη κατά περίπου 30%. Όλοι οι τύποι σωματικής δραστηριότητας καθώς και η επαγγελματική σωματική δραστηριότητα βρέθηκαν να σχετίζονται αντιστρόφως ανάλογα με τον κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη (Aune D, Norat T. et al. 2015/ Smith AD, Crippa A. 2016).

Η ευεργετική επίδραση της άσκησης στην ευαισθησία στην ινσουλίνη και στον γλυκαιμικό έλεγχο (με συνεχή μέτρηση της γλυκόζης) έχει επίσης αποδειχθεί σε ελεγχόμενες δοκιμές σε μη διαβητικά άτομα (DiPietro L, Gribok A. et al. 2013/Parker L, Shaw CS. Et al. 2016). Η αντικατάσταση 30 λεπτών καθιστικού χρόνου με μέτρια έως έντονη σωματική δραστηριότητα συσχετίστηκε με διαφορά 15% στην ευαισθησία στην ινσουλίνη, όπως αυτή προσδιορίζεται με τον δείκτη HOMA (homeostatic model assessment) [Yates T, Henson J. et al. 2015]. Υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του χρόνου καθιστικής ζωής (αυτοαναφερόμενος ή αντικειμενικά μετρούμενος) με την παχυσαρκία ή τον διαβήτη, ανεξάρτητα με το βαθμό της σωματικής δραστηριότητας (Gong QH, Kang JF. 2015). Η αυξημένη διάρκεια της καθιστικής συμπεριφοράς μπορεί να διπλασιάσει τον κίνδυνο διαβήτη (Hamilton MT, Hamilton DG et al. 2014). Σε μια μελέτη, κάθε ώρα παρακολούθησης τηλεόρασης αύξανε τον κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη σε διάστημα 3,2 ετών κατά 3,4% (Rockette-Wagner B, Edelstein S et al. 2015). Οι συστάσεις για περιορισμό του καθιστικού χρόνου προς όφελος της όρθιας στάσης και της κίνησης βασίζονται σε βραχυπρόθεσμες δοκιμές που αναφέρουν ευεργετικά μεταβολικά αποτελέσματα από την κίνηση (χωρίς σκόπιμη σωματική άσκηση) σε σύγκριση με την καθιστή (Levine JA. 2015).

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΣΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Σουλφονουλουρίες

Οι σουλφονουλουρίες είναι εκκριματαγωγοί ινσουλίνης που ρυθμίζουν το ενδοκυτταρικό δυναμικό των β-κυττάρων των νησιδίων του παγκρέατος με στόχο να διεγείρουν την απελευθέρωση ινσουλίνης με τη μεσολάβηση του ασβεστίου. Οι σουλφονουλουρίες απορροφούνται καλά όταν χορηγούνται από το στόμα, δεσμεύονται σε μεγάλο βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και πολλές έχουν ενεργούς μεταβολίτες. Με τις θεραπευτικές δόσεις που χρησιμοποιούνται, η έναρξη της δράσης είναι συνήθως εντός 30 λεπτών με μέγιστη ινσουλινοτροπική απόκριση εντός 2-3 ωρών. Η διάρκεια της δράσης τους είναι συχνά μεγαλύτερη από τον χρόνο ημιζωής τους (Klein-Schwartz W, Stassinis GL. et al. 2016).

Ενώ οι σουλφονουλουρίες είναι παράγωγα σουλφοναμιδίων, δεν έχουν εγγενή αντιβακτηριακή δράση. Οι σουλφονουλουρίες έχουν μικρή επίδραση στον διαβήτη τύπου 1, στον οποίο υπάρχει ανεπάρκεια στα βήτα κύτταρα του παγκρέατος που παράγουν ινσουλίνη.

Οι σουλφονουλουρίες χωρίζονται σε παράγοντες πρώτης και δεύτερης γενιάς, με βάση τη σχετική τους ισχύ, αλλά μοιράζονται παρόμοια δομή. Οι σουλφονουλουρίες πρώτης

γενιάς περιλαμβάνουν την χλωροπροπαμίδη, την τολαζαμίδη και την τολβουταμίδη. Αυτοί οι παράγοντες χρησιμοποιούνται πλέον σπάνια αν και εξακολουθούν να είναι διαθέσιμοι στις Ηνωμένες Πολιτείες. Οι σουλφονυλουρίες δεύτερης γενιάς περιλαμβάνουν την γλικλαζίδη, τη γλιμεπιρίδη, τη γλιπιζίδη και τη γλυμπουρίδη (γνωστά ως γλιβενκλαμίδη εκτός των Ηνωμένων Πολιτειών) που είναι δραστικές σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις και έχουν λιγότερες δοσοεξαρτώμενες παρενέργειες σε σχέση με τις σουλφονυλουρίες πρώτης γενιάς, όπως πονοκέφαλος, ναυτία, ανορεξία, κόπωση και παραισθησία. Οι σουλφονυλουρίες (ιδιαίτερα οι παράγοντες πρώτης γενιάς) μπορούν επίσης να προκαλέσουν δυσανεξία στο αλκοόλ (flushing) μέσω της αναστολής της αφυδρογονάσης της αλκοόλης.

Όπως προαναφέρθηκε οι σουλφονυλουρίες είναι β-stressors με αποτέλεσμα αύξηση του κινδύνου υπογλυκαιμίας καθώς και σε αύξηση του σωματικού βάρους. Ανάμεσα στις παρενέργειες που είναι συνυφασμένες με τη δράση τους συγκαταλέγονται ιδιοσυγκρασιακές αντιδράσεις (δερματικά εξανθήματα και αιματολογική τοξικότητα) οι οποίες είναι εξαιρετικά σπάνιες (Staiger H, Schaeffeler E et. al. 2016) καθώς και το σύνδρομο της απρόσφορης έκκρισης της αντιδιουρητικής ορμόνης (SIADH) και η συνοδός υπονατρίαμια για το οποίο έχει ενοχοποιηθεί η χλωροπροπαμίδη (Earley LE. 1971).

Μετορμίνη

Η μετορμίνη για πολλά χρόνια ήταν η θεραπεία πρώτης γραμμής για τη θεραπεία ασθενών με διαβήτη τύπου 2, λόγω των ισχυρών επιδράσεών της στη μείωση της γλυκόζης, του ευνοϊκού προφίλ ασφάλειας και του σχετικά χαμηλού κόστους της. Ενώ η μετορμίνη έχει αποδειχθεί ότι έχει πλειοτροπικές επιδράσεις στο μεταβολισμό της γλυκόζης, υπάρχει γενική συναίνεση ότι η κύρια δράση της και ο τρόπος που επιτυγχάνει τη μείωση της γλυκόζης σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 προκαλείται κυρίως μέσω της αναστολής της ηπατικής γλυκονεογένεσης. Ωστόσο, παρά τις δεκαετίες έρευνας, ο μηχανισμός με τον οποίο η μετορμίνη αναστέλλει αυτή τη διαδικασία εξακολουθεί να συζητείται έντονα. Ένας βασικός λόγος για αυτές τις αποκλίνουσες απόψεις είναι πιθανό να οφείλεται στις διαφορές στη δοσολογία της μετορμίνης στις διάφορες μελέτες. Οι ευρέως μελετημένοι μηχανισμοί δράσης, όπως η αναστολή του συμπλόκου I που οδηγεί στην ενεργοποίηση της AMPK (adenosine monophosphate-activated protein kinase), έχουν παρατηρηθεί μόνο στο πλαίσιο υπερφαρμακολογικών (>1 mM) συγκεντρώσεων μετορμίνης, οι οποίες δεν χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη. Έτσι, αυτοί οι μηχανισμοί έχουν αμφισβητηθεί τα τελευταία χρόνια και έχουν προταθεί νέοι μηχανισμοί. Με βάση την παρατήρηση ότι η μετορμίνη μεταβάλλει την κυτταρική οξειδοαναγωγική ισορροπία, ένας μηχανισμός δράσης που εξαρτάται από την οξειδοαναγωγή έχει περιγραφεί από πολλές ομάδες. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι κλινικά σχετικές (50-100 μM) συγκεντρώσεις μετορμίνης αναστέλλουν την ηπατική γλυκονεογένεση με τρόπο επιλεκτικό ως προς το υπόστρωμα, τόσο in vitro όσο και in vivo, υποστηρίζοντας έναν εξαρτώμενο από την οξειδοαναγωγή μηχανισμό δράσης της μετορμίνης (LaMoia TE, Shulman GI. et al. 2021). Εκτός από την αναστολή της ηπατικής γλυκονεογένεσης, η

μετφορμίνη έχει επίσης αποδειχθεί ότι δρα στους σκελετικούς μύες αυξάνοντας την διεγερόμενη από την ινσουλίνη πρόσληψη γλυκόζης (Johnson AB, Webster JM. et al. 1993) ενώ οι συγκεντρώσεις της στο λεπτό έντερο φαίνεται να σχετίζονται τόσο με τις γαστρεντερικές διαταραχές που προκαλεί όσο και με την μείωση της όρεξης των ασθενών και την επακόλουθη απώλεια βάρους μέσω της αύξησης των επιπέδων του GDF-15 (Growth/differentiation factor 15) ο οποίος έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την πρόσληψη τροφής και το σωματικό βάρος μέσω ενός υποδοχέα του εγκεφαλικού στελέχους (Coll AP, Chen M. et al. 2020). Επιπρόσθετοι μηχανισμοί που αφορούν τη δράση της μετφορμίνης περιλαμβάνουν αυξημένη εντερική έκκριση GLP-1 (Glucagon-like peptide-1), την καθυστερημένη γαστρική κένωση και τις μεταβολές στον μεταβολισμό της γλυκόζης στα εντεροκύτταρα (Gontier E, Fourme E. et al. 2008). Η από του στόματος χορήγηση μετφορμίνης οδηγεί σε βιοδιαθεσιμότητα της τάξης του 50-60% και επακόλουθη εντερική απορρόφηση, είσοδο στην πυλαία φλέβα και συσσώρευση στο ήπαρ. Ο χρόνος ημιζώης της είναι 1,5 με 3 ώρες και δεν μεταβολίζεται ούτε προσδένεται σε πρωτεΐνες του πλάσματος, αλλά αποβάλλεται αναλλοίωτη από τους νεφρούς (LaMoia TE, Shulman GI. et al. 2021). Ως αποτέλεσμα η χρήση της σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο πρέπει να γίνεται με σύνεση, να αναπροσαρμόζεται η δόση της σε τιμές GFR μικρότερες από 45 ml/min/1,73 m³ και να διακόπτεται σε τιμές μικρότερες του 30 ml/min/1,73 m³ καθότι ελλοχεύει ο κίνδυνος εμφάνισης γαλακτικής οξέωσης. Πιο συγκεκριμένα, οι πιο συνηθισμένοι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη γαλακτικής οξέωσης σχετιζόμενης με χορήγηση μετφορμίνης περιλαμβάνουν όπως προαναφέρθηκε την νεφρική ανεπάρκεια, την χρόνια πνευμονική βλάβη με υποξία, την προϋπάρχουσα καρδιακή νόσο και τη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, που συνήθως θεωρούνται αντενδείξεις για έναρξη θεραπείας. Η αυξημένη ηλικία μπορεί να συσχετιστεί με μειωμένη νεφρική λειτουργία και αυξημένες συννοσηρότητες. Τυπικά συμπτώματα όπως διέγερση, σύγχυση, σπασμοί, διεσταλμένες κόρες, λήθαργος, απουσία αντανάκλαστικών του κερατοειδούς, κώμα και τελικά θάνατος είναι κοινά σε ασθενείς με σοβαρή γαλακτική οξέωση. Η δύσπνοια, ο λήθαργος, η υπόταση, η υποθερμία, η σύγχυση και η αιμοδυναμική αστάθεια είναι αιτίες ανάπτυξης γαλακτικής οξέωσης (Rahman F, Tuba S. 2022). Η μέγιστη δόση της μετφορμίνης είναι 2550 mg παρόλο που μικρό όφελος έχει παρατηρηθεί σε δόσεις μεγαλύτερες των 2 gr. Είναι σημαντικό να γίνεται έναρξη της θεραπείας σε μικρές δόσεις μαζί με τα γεύματα προκειμένου να αποφευχθούν οι ανεπιθύμητες παρενέργειες του γαστρεντερικού συστήματος. Συνήθως γίνεται έναρξη της θεραπείας με μικρές δόσεις, 500 mg μία ή δύο φορές ημερησίως με τα γεύματα ή 850 mg μια φορά ημερησίως. Μετά από 5-7 ημέρες και εφόσον είναι καλά ανεκτή από το γαστρεντερικό σύστημα η δόση αυξάνεται σε 500 mg ή 850 mg δις ημερησίως κατά προτίμηση πριν το πρωινό και πριν το βραδινό. Οι συνηθέστερες γαστρεντερικές διαταραχές είναι δοσοεξαρτώμενες και περιλαμβάνουν ανορεξία, ναυτία, διάρροια, έμετο και κοιλιακή δυσφορία και αφορούν περίπου το 30% των ασθενών (Metformin–StatPearls–NCBI Bookshelf [2021 May 21]). Πολύ σπάνια εμφανίζονται ενοχλήσεις στο στήθος, κεφαλαλγία εφίδρωση, υπογλυκαιμία, αδυναμία και ρινίτιδα (Metformin–StatPearls–NCBI Bookshelf [2021 May 21]). Η μακροχρόνια θεραπεία με μετφορμίνη μπορεί να οδηγήσει σε βιοχημική έλλειψη βιταμίνης B12, η οποία θα πρέπει να παρακολουθείται τακτικά σε ασθενείς με αναιμία ή περιφερική νευροπάθεια (Salvatore T, Pafundi PC et al. 2019).

Θειαζολιδινεδιόνες

Αυτή η κατηγορία φαρμάκων αποτελείται από του στόματος χορηγούμενους υπογλυκαιμικούς παράγοντες που χρησιμοποιούνται μόνοι ή σε συνδυασμό με άλλους υπογλυκαιμικούς παράγοντες (από του στόματος ή σε ορισμένες περιπτώσεις ενέσιμοι) για τη θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Δύο φάρμακα από τη συγκεκριμένη κατηγορία είναι διαθέσιμα για κλινική χρήση: η πιογλιταζόνη και η ροσιγλιταζόνη, τα οποία μετά την εισαγωγή τους στα τέλη της δεκαετίας του 1990 έχουν χρησιμοποιηθεί τόσο ως φάρμακα πρώτης και δεύτερης εκλογής για την αντιμετώπιση του σακχαρώδους διαβήτη με συγκρίσιμα αποτελέσματα και ενίοτε καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο από τη μετφορμίνη και τις σουλφονυλουρίες (Davidson MA, Mattison DR. et al. 2017). Τα συγκεκριμένα φάρμακα συνδέονται σε έναν πυρηνικό υποδοχέα που ονομάζεται peroxisome proliferators-activated receptor gamma (PPAR-γ), βρίσκεται σε επιθηλιακούς ιστούς και κατά αυτόν τον τρόπο καθορίζουν την έκφραση συγκεκριμένων γονιδίων τα οποία εμπλέκονται στον μεταβολισμό της γλυκόζης και των λιπιδίων και στην ενεργειακή ισορροπία, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που κωδικοποιούν λιποπρωτεϊνικές λιπάσες, την πρωτεΐνη μεταφορέα λιπαρών οξέων, την πρωτεΐνη δεσμεύσεως λιπαρών οξέων λιποκυττάρων, το μηλικό ένζυμο, τη γλυκοκινάση και τον μεταφορέα γλυκόζης GLUT4. Οι γλιταζόνες μειώνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη στον λιπώδη ιστό, τους μύες και το ήπαρ. Είναι πιθανό ότι η επίδραση των γλιταζονών στην αντίσταση στην ινσουλίνη στους μύες και στο ήπαρ να προωθείται μέσω της ενδοκρινικής σηματοδότησης από τα λιποκύτταρα. Οι πιθανοί παράγοντες σηματοδότησης περιλαμβάνουν τα ελεύθερα λιπαρά οξέα (FFA) (γνωστοί μεσολαβητές της αντίστασης στην ινσουλίνη που συνδέονται με την παχυσαρκία) ή ο παράγοντας νέκρωσης όγκων α που προέρχεται από λιποκύτταρα (TNF-α), ο οποίος υπερεκφράζεται στην παχυσαρκία και στην αντίσταση στην ινσουλίνη (Hauner H. 2002). Η διέγερση των PPAR-γ υποδοχέων από τις γλιταζόνες αυξάνει την περιφερική ευαισθησία στην ινσουλίνη στο ήπαρ και στους σκελετικούς μύες και οδηγεί σε αύξηση της αδιπογένεσης που με τη σειρά της μειώνει την ενδογενή παραγωγή γλυκόζης, την μεταγευμάτια γλυκονεογένεση, τα επίπεδα της γλυκόζης ορού, ενώ έχουν αναφερθεί επιδράσεις στη λειτουργία των β-κυττάρων, στα επίπεδα της χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων και στις διαδικασίες φλεγμονής (Inzucchi SE, Bergenstal RM. et al. 2012).

Όσον αφορά τις παρενέργειες από τη λήψη γλιταζονών, η πιο συνηθισμένη αφορά την πρόσληψη βάρους και την κατακράτηση υγρών, η οποία παρατηρείται είτε όταν λαμβάνονται ως μονοθεραπεία, είτε σε συνδυασμό με ενέσιμη ή μη αντιδιαβητική αγωγή. Πιο συγκεκριμένα, η συνήθης πρόσληψη βάρους είναι περίπου 2-6 κιλά (Davidson MA, Mattison DR. et al. 2017). Η εμφάνιση οιδήματος που σχετίζεται με τη λήψη γλιταζονών φαίνεται να αποδίδεται στην αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα, στην αγγειοδιαστολή και στην κατακράτηση υγρών από το νεφρό (Cariou B, Charbonnel B. et al. 2012). Η ενεργοποίηση των PPAR-γ υποδοχέων στους νεφρώνες του νεφρού, προάγει την έκφραση των επιθηλιακών καναλιών νατρίου και οδηγεί σε κατακράτηση νατρίου και ύδατος, αυξάνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας (Guan Y, Hao C. et al. 2005). Ως αποτέλεσμα στις Ηνωμένες Πολιτείες η χρήση τους αντενδείκνυται σε ασθενείς που πάσχουν από μέτρια ή σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ στην Ευρώπη δεν χορηγούνται καθόλου σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.

Η τρογλιταζόνη, το πρώτο φάρμακο αυτής της κατηγορίας αποσύρθηκε από την κλινική πράξη καθώς σχετίστηκε με θανάσιμη ηπατική ανεπάρκεια. Η ροσιγλιταζόνη

και η πιογλιταζόνη φαίνεται να είναι ασφαλείς και ευεργετικές όσον αφορά την ηπατική λειτουργία, μάλλον επειδή δίνονται σε μικρότερες ποσότητες σε σχέση με την τρογλιταζόνη και επειδή ακολουθούν διαφορετικά μονοπάτια μεταβολισμού (Davidson MA, Mattison DR. et al. 2017). Μια ακόμη παρενέργεια που σχετίζεται με τη λήψη γλιταζονών, αποτελεί η αύξηση της συχνότητας των καταγμάτων ιδίως στις γυναίκες και αποδίδεται σε πολλούς διαφορετικούς μηχανισμούς (Davidson MA, Mattison DR. et al. 2017). Τέλος τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών που συνδέουν τη χρήση πιογλιταζόνης με την εμφάνιση καρκίνου ουροδόχου κύστης είναι αντικρουόμενα και δεν έχει επιβεβαιωθεί κάποιος μηχανισμός που μπορεί να τα συνδέει (Davidson MA, Mattison DR. et al. 2017).

Ινκρετινομιμητικά

Οι ινκρετίνες είναι ορμόνες που εκκρίνονται από τα εντεροενδοκρινικά (K/L κύτταρα) κύτταρα μετά από πρόσληψη θρεπτικών συστατικών και διεγείρουν την έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος με τρόπο εξαρτώμενο από τη γλυκόζη. Το glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP) και το glucagon-like peptide-1 (GLP-1) είναι οι μόνες δύο γνωστές ινκρετίνες. Σε ασθένειες όπως η παχυσαρκία και ο σακχαρώδης διαβήτης σημειώνεται δυσλειτουργία της έκκρισης των ινκρετινών και των δράσεων τους (Chia CW, Egan JM. 2020). Σύντομα μετά την απελευθέρωση τους στην κυκλοφορία το GIP (χρόνος ημίσειας ζωής 5-7 min) και το GLP-1 (1-2 min) διασπώνται από ένζυμο DPP-4 (dipeptidyl peptidase 4) σε βιολογικά ανενεργούς μεταβολίτες (Deacon CF, Nauck MA. et al. 2000/ Kieffer TJ, McIntosh CH. et al. 1995).

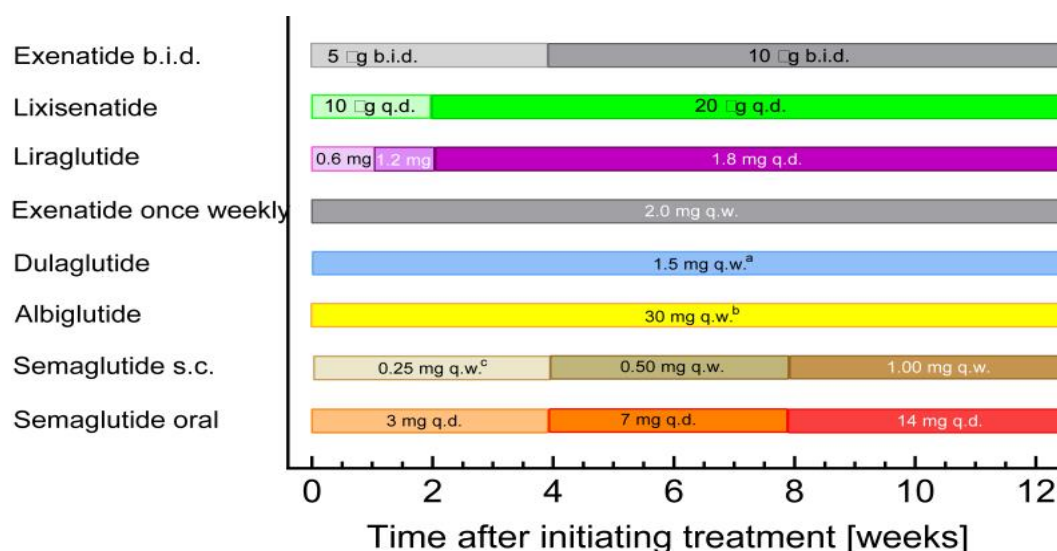
Βιολογικές δράσεις του GLP-1: Μόλις εκκριθεί, το GLP-1 ασκεί τη δράση του μέσω των υποδοχέων του σε πολλαπλούς ιστούς, συμπεριλαμβανομένου του παγκρέατος, των νεφρών, της καρδιάς, των πνευμόνων, του λιπώδους ιστού και των λείων μυών, καθώς και σε συγκεκριμένους πυρήνες στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Η ευρεία κατανομή των υποδοχέων σε διαφορετικούς ιστούς υποδηλώνει ότι το GLP-1 έχει και άλλες βιολογικές δράσεις εκτός από τη ρύθμιση της γλυκόζης. Στο πάγκρεας, ο GLP-1 υποδοχέας (GLP-1R) εκφράζεται στα β, δ και πιθανώς σε ένα υποσύνολο α κυττάρων. Επιπλέον, το GLP-1 αυξάνει τη μεταγραφή του γονιδίου της ινσουλίνης, τη βιοσύνθεση ινσουλίνης και αυξάνει τη μάζα των β-κυττάρων διεγείροντας τον πολλαπλασιασμό των β-κυττάρων και καταστέλλοντας την απόπτωση τους. Σε αντίθεση με το GIP, το GLP-1 είναι ισχυρός αναστολέας της έκκρισης γλυκαγόνης (Chia CW, Egan JM. 2020). Εκτός από την επίδραση του στο πάγκρεας, το GLP-1 έχει αρκετές εξωπαγκρεατικές επιδράσεις. Πιο συγκεκριμένα και σε αντίθεση με το GIP, τόσο μέσω κεντρικών όσο και περιφερειακών δράσεων, το GLP-1 μειώνει την όρεξη οδηγώντας σε μειωμένη πρόσληψη τροφής και συνεπώς σε μειωμένο σωματικό βάρος. Στο κεντρικό νευρικό σύστημα, το GLP-1 προάγει τον κορεσμό μέσω της ενεργοποίησης του GLP-1R στον υποθάλαμο και το εγκεφαλικό στέλεχος, γεγονός που προκαλεί μείωση της πρόσληψης τροφής (Holst JJ. 2007). Περιφερικά, το GLP-1 έχει έντονη επίδραση στην γαστρική κινητικότητα και κένωση, μια επίδραση που είναι γνωστή ως «ειλικό φρένο» (Spiller RC, Trotman IF. et al. 1984). Η δίοδος των θρεπτικών συστατικών στο λεπτό έντερο και συγκεκριμένα στον ειλεό, όπου βρίθεται σε κύτταρα L, αυξάνει την έκκριση του GLP-1 το οποίο με τη σειρά του οδηγεί σε καθυστερημένη γαστρική κένωση και απορρόφηση θρεπτικών ουσιών και συνεπώς σε μειωμένα μεταγευματικά peaks γλυκόζης (Wettergren A, Schjoldager B. et al. 1993).

Αγωνιστές των υποδοχέων του GLP-1 (GLP-1 receptor agonists (GLP-1 RAs))

Επί του παρόντος, οι GLP-1 RAs χορηγούνται υποδορίως δύο φορές την ημέρα (εξενατίδη), μία φορά την ημέρα (λιξιसेνατίδη και λιραγλουτίδη) ή μία φορά την εβδομάδα (ντουλαγλουτίδη, αλμπιγλουτίδη και σεμαγλουτίδη). Ένα ημερήσιο από του στόματος παρασκεύασμα σεμαγλουτίδης, με κλινική αποτελεσματικότητα παρόμοια με αυτή του στο υποδόριου σκευάσματος που χορηγείται μία φορά την εβδομάδα, έχει επίσης εγκριθεί. Όλα τα GLP-1 RAs μοιράζονται κοινούς μηχανισμούς δράσης: αύξηση της επαγόμενης από την υπεργλυκαιμία έκκρισης ινσουλίνης, καταστολή της έκκρισης γλυκαγόνης σε υπερ- ή ευγλυκαιμία, επιβράδυνση της γαστρικής κένωσης αποτρέποντας μεγάλες γλυκαιμικές αυξήσεις μετά το γεύμα και μείωση της πρόσληψης θερμίδων και του σωματικού βάρους. Οι βραχείας δράσης GLP-1 RAs (exenatide, lixisenatide) έχουν μειωμένη αποτελεσματικότητα στη γλυκόζη πλάσματος κατά τη διάρκεια της νύχτας και στις τιμές της γλυκόζης νηστείας, αλλά διατηρούν την επίδρασή τους στη γαστρική κένωση κατά τη μακροχρόνια θεραπεία. Οι GLP-1 RAs μακράς δράσης (λιραγλουτίδη, ντουλαγλουτίδη, αλμπιγλουτίδη και σεμαγλουτίδη) έχουν πιο έντονα αποτελέσματα στη γλυκόζη πλάσματος κατά τη διάρκεια της νύχτας και νηστείας και στην HbA1c, σε συνδυασμό με από του στόματος χορηγούμενα αντιδιαβητικά δισκία όσο και σε συνδυασμό με βασική ινσουλίνη. Οι επιδράσεις στην γαστρική κένωση μειώνονται με την πάροδο του χρόνου (ταχυφυλαξία). Δεδομένης της παρόμοιας, αν όχι ανώτερης, αποτελεσματικότητας για τη μείωση της HbA1c με πρόσθετη μείωση βάρους και χωρίς ενδογενή κίνδυνο υπογλυκαιμικών επεισοδίων, τα GLP-1RAs συνιστώνται ως η προτιμώμενη πρώτη ενέσιμη θεραπεία μείωσης της γλυκόζης για διαβήτη τύπου 2, ακόμη και πριν από τη θεραπεία με ινσουλίνη. Ωστόσο, οι GLP-1-RAs μπορούν να συνδυαστούν με (βασική) ινσουλίνη είτε σε παρασκευάσματα ελεύθερης είτε σε σταθερή δόση. Οι πιο πρόσφατα αναπτυγμένοι παράγοντες, ιδιαίτερα η σεμαγλουτίδη, χαρακτηρίζονται από μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα όσον αφορά τη μείωση της γλυκόζης στο πλάσμα καθώς και του σωματικού βάρους. Από το 2016, αρκετές μελέτες έκβασης καρδιαγγειακών συμβαμάτων υποδεικνύουν ότι οι GLP-1-RAs μπορούν να αποτρέψουν αποτελεσματικά συμβάντα καρδιαγγειακής νόσου όπως οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και τη σχετιζόμενη θνησιμότητα. Ως εκ τούτου, οι κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν ιδιαίτερα θεραπεία με GLP-1-RAs σε ασθενείς με προϋπάρχουσα αθηροσκληρωτική αγγειακή νόσο (για παράδειγμα, προηγούμενα καρδιαγγειακά συμβάντα). Εφόσον η θεραπεία με αναστολέα συμμεταφορέα νατρίου/γλυκόζης-2 (SGLT-2) μειώνει επίσης τα καρδιαγγειακά συμβάντα (με το αποτέλεσμα να οφείλεται κυρίως στη μείωση των επιπλοκών της καρδιακής ανεπάρκειας), ο ατομικός κίνδυνος επιπλοκών ισχαιμίας ή καρδιακής ανεπάρκειας θα πρέπει να καθοδηγεί την επιλογή της θεραπείας. Οι GLP-1RAs δύνανται επίσης να βοηθήσουν στην πρόληψη των νεφρικών επιπλοκών του διαβήτη τύπου 2. Άλλοι ενεργοί ερευνητικοί τομείς στον τομέα των GLP-1 RAs είναι ο διαβήτης τύπου 1, οι νευροεκφυλιστικές ασθένειες και η ψωρίαση. Έτσι, μέσα σε 15 χρόνια από την αρχική τους εισαγωγή, οι GLP-1-RAs έχουν γίνει μια καθιερωμένη κατηγορία παραγόντων μείωσης της γλυκόζης που έχει τη δυνατότητα περαιτέρω ανάπτυξης και αυξανόμενου αντίκτυπου για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2 και πιθανώς άλλων ασθενειών (Nauck MA, Quast DR. et al. 2021).

Ανεπιθύμητες ενέργειες GLP-1 RAs

Η ναυτία, ο έμετος και η διάρροια παρατηρήθηκαν ως συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες, που εμφανίζονται κυρίως μετά την έναρξη της θεραπείας ή μετά την αύξηση της δόσης των GLP-1 Ras. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα μπορεί να καθορίσουν το χρόνο κατά τον οποίο είναι πιο πιθανό να εμφανιστούν αυτά τα συμπτώματα. Στα αρχικά στάδια, μια στρατηγική έναρξης της εξενατίδης με χαμηλότερη δόση συντήρησης, η οποία αυξάνει αργά στην επιθυμητή σταθερή κατάσταση, βρέθηκε ότι μειώνει τα προβλήματα με τις γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Έκτοτε, έχουν αναπτυχθεί συστάσεις για μια τέτοια προσέγγιση τιτλοποίησης (κλιμάκωση δόσης) για την πρόκληση ανοχής προτού οι ασθενείς εκτεθούν σε υψηλότερες δόσεις GLP-1 RA (Davies M, Pieber TR. et al. 2017).



Εικόνα 2. Πηγή: Mol Metab. 2021 Apr; 46: 101102.
Published online 2020 Oct 14. doi: [10.1016/j.molmet.2020.101102](https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101102)

Όταν οι GLP-1 RAs εισήχθησαν ως νέοι παράγοντες για τη θεραπεία του διαβήτη τύπου 2, υπήρχε αβεβαιότητα σχετικά με διάφορες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως η οξεία παγκρεατίτιδα, ο καρκίνος του παγκρέατος και ο καρκίνος του θυρεοειδούς (Butler PC, Elashoff M. et al. 2013/ Nauck MA, Friedrich N. 2013). Μελέτη του 2017 συνέκρινε τον κίνδυνο εμφάνισης αυξημένων επιπέδων λιπάσης/αμυλάσης και εμφάνισης οξείας παγκρεατίτιδας σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο και τους κατηγοριοποίησε στην ομάδα που ελάμβανε λιραγλουτίδη και στην ομάδα που ελάμβανε placebo. Υπήρξαν αριθμητικά λιγότερα συμβάντα οξείας παγκρεατίτιδας μεταξύ των ασθενών που έλαβαν λιραγλουτίδη (ανεξάρτητα από το προηγούμενο ιστορικό παγκρεατίτιδας) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η λιραγλουτίδη συσχετίστηκε με αυξήσεις στη λιπάση και την αμυλάση του ορού, οι οποίες δεν ήταν προγνωστικές επακόλουθη οξείας παγκρεατίτιδας (Steinberg WM, Buse JB. et al. 2017). Παρόμοια μελέτη του 2017 έδειξε πως το προσαρμοσμένο ως προς την έκθεση ποσοστό

επίπτωσης της οξείας παγκρεατίτιδας σε ασθενείς που έλαβαν ντουλαγλουτίδη ήταν παρόμοιο με αυτό του εικονικού φαρμάκου (Nauck MA, Frossard JL. et al. 2017). Ωστόσο, τα κύτταρα C του θυρεοειδούς εκφράζουν υποδοχείς GLP-1 και τα άτομα που διατρέχουν κίνδυνο (σπάνια) μυελοειδούς καρκίνου του θυρεοειδούς (π.χ. με βάση το προσωπικό ή οικογενειακό ιστορικό ή γενετικές εξετάσεις) δεν θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με GLP-1 RAs (Nauck MA, Quast DR. et al. 2021).

Αναστολείς της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης 4 (DPP-4)

Οι αναστολείς DPP-4 είναι φάρμακα χαμηλού μοριακού βάρους, χορηγούμενα από του στόματος, τα οποία αναστέλλουν γρήγορα και ειδικά τη δραστηριότητα της DPP-4. Η DPP-4 είναι ένα πανταχού παρόν ένζυμο που υπάρχει στην κυκλοφορία και εκφράζεται στην επιφάνεια των περισσότερων τύπων κυττάρων, το οποίο όπως προαναφέρθηκε αδρανοποιεί το GLP-1 και το GIP. Με αυτόν τον τρόπο οι αναστολείς DPP-4 αυξάνουν τα επίπεδα των ενεργών GLP-1 και GIP κατά 2 έως 3 φορές μετά από ένα γεύμα (Demuth HU, McIntosh CH. et al. 2005). Όλοι οι εγκεκριμένοι αναστολείς DPP-4 φαίνεται να έχουν παρόμοια γλυκαιμική αποτελεσματικότητα με αποτέλεσμα μέτρια (0,5–0,8%) μείωση της HbA1c (Craddy P, Palin HJ. et al. 2014).

Τέσσερις από του στόματος DPP-4 αναστολείς, η σιταγλιπτίνη, η σαξαγλιπτίνη, η λιναγλιπτίνη και η αλογλιπτίνη είναι διαθέσιμοι στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής για τη θεραπεία ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Ένας επιπλέον DPP-4 αναστολέας, η βιλνταγλιπτίνη είναι διαθέσιμη στην Ευρώπη. Τέλος άλλοι DPP-4 αναστολείς όπως η τρελαγλιπτίνη είναι διαθέσιμοι εκτός Ηνωμένων Πολιτειών ή Ευρωπαϊκής Ένωσης όπως στην Κορέα, την Ινδία, την Ιαπωνία κτλ.

Η σιταγλιπτίνη έχει εγκριθεί σε περισσότερες από 130 χώρες παγκοσμίως ως μονοθεραπεία και σε συνδυασμό με άλλα αντιυπεργλυκαιμικά φάρμακα για την θεραπεία ενηλίκων ασθενών με διαβήτη τύπου 2 (T2D). Η εκτεταμένη κλινική εμπειρία έχει καθιερώσει σταθερά τη γλυκαιμική αποτελεσματικότητα της από του στόματος σιταγλιπτίνης (±άλλα αντιυπεργλυκαιμικά φάρμακα) σε ένα ευρύ φάσμα ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, συμπεριλαμβανομένων παχύσαρκων, ηλικιωμένων και ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια και άτομα με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο. Η σιταγλιπτίνη είναι γενικά καλώς ανεκτή, με τις περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες να είναι ήπιες έως μέτριας έντασης και σχετικά λίγοι ασθενείς να διακόπτουν τη θεραπεία εξαιτίας αυτών των εκδηλώσεων.

Η θεραπεία με σιταγλιπτίνη δεν συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση υπογλυκαιμίας και αύξησης σωματικού βάρους. Η συνήθης δόση της είναι 100 mg μία φορά την ημέρα, αλλά η δόση μειώνεται στα 50 mg σε ασθενείς με GFR= 30-50 ml/min/1.73 m³ και σε 25 mg για GFR μικρότερο του 30 ml/min/m³ (Scott LJ. 2017). Η αλογλιπτίνη μειώνει την HbA1c κατά 0.5-0.6 % όταν προστίθεται στην μετφορμίνη, σε σουλφονυλουρία ή στην πιογλιταζόνη. Η αλογλιπτίνη διατίθεται ως δισκίο των 6,25, 12,5 και 25 mg. Η συνιστώμενη δόση σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ή ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης [CrCl] 60 mL/min) είναι 25 mg χορηγούμενα μία φορά την ημέρα χωρίς να λαμβάνεται υπόψη το γεύμα. Η προσαρμογή της δόσης είναι απαραίτητη σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή νεφρική νόσο τελικού σταδίου. Σε ασθενείς με CrCl 30 mL/min αλλά <60 mL/min, 12,5 mg μία φορά την ημέρα είναι η συνιστώμενη δόση, ενώ σε ασθενείς με CrCl<30 mL/min, συνιστάται δόση 6,25 mg μία φορά την ημέρα. Η αλογλιπτίνη

μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και μπορεί χορηγείται χωρίς να λαμβάνεται υπόψη ο χρόνος της αιμοκάθαρσης (Marino AB, Cole SW. 2015). Η λιναγλιπτίνη μειώνει την HbA1c κατά 0.4-0.6% όταν προστίθεται σε μετφορμίνη, σουλφονυλουρία και πιογλιταζόνη. Η συνήθης δόση της είναι 5 mg από του στόματος καθημερινά και δεν χρειάζεται τροποποίηση με βάση τη νεφρική λειτουργία (McKeage K. 2014). Τέλος η βιλνταγλιπτίνη μειώνει την HbA1c περίπου 0.5-1 % και η συνήθης δόση της είναι 50 mg μια ή δύο φορές την ημέρα (Keating GM. 2010).

Ανεπιθύμητες ενέργειες των DPP-4 αναστολέων

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν κεφαλαλγία, ρινοφαρυγγίτιδα και λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού (Del Prato S, Barnett AH. Et al. 2011/ Amori RE, Lau J. et al. 2007/ Gooßen K, Gräber S. 2012).

Ακόμη, οι αναστολείς DPP-4 δεν πρέπει να ξεκινούν σε ασθενείς με ιστορικό παγκρεατίτιδας. Η εμφάνιση οξείας παγκρεατίτιδας έχει συσχετιστεί με τη χρήση DPP-4 αναστολέων, αλλά τα δεδομένα είναι ανεπαρκή για τον προσδιορισμό μιας αιτιώδους σχέσης (Li L, Shen J. et al. 2014/ Faillie JL, Azoulay L et al. 2014). Η πιθανή διάγνωση της παγκρεατίτιδας θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς με επίμονο, έντονο κοιλιακό άλγος (με ή χωρίς ναυτία) και σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να διακόπτεται η χορήγηση των αναστολέων DPP-4. Εάν επιβεβαιωθεί η διάγνωση, δεν θα πρέπει να επαναχορηγηθεί ένας αναστολέας DPP-4.

Υπάρχουν αναφορές περιστατικών που συσχετίζουν τη σιταγλιπτίνη και τη λιναγλιπτίνη με αυξημένα ηπατικά ένζυμα ή ηπατική τοξικότητα. Αυτές οι αναφορές δείχνουν μια πιθανή συσχέτιση, αλλά ο αριθμός των ασθενών που εμπλέκονται είναι αρκετά περιορισμένος και χρειάζονται μεγαλύτερα σύνολα δεδομένων για την επιβεβαίωση τους (Gross BN, Cross LB. et al. 2010/ Toyoda-Akui M, Yokomori H. et al. 2011/ Kutoh E. 2014). Συγκεντρωμένα δεδομένα από 38 μελέτες όπου χρησιμοποιήθηκε βιλνταγλιπτίνη δεν παρουσίασαν καμία ένδειξη αυξημένου κινδύνου ηπατικής βλάβης (Ligueros-Saylan M, Foley JE. et al. 2010).

Επιπρόσθετα, σε μια πληθυσμιακή μελέτη που χρησιμοποιεί δεδομένα από το United Kingdom Clinical Practice Research Datalink, η χρήση αναστολέων DPP-4 συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο φλεγμονώδους νόσου του εντέρου σε σύγκριση με άλλα φάρμακα για τον διαβήτη (53,4 έναντι 34,5 ανά 100.000 άτομα- έτη, αναλογία κινδύνου [HR] 1,75, 95% CI 1,22-2,49) (Abrahami D, Douros A. et al. 2018). Η διάμεση διάρκεια της παρακολούθησης ήταν 3,6 έτη. Ο κίνδυνος κορυφώθηκε μετά από τρία έως τέσσερα χρόνια χρήσης και μειώθηκε μετά από περισσότερα από τέσσερα χρόνια χρήσης. Αυτά τα ευρήματα απαιτούν επιβεβαίωση και περαιτέρω διερεύνηση πιθανών μηχανισμών.

Οι αναστολείς DPP-4 αντενδείκνυνται σε ασθενείς με ιστορικό σοβαρής αντίδρασης υπερευαισθησίας μετά από προηγούμενη έκθεση. Η σιταγλιπτίνη, η σαξαγλιπτίνη, η λιναγλιπτίνη και η αλογλιπτίνη έχουν συσχετιστεί με αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας και του αγγειοοιδήματος, των δερματικών παθήσεων με φυσαλίδες (π.χ. φυσαλιδώδες πεμφιγοειδές) και του συνδρόμου Stevens-Johnson.

Αναστολείς SGLT-2 (Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors-SGLT-2)

Η γλυκόζη φιλτράρεται ελεύθερα από τα νεφρικά σπειράματα και επαναρροφάται στο έγγυς εσπειραμένο σωληνάριο με τη δράση του συμμεταφορέα γλυκόζης-νατρίου (SGLT). Ο SGLT-2 είναι υπεύθυνος για την επαναρρόφηση περίπου του 90% της γλυκόζης και η αναστολή του προκαλεί γλυκοζουρία μειώνοντας τα επίπεδα της γλυκόζης ορού. Οι αναστολείς SGLT2 μειώνουν τα επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα εμποδίζοντας την επαναρρόφηση της φιλτραρισμένης γλυκόζης, η οποία μειώνεται καθώς πέφτουν τα επίπεδα στο πλάσμα. Έτσι, συνήθως δεν προκαλούν υπογλυκαιμία αν δεν συνδυαστούν με φάρμακα που προκαλούν υπογλυκαιμία. Οι αναστολείς SGLT2 ασκούν μέτρια επίδραση στην αρτηριακή πίεση και στο βάρος (Clar C, Gill JA. et al. 2012). Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενοι SGLT-2 στην Ελλάδα είναι η καναγλιφλοζίνη, η νταπαγλιφλοζίνη και η εμπαγλιφλοζίνη. Η καναγλιφλοζίνη λαμβάνεται από το στόμα πριν από το πρώτο γεύμα της ημέρας (Med Lett Drugs Ther. 2013). Η αρχική δόση είναι 100 mg μία φορά την ημέρα και μπορεί να αυξηθεί στα 300 mg ημερησίως για την επίτευξη γλυκαιμικών στόχων. Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (eGFR 30 έως 59 mL/min/1,73 m²), η δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 100 mg ημερησίως. Η καναγλιφλοζίνη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Η νταπαγλιφλοζίνη (10 mg μία φορά την ημέρα) μπορεί να λαμβάνεται οποιαδήποτε ώρα της ημέρας με ή χωρίς τροφή. Δεν συνιστάται η χρήση της σε ασθενείς με ενεργό καρκίνο της ουροδόχου κύστης. Για ασθενείς με σοβαρά μειωμένη ηπατική λειτουργία, συνιστάται αρχική δόση 5 mg. Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm380829.htm> (Accessed on January 09, 2014)). Η εμπαγλιφλοζίνη λαμβάνεται από το στόμα μία φορά την ημέρα το πρωί με ή χωρίς τροφή. Η αρχική δόση είναι 10 mg ημερησίως και μπορεί να αυξηθεί στα 25 mg μία φορά την ημέρα για την επίτευξη γλυκαιμικών στόχων. Σε ασθενείς που λαμβάνουν εμπαγλιφλοζίνη και έχουν eGFR 30 έως 45 mL/min/1,73 m², η δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 10 mg. Η εμπαγλιφλοζίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/204629s000lbl.pdf (Accessed on September 18, 2015)).

Ο ρόλος των SGLT-2 αναστολέων στη ρύθμιση της καρδιακής ανεπάρκειας έχει αποδειχθεί τόσο σε ασθενείς με διατηρημένο όσο και σε ασθενείς με μειωμένο κλάσμα εξώθησης.

Η μελέτη EMPEROR-Preserved μελέτησε την αποτελεσματικότητα των SGLT-2 αναστολέων σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και διατηρημένο κλάσμα εξώθησης. Κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η συνδυασμένη εμφάνιση καρδιαγγειακού θανάτου ή νοσηλείας για καρδιακή ανεπάρκεια ενώ το ποσοστό μείωσης του GFR ήταν το δευτερογενές καταληκτικό σημείο. Η μελέτη ανέδειξε μείωση κατά 21% του πρωτογενούς καταληκτικού σημείου στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν εμπαγλιφλοζίνη. Επίσης ανέδειξε μείωση της επίπτωσης των νοσηλειών από 11,8% στην ομάδα εικονικού φαρμάκου σε 8,6% σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη. Ανεδείχθη επίσης η νεφροπροστατευτική δράση της εμπαγλιφλοζίνης τονίζοντας ότι οι ασθενείς που την ελάμβαναν παρουσίαζαν βραδύτερο ρυθμό μείωσης του eGFR ετησίως σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν το εικονικό φάρμακο. Τα αποτελέσματα της παραπάνω μελέτης αναδεικνύουν την ευεργετική δράση της

εμπαγλιφλοζίνης στην καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης, ανεξαρτήτως από το αν ο ασθενής πάσχει από σακχαρώδη διαβήτη και αποτελεί την πρώτη τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή που δείχνει όφελος θνητότητας και νοσηρότητας σε αυτή την κατηγορία ασθενών που παλαιότερα αντιμετωπιζόνταν με θεραπείες για έλεγχο συμπτωμάτων (Stefan D. Anker, Javed Butler et al. 2021). Κατά αντιστοιχία η μελέτη DELIVER στην οποία στρατολογήθηκαν ασθενείς με κλάσμα εξώθησης άνω του 40%, διερεύνησε το ρόλο της νταπαγλιφλοζίνης στην επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας και στον καρδιαγγειακό θάνατο. Ανεδείχθη μείωση του κινδύνου νοσηλείας, των επειγουσών ιατρικών επισκέψεων, των επαναλαμβανόμενων νοσηλείων για επιδείνωση καρδιακής ανεπάρκειας όπως και του καρδιαγγειακού κινδύνου στην ομάδα ασθενών που ελάμβανε νταπαγλιφλοζίνη (Scott D. Solomon, John J.V. 2022).

Η μελέτη EMPA-REG OUTCOME ανέδειξε τον καρδιοπροστατευτικό ρόλο της εμπαγλιφλοζίνης επιστρατεύοντας ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο και συγκρίνοντας την επίδραση της σε σύγκριση με το placebo πρωτίστως στην εμφάνιση θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια, εμφάνισης μη θανατηφόρου οξέως εμφράγματος του μυοκαρδίου και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και δευτερευόντως στην πιθανότητα νοσηλείας στα πλαίσια καρδιακής ανεπάρκειας, με την εμπαγλιφλοζίνη να σχετίζεται με 38% μείωσης του κινδύνου θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια και 35 % μείωσης του κινδύνου νοσηλείας από καρδιακή ανεπάρκεια (Bernard Zinman, Christoph Wanner. et al. 2015). Κατά αντιστοιχία η νταπαγλιφλοζίνη σε ασθενείς με κλάσμα εξώθησης μικρότερο του 40% και συμπτώματα τάξης NYHA II,III,IV μείωσε τον κίνδυνο θανάτου από καρδιαγγειακά συμβάματα, τον κίνδυνο επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας με ανάγκη χορήγησης ενδοφλέβιας αγωγής, τον αριθμό των νοσηλείων στα πλαίσια καρδιακής ανεπάρκειας με ταυτόχρονη βελτίωση των συμπτωμάτων και της ποιότητας ζωής των ασθενών (John J.V. McMurray, Scott D. Solomon et al. 2019). Η μελέτη DAPA-CKD που αφορούσε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο με ή χωρίς σακχαρώδη διαβήτη ανέδειξε την νεφροπροστατευτική δράση της νταπαγλιφλοζίνης αλλά και την καρδιοπροστατευτική της δράση με μείωση του κινδύνου νοσηλείας από καρδιακή ανεπάρκεια (Hiddo J.L. Heerspink, Bergur V. Stefánsson et al. 2020).

Ανεπιθύμητες ενέργειες SGLT-2 αναστολέων

Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες των SGLT-2 περιλαμβάνουν αύξηση των λοιμώξεων του ουροποιογεννητικού συστήματος (Clar C, Gill JA. et al. 2012), ενώ έχουν αναφερθεί ακόμη περιπτώσεις ουροσήψης και πυελονεφρίτιδας (FDA) και γάγγραινας Fournier (FDA).

Οι αναστολείς SGLT2 προκαλούν ωσμωτική διούρηση και συστολή του ενδοαγγειακού όγκου. Σε ηλικιωμένους ασθενείς ή σε ασθενείς που λαμβάνουν διουρητικά, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (MEA) ή αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης (ARBs), οι αναστολείς SGLT2 μπορεί να προκαλέσουν συμπτωματική υπόταση (Weir MR, Januszewicz A. et al. 2014). Οι ασθενείς θα πρέπει να ερωτώνται σχετικά με τα ορθοστατικά συμπτώματα και να δίνονται οδηγίες για την παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης, όταν είναι εφικτό, κατά την έναρξη του αναστολέα SGLT2. Τα φάρμακα για την υπέρταση μπορεί να απαιτούν προσαρμογή της δόσης για τη μείωση του κινδύνου υπότασης.

Σε αρκετές μελέτες, η χρήση των SGLT-2 έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση «ευγλυκαιμικής (συνήθως σημαίνει γλυκόζη πλάσματος <250 mg/dL) διαβητικής

κετοξέωσης (Peters AL, Buschur EO. 2015/ Fralick M, Schneeweiss S. et al. 2017). Σε αυτά τα άτομα, η απουσία σημαντικής υπεργλυκαιμίας καθυστερεί την αναγνώριση του προβλήματος τόσο από τους ασθενείς όσο και από τους κλινικούς γιατρούς. Οι κετόνες ορού θα πρέπει να λαμβάνονται σε οποιονδήποτε ασθενή με ναυτία, έμετο ή κακουχία κατά τη λήψη αναστολέων SGLT2 και οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευούνται να διακόψουν τη θεραπεία έως ότου υποχωρήσουν τα συμπτώματα. Τέλος, όσων αφορά τον κίνδυνο ακρωτηριασμών για τον οποίο έχουν ενοχοποιηθεί στο παρελθόν οι SGLT-2 και ιδίως η καναγλιφλοζίνη, δεδομένα από πρόσφατα δημοσιευμένες μελέτες παρατήρησης υποδεικνύουν αντικρουόμενα στοιχεία σχετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης ακρωτηριασμού σε χρήστες αναστολέων SGLT-2 (Pelletier R, Ng K. Et al. 2021).

Ινσουλίνη

Η ινσουλίνη ενδείκνυται τόσο για ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 όσο και για ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 με ινσουλινοπενία καθώς ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί προοδευτική νόσο και η υπεργλυκαιμία τους ενδεχομένως δεν ρυθμίζεται με την χρήση αντιδιαβητικών σκευασμάτων και υγιεινοδιατητικών μέτρων (Diabetes Care 2019;42:S90).

Βασική Ινσουλίνη

Η βασική ινσουλίνη θεωρείται πιο εύχρηστη καθώς μπορεί να προστεθεί με σχετική ευκολία σε άλλα αντιδιαβητικά σκευάσματα. Οι δόσεις έναρξης μπορούν να εκτιμηθούν με βάση το σωματικό βάρος (π.χ. 10 μονάδες την ημέρα ή 0,1–0,2 μονάδες/kg/ημέρα) και να ακολουθήσει εξατομικευμένη τιτλοποίηση σε ημέρες έως εβδομάδες όπως απαιτείται. Η κύρια δράση της βασικής ινσουλίνης στηρίζεται στον περιορισμό της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης, με στόχο τη διατήρηση της ευγλυκαιμίας κατά την βραδινή κατάκλιση και μεταξύ των γευμάτων (Porcellati F, Lucidi P. et al. 2015/ Wang Z, Hedrington MS. et al. 2010). Ο έλεγχος της γλυκόζης νηστείας μπορεί να επιτευχθεί είτε με ανθρώπινη NPH ινσουλίνη ή με τη χρήση αναλόγου ινσουλίνης μακράς δράσης (ινσουλίνη glargine, ινσουλίνη detemir και ινσουλίνη degludec).

Σε κλινικές δοκιμές, τα μακράς δράσης ανάλογα (U-100 glargine ή detemir) έχει αποδειχθεί ότι μειώνουν τον κίνδυνο της συμπτωματικής και νυχτερινής υπογλυκαιμίας σε σύγκριση με την ινσουλίνη NPH (Horvath K, Jeitler K. et al. 2007/ Monami M, Marchionni N. et al. 2008). Βασικά ανάλογα μακράς δράσης (U-300 glargine ή degludec) μπορεί να επιφέρουν χαμηλότερο κίνδυνο υπογλυκαιμίας σε σύγκριση με U-100 glargine όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με αντιδιαβητικά σκευάσματα (Bolli GB, Riddle MC. Et al. 2015).

Γευματική Ινσουλίνη

Τα άτομα με διαβήτη τύπου 2 μπορεί να απαιτούν δόσεις ινσουλίνης πριν από τα γεύματα εκτός από τη βασική ινσουλίνη. Η συνιστώμενη αρχική δόση ινσουλίνης κατά το γεύμα είναι είτε 4 μονάδες είτε 10% της βασικής δόσης σε κάθε γεύμα. Η τιτλοποίηση γίνεται με βάση παρακολούθηση γλυκόζης στο σπίτι ή A1C. Με

σημαντικές προσθήκες στη γευματική ινσουλίνη δόση, ιδιαίτερα με το βραδινό γεύμα, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η μείωση της βασικής δόσης ινσουλίνης (Diabetes Care 2019;42:S90).

Πίνακας 4. Τύποι Ινσουλίνης και οι χρόνοι δράσης τους. Πηγή: MA Sperling, LM Laffel. N. Engl J Med 2022;386:1155-1164

Insulin Duration and Type	Brand Name	Onset <i>min</i>	Peak <i>hr</i>	Duration
Short-acting				
Human regular insulin	Humulin, Novolin, and Insuman	30 to 60	2.0 to 4.0	5.0 to 8.0
Rapid-acting				
Insulin lispro	Humalog	15 to 30	0.5 to 2.5	≤5.0
Insulin aspart	Novolog	15	1.0 to 3.0	3.0 to 5.0
Insulin glulisine	Apidra	12 to 30	1.5	5.0
Faster rapid-acting				
Faster insulin aspart	Fiasp	15 to 20	1.5 to 2.2	5.0 to 7.0
Inhaled human insulin	Afrezza	12	0.5 to 0.9	1.5 to 3.0
Intermediate-acting U100				
NPH	Humulin and Novolin	1 to 2	2.0 to 8.0	14.0 to 24.0
Long-acting U100				
Insulin glargine	Lantus and Basaglar	NA	No peak effect	24.0
Insulin detemir	Levemir	NA	No peak effect	7.5 to >24.0
Insulin degludec	Tresiba	NA	No peak effect	42.0

ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΗ

Διαβητική Αμφιβληστροειδοπάθεια

Η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια είναι η πιο σοβαρή από τις διάφορες οφθαλμικές επιπλοκές του σακχαρώδους διαβήτη και διακρίνεται σε δύο βασικές κατηγορίες: την μη παραγωγική και την παραγωγική. Οι πιο πρώιμες κλινικές ενδείξεις της, περιλαμβάνουν την εμφάνιση μικροανευρυσμάτων, στικτές ενδοαμφιβληστροειδικές αιμορραγίες, εξιδρώματα και οίδημα αμφιβληστροειδούς. Αυτά τα σημεία είναι παρόντα σχεδόν σε όλα τα άτομα που έχουν διαβήτη τύπου 1 για 20 χρόνια και σχεδόν στο 80 % των ατόμων με τύπου 2 αυτής της διάρκειας. Καθώς η νόσος εξελίσσεται, οι ασθενείς με προπαραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια παρουσιάζουν αύξηση στον αριθμό και το μέγεθος των ενδοαμφιβληστροειδών αιμορραγιών. Αυτή η αύξηση μπορεί να συνοδεύεται από την εμφάνιση μαλακών εξιδρωμάτων που υποδεικνύουν περιφερειακή ανεπάρκεια της μικροαγγειακής κυκλοφορίας του αμφιβληστροειδούς, η οποία έχει ως αποτέλεσμα ισχαιμία (Robert N. Frank. 2004). Η παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια περιλαμβάνει το σχηματισμό νέων αιμοφόρων αγγείων και ινώδους ιστού στο εσωτερικό του αμφιβληστροειδούς. Χωρίς θεραπεία, η διαδικασία φέρει μια δυσοίωνη πρόγνωση για την όραση. Τα νέα αγγεία μπορούν να επεκταθούν στην υαλοειδική κοιλότητα του οφθαλμού και μπορεί να αιμορραγήσουν στο

υαλοειδές, με αποτέλεσμα την απώλεια της όρασης ενώ μπορούν και να προκαλέσουν έλξεις του αμφιβληστροειδούς από τον συνοδευτικό συσταλτικό ινώδη ιστό. Νέα αιμοφόρα αγγεία μπορεί να σχηματιστούν μέσα στο στρώμα της ίριδας και μπορεί να επεκταθούν, με ταυτόχρονη ίνωση, στις δομές που παροχετεύουν την γωνία του πρόσθιου θαλάμου του οφθαλμού. Αυτή η εξέλιξη εμποδίζει την εκροή του υδατοειδούς υγρού, προκαλώντας νεοαγγειακό γλαύκωμα, με καταστροφική αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης (Robert N. Frank. 2004).

Μια άλλη σημαντική αλλαγή που μπορεί να συμβεί καθώς η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια εξελίσσεται είναι το διαβητικό οίδημα της ωχράς κηλίδας, το οποίο περιλαμβάνει τη διάσπαση του φραγμού αίματος-αμφιβληστροειδούς, με διαρροή πλάσματος από μικρά αιμοφόρα αγγεία στην ωχρά κηλίδα, το κεντρικό τμήμα του αμφιβληστροειδούς που είναι υπεύθυνο για το μεγαλύτερο μέρος της οπτικής λειτουργίας. Κατά τη διάρκεια αυτού του σταδίου παρατηρείται διαρροή πρωτεϊνών, λιπιδίων ή ερυθρών κυττάρων από τα τριχοειδή του αμφιβληστροειδούς μέσα στον αμφιβληστροειδή οδηγώντας στη δημιουργία σκληρών εξιδρωμάτων. Αυτό προκαλεί οίδημα του κεντρικού αμφιβληστροειδή. Αν και το διαβητικό οίδημα της ωχράς κηλίδας δεν προκαλεί ολική τύφλωση, συχνά οδηγεί σε σοβαρή απώλεια της κεντρικής όρασης (Robert N. Frank. 2004).

Διαβητικός καταρράκτης

Η εμφάνιση καταρράκτη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη είναι συνήθης και φαίνεται να σχετίζεται με τη διάρκεια του διαβήτη και με τη σοβαρότητα της χρόνιας υπεργλυκαιμίας. Διάφοροι τύποι αλλαγών στους φακούς συμβαίνουν σε διαβητικούς ασθενείς. Ο καταρράκτης δίκην νιφάδων χιονιού είναι ένας τύπος καταρράκτη που παρατηρείται πολύ συχνά σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1. Ωστόσο, ο πιο συχνός τύπος καταρράκτη που παρατηρείται είναι ο γεροντικός τύπος. Έχουν διεξαχθεί διάφορες μελέτες για τους τύπους καταρράκτη που σχετίζονται με τον διαβήτη. Ο οπίσθιος υποκαψικός καταρράκτης έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται σημαντικά με τον διαβήτη. Στην πραγματικότητα, τα αυξημένα επίπεδα γλυκιωμένης αιμοσφαιρίνης αποδείχθηκε από ορισμένους συγγραφείς ότι σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο πυρηνικού και πρόσθιου φλοιώδους καταρράκτη (Kelkar A, Kelkar J. et al. 2018).

Διαβητική νεφροπάθεια(diabetic kidney disease-DKD)

Η διαβητική νεφρική νόσος (DKD) είναι μια από τις σημαντικότερες επιπλοκές για τους διαβητικούς ασθενείς και η πιο σημαντική αιτία νεφρικής νόσου τελικού σταδίου (ESKD) (Tuttle KR, Bakris GL. et al. 2014). Μέχρι τώρα, η χρόνια νεφρική νόσος (XNN) που προκαλείται από σακχαρώδη διαβήτη διαγιγνώσκεται ως διαβητική νεφροπάθεια, η οποία ξεκινά με μικρολευκωματινουρία, ακολουθούμενη από μακρολευκωματινουρία και στη συνέχεια σταδιακή μείωση της νεφρικής λειτουργίας και διαγιγνώσκεται από χαρακτηριστικά παθολογικά ευρήματα, όπως αυξημένο μεσαγγειακό υπόστρωμα, οξώδεις βλάβες και σωληναριακή διάμεση ίνωση (Tervaert TW, Mooyaart AL. et al. 2010). Να αναφερθεί ωστόσο ότι τα τελευταία χρόνια έχουν αναφερθεί περιπτώσεις διαταραχής της νεφρικής λειτουργίας χωρίς λευκωματινουρία (Afkarian M, Zelnick LR. et al. 2016).

Γενικά, ο έλεγχος για μικροαλβουμινουρία θα πρέπει να γίνεται ετησίως, ξεκινώντας 5 χρόνια μετά τη διάγνωση στον διαβήτη τύπου 1 και κατά τη διάγνωση και στη συνέχεια ετησίως στον διαβήτη τύπου 2. Η τυπική θεραπεία είναι ο έλεγχος της γλυκόζης αίματος και της αρτηριακής πίεσης χρησιμοποιώντας αποκλειστές του συστήματος

ρενίνης-αγγειοτενσίνης (RAS), με στόχο τιμές HbA1c μικρότερες του 7% και την αρτηριακή πίεση μικρότερη του 130/80 mmHg (Samsu N. 2021). Η αλβουμινουρία μπορεί να μετρηθεί με τη μέτρηση της αναλογίας αλβουμίνης-κρεατινίνης σε τυχαίο δείγμα ούρων (ACR) ή ούρων 24ώρου, ενώ η νεφρική λειτουργία εκτιμάται με βάση την κρεατινίνη ορού χρησιμοποιώντας το δείκτη GFR (CKD-EPI) (Selby NM, Taal MW. 2021). Εάν ανιχνευθεί μικροαλβουμινουρία, αυτό θα πρέπει να επιβεβαιωθεί σε επαναλαμβανόμενες δοκιμές σε διάστημα 3 έως 6 μηνών, καθώς απαιτούνται τουλάχιστον δύο αυξημένα επίπεδα ACR με διαφορά μεγαλύτερη από 3 μήνες πριν θεωρηθεί ότι ένα άτομο έχει αυξημένη λευκωματουρία (ADA 2019).

Ο ορισμός της διαβητικής νεφροπάθειας βασίζεται σε τρέχουσες κατευθυντήριες γραμμές χρησιμοποιώντας τέσσερα κύρια κριτήρια: μείωση της νεφρικής λειτουργίας, διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, πρωτεϊνουρία και μείωση του GFR. Ωστόσο, το χαρακτηριστικό γνώρισμα της εγκατεστημένης διαβητικής νεφροπάθειας είναι η επίμονη λευκωματουρία, με συνυπάρχουσα αμφιβληστροειδοπάθεια και χωρίς ενδείξεις εναλλακτικής νεφρικής νόσου. Πρακτικά, η διαβητική νεφροπάθεια είναι ένα κλινικό σύνδρομο σε ασθενείς με ΣΔ που χαρακτηρίζεται από επίμονη λευκωματουρία ($>300\text{mg}/\text{ημέρα}$ ή $>200\text{mg}/\text{min}$) σε 2 στις 3 εξετάσεις μέσα σε 3-6 μήνες, προοδευτική μείωση του GFR και υπέρταση (Samsu N. 2021). Η φυσική εξέλιξη της διαβητικής νεφροπάθειας διαφέρει ανάλογα με τον τύπο του διαβήτη και την παρουσία λευκωματουρίας (30-300 mg/ημέρα). Στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, σπάνια εκδηλώνεται μέσα στα πρώτα 10 χρόνια μετά τη διάγνωση, αλλά μεταξύ 10 και 20 ετών, η συχνότητα εμφάνισης της είναι περίπου 3% ετησίως. Μετά από 20 χρόνια, το ποσοστό επίπτωσης μειώνεται έτσι ώστε τα άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία και φυσιολογική απέκκριση λευκωματίνης στα ούρα μετά από 30 χρόνια σακχαρώδους διαβήτη τύπου 1 (ΣΔ1) διατρέχουν χαμηλότερο κίνδυνο να την αναπτύξουν (Samsu N. 2021).

Η παθογένεση της διαβητικής νεφροπάθειας περιλαμβάνει αύξηση της ενδοσπειραματικής πίεσης, αλλαγή της σπειραματικής αιμοδυναμικής, ισχαιμία και υποξία, οξειδωτικό στρες και ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (Brownlee M. 2001). Ωστόσο, η πλήρης παθογένεια της νόσου μένει να γίνει κατανοητή και οι θεραπευτικοί στόχοι δεν έχουν καθοριστεί. Επομένως, η στρατηγική θεραπείας για την διαβητική νεφροπάθεια παραμένει η ίδια με αυτή της συμβατικής διαβητικής νεφροπάθειας. Οι πολυεπιστημονικές θεραπείες, συμπεριλαμβανομένου του ελέγχου της γλυκόζης αίματος, του ελέγχου των λιπιδίων, της αρτηριακής πίεσης με αναστολείς του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, η κατάλληλη διαχείριση βάρους και η καθοδήγηση για δίαιτα και διακοπή του καπνίσματος, είναι σημαντικές. Εκτός από τις πολυεπιστημονικές θεραπείες, οι αναστολείς συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης 2 (SGLT2) προστέθηκαν επίσης ως νέο φάρμακο επιλογής για τη θεραπεία της διαβητικής νεφροπάθειας το 2019 (Yamazaki T, Mimura I. et al. 2021).

Ένας από τους σημαντικούς παράγοντες στην ανάπτυξη της DKD είναι το φαινόμενο που είναι γνωστό ως «μεταβολική μνήμη». Οι ασθενείς με προηγούμενη έκθεση σε υπεργλυκαιμία είναι γνωστό ότι αναπτύσσουν επιπλοκές, συμπεριλαμβανομένης της DKD, ακόμη και αφού η θεραπεία έχει ομαλοποιήσει τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα τους. Η προηγούμενη υπεργλυκαιμία θεωρείται ότι οδήγησε στη συσσώρευση τελικού προϊόντος προηγμένης γλυκοζυλίωσης (AGE) και επιγενετικών γενετικών αλλαγών, όπως η μεθυλίωση του DNA και οι τροποποιήσεις ιστόνης, που μπορεί να οδήγησαν στην εξέλιξη της DKD σε επίπεδο κυτταρικής μνήμης (Yamazaki T, Mimura I. et al. 2021).

Διαβητική Νευροπάθεια

Η διαβητική νευροπάθεια είναι η πιο συχνή επιπλοκή του διαβήτη και προσβάλλει έως και 50% των μεγαλύτερων σε ηλικία ασθενών με διαβήτη τύπου 2.

A) Περιφερική νευροπάθεια

Η διαβητική περιφερική νευροπάθεια (ΔΠΝ) είναι μια κυρίως αισθητηριακή νευροπάθεια με εμπλοκή του αυτόνομου νευρικού συστήματος, αν και υπάρχουν συχνά περιπτώσεις προχωρημένης νόσου με εμφάνιση κινητικών διαταραχών.

Η ΔΠΝ είναι ο παράγοντας κλειδί για την ανάπτυξη διαβητικού ποδιού, για την εμφάνιση εξέλκωσης και η πιο συχνή αιτία μη τραυματικού ακρωτηριασμού των κάτω άκρων στις ανεπτυγμένες χώρες. Τις περισσότερες φορές, οι ασθενείς αναφέρουν ένα αίσθημα αιμωδιών (μυρμήγκιασμα) και αίσθημα καύσου στα άνω ή κάτω άκρα σε μοτίβο που μοιάζει με κάλτσα ή γάντι που εμφανίζεται και στα δύο άκρα. Μπορεί να υπάρχει αυξημένη ευαισθησία στην αφή και ποικίλοι βαθμοί πόνου. Μπορεί να υπάρχει απώλεια μυών στα πόδια, στα χέρια και στους γοφούς μαζί με δυσκολίες στο βάδισμα, την ισορροπία και τον συντονισμό. Με την αιμωδία των κάτω άκρων, τα σημεία πίεσης από τα υποδήματα μπορεί να μην γίνονται αισθητά, οδηγώντας σε έλκη και λοιμώξεις(Razmaria AA. 2015). Η νευροπάθεια είναι συμμετρική και εξαρτώμενη από το μήκος, επηρεάζοντας τα μακρύτερα νεύρα, ως εκ τούτου επηρεάζει πρώτα τα κάτω άκρα. Δυστυχώς, οι πρώιμες εκδηλώσεις του, πολλές φορές λανθάνουν της προσοχής με αποτέλεσμα η διάγνωση να πραγματοποιείται όταν η ασθένεια είναι καλά εδραιωμένη, οπότε φαίνεται να είναι μη αναστρέψιμη(Selvarajah D, Kar D. et al. 2019). Η περιφερική νευροπάθεια, η αυτόνομη νευροπάθεια και το τραύμα προδιαθέτουν επίσης στην ανάπτυξη αρθροπάθειας Charcot. Ένα οξύ περιστατικό αρθροπάθειας Charcot στο κάτω άκρο εμφανίζεται με οίδημα και άλγος και αν αφεθεί χωρίς θεραπεία οδηγεί σε μια δυσμορφία με κύρτωση του πέλματος και εξέλκωση. Πρέπει να ακολουθηθεί ακτινογραφικός έλεγχος και σε περίπτωση αμφίβολων αποτελεσμάτων απεικονιστικός έλεγχος με μαγνητική τομογραφία (Schmidt BM. 2020).

B) Αυτόνομη νευροπάθεια

Η διαβητική αυτόνομη νευροπάθεια περιλαμβάνει μια ομάδα διαταραχών που προκαλούνται από βλάβη του συμπαθητικού και του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος. Η καρδιακή αυτόνομη νευροπάθεια (CAN) μπορεί να παρουσιαστεί ως γενικευμένη αδυναμία, ζάλη ή συγκοπή που συνοδεύεται από ορθοστατική υπόταση, ταχυκαρδία ή βραδυκαρδία και δυσανεξία στην άσκηση. Τα συμπτώματα της δυσλειτουργίας του γαστρεντερικού αυτόνομου συστήματος (γνωστή και ως γαστροπάρεση) περιλαμβάνουν ναυτία, μετεωρισμό, πρώιμο κορεσμό με κακή όρεξη, μεταγευματικό έμετο και δύσκολο στη διαχείριση διαβήτη. Η οισοφαγική δυσλειτουργία μπορεί επίσης να εμφανιστεί με δυσφαγία (δυσκολία στην κατάποση) για στερεές τροφές και καύσο δευτερογενή στην παλινδρόμηση οξέος. Η αυτόνομη νευροπάθεια του ουρογεννητικού συστήματος εμφανίζεται ως δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστης (επίσης γνωστή ως διαβητική κυστεοπάθεια) που μπορεί να

κυμαίνεται από κατακράτηση ούρων έως ακράτεια ούρων με έπειξη προς ούρηση. Η σεξουαλική δυσλειτουργία είναι μια άλλη κοινή εκδήλωση της αυτόνομης νευροπάθειας του ουρογεννητικού συστήματος. Στους άνδρες, η σεξουαλική δυσλειτουργία εκδηλώνεται ως ανικανότητα, μειωμένη λίμπιντο και ανώμαλη εκσπερμάτιση, ενώ στις γυναίκες, η σεξουαλική δυσλειτουργία εμφανίζεται ως πόνος κατά τη σεξουαλική επαφή, ξηρότητα του κόλπου και μειωμένη λίμπιντο. Τέλος η απονέυρωση των ιδρωτοποιών αδένων σχετίζεται με ξηρότητα δέρματος, ανιδρωσία και υπεριδρωσία, διαβητική γευστική εφίδρωση (έντονη εφίδρωση κεφαλής και τραχήλου με τη λήψη τροφής)(Feldman EL, Callaghan BC. et al. 2019).

Η θεραπεία της διαβητικής αυτόνομης νευροπάθειας εξαρτάται από τον συγκεκριμένο υπότυπο. Η βελτιστοποίηση του ελέγχου της γλυκόζης νωρίς στην πορεία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (ΣΔ1) συνιστάται για την πρόληψη ή την καθυστέρηση του CAN, ενώ η στόχευση όλων των μεταβολικών παραγόντων κινδύνου είναι η σύσταση για τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2). Η αναπλήρωση του όγκου, η σωματική δραστηριότητα, η χαμηλή δόση φλουδροκορτιζόνης ή μιδοδρίνης και οι κάλτσες συμπίεσης είναι μεταξύ των επιλογών θεραπείας για το CAN σε ασθενείς με ΣΔ1 ή ΣΔ2. Ο αποκλεισμός άλλων αιτιών γαστρεντερικής αυτόνομης δυσλειτουργίας, ιδιαίτερα των οπιοειδών ή των αγωνιστών GLP-1, καθώς και της γαστρικής απόφραξης, είναι απαραίτητος πριν από την έναρξη μιας βραχυπρόθεσμης θεραπείας μετοκλοπραμίδης για τη γαστροπάρεση. Η ουρογεννητική αυτόνομη νευροπάθεια είναι μια διάγνωση αποκλεισμού, με πολλαπλά φάρμακα, χαμηλά επίπεδα ορμονών και λοιμώξεις να είναι οι τρεις κύριες διαφορικές διαγνώσεις που πρέπει να ληφθούν υπόψη πριν αποδοθεί η δυσλειτουργία στον διαβήτη. Η φαρμακολογική θεραπεία της ανδρικής στυτικής δυσλειτουργίας περιλαμβάνει αναστολείς φωσφοδιεστεράσης τύπου 5. Το τοπικό αντιμουςκαρινικό φάρμακο γλυκοπυρρολάτη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της γευστικής εφίδρωσης, ενώ οι καθημερινές ενυδατικές λοσιόν παρέχουν ανακούφιση για το ξηρό δέρμα (Feldman EL, Callaghan BC. et al. 2019).

Καρδιαγγειακές επιπλοκές

Η υπέρταση και ο διαβήτης είναι κοινές συννοσηρότητες. Η υπέρταση έχει διπλάσια συχνότητα στους ασθενείς με διαβήτη σε σύγκριση με αυτούς που δεν έχουν. Επιπλέον, οι ασθενείς με υπέρταση συχνά παρουσιάζουν αντίσταση στην ινσουλίνη και διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης σακχαρώδη διαβήτη σε σύγκριση με τα άτομα με φυσιολογική πίεση. Η κύρια αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας στον διαβήτη είναι τα καρδιαγγειακά νοσήματα, τα οποία επιδεινώνονται από την υπέρταση. Κατά συνέπεια, ο διαβήτης και η υπέρταση συνδέονται στενά λόγω παρόμοιων παραγόντων κινδύνου, όπως η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η αγγειακή φλεγμονή, το αρτηριακό remodeling, η αθηροσκλήρωση, η δυσλιπιδαιμία και η παχυσαρκία. Υπάρχει επίσης σημαντική επικάλυψη στις καρδιαγγειακές επιπλοκές του διαβήτη και της υπέρτασης που σχετίζονται κυρίως με μικροαγγειακές και μακροαγγειακές παθήσεις. Κοινοί μηχανισμοί, όπως η ανοδική ρύθμιση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης, το οξειδωτικό στρες, η φλεγμονή και η ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος πιθανότατα συμβάλλουν στη στενή σχέση μεταξύ διαβήτη και υπέρτασης (Petrie JR, Guzik TJ. 2018).

Η μακροαγγειακή (ή η καρδιαγγειακή) νόσος των μεγαλύτερων αρτηριών είναι μια σύνθετη φλεγμονώδης διαδικασία που οδηγεί σε έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικό επεισόδιο και περιφερική αρτηριακή νόσο. Η κύρια παθολογική διαδικασία που σχετίζεται με τη μακροαγγειακή νόσο είναι η αθηροσκλήρωση, η οποία στον διαβήτη επιταχύνεται με εκτεταμένη κατανομή των αγγειακών βλαβών(Kattoor AJ, Rothineni NVK et al 2017). Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 προσδίδει κατά προσέγγιση διπλάσια αύξηση του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου, ισοδύναμη με εκείνη ενός προηγούμενου εμφράγματος του μυοκαρδίου(Juutilainen A, Lehto S. et al. 2005). Επιπλέον, οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 έχουν χειρότερη έκβαση μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και υψηλότερα ποσοστά εμφράγματος και καρδιακής ανεπάρκειας (Abbott RD, Donahue RP. et al 1989).

ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΚΟΡΩΝΟΙΟΣ (COVID-19)

COVID-19 (SARS-COV-2)- ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Ο SARS-CoV-2 είναι ιός που αποτέλεσε αιτία μιας ιδιαίτερα απειλητικής για τη ζωή ασθένειας γνωστής ως COVID-19. Αναφέρεται ότι πρωτοεμφανίστηκε στη Γουχάν της Κίνας τον Νοέμβριο του 2019 και ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας ανέφερε το πρώτο επίσημο κρούσμα στις 31 Δεκεμβρίου 2019. Η επιδημία κηρύχθηκε παγκόσμια πανδημία στις 11 Μαρτίου 2020 και έως τις 30 Μαΐου 2020, καταγράφηκαν συνολικά 5 899 866 κρούσματα συμπεριλαμβανομένων 364.891 θανάτων. Ο SARS-CoV-2 στοχεύει κυρίως στον πνεύμονα και εισέρχεται στο σώμα μέσω των υποδοχέων ACE2 (Angiotensin converting enzyme 2 receptor). Τα τυπικά συμπτώματα της Covid-19 περιλαμβάνουν πυρετό, βήχα, δύσπνοια και κόπωση, αλλά και άτυπη συμπτωματολογία όπως απώλεια όσφρησης και γεύσης έχει επίσης καταγραφεί. Το 20% των κρουσμάτων απαιτούσε εισαγωγή στο νοσοκομείο λόγω σοβαρής μορφής ασθένειας, το ένα τρίτο εκ των οποίων απαιτούσε εντατική υποστήριξη (Adil MT, Rahman R. et al. 2021). Η σοβαρή λοίμωξη από τον Sars-Cov-2 έχει οριστεί ως η παρουσία ταχύπνοιας (≥ 30 αναπνοές/λεπτό), κορεσμός οξυγόνου $\leq 93\%$ σε κατάσταση ηρεμίας, $>50\%$ συμμετοχή των πνευμόνων στον απεικονιστικό έλεγχο ή λόγος $PaO_2/FiO_2 < 300$ mm Hg, ενώ η κρίσιμη νόσος ορίζεται ως αναπνευστική ανεπάρκεια που απαιτεί μηχανικό αερισμό, σηπτικό σοκ ή άλλη δυσλειτουργία οργάνων ή ανεπάρκεια που απαιτεί υποστήριξη εντατικής θεραπείας (Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. 2020). Ο κίνδυνος σοβαρής και κρίσιμης νόσου είναι υψηλότερος στους ηλικιωμένους (> 60 ετών) και σε αυτούς με υποκείμενες παθήσεις όπως ο διαβήτης, η υπέρταση, η παχυσαρκία, κακοήθειες, χρόνια αναπνευστική νόσος, καρδιαγγειακή νόσος και ηπατική νόσος (Wei-jie Guan, Zheng-yi Ni et al. 2020). Ήδη από την εμφάνιση της νόσου, η παγκόσμια εμπειρία επιβεβαίωσε ότι καμία ηλικία δεν εξαιρείται από τη σοβαρή και κρίσιμη ασθένεια που απαιτεί εντατική θεραπεία και παρουσιάζει υψηλή θνησιμότητα.

Εργαστηριακά ευρήματα που σχετίζονται με σοβαρή λοίμωξη από κορωνοϊό είναι η μειωμένη λευκοματίνη, η αύξηση της CRP, η υψηλή γαλακτική αφυδρογονάση, η λεμφοπενία, η ηωσινοπενία, ο υψηλός ρυθμός καθίζησης ερυθροκυττάρων, η λευκοπενία ή λευκοκυττάρωση, η υπερχολερυθριναιμία, τα αυξημένα ηπατικά ένζυμα και η υψηλή κρεατινίνη (Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA. et al. 2020).

Η ακτινογραφία θώρακος μπορεί να δείξει χαρακτηριστικά αμφοτερόπλευρης πνευμονίας (11–100%), μονόπλευρης πνευμονίας (1,5–85%), διηθήματα δίκην θολής υάλου (13–100%) και συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) σε βαρέως πάσχοντες (17–67%). Σε πρώιμες περιπτώσεις, η ακτινογραφία θώρακος μπορεί να είναι φυσιολογική, επομένως δεν λαμβάνεται υπόψη.

Η αξονική τομογραφία θώρακος αποκαλύπτει θετικά ευρήματα στο 84% των ασθενών, που αφορούν χαρακτηριστικά και τους δύο πνεύμονες (κάτω ζώνη μεγαλύτερη από την άνω ζώνη και οπίσθια περιοχή περισσότερο από την πρόσθια περιοχή) (Zhou S, Wang

Y. et al. 2020). Χαρακτηριστικά ευρήματα στην αξονική τομογραφία θώρακος περιλαμβάνουν διηθήματα δίκην θολής υάλου (40,3%), πύκνωση (33,9%), σημεία μικροαγγειακής διαστολής (45,2%), ινωτικές ραβδώσεις (56,5%), αεροβρογχόγραμμα (72,6%), παραμόρφωση βρόγχου (17,7%), πάχυνση του υπεζωκότα (48,4%) και υπεζωκοτική συλλογή (9,7%) (Zhou S, Wang Y. et al. 2020).

Για την επιβεβαίωση της διάγνωσης της Covid-19, η ανάστροφη μεταγραφάσης-αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης (RT-PCR) από στοματοφαρυγγικό και ρινοφαρυγγικό επίχρισμα είναι το τρέχον πρότυπο ελέγχου, ωστόσο, μπορεί να παρατηρηθούν έως και 30% ψευδώς αρνητικά ποσοστά με την τρέχουσα τεχνική, ειδικά σε πρώιμες περιπτώσεις. Η αξονική τομογραφία θώρακος παράλληλα με την RT-PCR έχει χρησιμοποιηθεί τόσο για τον έλεγχο όσο και για την παρακολούθηση της κλινικής προόδου των ασθενών. Η δοκιμή αντισωμάτων ορού είναι μια άλλη μέθοδος για την ανίχνευση αντισωμάτων IgM και IgG κατά του SARS-CoV-2 για διάγνωση και παρακολούθηση. Τα αντισώματα IgM μπορούν να ανιχνευθούν 10 ημέρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων, ενώ τα αντισώματα IgG μπορούν να ανιχνευθούν μετά από 12 ημέρες (Adil MT, Rahman R. et al. 2021).

Η μετάδοση του SARS-CoV-2 από άνθρωπο σε άνθρωπο δύναται να συμβεί με τους παρακάτω τρόπους: Μέσω σταγονιδίων σε μικρή εμβέλεια, μετάδοση με επαφή με μολυσμένα αντικείμενα και μέσω αερολύματος σε μεγάλη εμβέλεια (Moriyama M, Hugentobler WJ. et al. 2020). Σταγονίδια απελευθερώνονται όταν το μολυσμένο άτομο βήχει, παρνίζει ή ακόμα και μιλάει δυνατά και μπορεί να είναι μολυσματικά σε άλλους σε στενή επαφή έως και απόσταση περίπου 2 μέτρων (1,8 m) (Bourouiba L. 2020). Συχνά, ο ιός εξαπλώνεται μέσω έμμεσης επαφής όταν ένα μολυσμένο άτομο μολύνει το αντικείμενο και συλλαμβάνεται άθελά του από ένα υγιές άτομο. Σύμφωνα με μια μελέτη για το αερόλυμα και την επιφανειακή σταθερότητα του SARS-CoV-2 ο SARS-CoV-2 παραμένει βιώσιμος στα αερολύματα για τουλάχιστον 3 ώρες και σταθερός στα περισσότερα αντικείμενα όπως πλαστικό (72 ώρες), ανοξείδωτο χάλυβα (48 ώρες), χαρτόνι (24 ώρες) και χαλκό (4 ώρες) για μεγάλη διάρκεια (Van Doremalen N, Bushmaker T. et al. 2020).

Τα μέτρα πρόληψης που εφαρμόστηκαν για την μετάδοση της νόσου COVID-19 διαφοροποιούνταν μεταξύ των χωρών. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας είχε επανειλημμένα προτρέψει τις κυβερνήσεις να επιδιώξουν την ανίχνευση επαφών ως τη ραχοκοκαλιά της αντιμετώπισης της πανδημίας σε κάθε χώρα. Χώρες που έχουν εργαστεί σκληρά για τον εντοπισμό επαφών στα πρώτα στάδια της πανδημίας, όπως η Κίνα, η Σιγκαπούρη, η Νότια Κορέα και η Γερμανία μαζί με το πρόωπο lockdown των δραστηριοτήτων έδειξαν πολύ χαμηλότερο ποσοστό θνησιμότητας από χώρες που δεν ανταποκρίθηκαν επαρκώς όπως το Ηνωμένο Βασίλειο και οι ΗΠΑ (European Centre For Disease Prevention and Control). Η αυτοαπομόνωση για 7 ημέρες εάν ένα άτομο μολυνθεί ή 14 ημέρες εάν κάποιος στην οικογένεια εμφανίσει συμπτώματα μόλυνσης είχε επίσης προταθεί. Πλύσιμο χεριών με σαπούνι και νερό για τουλάχιστον 20 δευτερόλεπτα, αποφυγή επαφής με τα μάτια, τη μύτη ή το στόμα εάν τα χέρια δεν είναι καθαρά, συχνή χρήση απολυμαντικών χεριών, πλύσιμο των χεριών κατά την επιστροφή στο σπίτι, κάλυψη του στόματος και της μύτης με χαρτομάντιλο ή μανίκι ενώ βήχετε ή φταρνίζεστε και άμεσο πλύσιμο των χεριών στη συνέχεια, ήταν ακόμη κάποια υποστηρικτικά μέτρα στην προσπάθεια μείωσης της εξάπλωσης του ιού. Παρά αυτές τις προσπάθειες, το ποσοστό μόλυνσης αυξανόταν σε ανησυχητικά υψηλά επίπεδα παγκοσμίως, γι' αυτό η κυβέρνηση των περισσότερων χωρών έπρεπε να επιβάλει το επονομαζόμενο lockdown δραστηριοτήτων για να αποτρέψει την εξάπλωση της μόλυνσης στην κοινότητα (Adil MT, Rahman R. et al. 2021).

ΚΑΡΑΝΤΙΝΑ (LOCKDOWN) ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

Ο ιός εμφανίστηκε και εξαπλώθηκε και στην Ελλάδα από τις 26 Φεβρουαρίου 2020 και έπειτα. Τα πρώτα έκτακτα μέτρα για την αντιμετώπιση της πανδημίας ξεκίνησαν στις 28 Φεβρουαρίου σε τοπικό επίπεδο στις πληγείσες περιοχές και κατέληξαν σε περιορισμό μετακινήσεων σε εθνικό επίπεδο στις 23 Μαρτίου. Ανεστάλη επίσης η λειτουργία των χώρων διασκέδασης και η πραγματοποίηση διαφόρων πολιτιστικών εκδηλώσεων, αρχικά τοπικά και στις 12 Μαρτίου σε εθνικό επίπεδο. Στις 13 Μαρτίου ανακοινώθηκε το κλείσιμο όλων των εμπορικών κέντρων, καφετεριών, μουσείων, αθλητικών εγκαταστάσεων και εστιατορίων. Από τις 6 το πρωί της 23ης Μαρτίου μέχρι και τις 4 Μαΐου επιβλήθηκαν σημαντικοί περιορισμοί στην κυκλοφορία και μετακίνηση των πολιτών σε ολόκληρη την επικράτεια, πλην εξαιρέσεων που αφορούσαν σε όσους κινούνταν προς και από την εργασία τους, μετακινούνταν για να προμηθευτούν αγαθά πρώτης ανάγκης ή φάρμακα, επισκέπτονταν γιατρό ή άτομο το οποίο έχει ανάγκη για βοήθεια, μετέβαιναν σε τελετή (κηδεία, γάμο ή βάφτιση), κλπ. Επιτρεπτή ήταν επίσης και η μετακίνηση για την εφάπαξ μετάβαση στον τόπο της μόνιμης κατοικίας, μεταξύ άλλων εξαιρέσεων. Στις 4 Μαΐου άρχισαν να αίρονται κάποια μέτρα και από τις 11 Μαΐου έγινε επανέναρξη λειτουργίας περισσότερων εμπορικών καταστημάτων και η επαναλειτουργία τους συνοδεύτηκε από υποχρέωση τήρησης μέτρων ατομικής προστασίας από τους εργαζόμενους και τους πελάτες, περιορισμούς αναφορικά με τον μέγιστο αριθμό πελατών εντός των καταστημάτων και την κατά περίπτωση υποχρεωτική χρήση масκών και γαντιών μιας χρήσης. Στις 5 Νοεμβρίου ανακοινώθηκε νέος καθολικός περιορισμός μετακινήσεων για όλη τη χώρα που τέθηκε σε ισχύ από το Σάββατο 7 Νοεμβρίου 2020. Η επανάληψη της καραντίνας ήταν αποτέλεσμα της αύξησης των κρουσμάτων σε διάφορες περιοχές της χώρας. Οι αθλητικές δραστηριότητες απαγορεύθηκαν καθ' όλη τη διάρκεια του lockdown και οι δημοτικές αθλητικές εγκαταστάσεις παρέμειναν κλειστές. Αθλητικοί χώροι που δεν υπάγονταν στους δήμους, εξαιρούνταν των μέτρων αρκεί να μην υπάρχει συνωστισμός άνω των 3 ατόμων. Η οριστική άρση των μέτρων πραγματοποιήθηκε στις 14 Μαΐου 2021.

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΚΑΡΑΝΤΙΝΑΣ (LOCKDOWN) ΣΤΟ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΠΡΟΦΙΛ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2

Εισαγωγή:

Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι οι καταστροφές συνήθως έχουν δυσμενείς επιδράσεις στον μεταβολικό έλεγχο ασθενών με χρόνιες παθήσεις. Όπως

προαναφέρθηκε η νόσος του κορωνοϊού-19 (COVID-19) αντιπροσωπεύει μια πανδημία που προκύπτει από τον σοβαρό αναπνευστικό ιό SARS-CoV-2. Δεδομένου ότι κατά τη διάρκεια της πρώτης καραντίνας δεν είχε αναπτυχθεί κανένα εμβόλιο ή αποτελεσματικές θεραπείες για τη νόσο, οι περισσότερες χώρες χρησιμοποίησαν το μέτρο του lockdown για να περιορίσουν τη μετάδοση της νόσου. Η διάρκεια του ολικού lockdown στην Ελλάδα ήταν 42 ημέρες.

Η πανδημία ανάγκασε τους ασθενείς να περιοριστούν κατ'οίκον και ενδεχομένως να μειώσουν τον αριθμό των επισκέψεων τους στο νοσοκομείο, να περιορίσουν την ιατρική τους παρακολούθηση, να αυξήσουν τον χρόνο καθιστικής ζωής αυξάνοντας θεωρητικά τον κίνδυνο της γλυκαιμικής απορρύθμισης και των πιθανών μακροαγγειακών και μικροαγγειακών διαβητικών επιπλοκών.

Ο στόχος της μελέτης μας ήταν να εκτιμήσει προοπτικά την επίδραση της σχετιζόμενης με τον Sars-Cov-2 καραντίνας στον μεταβολικό έλεγχο ασθενών με διαβήτη τύπου 2.

Στοιχεία και μέθοδοι:

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε στο εξωτερικό διαβητολογικό ιατρείο του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων σε συνεργασία με τα διαβητολογικά ιατρεία του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου <<Αττικών>> και του Γενικού Νοσοκομείου <<Λαϊκό>>. Η μελέτη περιλάμβανε συνολικά 380 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 εκ των οποίων οι 96 ανήκαν στο διαβητολογικό ιατρείο του ΠΓΝΙ. Σε αυτό το δείγμα ασθενών συγκρίθηκαν οι τιμές μετά το lockdown διαφόρων μεταβολικών δεικτών με αυτές της πιο πρόσφατης επίσκεψης πριν από το lockdown (στις τιμές που συγκρίθηκαν συμπεριλαμβάνονταν δείκτης μάζας σώματος, τιμές αρτηριακής πίεσης, τιμές γλυκόζης νηστείας, λιπιδαιμικό προφίλ, τιμές ηπατικών ενζύμων και τιμή γλυκιωμένης αιμοσφαιρίνης). Για κάθε ασθενή καταγράφονταν οι παραπάνω τιμές ένα χρόνο πριν το lockdown, 6 μήνες πριν το lockdown, οι τιμές της τελευταίας επίσκεψης πριν το lockdown και οι τιμές της πρώτης επίσκεψης αμέσως μετά το lockdown. Οι ερευνητές δεν συμμετείχαν στη ρύθμιση των ραντεβού των ασθενών τα οποία ορίζονταν κεντρικά με ηλεκτρονικό σύστημα. Η μέτρηση όλων των ανθρωπομετρικών και εργαστηριακών παραμέτρων έγινε στα εξωτερικά ιατρεία για όλους τους ασθενείς.

Η ηλικία των ασθενών ήταν $62,5 \pm 11,9$ έτη και το 62% ήταν άνδρες. Ο μέσος χρόνος μεταξύ των δύο επισκέψεων ήταν 18 εβδομάδες (εύρος 8–30 εβδομάδες).

Στατιστική Ανάλυση:

Πίνακας 5. Επίδραση του Lockdown στο μεταβολικό έλεγχο ασθενών με ΣΔ τύπου 2

	Before lockdown	After lockdown	P
BMI (Kg/m ²)	30.6 ± 5.8	30.3 ± 5.6	0.01
Systolic blood pressure (mmHg)	138 ± 19	137 ± 16	NS
Systolic blood pressure (mmHg)	80 ± 12	82 ± 46	NS
Heart rate (bpm)	75 ± 13	75 ± 11	NS
Glucose (mg/dl)	127 ± 42	123 ± 35	NS
HbA1c (%)	6.9 ± 1.3	6.7 ± 0.9	0.015
Total Cholesterol (mg/dl)	160 ± 35	154 ± 35	0.04
Triglycerides (mg/dl)	138 ± 74	132 ± 67	NS
HDL-Cholesterol (mg/dl)	49 ± 13	49 ± 13	NS
LDL-Cholesterol (mg/dl)	82 ± 29	80 ± 30	NS
Aspartate aminotransferase (IU/l)	20 ± 9	20 ± 9	NS
Alanine aminotransferase (IU/l)	23 ± 14	22 ± 13	NS
Gamma-glutamyltransferase (IU/l)	23 ± 12	22 ± 12	NS

NS: non-significant.

Αποτελέσματα:

Παραδόξως, παρατηρήθηκε ότι η HbA1c, ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) και οι τιμές της χοληστερόλης μειώθηκαν κατά τη διάρκεια του lockdown, ενώ αυτές των άλλων μεταβολικών δεικτών παρέμειναν σταθερές (Πίνακας 5). Αυτή η ευεργετική επίδραση στη γλυκαιμία ήταν άσχετη με την αρχική συγκέντρωση της HbA1c ή του ΔΜΣ και δεν επηρεάστηκε από την αρχική θεραπεία μείωσης της γλυκόζης εκτός από την περίπτωση των σουλφονυλουριών. Ασθενείς που ελάμβαναν σουλφονυλουρίες πριν από το lockdown (n = 16) εμφάνισαν μια μη σημαντική αύξηση της HbA1c (από 7,18 ± 0,57 έως 7,43 ± 0,87).

Τα μάλλον απροσδόκητα ευρήματα θα μπορούσαν να αποδοθούν σε διάφορους λόγους. Οι ασθενείς που είχαν απαιτητικό, καθημερινό πρόγραμμα εργασίας είχαν κατά τη διάρκεια του lockdown την ευκαιρία να εργαστούν από το σπίτι τους. Το τελευταίο ενδεχόμενο οδήγησε σε καλύτερη διατροφική συμπεριφορά (σπιτικά γεύματα που είναι καλύτερα παρά τα take away στο γραφείο, υιοθέτηση της μεσογειακής διατροφής, περισσότερος χρόνος για την προετοιμασία υγιεινών γευμάτων), μια ευκαιρία για περισσότερη άσκηση (τα 30 λεπτά που αποτελούσαν τον ημερήσιο επιτρεπόμενο χρόνο θα μπορούσε να είναι καλύτερος από το τίποτα, αφού σε μεγάλο βαθμό οι εργαζόμενοι ασθενείς είχαν τώρα λίγο περισσότερο χρόνο για τον εαυτό τους). Ακόμη η ενασχόληση με τις οικιακές εργασίες, η βελτίωση του προγράμματος ύπνου και το λιγότερο άγχος λόγω των συνθηκών τηλεργασίας αποτελούν πιθανούς αιτιολογικούς παράγοντες. Επιπλέον, κανένας από τους ασθενείς μας δεν επηρεάστηκε προσωπικά από τη μόλυνση από τον Sars-Cov-2 και πιθανότατα πολλά από αυτά δεν επηρεάστηκαν έμμεσα (εκτός από η ανάγκη για lockdown) και επομένως το σωματικό και συναισθηματικό στρες ήταν χαμηλά.

Συμπεράσματα:

Συμπερασματικά, διαπιστώσαμε ότι κατά τη διάρκεια του lockdown οι περισσότεροι ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 εμφάνισαν μια μικρή αλλά σημαντική βελτίωση στη γλυκαιμία, το σωματικό βάρος και την ολική χοληστερόλη, ενώ οι άλλες μεταβολικές παράμετροι παρέμειναν σταθερές.

Ακολούθησε δεύτερη καταγραφή ασθενών με στόχο την ανάδειξη της επίδρασης του δεύτερου lockdown στον μεταβολικό έλεγχο των ασθενών με διαβήτη τύπου 2. Η επανειλημμένη χρήση περιοριστικών μέτρων μπορεί να είχε δυσμενείς επιπτώσεις στη σωματική και ψυχολογική υγεία των ατόμων με χρόνιες μεταβολικές διαταραχές.

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΔΕΥΤΕΡΗΣ ΚΑΡΑΝΤΙΝΑΣ ΣΤΟ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΕΛΕΓΧΟ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2

Στόχος : Στόχος αυτής της μελέτης παρατήρησης ήταν να εξεταστεί αναδρομικά η επίδραση της πρώτης και της δεύτερης καραντίνας που σχετιζόταν με την COVID-19, στον μεταβολικό έλεγχο ασθενών με ΣΔ2 σε τρία ακαδημαϊκά κέντρα στην Ελλάδα.

Σχεδιασμός μελέτης

Καταγράφηκαν οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 που βρίσκονται υπό τακτική παρακολούθηση (κάθε 3–6 μήνες) στα εξωτερικά διαβητολογικά ιατρεία τριών ακαδημαϊκών κέντρων στην Ελλάδα. Τα κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα ήταν αναδρομικά και συλλέχθηκαν από τα διαθέσιμα κλινικά αρχεία. Δημογραφικά και κλινικά δεδομένα συλλέχθηκαν σε τρία χρονικά σημεία: 1) στην τελευταία επίσκεψη του ασθενούς πριν από (έως 3 μήνες) το πρώτο lockdown, που έλαβε χώρα μεταξύ 16 Μαρτίου και 30 Απριλίου 2020, 2) στην πρώτη επίσκεψη μετά το πρώτο lockdown (έως 3 μήνες) και 3) στην πρώτη επίσκεψη μετά (έως 3 μήνες) το δεύτερο lockdown που σημειώθηκε μεταξύ 5 Νοεμβρίου και 14 Μαΐου του 2021. Το πρωτόκολλο ευθυγραμμίστηκε με τις αρχές της Διακήρυξης του Ελσίνκι και εγκρίθηκε από την Επιτροπή Δεοντολογίας των νοσοκομείων.

Στατιστική Ανάλυση

Οι συνεχείς μεταβλητές με κανονική κατανομή παρουσιάζονται ως μέσος όρος $\pm$ μία τυπική απόκλιση, ενώ εκείνες που δεν έχουν κανονικότητα παρουσιάζονται ως διάμεσος $\pm$ διατεταρτημόριο εύρος. Οι ποιοτικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως απόλυτες και σχετικές συχνότητες (%). Ανάλυση διακύμανσης για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις και η προσαρμογή Bonferroni χρησιμοποιήθηκε για τις συγκρίσεις μεταξύ των μελετημένων παραμέτρων στα τρία χρονικά σημεία. Δεδομένα αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας το Statistical Package SPSS, έκδοση 21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

Αποτελέσματα

Η παρούσα ανάλυση περιλάμβανε 342 συμμετέχοντες με διαθέσιμα δεδομένα (μέση ηλικία $62 \pm 9,2$ έτη, 62 % άνδρες, μέση διάρκεια διαβήτη $14,64 \pm 9,52$ έτη). Όσον αφορά την αντιδιαβητική αγωγή των συμμετεχόντων, 85,9 % λάμβαναν μετφορμίνη, 30,3 % αναστολείς SGLT-2, 41,6 % αγωνιστές των υποδοχέων GLP-1 και το 53,2 % λάμβαναν ινσουλίνη. Οι περισσότεροι ασθενείς είχαν καλό γλυκαιμικό έλεγχο ($HbA1c: 6,9 \pm 1,3$ %), ρυθμισμένη αρτηριακή πίεση (SBP και DBP 138 ± 18 και 80 ± 11 mmHg, αντίστοιχα) και το καλό προφίλ λιπιδίων (LDL-C 83 ± 30 mg/dl) κατά την έναρξη. Μετά το πρώτο lockdown, παρατηρήθηκε μια μικρή αλλά στατιστικά σημαντική μείωση του ΔΜΣ καθώς και των τιμών της ολικής χοληστερόλης. Υπήρχε μία μη σημαντική περαιτέρω μείωση του ΔΜΣ μετά το δεύτερο lockdown. Αυτά τα ευρήματα παρέμειναν μετά την προσαρμογή για την αρχική θεραπεία με αγωνιστές υποδοχέα GLP-1 ($p = 0,005$ για ΔΜΣ) και/ή αναστολείς SGLT-2 ($P = 0,006$ για ΔΜΣ). Μετά το δεύτερο lockdown, οι τιμές της συστολικής πίεσης, της ολικής χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων και της LDL-χοληστερόλης ήταν σημαντικά χαμηλότερες από ό,τι στην αρχική τιμή, ενώ μόνο η ολική χοληστερόλη παρουσίασε σημαντική μείωση σε σύγκριση με την περίοδο μετά το πρώτο lockdown.

Πίνακας 6. Αποτελέσματα των Lockdowns σε κλινικές και εργαστηριακές μεταβλητές σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

	Baseline	After 1st lockdown	After 2nd lockdown	P
BMI (kg/m ²)	30.6 ± 5.8	30.3 ± 5.6 ^a	30 ± 5.7 ^a	0.006
Systolic blood pressure (mmHg)	138 ± 19	137 ± 16	135 ± 17 ^a	0.019
Diastolic blood pressure (mmHg)	80 ± 12	82 ± 10	79 ± 10	0.260
Fasting plasma glucose (mg/dl)	127 ± 42	123 ± 35	125 ± 35	0.255
HbA1c (%)	6.9 ± 1.3	6.7 ± 0.9	6.7 ± 1	0.168
Total cholesterol (mg/dl)	160 ± 35	154 ± 33 ^a	150 ± 31 ^{a,b}	<0.001
Triglycerides (mg/dl)	138 ± 74	132 ± 67	129 ± 63 ^a	0.011
HDL-cholesterol (mg/dl)	49 ± 13	49 ± 13	49 ± 13	0.516
LDL-cholesterol (mg/dl)	82 ± 29	80 ± 30	76 ± 26 ^a	<0.001
Alanine aminotransferase (IU/l)	23 ± 14	22 ± 13	23 ± 15	0.739
Aspartate aminotransferase (IU/l)	20 ± 9	20 ± 9	22 ± 10	0.105
Gamma-glutamyltransferase (IU/l)	23 ± 12	22 ± 12	21 ± 13	0.513

^a Compared to baseline.

^b Compared to post-first lockdown values.

Συμπεράσματα

Σε αυτή τη μελέτη, διαπιστώσαμε ότι κατά τη διάρκεια δύο διαδοχικών lockdowns, οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 εμφάνισαν μικρές, στατιστικά σημαντικές αλλά κλινικά αμελητέες μειώσεις του δείκτη μάζας σώματος, της συστολικής αρτηριακής πίεσης και των τιμών των λιπιδίων. Μπορεί να υποστηριχθεί, ωστόσο, ότι ακόμη και η μη επιδείνωση των παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με επιπλοκές στον διαβήτη τύπου 2 είναι μια κλινικά σημαντική παρατήρηση. Έχει προταθεί ότι κατά τη διάρκεια περιόδων lockdown οι καθημερινές δραστηριότητες επιβραδύνονται και πολλοί ασθενείς είχαν την ευκαιρία να εργαστούν από το σπίτι. Ο περιορισμός στο σπίτι μπορεί να οδήγησε σε καλύτερη διατροφική συμπεριφορά και ευκαιρία για περισσότερη άσκηση στον ελεύθερο χρόνο. Τέτοιες ευνοϊκές αλλαγές στον τρόπο ζωής μπορούν να εξηγήσουν τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης. Επιπλέον, οι δυνατότητες για βελτίωση της συμμόρφωσης με τη θεραπεία και την ψυχολογική υποστήριξη από άλλα μέλη της οικογένειας θα μπορούσε να έχει ευεργετική επίδραση στο μεταβολικό έλεγχο ασθενών με διαβήτη τύπου 2.

Περιορισμοί της μελέτης

Οι περιορισμοί της μελέτης μας περιλαμβάνουν α) το γεγονός ότι ήταν αναδρομική μελέτη. Τα κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα συλλέχθηκαν αναδρομικά από τους διαθέσιμους ιατρικούς φακέλους· β) η υπολιπιδαιμική και αντιυπερτασική αγωγή των συμμετεχόντων δεν συμπεριλήφθηκαν στη βάση δεδομένων μας και ως εκ τούτου δεν μπορούμε να αποκλείσουμε ότι η παρατηρούμενη βελτίωση των τιμών των λιπιδίων και των μετρήσεων της συστολικής αρτηριακής πίεσης μπορεί να οφείλονται στην εντατικοποίηση της θεραπείας. γ) την κοινωνικοοικονομική κατάσταση και το επάγγελμα των συμμετεχόντων θα μπορούσε να έχει αντίκτυπο στα αποτελέσματα, αλλά αυτό μένει να διευκρινιστεί σε μεγαλύτερες κοόρτες.

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΑΠΟ ΤΗ ΔΙΕΘΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Η διεθνής βιβλιογραφία έχει να αναδείξει μελέτες που κατέληξαν σε παρόμοια συμπεράσματα με τα δικά μας.

Αναδρομική μελέτη παρατήρησης στην Βαλένθια της Ισπανίας συνέκρινε τα ποσοστά ελέγχου της HbA1c και τις τιμές της HbA1c κατά τη διάρκεια τριών περιόδων του 2020 : πλήρες lockdown (14/03/2020- 21/06/2020), η περίοδος μετά το lockdown και μερικό lockdown (25/10/2020- 09/05/2021) σε σχέση με τις αντίστοιχες περιόδους του 2019. Ο έλεγχος της HbA1c αναλύθηκε ανά περίοδο μελέτης και σύμφωνα με το φύλο, την ηλικία και το κλινικό περιβάλλον. Οι συσχετίσεις μεταξύ της HbA1c και διαφορετικών συνμεταβλητών διερευνήθηκαν χρησιμοποιώντας ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης. Οι αλλαγές στην HbA1c αξιολογήθηκαν με πολυμεταβλητή ανάλυση διακύμανσης επαναλαμβανόμενων μετρήσεων (ANOVA). Κατά τη διάρκεια του πλήρους αποκλεισμού, 6847 άτομα, εκ των οποίων το 56,7% ήταν άνω των 65 ετών και 6,5% κάτω από 40, εξετάστηκαν για HbA1c σε σύγκριση με 14.180 το 2019 (OR 0,47, 95% CI: 0,46–0,49). Η μείωση του εργαστηριακού ελέγχου HbA1c ήταν μεγαλύτερη μεταξύ των ηλικιωμένων ατόμων (OR 0,44, 95% CI: 0,42–0,45) φαινόμενο αναμενόμενο αν αναλογιστούμε ότι οι ηλικιωμένοι, που συχνά είναι οι περισσότεροι εύθραυστοι ασθενείς με πιο χρόνιες παθήσεις, ήταν η ηλικιακή ομάδα

που επηρεάστηκε περισσότερο από τον Sars-Cov-2 με αποτέλεσμα αυστηρότερο αυτοπεριορισμό στο σπίτι. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές για το post lockdown (OR 1,01, 95% CI: 0,99–1,04). Κατά τη διάρκεια του μερικού lockdown, 10.816 άτομα είχαν μετρήσει τουλάχιστον μία φορά την HbA1c σε σύγκριση με 12.749 το 2019 (OR 0,84, 95% CI: 0,82-0,87). Η μέση HbA1c κατά τη διάρκεια του πλήρους αποκλεισμού ήταν 7,26% ($\pm 1,06$) σε σύγκριση με 7,50% ($\pm 1,14$) το 2019 ($p < ,0001$). Για το φύλο και για όλες τις ηλικιακές ομάδες, τα επίπεδα της γλυκιωμένης αιμοσφαιρίνης ήταν χαμηλότερα κατά τη διάρκεια του πλήρους αποκλεισμού. Οι αλλαγές στην HbA1c δεν ήταν σημαντικά διαφορετικές στην περίοδο μετά το lockdown και του μερικού lockdown. Μπορεί να μειώθηκε ο εργαστηριακός έλεγχος της HbA1c ωστόσο οι τιμές της βελτιώθηκαν συγκριτικά με το 2019 (Palanca A, Quinones-Torrel C. et al. 2022). Παράλληλα, μελέτη από την νότια Ινδία προσπάθησε να αναδείξει τις επιδράσεις του lockdown στον μεταβολικό έλεγχο, στο lifestyle καθώς και στην ψυχολογική κατάσταση ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Τα δεδομένα πριν και μετά την καραντίνα αφορούσαν 110 ενήλικες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 που βρίσκονταν υπό τακτική παρακολούθηση και συλλέχθηκαν με απευθείας συνέντευξη κατά την επίσκεψή τους στην διαβητολογική κλινική. Οι μεταβλητές που αναλύθηκαν περιλάμβαναν δημογραφικά δεδομένα, HbA1c, σωματικό βάρος, αλλαγές στον τρόπο ζωής, ψυχοκοινωνικούς παράγοντες και χρήση τεχνολογίας.

Απεδείχθη ότι η συνολική φυσική δραστηριότητα και η συμμόρφωση με τη διατροφή παρέμειναν αμετάβλητες σε περισσότερο από το 80% των συμμετεχόντων. Υπήρξε αυξημένη κατανάλωση λαχανικών (80,9%), φρούτων (42,7%) και μειωμένη κατανάλωση ανθυγιεινών σνακ (63%). Το 90% από αυτούς είχαν πρόσβαση σε φαρμακευτική αγωγή. Δεν σημειώθηκε σημαντική αλλαγή στις τιμές της HbA1c και στο σωματικό βάρος πριν και μετά το lockdown. Οι περισσότεροι από αυτούς (99%) παρακολουθούσαν τηλεόραση και το 73,6% από αυτούς περνούσαν χρόνο με τα μέλη της οικογένειάς τους. Εκείνοι με ψυχικό στρες και κακό ύπνο είχαν ανθυγιεινές διατροφικές συνήθειες. Ανεπαρκής γλυκαιμικός έλεγχος παρατηρήθηκε σε άτομα με λιγότερη φυσική δραστηριότητα και ανθυγιεινή διατροφή, καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι το lockdown δεν προκάλεσε σημαντική αλλαγή στο συνολικό γλυκαιμικό έλεγχο, φαινόμενο που δύναται να αποδοθεί στην αύξηση του «μοτίβου υγιεινής διατροφής» και στην αυξημένη συμμετοχή σε οικιακές εργασίες, που θα μπορούσε να έχει βοηθήσει στην πρόληψη της σημαντικής αλλαγής της HbA1c και του σωματικού βάρους στην πλειοψηφία του πληθυσμού της μελέτης. Η αυξημένη εποχιακή διαθεσιμότητα τοπικών φρούτων και λαχανικών κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου θα μπορούσε να έχει βοηθήσει αυτή τη θετική αλλαγή του τρόπου ζωής (Sankar P, Ahmed WN. et al. 2020).

Μελέτη των Kaddar et al. σε Μαροκινό πληθυσμό ασθενών με διαβήτη τύπου 1 και 2 ανέδειξε συνολική βελτίωση στα επίπεδα της HbA1c μέχρι το τέλος της καραντίνας σε σύγκριση με την περίοδο προ-καραντίνας με τον μέσο όρο προ-καραντίνας της HbA1c να είναι 8,35% έναντι 7,97% μετά την απαγόρευση της κυκλοφορίας. Η απόκλιση της HbA1c ήταν ανεξάρτητη από την ηλικία, φύλο, βάρος, ύψος, τρέχουσα κατάσταση ΔΜΣ, γλυκόζη αίματος νηστείας, οικογενειακό ιστορικό, αστικές ή αγροτικές περιοχές, οικογενειακή κατάσταση, επαγγελματική δραστηριότητα, κοινωνικοοικονομικό εισόδημα, τύπος διαβήτη, δίαιτα, συννοσηρότητες, διαβητικές επιπλοκές, στέγαση, συμμόρφωση με τις διατροφικές συστάσεις, σωματική δραστηριότητα, ιατρικά ραντεβού, διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής, αυτοέλεγχος, νηστεία και άγχος για τον Sars-Cov-2. Όπως προαναφέρθηκε οι συγγραφείς αποδίδουν το παραπάνω φαινόμενο στον πιο τακτικό τρόπο ζωής, στην σταθερότητα στο σπίτι, περνώντας περισσότερο χρόνο με τους οικείους, λιγότερο άγχος λόγω των συνθηκών

τηλεργασίας, λιγότερη έκθεση σε ρύπανση, περισσότερος χρόνος για την προετοιμασία υγιεινών γευμάτων, αμείωση περισσότερου χρόνου στο γεύμα, αυξημένη συνεισφορά στις δουλειές του σπιτιού, καλύτερες συνήθειες ύπνου και επίγνωση των πιο σοβαρών επιπλοκών κινδύνων του Sars-Cov-2 και των συννοσηροτήτων (Kaddar R, Tarik C. et al. 2022).

Οι Rastogi et al. παρατήρησαν στην αναδρομική μελέτη παρατήρησης τους σε 422 ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και τακτική παρακολούθηση πριν την εφαρμογή της καραντίνας, μείωση της HbA1c από 7,8% (6,9 σε 9,4) πριν από το lockdown σε 7,4% (6,6 έως 8,7) κατά τη διάρκεια του lockdown, καθώς και μείωση της μεταγευματικής τιμής γλυκόζης από 200 mg/dl (152.0 to 252.0) σε 158 mg/dl (140.0 to 200.0) ($p < 0,001$), μείωση του σωματικού βάρους και αύξηση της σωματικής δραστηριότητας. Η βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου παρατηρήθηκε σε οποιοδήποτε φύλο και ανεξάρτητα από την παρουσία διαβητικών επιπλοκών (Rastogi A, Hiteshi P. et al. 2020).

Οι Ludwig et al. παρατήρησαν ότι παρά την εφαρμογή lockdown και την αναταραχή που επικράτησε στην υγειονομική περίθαλψη, δεν παρατηρήθηκε επιδείνωση, αλλά μάλλον βελτίωση, στον μεταβολικό έλεγχο σε μεγάλο δείγμα ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και 2. Πιο συγκεκριμένα ερωτηματολόγιο στάλθηκε στο τέλος του πρώτου lockdown σε όλους τους ασθενείς με διαβήτη που παρακολουθούνταν τακτικά από διαβητολόγους από το Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο του Νανσύ (Γαλλία). Αυτή η διατομεακή, μονοκεντρική μελέτη παρατήρησης επικεντρώθηκε σε δεδομένα από ασθενείς με διαβήτη που επέστρεψαν το ερωτηματολόγιο μαζί με τα ιατρικά τους αρχεία. Η κύρια έκβαση ήταν η αλλαγή στα επίπεδα HbA1c μεταξύ των 6 μηνών που προηγήθηκαν και των 6 εβδομάδων μετά το lockdown. Αναλύθηκαν δεδομένα από 870 ασθενείς με διαβήτη. Τα επίπεδα HbA1c πριν και μετά το lockdown ήταν αντίστοιχα 7,7% (7,1, 8,4) και 7,4% (6,8, 8,2), που μεταφράζεται σε σημαντική μείωση $-0,1\%$ ($-0,6, 0,15$) ($p < 0,0001$). Οι στρωματοποιημένες αναλύσεις πρότειναν μια σταθερή σημαντική μείωση της HbA1c ανεξάρτητα από τον τύπο του διαβήτη. Η μείωση της HbA1c ήταν σημαντικά διαφορετική ανάλογα με τις αλλαγές βάρους: $-0,3\%$ ($-0,8, 0,0$), $-0,1\%$ ($-0,5, 0,1$) και $-0,1\%$ ($-0,5, 0,3$) για ασθενείς που έχασαν, είχαν σταθερό ή κέρδισαν βάρος αντίστοιχα ($p = 0,0029$). Αντίστοιχα, 423 (49,4%) και 790 (92,3%) ασθενείς δεν συμβουλευτήκαν τον γενικό ιατρό και τον διαβητολόγο τους. Σε εξετάσεις αίματος υποβλήθηκαν 379 (44,8%) ασθενείς, 673 (78,3%) συμπλήρωσαν τις συνταγές τους και 269 (32,1%) χρησιμοποίησαν υπηρεσίες τηλεσυμβουλευτικής (Ludwig L, Scheyer N. et al. 2021).

Μετα-ανάλυση του 2021, για την επίδραση της καραντίνας στο γλυκαιμικό έλεγχο ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και 2 δεν ανέδειξε σημαντική επιζήμια επίδραση στην HbA1c σε καμία από τις δύο κατηγορίες ασθενών. Αντίθετα, ο περιορισμός στο σπίτι οδήγησε σε μείωση της μέσης γλυκόζης και γλυκαιμικής διακύμανσης στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, αν και με υψηλή ετερογένεια των αποτελεσμάτων. Πιο συγκεκριμένα στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 παρουσιάστηκε βελτίωση των τιμών της γλυκαιμικής μεταβλητότητας (Glycemic Variability/ Γλυκαιμική μεταβλητότητα), της μέσης τιμής γλυκόζης, του TIR (Time in Range- ο χρόνος που ο ασθενής παρουσιάζει τιμές γλυκόζης μεταξύ 70-180 mg/dl), του TAB (Time above Range) ενώ το TBR (Time below Range) δεν επηρεάστηκε αισθητά όπως και η HbA1c. Η καραντίνα επίσης φαίνεται να είχε μεγαλύτερη ευεργετική επίδραση στις γυναίκες παρά στους άνδρες (Silverii GA, Delli Poggi C. et al. 2021). Το παραπάνω εύρημα συμφωνεί με μια κινεζική μελέτη στην οποία οι άνδρες με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 είχαν χειρότερο γλυκαιμικό έλεγχο από τις γυναίκες κατά τη διάρκεια του lockdown για τον Sars-Cov-

2 (Tao J, Gao L, Liu Q. et al. 2020). Τα προηγούμενα ευρήματα έδειξαν ότι οι γυναίκες με σακχαρώδη διαβήτη, σε σύγκριση με τους άνδρες, υιοθετούσαν συχνότερα συμπεριφορές με στόχο την πρόληψη ασθενειών, την προαγωγή της υγείας και την αναγνώριση συμπτωμάτων (Caruso R, Rebora P. et al. 2020), κάτι που θα μπορούσε να βοηθήσει στην αντιμετώπιση του περιορισμού. Μια αύξηση στην παρακολούθηση της γλυκόζης και μια βελτίωση στην τιτλοποίηση της ινσουλίνης κατά τη διάρκεια της απομακρυσμένης εργασίας ή της εξ αποστάσεως εκπαίδευσης μπορεί να εξηγήσει αυτή τη βελτίωση, όπως προτείνεται από μια μελέτη που δείχνει βελτίωση στον έλεγχο της γλυκόζης μόνο σε ασθενείς που εργάζονται στο σπίτι (Bonora BM, Boscari F. et al. 2020). Αξίζει να σημειωθεί ότι σε μελέτες που συμμετείχαν ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, οι οποίοι χρησιμοποιούσαν συστήματα παρακολούθησης της γλυκόζης, η HbA1c μειώθηκε σημαντικά, υποδηλώνοντας ότι τα συστήματα FGM (flash glucose monitoring) ή CGM (continuous glucose monitoring) θα μπορούσαν να ήταν μια σχετική υποστήριξη κατά τη διάρκεια της καραντίνας. Η διαφορά στα αποτελέσματα του lockdown μεταξύ ασιατικών και ευρωπαϊκών μελετών θα μπορούσε να είχε καθοριστεί από τη διαφορετική αναλογία ασθενών με FGM/CGM (ουσιαστικά υψηλότερη στις ευρωπαϊκές μελέτες) ή από διαφορές στα μέτρα lockdown (συνήθως αυστηρότερα στις ευρωπαϊκές χώρες) (Silverii GA, Delli Poggi C. et al. 2021). Όσον αφορά τους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, δεν βρέθηκε καμία σημαντική ευεργετική ή επιζήμια επίδραση του lockdown στον έλεγχο της γλυκόζης αν και ο περιορισμένος αριθμός και η υψηλή ετερογένεια των διαθέσιμων μελετών υποδηλώνουν προσοχή στην εξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων. Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, μελέτες που πραγματοποιήθηκαν στην Ασία έδειξαν σημαντική μείωση της HbA1c, η οποία δεν παρατηρήθηκε σε ευρωπαϊκές μελέτες. Αυτή η γεωγραφική διαφορά θα μπορούσε να είχε καθοριστεί από τις διαφορές στα μέτρα περιορισμού (πολύ αυστηρότερα στην Ευρώπη από ό,τι σε ορισμένες ασιατικές χώρες όπως η Νότια Κορέα (Park SD, Kim SW. et al. 2021), ή από πολιτισμικές διαφορές που ενδεχομένως επηρεάζουν την επίδραση του lockdown στη διατροφή και τη σωματική δραστηριότητα. Σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν στην Ινδία, για παράδειγμα, το lockdown φάνηκε να έχει μόνο μικρή επίδραση στη σωματική δραστηριότητα (Sankar P, Ahmed WN. et al. 2020).

Οι Ruissen et al. καταλήγουν σε παρεμφερή συμπεράσματα, καθώς στη μελέτη παρατήρησής τους που αφορούσε την επίδραση της καραντίνας σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 και τύπου 2 ανέδειξαν αύξηση του αντιληπτού στρες και του άγχους, αύξηση βάρους και λιγότερη άσκηση αλλά όχι επιδείνωση του γλυκαιμικού ελέγχου, αντίθετα μια μικρή βελτίωση της τιμής HbA1c και των metrics της γλυκαιμικής μεταβλητότητας σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1, γεγονός αποδιδόμενο πιθανώς στην αύξηση του αριθμού των σκαναρισμάτων και στη βελτίωση του self-management (Ruissen MM, Regeer H. et al. 2021). Αναδρομική μελέτη παρατήρησης από την Ιταλία σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 ανέδειξε ότι η καραντίνα του Sars-Cov-2 δεν επηρέασε σημαντικά τον γλυκαιμικό έλεγχο σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Επίσης στην παραπάνω μελέτη επισημάνθηκε ότι τα άτομα σε κακή ψυχολογική κατάσταση μπορεί να παρουσιάσουν επιδείνωση του γλυκαιμικού ελέγχου λόγω των περιορισμών που προκύπτουν από το lockdown (D'Onofrio L, Pieralice S. et al. 2021).

Όσον αφορά μελέτη που περιλάμβανε αποκλειστικά ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, συμπεριλήφθηκαν άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 που χρησιμοποιούν flash glucose monitoring. Τα δεδομένα από τις 14 ημέρες πριν το lockdown συγκρίθηκαν με δεδομένα από τις τελευταίες 14 ημέρες μετά από 8 εβδομάδες καραντίνας. Συμπεριλήφθηκαν συνολικά 307 ασθενείς. Η μέση γλυκόζη μειώθηκε από $166,89 \pm 29,4$ σε $158,0 \pm 29,0$ mg/dL και η εκτιμώμενη HbA1c μειώθηκε από $7,4 \pm 1,0$

σε $7,1 \pm 1,0\%$ ($54 \pm 10,9$ έναντι $57 \pm 10,0$ mmol). Το TIR αυξήθηκε από $57,8 \pm 15,8$ σε $62,46 \pm 16,1\%$. Το TAB > 180 mg/dL και >250 mg/dL μειώθηκε από $37,3 \pm 1,9\%$ σε $32,0 \pm 17,1\%$ και από $13,0 \pm 11,3$ σε $10,3 \pm 10,6\%$, αντίστοιχα. ($p < 0,001$). Το TBR <70 mg/dL αυξήθηκε από $4,9 \pm 4,0\%$ σε $5,5 \pm 4,4\%$ ($p < 0,001$). Δεν βρέθηκαν διαφορές στον συντελεστή διακύμανσης (CV%) ή στον αριθμό των σαρώσεων ανά ημέρα. Παρά τους περιορισμούς του lockdown, ο γλυκαιμικός έλεγχος βελτιώθηκε στους ασθενείς αυτούς. Αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι ο περισσότερος χρόνος για αυτοδιαχείριση μπορεί να βοηθήσει στη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου βραχυπρόθεσμα (Fernández E, Cortazar A. et al. 2020).

Όσοι υπήρξαν δεδομένα μελετών που κατέληξαν σε διαφορετικά συμπεράσματα. Case-controlled μελέτη παρατήρησης που διεξήχθη στην Τουρκία με καταληκτικά σημεία την αλλαγή στο σωματικό βάρος και στο μεταβολικό έλεγχο σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 και σε μη διαβητικά υγιή άτομα κατά τη διάρκεια του παρατεταμένου lockdown, απέδειξε αύξηση του σωματικού βάρους και στις δύο ομάδες, επιδείνωση της ρύθμισης της γλυκόζης καθώς και αύξηση του επιπέδου των τριγλυκεριδίων. Τα παραπάνω αποδόθηκαν στην αυξημένη κατανάλωση ζαχαρούχων τροφίμων, σνακ και στη συνοδό σωματική αδράνεια κατά τη διάρκεια της καραντίνας. Οι περιορισμένες κοινωνικές αλληλεπιδράσεις και η μειωμένη κοινωνική διατροφή αντικαταστάθηκαν από τη συναισθηματική κατανάλωση φαγητού.

Αυξημένες κοινωνικοοικονομικές δυσκολίες οδήγησαν σε απόρριψη της εναλλακτικής υγιεινής διατροφής και επιλογή φθηνών, εύκολα παρασκευαζόμενων τροφίμων με λιγότερο υγιεινά συστατικά. Ακόμη ο καθημερινός χρόνος καθίσματος αυξήθηκε από 5 σε 8h ανά ημέρα γεγονός που οδηγεί σε λιγότερη κατανάλωση θερμίδων και επακολούθως σε αύξηση του σωματικού βάρους. Να επισημανθεί ότι παρότι υπήρξε αύξηση του βάρους στη μη διαβητική ομάδα, εκεί δεν υπήρξε σημαντική αλλαγή στο μεταβολισμό της γλυκόζης και στο επίπεδο των λιπιδίων κατά τη διάρκεια του lockdown. Αυτό μπορεί να οφείλεται στην αυξημένη συνείδηση των μη διαβητικών ατόμων σχετικά με την υγεία, όπως η υγιεινή διατροφή, παρά τη σωματική αδράνεια κατά την περίοδο της πανδημίας, ενώ η γνωστική εξασθένηση των διαβητικών ατόμων θα μπορούσε να τους κάνει δύσκολο να συγκεντρωθούν κατά τη διάρκεια της καραντίνας (Karatas S, Yesim T. et al. 2021). Δύο ακόμη μελέτες παρατήρησης ανέδειξαν δυσμενή επίδραση της καραντίνας στο μεταβολικό έλεγχο, με την πρώτη να παρουσιάζει αύξηση της HbA1c και των τριγλυκεριδίων σε χρονικό διάστημα 8 εβδομάδων (Biancalana E, Parolini F. et al. 2021) και τη δεύτερη επιδείνωση της υπεργλυκαιμίας με ανάγκη για κλιμάκωση της θεραπείας και εμφάνιση ασθενών με υπογλυκαιμικά επεισόδια (Khare J, Jindal S. et al. 2020).

Όσον αφορά τον διαβήτη κύησης, μελέτη από τη Νότια Κίνα βασισμένη σε αρχεία 140844 εγκύων κατά την περίοδο 2015-2020 διερευνά διεξοδικά την επίδραση του Sars-Cov-2 και των μέτρων lockdown στην εμφάνιση διαβήτη κύησης. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η εφαρμογή μέτρων περιορισμού σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη κύησης σε εγκυμονούσες. Η επίδραση ήταν ισχυρότερη κατά τους πρώτους τέσσερις μήνες της εγκυμοσύνης κατά την περίοδο εφαρμογής σκληρότερης καραντίνας (He Z, Lv Y. et al. 2022). Τα παραπάνω δεδομένα συμφωνούν με μελέτη πληθυσμού από την Ιταλία. Οι Zanardo et al. διαπίστωσαν

σημαντική αύξηση στον επιπολασμό του διαβήτη κύησης στις εγκύους κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19. Η εμπειρία του lockdown κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης παίζει σημαντικό ρόλο στην αύξηση του κινδύνου διαβήτη κύησης στις εγκυμονούσες (Zanardo V, Tortora D. et al. 2022).

Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση του 2021 καταλήγει σε αντιφατικά συμπεράσματα. Συνολικά, αναλύονται 2881 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και 1823 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Ο γλυκαιμικός έλεγχος της πρώτης κατηγορίας ασθενών βελτιώθηκε σημαντικά κατά τη διάρκεια του lockdown. Συνολικά, 18 μελέτες με ΣΔ1 έδειξαν σημαντικές βελτιώσεις στο μεταβολικό προφίλ. Η μετα-ανάλυση αποκάλυψε μια μέση διαφορά στην HbA1c $-0,05\%$ (95% CI $-0,31$ έως $0,21$) λόγω lockdown και χρονικά εντός εύρους (TIR) $+3,75\%$ (95% CI $2,56$ έως $4,92$), γεγονός που αποδίδεται σε θετικές αλλαγές στην αυτοφροντίδα και τη διαχείριση του ασθενή με διαβήτη τύπου 1.

Το lockdown καθόρισε μια βραχυπρόθεσμη επιδείνωση στον γλυκαιμικό έλεγχο σε ασθενείς με ΣΔ2. Συνολικά, 4 δημοσιεύσεις παρατήρησαν επιδείνωση του γλυκαιμικού ελέγχου. Η μετα-ανάλυση έδειξε μια μέση διαφορά στην HbA1c $+0,14$ (95% CI $-0,13$ έως $0,40$) μέσω του lockdown. Επιπλέον, 3 μελέτες ανέφεραν μη σημαντική επιδείνωση του σωματικού βάρους (Eberle C, Stichling S. et al. 2021). Πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση του 2022, έδειξε ότι το lockdown για τον Sars-Cov-2 είχε ως αποτέλεσμα σημαντική αύξηση ($p < 0,05$) στα επίπεδα της γλυκιωμένης αιμοσφαιρίνης, της γλυκόζης νηστείας και του δείκτη μάζας σώματος σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2. Αντίθετα, η επίδραση του περιορισμού στις παραμέτρους των λιπιδίων, συμπεριλαμβανομένης της ολικής χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων, της LDL και της HDL χοληστερόλης δεν ήταν συνεπής (Ojo O, Wang XH. et al. 2022).

Μία ακόμη αναδρομική μελέτη παρατήρησης από το Μαρόκο σε αντίθεση με αυτή που προαναφέραμε, αποκάλυψε ότι οι 82 ημέρες του lockdown επηρέασαν αρνητικά την κατάσταση της υγείας των ασθενών με ΣΔ2 και ιδιαίτερα τις γυναίκες. Κάποιες παράμετροι που αφορούν το βάρος και τις τιμές της HbA1c αυξήθηκαν σημαντικά και παρατηρήθηκαν επιπλοκές όπως η εμφάνιση μεταβολικού συνδρόμου. Αυτές οι αρνητικές συνέπειες θα μπορούσαν να αποδοθούν στην αλλαγή στον τρόπο ζωής, στους περιορισμούς σχετικά με την ιατρική παρακολούθηση και τη μη συμμόρφωση με τις οδηγίες. Οι Farfane et al. υποδεικνύουν την ανάγκη να αναπτυχθούν πολιτικές ευαισθητοποίησης σχετικά με τη σημασία της υγιεινής διατροφής, της σωματικής δραστηριότητας καθώς και την τακτική παρακολούθηση των βασικών βιοχημικών παραμέτρων (γλυκαιμία, HbA1c και HDL-C κτλ) που μπορεί να αποτελέσουν σημαντικό παράγοντα για τη βελτίωση της ποιότητας ζωής του μαροκινού πληθυσμού, ιδιαίτερα αυτών που υποφέρουν από χρόνιες ασθένειες. Με τον ίδιο τρόπο, συναισθηματική/ψυχική υποστήριξη και η τηλεϊατρική σε περιόδους κρίσης (όπως η περίοδος lockdown) επίσης συνιστάται για την καλύτερη αντιμετώπιση του άγχους και για την εξασφάλιση παρακολούθησης των ασθενών σε απομακρυσμένες περιοχές (Farhane H, Motrane M. et al. 2021).

Να επισημανθεί ότι διαφοροποιήσεις στο σχεδιασμό των μελετών, καθώς και οι κοινωνικοοικονομικές διαφορές μεταξύ των χωρών, καθώς και οι ποικιλία των μέτρων καραντίνας που εφαρμόστηκαν την περίοδο της πανδημίας όπου διεξήχθησαν οι έρευνες δύνανται να ερμηνεύσουν και την ποικιλία των αποτελεσμάτων.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΕΛΛΗΝΙΚΑ

Η επίδραση της πρώτης και δεύτερης καραντίνας στον μεταβολικό έλεγχο ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 στην Ελλάδα.

Ψωμά Ουρανία

Εισαγωγή: Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι οι καταστροφές έχουν επιζήμιες επιδράσεις στο μεταβολικό έλεγχο ασθενών με χρόνιες παθήσεις. Η νόσος του κορονοϊού Covid-19 αντιπροσωπεύει μια πανδημία που προέκυψε από τον σοβαρό αναπνευστικό ιό Sars-Cov-2. Στα πλαίσια περιορισμού της εξάπλωσης της νόσου, οι περισσότερες χώρες προχώρησαν στην εφαρμογή του μέτρου του lockdown, με αποτέλεσμα τον κατ'οίκον περιορισμό των ασθενών καθώς και τη δυσχερή ιατρική τους παρακολούθηση. Στόχος των δύο αναδρομικών μελετών μας είναι να εξεταστεί η επίδραση της πρώτης, καθώς και της δεύτερης καραντίνας στον μεταβολικό έλεγχο ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 σε τρία ακαδημαϊκά κέντρα στην Ελλάδα.

Υλικά και μέθοδοι: Η πρώτη αναδρομική καταγραφή περιελάμβανε συνολικά 380 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, με μέση ηλικία ασθενών $62,5 \pm 11,9$ έτη και 62% άνδρες. Σε αυτό το δείγμα ασθενών συγκρίναμε τις τιμές μετά το lockdown διαφόρων μεταβολικών δεικτών με αυτές της πιο πρόσφατης επίσκεψης πριν από το

lockdown. Για κάθε ασθενή καταγράφονταν οι παραπάνω τιμές ένα χρόνο πριν το lockdown, 6 μήνες πριν το lockdown, οι τιμές της τελευταίας επίσκεψης πριν το lockdown και οι τιμές της πρώτης επίσκεψης αμέσως μετά το lockdown. Ακολούθησε δεύτερη καταγραφή ασθενών, μετά την ολοκλήρωση και του δεύτερου lockdown με 342 συμμετέχοντες μέσης ηλικίας $62 \pm 9,2$ έτη και 62 % άνδρες. Δημογραφικά και κλινικά δεδομένα συλλέχθηκαν σε τρία χρονικά σημεία: 1) στην τελευταία επίσκεψη του ασθενούς πριν από (έως 3 μήνες) το πρώτο lockdown, 2) στην πρώτη επίσκεψη μετά το πρώτο lockdown (έως 3 μήνες) και 3) στην πρώτη επίσκεψη μετά (έως 3 μήνες) το δεύτερο lockdown. Ανάλυση διακύμανσης για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις και η προσαρμογή Bonferroni χρησιμοποιήθηκε για τις συγκρίσεις μεταξύ των μελετημένων παραμέτρων στα τρία χρονικά σημεία. Δεδομένα αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας το Statistical Package SPSS, έκδοση 21.0.

Αποτελέσματα: Κατά τη διάρκεια του πρώτου lockdown η HbA1c, ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) και το σύνολο των τιμών της χοληστερόλης μειώθηκαν ενώ αυτές των άλλων μεταβολικών δεικτών παρέμειναν σταθερές. Μετά το δεύτερο lockdown, οι τιμές της συστολικής πίεσης, της ολικής χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων και της LDL-χοληστερόλης ήταν σημαντικά χαμηλότερες από ό,τι στην αρχική τιμή, ενώ μόνο η ολική χοληστερόλη παρουσίασε σημαντική μείωση σε σύγκριση με την περίοδο μετά το πρώτο lockdown.

Συμπεράσματα: Σε αυτή τη μελέτη, διαπιστώσαμε ότι κατά τη διάρκεια δύο διαδοχικών lockdowns, οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 εμφάνισαν μικρές, στατιστικά σημαντικές αλλά κλινικά αμελητέες μειώσεις του δείκτη μάζας σώματος, της συστολικής αρτηριακής πίεσης και των τιμών των λιπιδίων. Ο κατ'οίκον περιορισμός και η εφαρμογή της τηλεργασίας οδήγησαν στην υιοθέτηση καλύτερης διατροφικής συμπεριφοράς, επιλογή της Μεσογειακής διατροφής και αξιοποίηση του ελεύθερου χρόνου για άθληση. Επιπλέον, οι δυνατότητες για βελτίωση της συμμόρφωσης με τη θεραπεία και την ψυχολογική υποστήριξη από άλλα μέλη της οικογένειας θα μπορούσε να έχει ευεργετική επίδραση στο μεταβολικό έλεγχο ασθενών με διαβήτη τύπου 2.

ENGLISH ABSTRACT

Effect of the first and second COVID-19 associated lockdown on the metabolic control of patients with type 2 diabetes in Greece.

Psoma Ourania

Background and Aims: Previous studies have shown that disasters have detrimental effects on the metabolic control of patients with chronic diseases. The coronavirus disease Covid-19 represents a pandemic that arose from the severe respiratory virus Sars-Cov-2. In the context of limiting the spread of the disease, most countries proceeded with the implementation of the lockdown measure, resulting in the confinement of patients at home as well as their difficult medical monitoring. The aim of our two retrospective studies is to examine the effect of the first and second

quarantine on the metabolic control of patients with type 2 diabetes in three academic centers in Greece.

Material and methods: The first retrospective registration included a total of 380 patients with type 2 diabetes mellitus (mean patient age of 62.5 ± 11.9 years, 62% were males). We compared post-lockdown values of various metabolic markers with those at the most recent pre-lockdown visit. For each patient, the above values were recorded one year before the lockdown, 6 months before the lockdown, on the last visit before the lockdown and on the first visit immediately after the lockdown. A second patients' registration followed, after the completion of the second lockdown with 342 participants (mean age 62 ± 9.2 years and 62 % males). Demographics and clinical data were collected at three time points: 1) on the last patient's visit before (up to 3 months) the first lockdown, 2) on the first visit after the first lockdown (up to 3 months) and 3) on the first visit after (up to 3 months) the second lockdown. Analysis of variance for repeated measures and Bonferroni adjustment was used for the comparisons between the studied parameters at the three time points. Data were analyzed using the Statistical Package SPSS, version 21.0.

Results: During the first lockdown, HbA1c, body mass index (BMI) and total cholesterol values decreased, while those of other metabolic markers remained stable. After the second lockdown, systolic blood pressure, total cholesterol, triglycerides and LDL-cholesterol values, were significantly lower than at baseline, whereas only total cholesterol showed a significant decrease compared to post-first lockdown period.

Conclusion: In this study, we found that during two consecutive lockdowns, patients with type 2 diabetes mellitus showed small, statistically significant but clinically insignificant reductions in body mass index, systolic blood pressure, and lipid values. Home confinement and the implementation of teleworking led to the adoption of better eating habits, the choice of the Mediterranean diet and the use of free time for sports. Additionally, the potential improvement in treatment compliance and the psychological support from other family members could have a beneficial effect on metabolic control of patients with type 2 diabetes.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Abbott RD, Donahue RP, Kannel WB, Wilson PW. The impact of diabetes on survival following myocardial infarction in men vs women. The Framingham Study. JAMA. 1988 Dec 16;260(23):3456-60. Erratum in: JAMA 1989 Apr 7;261(13):1884. PMID: 2974889.

- Abrahami D, Douros A, Yin H, Yu OHY, Renoux C, Bitton A, Azoulay L. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and incidence of inflammatory bowel disease among patients with type 2 diabetes: population based cohort study. *BMJ*. 2018 Mar 21;360:k872. doi: 10.1136/bmj.k872. PMID: 29563098; PMCID: PMC5861502.
- activity. *Am J Clin Nutr*. 2000;72:1451–4.
- Acute low-volume high-intensity interval exercise and continuous
- Adil MT, Rahman R, Whitelaw D, Jain V, Al-Taani O, Rashid F, Munasinghe A, Jambulingam P. SARS-CoV-2 and the pandemic of COVID-19. *Postgrad Med J*. 2021 Feb;97(1144):110-116. doi: 10.1136/postgradmedj-2020-138386. Epub 2020 Aug 11. PMID: 32788312; PMCID: PMC10016996.
- Afkarian M, Zelnick LR, Hall YN, Heagerty PJ, Tuttle K, Weiss NS, de Boer IH. Clinical Manifestations of Kidney Disease Among US Adults With Diabetes, 1988-2014. *JAMA*. 2016 Aug 9;316(6):602-10. doi: 10.1001/jama.2016.10924. PMID: 27532915; PMCID: PMC5444809.
- Alberti, K.G.; Eckel, R.H.; Grundy, S.M.; Zimmet, P.Z.; Cleeman, J.I.; Donato, K.A.; Fruchart, J.-C.; James, W.P.T.; Loria, C.M.; Smith, S.C., Jr. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; national heart, lung, and blood institute; American heart association; world heart federation; international atherosclerosis society; and international association for the study of obesity. *Circulation* 2009, 120, 1640–1645.
- American Diabetes Association. 11. Microvascular Complications and Foot Care: *Standards of Medical Care in Diabetes-2019*. *Diabetes Care*. 2019 Jan;42(Suppl 1):S124-S138. doi: 10.2337/dc19-S011. PMID: 30559237.
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2013 Jan;36 Suppl 1(Suppl 1):S67-74. doi: 10.2337/dc13-S067. PMID: 23264425; PMCID: PMC3537273
- American Diabetes Association; 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: *Standards of Medical Care in Diabetes—2019*. *Diabetes Care* 1 January 2019; 42 (Supplement 1): S90–S102. <https://doi.org/10.2337/dc19-S009>
- Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2007 Jul 11;298(2):194-206. doi: 10.1001/jama.298.2.194. PMID: 17622601.
- analysis of prospective cohort studies. *Diabetologia*. 2016;59:2527–45.
- analysis. *Eur J Epidemiol*. 2015;30:529–42.
- and amount of dietary protein in the treatment of metabolic syndrome: a
- Aune D, Norat T, Leitzmann M, Tonstad S, Vatten LJ. Physical activity and
- Balis DA, Tong C, Meininger G: Effect of canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, on measurement of serum 1,5-anhydroglucitol. *J Diabetes* 2014;6:378–380.
- Ballestri S, Zona S, Targher G, Romagnoli D, Baldelli E, Nascimbeni F, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an almost twofold increased risk of incident type 2 diabetes and metabolic syndrome. Evidence from a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31:936–44. doi: 10.1111/jgh.13264.
- Basora J, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the
- Bernard Zinman, Christoph Wanner et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373:2117-2128. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.

- Biancalana E, Parolini F, Mengozzi A, Solini A. Short-term impact of COVID-19 lockdown on metabolic control of patients with well-controlled type 2 diabetes: a single-centre observational study. *Acta Diabetol.* 2021 Apr;58(4):431-436. doi: 10.1007/s00592-020-01637-y. Epub 2020 Nov 21. PMID: 33219884; PMCID: PMC7680070.
- Boden, G.; Shulman, G.I. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: Defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Eur. J. Clin. Investig.* 2002, 32, 14–23
- Bogdanet D, O'Shea P, Lyons C, Shafat A, Dunne F. The Oral Glucose Tolerance Test-Is It Time for a Change?-A Literature Review with an Emphasis on Pregnancy. *J Clin Med.* 2020 Oct 27;9(11):3451. doi: 10.3390/jcm9113451. PMID: 33121014; PMCID: PMC7693369.
- Bolli GB, Riddle MC, Bergenstal RM, Ziemien M, Sestakauskas K, Goyeau H, Home PD; on behalf of the EDITION 3 study investigators. New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naïve people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3). *Diabetes Obes Metab.* 2015 Apr;17(4):386-94. doi: 10.1111/dom.12438. Epub 2015 Feb 12. PMID: 25641260; PMCID: PMC4409854.
- Bonora BM, Boscari F, Avogaro A, Bruttomesso D, Fadini GP. Glycaemic Control Among People with Type 1 Diabetes During Lockdown for the SARS-CoV-2 Outbreak in Italy. *Diabetes Ther.* 2020 Jun;11(6):1369-1379. doi: 10.1007/s13300-020-00829-7. Epub 2020 May 11. PMID: 32395187; PMCID: PMC7213551.
- Bourouiba L. Turbulent Gas Clouds and Respiratory Pathogen Emissions: Potential Implications for Reducing Transmission of COVID-19. *JAMA.* 2020 May 12;323(18):1837-1838. doi: 10.1001/jama.2020.4756. PMID: 32215590.
- Broome DT, Pantalone KM, Kashyap SR, Philipson LH. Approach to the Patient with MODY-Monogenic Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Jan 1;106(1):237-250. doi: 10.1210/clinem/dgaa710. PMID: 33034350; PMCID: PMC7765647
- Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature.* 2001 Dec 13;414(6865):813-20. doi: 10.1038/414813a. PMID: 11742414.
- Buse JB, Freeman JL, Edelman SV, et al.: Serum 1,5- anhydroglucitol (GlycoMark): a short-term glycemic marker. *Diabetes Technol Ther* 2003;5:355–363
- Butler PC, Elashoff M, Elashoff R, Gale EA. A critical analysis of the clinical use of incretin-based therapies: Are the GLP-1 therapies safe? *Diabetes Care.* 2013 Jul;36(7):2118-25. doi: 10.2337/dc12-2713. Epub 2013 May 3. PMID: 23645885; PMCID: PMC3687282.
- Canaglifozin (Invokana) for type 2 diabetes. *Med Lett Drugs Ther.* 2013 May 13;55(1416):37-9. PMID: 23669782.
- Cariou B, Charbonnel B, Staels B. Thiazolidinediones and PPAR γ agonists: time for a reassessment. *Trends Endocrinol Metab.* 2012 May;23(5):205-15. doi: 10.1016/j.tem.2012.03.001. Epub 2012 Apr 17. PMID: 22513163.
- Caruso R, Rebora P, Luciani M, Di Mauro S, Ausili D. Sex-related differences in self-care behaviors of adults with type 2 diabetes mellitus. *Endocrine.* 2020

Feb;67(2):354-362. doi: 10.1007/s12020-020-02189-5. Epub 2020 Jan 11. PMID: 31927750.

- Chaggar PS, Shaw SM, Williams SG. Review article: Thiazolidinediones and heart failure. *Diab Vasc Dis Res*. 2009 Jul;6(3):146-52. doi: 10.1177/1479164109338772. PMID: 20368206.
change in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes*
- Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. *Lancet*. 2017;389(10085):2239–51. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30058-2
- Chia CW, Egan JM. Incretins in obesity and diabetes. *Ann N Y Acad Sci*. 2020 Feb;1461(1):104-126. doi: 10.1111/nyas.14211. Epub 2019 Aug 7. PMID: 31392745; PMCID: PMC10131087.
- Clar C, Gill JA, Court R, Waugh N. Systematic review of SGLT2 receptor inhibitors in dual or triple therapy in type 2 diabetes. *BMJ Open*. 2012 Oct 18;2(5):e001007. doi: 10.1136/bmjopen-2012-001007. PMID: 23087012; PMCID: PMC3488745.
- Coll AP, Chen M, Taskar P, Rimmington D, Patel S, Tadross JA, Cimino I, Yang M, Welsh P, Virtue S, Goldspink DA, Miedzybrodzka EL, Konopka AR, Esponda RR, Huang JT, Tung YCL, Rodriguez-Cuenca S, Tomaz RA, Harding HP, Melvin A, Yeo GSH, Preiss D, Vidal-Puig A, Vallier L, Nair KS, Wareham NJ, Ron D, Gribble FM, Reimann F, Sattar N, Savage DB, Allan BB, O'Rahilly S. GDF15 mediates the effects of metformin on body weight and energy balance. *Nature*. 2020 Feb;578(7795):444-448. doi: 10.1038/s41586-019-1911-y. Epub 2019 Dec 25. Erratum in: *Nature*. 2020 Feb 13;: PMID: 31875646; PMCID: PMC7234839.
control in overweight and obese adults. *Front Physiol*. 2016;7:661
- Craddy P, Palin HJ, Johnson KI. Comparative effectiveness of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and mixed treatment comparison. *Diabetes Ther*. 2014 Jun;5(1):1-41. doi: 10.1007/s13300-014-0061-3. Epub 2014 Mar 25. PMID: 24664619; PMCID: PMC4065303.
- Davidson MA, Mattison DR, Azoulay L, Krewski D. Thiazolidinedione drugs in the treatment of type 2 diabetes mellitus: past, present and future. *Crit Rev Toxicol*. 2018 Jan;48(1):52-108. doi: 10.1080/10408444.2017.1351420. Epub 2017 Aug 17. PMID: 28816105.
 - Davies M, Pieber TR, Hartoft-Nielsen ML, Hansen OKH, Jabbour S, Rosenstock J. Effect of Oral Semaglutide Compared With Placebo and Subcutaneous Semaglutide on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 Oct 17;318(15):1460-1470. doi: 10.1001/jama.2017.14752. PMID: 29049653; PMCID: PMC5817971.
 - Deacon CF, Nauck MA, Meier J, Hücking K, Holst JJ. Degradation of endogenous and exogenous gastric inhibitory polypeptide in healthy and in type 2 diabetic subjects as revealed using a new assay for the intact peptide. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Oct;85(10):3575-81. doi: 10.1210/jcem.85.10.6855. PMID: 11061504.
 - Del Prato S, Barnett AH, Huisman H, Neubacher D, Woerle HJ, Dugi KA. Effect of linagliptin monotherapy on glycaemic control and markers of β -cell function in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2011 Mar;13(3):258-67. doi: 10.1111/j.1463-1326.2010.01350.x. PMID: 21205122.

- Demuth HU, McIntosh CH, Pederson RA. Type 2 diabetes--therapy with dipeptidyl peptidase IV inhibitors. *Biochim Biophys Acta*. 2005 Aug 1;1751(1):33-44. doi: 10.1016/j.bbapap.2005.05.010. PMID: 15978877.
- DiPietro L, Gribok A, Stevens MS, Hamm LF, Rumpler W. Three 15-min bouts
doi: 10.1056/NEJMoa1911303.
- D'Onofrio L, Pieralice S, Maddaloni E, Mignogna C, Sterpetti S, Coraggio L, Luordi C, Guarisco G, Leto G, Leonetti F, Manfrini S, Buzzetti R. Effects of the COVID-19 lockdown on glycaemic control in subjects with type 2 diabetes: the glycalock study. *Diabetes Obes Metab*. 2021 Jul;23(7):1624-1630. doi: 10.1111/dom.14380. Epub 2021 Apr 6. PMID: 33764666; PMCID: PMC8251001.
- Dunne FP, Avalos G, Durkan M, Mitchell Y, Gallacher T, Keenan M, Hogan M, Carmody LA, Gaffney G; ATLANTIC DIP collaborators. ATLANTIC DIP: pregnancy outcomes for women with type 1 and type 2 diabetes. *Ir Med J*. 2012 May;105(5 Suppl):6-9. PMID: 22838098.
- Duran EK, Aday AW, Cook NR, Buring JE, Ridker PM, Pradhan AD. Triglyceride-Rich Lipoprotein Cholesterol, Small Dense LDL Cholesterol, and Incident Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2020 May 5;75(17):2122-2135. doi: 10.1016/j.jacc.2020.02.059. PMID: 32354380; PMCID: PMC8064770
- Earley LE. Chlorpropamide antidiuresis. *N Engl J Med*. 1971 Jan 14;284(2):103-4. doi: 10.1056/NEJM197101142840211. PMID: 4321185.
- Eberhard Draeger, Clinical profile of glimepiride, *Diabetes Research and Clinical Practice*, Volume 28, Supplement, 1995, Pages S139-S146, ISSN 0168-8227, [https://doi.org/10.1016/0168-8227\(95\)01072-L](https://doi.org/10.1016/0168-8227(95)01072-L).
- Eberle C, Stichling S. Impact of COVID-19 lockdown on glycemic control in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetol Metab Syndr*. 2021 Sep 7;13(1):95. doi: 10.1186/s13098-021-00705-9. PMID: 34493317; PMCID: PMC8423337.
- Eisenberg, S.; Gavish, D.; Oschry, Y.; Fainaru, M.; Deckelbaum, R.J. Abnormalities in very low, low and high density lipoproteins in hypertriglyceridemia. Reversal toward normal with bezafibrate treatment. *J. Clin. Investig*. 1984, 74, 470–482
Endocrinol. 2015;3:968–79
- Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2020 Feb 10;41(2):145-151. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003. PMID: 32064853.
- Esler, M.; Rumantir, M.; Wiesner, G.; Kaye, D.; Hastings, J.; Lambert, G. Sympathetic nervous system and insulin resistance: From obesity to diabetes. *Am. J. Hypertens*. 2001, 14, 304S–309S.
- European Centre For Disease Prevention and Control. Contact tracing for COVID-19: current evidence, options for scale-up and an assessment of resources needed. April 2020.

Available <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/COVID-19-Contract-tracing-scale-up.pdf> (accessed 30 May 2020).

- Fahed G, Aoun L, Bou Zerdan M, et al. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *Int J Mol Sci.* 2022;23(2):786. Published 2022 Jan 12. doi:10.3390/ijms23020786
- Faillie JL, Azoulay L, Patenaude V, Hillaire-Buys D, Suissa S. Incretin based drugs and risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes: cohort study. *BMJ.* 2014 Apr 24;348:g2780. doi: 10.1136/bmj.g2780. PMID: 24764569; PMCID: PMC4002758.
- Farhane H, Motrane M, Anaibar FE, Motrane A, Abeid SN, Harich N. COVID-19 pandemic: Effects of national lockdown on the state of health of patients with type 2 diabetes mellitus in a Moroccan population. *Prim Care Diabetes.* 2021 Oct;15(5):772-777. doi: 10.1016/j.pcd.2021.06.007. Epub 2021 Jun 21. PMID: 34172426; PMCID: PMC8214941.
- fat diet interventions versus other diet interventions on long-term weight
- Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennett DL, Bril V, Russell JW, Viswanathan V. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers.* 2019 Jun 13;5(1):42. doi: 10.1038/s41572-019-0097-9. PMID: 31197183; PMCID: PMC7096070.
- Fernández E, Cortazar A, Bellido V. Impact of COVID-19 lockdown on glycemic control in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020 Aug;166:108348. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108348. Epub 2020 Jul 22. PMID: 32711000; PMCID: PMC7375311.
- Ferner RE, Chaplin S. The relationship between the pharmacokinetics and pharmacodynamic effects of oral hypoglycaemic drugs. *Clin Pharmacokinet.* 1987 Jun;12(6):379-401. doi: 10.2165/00003088-198712060-00001. PMID: 3301149.
- Fralick M, Schneeweiss S, Patorno E. Risk of Diabetic Ketoacidosis after Initiation of an SGLT2 Inhibitor. *N Engl J Med.* 2017 Jun 8;376(23):2300-2302. doi: 10.1056/NEJMc1701990. PMID: 28591538.
- Frid AH, Kreugel G, Grassi G, Halimi S, Hicks D, Hirsch LJ, Smith MJ, Wellhoener R, Bode BW, Hirsch IB, Kalra S, Ji L, Strauss KW. New Insulin Delivery Recommendations. *Mayo Clin Proc.* 2016 Sep;91(9):1231-55. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.06.010. PMID: 27594187.
- GA, et al. A very low-carbohydrate, low-saturated fat diet for type 2 diabetes
- Golubic R, Wijndaele K, Sharp SJ, Simmons RK, Griffin SJ, Wareham NJ, et al. Physical activity, sedentary time and gain in overall and central body fat: 7-year follow-up of the ProActive trial cohort. *Int J Obes (Lond).* 2015;39:142–8.
- Gong QH, Kang JF, Ying YY, Li H, Zhang XH, Wu YH, Xu GZ. Lifestyle
- Gontier E, Fourme E, Wartski M, Blondet C, Bonardel G, Le Stanc E, Mantzarides M, Foehrenbach H, Pecking AP, Alberini JL. High and typical 18F-FDG bowel uptake in patients treated with metformin. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008 Jan;35(1):95-9. doi: 10.1007/s00259-007-0563-6. Epub 2007 Sep 5. PMID: 17786437.
- Gooßen K, Gräber S. Longer term safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis.

- Diabetes Obes Metab. 2012 Dec;14(12):1061-72. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01610.x. Epub 2012 May 17. PMID: 22519906.
- Griffin, M.E.; Marcucci, M.J.; Cline, G.W.; Bell, K.; Barucci, N.; Lee, D.; Goodyear, L.J.; Kraegen, E.W.; White, M.F.; Shulman, G.I. Free fatty acid-induced insulin resistance is associated with activation of protein kinase C θ and alterations in the insulin signaling cascade. *Diabetes* 1999, 48, 1270–1274
 - Gross BN, Cross LB, Foard J, Wood Y. Elevated hepatic enzymes potentially associated with sitagliptin. *Ann Pharmacother.* 2010 Feb;44(2):394-5. doi: 10.1345/aph.1M323. Epub 2010 Jan 26. PMID: 20103614.
 - Guan Y, Hao C, Cha DR, Rao R, Lu W, Kohan DE, Magnuson MA, Redha R, Zhang Y, Breyer MD. 2005. Thiazolidinediones expand body fluid volume through PPAR γ stimulation of ENaC-mediated renal salt absorption. *Nat Med.* 11:861–866.
 - Hamilton MT, Hamilton DG, Zderic TW. Sedentary behavior as a mediator of type 2 diabetes. *Med Sport Sci.* 2014;60:11–26.
 - Hardin DS, Grilley K, Baron B, Hale KA. Accelerated red blood cell turnover can invalidate the use of hemoglobin A1c as a diagnostic test for cystic fibrosis related diabetes. *Pediatr Res* 1999;45(4):90. doi: 10.1203/00006450-199904020-00537
 - Hauner H. The mode of action of thiazolidinediones. *Diabetes Metab Res Rev.* 2002 Mar-Apr;18 Suppl 2:S10-5. doi: 10.1002/dmrr.249. PMID: 11921433.
 - He Z, Lv Y, Zheng S, Pu Y, Lin Q, Zhou H, Dong M, Wang J, Fan J, Ye Y, Chen H, Qian R, Jin J, Chen Y, Chen G, He G, Cheng S, Hu J, Xiao J, Ma W, Su X, Liu T. Association of COVID-19 Lockdown With Gestational Diabetes Mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Mar 30;13:824245. doi: 10.3389/fendo.2022.824245. PMID: 35432191; PMCID: PMC9005639.
 - Hiddo J.L. Heerspink, Bergur V. Stefánsson et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.*2020; 383:1436-1446.doi: 10.1056/NEJMoa2024816.
 - Hiden U, Lassance L, Tabrizi NG, Miedl H, Tam-Amersdorfer C, Cetin I, Lang U, Desoye G. Fetal insulin and IGF-II contribute to gestational diabetes mellitus (GDM)-associated up-regulation of membrane-type matrix metalloproteinase 1 (MT1-MMP) in the human feto-placental endothelium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Oct;97(10):3613-21. doi: 10.1210/jc.2012-1212. Epub 2012 Aug 14. PMID: 22893718.
 - Hill AM, Harris Jackson KA, Roussel MA, West SG, Kris-Etherton PM. Type 2 diabetes mellitus. In: *Textbook of Diabetes Mellitus*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2006. p. 149-168.
 - Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev.* 2007 Oct;87(4):1409-39. doi: 10.1152/physrev.00034.2006. PMID: 17928588.
 - Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzner TW, Plank J, Kaiser T, Pieber TR, Siebenhofer A. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Apr 18;(2):CD005613. doi: 10.1002/14651858.CD005613.pub3. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Nov 9;11:CD005613. PMID: 17443605.
 - Howells L, Musaddaq B, McKay AJ, Majeed A. Clinical impact of lifestyle interventions in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr.* 2014;18(2):123-30. doi: 10.1016/j.diab.2014.01.001. PMID: 24555555.
 - http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/204629s000lbl.pdf (Accessed on September 18, 2015)

- <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm380829.htm> (Accessed on January 09, 2014)
- <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm475553.htm> (Accessed on December 10, 2015).
- <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm617360.htm> (Accessed on September 05, 2018).
- IDF Diabetes Atlas 2021 – 10th edition | www.diabetesatlas.org
- Illsley NP. Glucose transporters in the human placenta. *Placenta*. 2000 Jan;21(1):14-22. doi: 10.1053/plac.1999.0448. PMID: 10692246
- in older people at risk for impaired glucose tolerance. *Diabetes Care*. 2013; individuals at high risk of diabetes. *Diabetologia*. 2015;58:1198–202.
- *Intern Med*. 2015;162:805–14.
- interventions for adults with impaired glucose tolerance: a systematic
- interventions for the prevention of diabetes: an overview of systematic
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. 2012. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 55:1577–1596.
- John J.V. McMurray, Scott D. Solomon et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*.2019; 381:1995-2008
- Johnson AB, Webster JM, Sum CF, Heseltine L, Argyraki M, Cooper BG, Taylor R. The impact of metformin therapy on hepatic glucose production and skeletal muscle glycogen synthase activity in overweight type II diabetic patients. *Metabolism*. 1993 Sep;42(9):1217-22. doi: 10.1016/0026-0495(93)90284-u. PMID: 8412779.
- Juutilainen A, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Type 2 diabetes as a "coronary heart disease equivalent": an 18-year prospective population-based study in Finnish subjects. *Diabetes Care*. 2005 Dec;28(12):2901-7. doi: 10.2337/diacare.28.12.2901. PMID: 16306552.
- Kaddar R, Tarik C, Atmani M, Enakhil I, Fakhri N, Khalis M, Lotfy A, El Kadmiri N. Effect of COVID-19 lockdown on Moroccan patients with type 1 and type 2 diabetes. *Bull Natl Res Cent*. 2022;46(1):142. doi: 10.1186/s42269-022-00827-8. Epub 2022 May 16. PMID: 35601474; PMCID: PMC9109193.
- Kane JP, Pullinger CR, Goldfine ID, Malloy MJ. Dyslipidemia and diabetes mellitus: Role of lipoprotein species and interrelated pathways of lipid metabolism in diabetes mellitus. *Curr Opin Pharmacol*. 2021 Dec;61:21-27. doi: 10.1016/j.coph.2021.08.013. Epub 2021 Sep 22. PMID: 34562838
- Karatas S, Yesim T, Beysel S. Impact of lockdown COVID-19 on metabolic control in type 2 diabetes mellitus and healthy people. *Prim Care Diabetes*. 2021 Jun;15(3):424-427. doi: 10.1016/j.pcd.2021.01.003. Epub 2021 Jan 9. PMID: 33441263; PMCID: PMC7834877.
- Kattoor AJ, Pothineni NVK, Palagiri D, Mehta JL. Oxidative Stress in Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*. 2017 Sep 18;19(11):42. doi: 10.1007/s11883-017-0678-6. PMID: 28921056.

- Keating GM. Vildagliptin: a review of its use in type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2010 Nov 12;70(16):2089-112. doi: 10.2165/11206370-000000000-00000. PMID: 20964454.
- Kelkar A, Kelkar J, Mehta H, Amoaku W. Cataract surgery in diabetes mellitus: A systematic review. *Indian J Ophthalmol*. 2018 Oct;66(10):1401-1410. doi: 10.4103/ijo.IJO_1158_17. PMID: 30249823; PMCID: PMC6173035.
- Khare J, Jindal S. Observational study on Effect of Lock Down due to COVID 19 on glycemic control in patients with Diabetes: Experience from Central India. *Diabetes Metab Syndr*. 2020 Nov-Dec;14(6):1571-1574. doi: 10.1016/j.dsx.2020.08.012. Epub 2020 Aug 20. PMID: 32858474; PMCID: PMC7438221.
- Khatana C, Saini NK, Chakrabarti S, Saini V, Sharma A, Saini RV, Saini AK: Mechanistic insights into the oxidized low-density lipoprotein-induced atherosclerosis. *Oxid Med Cell Longev* 2020, 2020:5245308, <https://doi.org/10.1155/2020/5245308>.
- Kieffer TJ, McIntosh CH, Pederson RA. Degradation of glucose-dependent insulinotropic polypeptide and truncated glucagon-like peptide 1 in vitro and in vivo by dipeptidyl peptidase IV. *Endocrinology*. 1995 Aug;136(8):3585-96. doi: 10.1210/endo.136.8.7628397. PMID: 7628397.
- Kim C, Berger DK, Chamany S. Recurrence of gestational diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes Care*. 2007 May;30(5):1314-9. doi: 10.2337/dc06-2517. Epub 2007 Feb 8. PMID: 17290037.
- Klein-Schwartz W, Stassinis GL, Isbister GK. Treatment of sulfonylurea and insulin overdose. *Br J Clin Pharmacol*. 2016 Mar;81(3):496-504. doi: 10.1111/bcp.12822. Epub 2016 Jan 6. PMID: 26551662; PMCID: PMC4767194.
- Knapp S, Manroa P, Doshi K. Self-monitoring of blood glucose: Advice for providers and patients. *Cleve Clin J Med*. 2016 May;83(5):355-60. doi: 10.3949/ccjm.83a.14147. PMID: 27168511
- Kolb H, Martin S. Environmental/lifestyle factors in the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. *BMC Med*. 2017 Jul 19;15(1):131. doi: 10.1186/s12916-017-0901-x. PMID: 28720102; PMCID: PMC5516328
- Kutoh E. Probable linagliptin-induced liver toxicity: a case report. *Diabetes Metab*. 2014 Feb;40(1):82-84. doi: 10.1016/j.diabet.2013.09.009. Epub 2013 Oct 25. PMID: 24378344.
- LaMoia TE, Shulman GI. Cellular and Molecular Mechanisms of Metformin Action. *Endocr Rev*. 2021 Jan 28;42(1):77-96. doi: 10.1210/endrev/bnaa023. PMID: 32897388; PMCID: PMC7846086.
- Landman GW, de Bock GH, van Hateren KJ, van Dijk PR, Groenier KH, Gans RO, Houweling ST, Bilo HJ, Kleefstra N. Safety and efficacy of gliclazide as treatment for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *PLoS One*. 2014 Feb 12;9(2):e82880. doi: 10.1371/journal.pone.0082880. PMID: 24533045; PMCID: PMC3922704.
- Lenters-Westra E, Schindhelm RK, Bilo HJ, Slingerland RJ. Haemoglobin A1c: Historical overview and current concepts. *Diabetes Res Clin Pract* 2013;99(2):75–84. doi: 10.1016/j.diabres.2012.10.007.
- Levine JA, Schleusner SJ, Jensen MD. Energy expenditure of nonexercise
- Levine JA. Sick of sitting. *Diabetologia*. 2015;58:1751–8.

- Li L, Shen J, Bala MM, Busse JW, Ebrahim S, Vandvik PO, Rios LP, Malaga G, Wong E, Sohani Z, Guyatt GH, Sun X. Incretin treatment and risk of pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies. *BMJ*. 2014 Apr 15;348:g2366. doi: 10.1136/bmj.g2366. PMID: 24736555; PMCID: PMC3987051.
- Ligueros-Saylan M, Foley JE, Schweizer A, Couturier A, Kothny W. An assessment of adverse effects of vildagliptin versus comparators on the liver, the pancreas, the immune system, the skin and in patients with impaired renal function from a large pooled database of Phase II and III clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2010 Jun;12(6):495-509. doi: 10.1111/j.1463-1326.2010.01214.x. PMID: 20518805.
- Little RR, Sacks DB. HbA1c: How do we measure it and what does it mean? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2009;16(2):113–18. doi: 10.1097/MED.0b013e328327728d
- LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012–. Sulfonylureas. 2018 Mar 16. PMID: 31643682.
- Ludwig L, Scheyer N, Remen T, Guerci B. The Impact of COVID-19 Lockdown on Metabolic Control and Access to Healthcare in People with Diabetes: the CONFIDIAB Cross-Sectional Study. *Diabetes Ther*. 2021 Aug;12(8):2207-2221. doi: 10.1007/s13300-021-01105-y. Epub 2021 Jul 9. PMID: 34241812; PMCID: PMC8267505.
- management: a randomized trial. *Diabetes Care*. 2014;37:2909–18
- Marino AB, Cole SW. Alogliptin: safety, efficacy, and clinical implications. *J Pharm Pract*. 2015 Feb;28(1):99-106. doi: 10.1177/0897190014522063. Epub 2014 Feb 13. PMID: 24532820.
- McKeage K. Linagliptin: an update of its use in patients with type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2014 Oct;74(16):1927-1946. doi: 10.1007/s40265-014-0308-3. PMID: 25297911.
- Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention
- Metformin–StatPearls–NCBI Bookshelf [Internet] [2021 May 21]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK518983/>
- Metzger BE, Coustan DR. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. The Organizing Committee. *Diabetes Care*. 1998 Aug;21 Suppl 2:B161-7. PMID: 9704245
- MJ. Objectively measured sedentary time and associations with insulin moderate-intensity exercise elicit a similar improvement in 24-h glycemic
- Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008 Aug;81(2):184-9. doi: 10.1016/j.diabres.2008.04.007. Epub 2008 May 20. PMID: 18495286.
- Moore, J.X.; Chaudhary, N.; Akinyemiju, T. Peer reviewed: Metabolic syndrome prevalence by race/ethnicity and sex in the United States, National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–2012. *Prev. Chronic Dis*. 2017, 14, E24.

- Moriyama M, Hugentobler WJ, Iwasaki A. Seasonality of Respiratory Viral Infections. *Annu Rev Virol.* 2020 Sep 29;7(1):83-101. doi: 10.1146/annurev-virology-012420-022445. Epub 2020 Mar 20. PMID: 32196426.
- Murakami, T.; Michelagnoli, S.; Longhi, R.; Gianfranceschi, G.; Pazzucconi, F.; Calabresi, L.; Sirtori, C.R.; Franceschini, G. Triglycerides are major determinants of cholesterol esterification/transfer and HDL remodeling in human plasma. *Arter. Thromb. Vasc. Biol.* 1995, 15, 1819–1828
- Nasr M, Almawash S, Al Saqr A, Bazeed AY, Saber S, Elagamy HI. Bioavailability and Antidiabetic Activity of Gliclazide-Loaded Cubosomal Nanoparticles. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021 Aug 9;14(8):786. doi: 10.3390/ph14080786. PMID: 34451883; PMCID: PMC8398842.
- Nauck MA, Friedrich N. Do GLP-1-based therapies increase cancer risk? *Diabetes Care.* 2013 Aug;36 Suppl 2(Suppl 2):S245-52. doi: 10.2337/dcS13-2004. PMID: 23882053; PMCID: PMC3920789.
- Nauck MA, Frossard JL, Barkin JS, Anglin G, Hensley IE, Harper KD, Milicevic Z. Assessment of Pancreas Safety in the Development Program of Once-Weekly GLP-1 Receptor Agonist Dulaglutide. *Diabetes Care.* 2017 May;40(5):647-654. doi: 10.2337/dc16-0984. Epub 2017 Mar 10. PMID: 28283565.
- Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art. *Mol Metab.* 2021 Apr;46:101102. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101102. Epub 2020 Oct 14. PMID: 33068776; PMCID: PMC8085572.
- Neeland IJ, Turer AT, Ayers CR, Powell-Wiley TM, Vega GL, Farzaneh-Far R, et al. Dysfunctional adiposity and the risk of prediabetes and type 2 diabetes in obese adults. *JAMA.* 2012;308:1150–9. doi: 10.1001/2012.jama.11132
- Ng JM, Cooke M, Bhandari S, Atkin SL, Kilpatrick ES. The effect of iron and erythropoietin treatment on the A1C of patients with diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Care* 2010;33(11):2310–13. doi: 10.2337/dc10-0917
- Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2014;384:766–81. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60460-8
- Nowak N, Skupien J, Cyganek K, et al.: 1,5-Anhydroglucitol as a marker of maternal glycaemic control and predictor of neonatal birthweight in pregnancies complicated by type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2013; 56:709–713
of moderate postmeal walking significantly improves 24-h glycemic control
- Ojo O, Wang XH, Ojo OO, Orjih E, Pavithran N, Adegboye ARA, Feng QQ, McCrone P. The Effects of COVID-19 Lockdown on Glycaemic Control and Lipid Profile in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Jan 19;19(3):1095. doi: 10.3390/ijerph19031095. PMID: 35162117; PMCID: PMC8834313.
- Pal A, Farmer AJ, Dudley C, et al.: Evaluation of serum 1,5 anhydroglucitol levels as a clinical test to differentiate subtypes of diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:252–257.

- Palanca A, Quinones-Torrelo C, Gírbés J, Real JT, Ampudia-Blasco FJ. Impact of COVID-19 lockdown on diabetes management and follow-up in a broad population in Spain. *Eur J Clin Invest*. 2022 Jun;52(6):e13771. doi: 10.1111/eci.13771. Epub 2022 Mar 27. PMID: 35313009; PMCID: PMC9111861.
- Park SD, Kim SW, Moon JS, Lee YY, Cho NH, Lee JH, Jeon JH, Choi YK, Kim MK, Park KG. Impact of Social Distancing Due to Coronavirus Disease 2019 on the Changes in Glycosylated Hemoglobin Level in People with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab J*. 2021 Jan;45(1):109-114. doi: 10.4093/dmj.2020.0226. Epub 2020 Dec 4. PMID: 33264833; PMCID: PMC7850869.
- Parker L, Shaw CS, Banting L, Levinger I, Hill KM, McAinch AJ, Stepto NK.
- Patel, P.; Abate, N. Body fat distribution and insulin resistance. *Nutrients* 2013, 5, 2019–2027
- Pelletier R, Ng K, Alkabbani W, Labib Y, Mourad N, Gamble JM. Adverse events associated with sodium glucose co-transporter 2 inhibitors: an overview of quantitative systematic reviews. *Ther Adv Drug Saf*. 2021 Jan 26;12:2042098621989134. doi: 10.1177/2042098621989134. PMID: 33552467; PMCID: PMC7844442.
- Peters AL, Buschur EO, Buse JB, Cohan P, Diner JC, Hirsch IB. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Potential Complication of Treatment With Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care*. 2015 Sep;38(9):1687-93. doi: 10.2337/dc15-0843. Epub 2015 Jun 15. PMID: 26078479; PMCID: PMC4542270.
- Petersen ML, et al. The impact of lifestyle intervention on sedentary time in
- Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. *Can J Cardiol*. 2018 May;34(5):575-584. doi: 10.1016/j.cjca.2017.12.005. Epub 2017 Dec 11. PMID: 29459239; PMCID: PMC5953551.
- Porcellati F, Lucidi P, Cioli P, Candeloro P, Marinelli Andreoli A, Marzotti S, Ambrogi M, Bolli GB, Fanelli CG. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin glargine given in the evening as compared with in the morning in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2015 Mar;38(3):503-12. doi: 10.2337/dc14-0649. Epub 2014 Dec 18. PMID: 25524950.
- Prev Med. 2015;76:79–83.
- Radin MS. Pitfalls in hemoglobin A1c measurement: When results may be misleading. *J Gen Intern Med* 2014;29(2):388–94. doi: 10.1007/s11606-013-2595-x
- Rahman F, Tuba S. Lactic Acidosis Associated with Metformin in Patients with Diabetic Kidney Disease. *Med Arch*. 2022 Aug;76(4):297-300. doi: 10.5455/medarh.2022.76.297-300. PMID: 36313954; PMCID: PMC9559667.
- randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2015;102:757–70
- randomized trial. *Diabetes Care*. 2011;34:14–9
- Rapp JH, Harris HW, Hamilton RL, Krupski WC, Reilly LM, Ehrenfeld WK, Stoney RJ, Goldstone J, Kane JP. Particle size distribution of lipoproteins from

- human atherosclerotic plaque: a preliminary report. *J Vasc Surg.* 1989 Jan;9(1):81-8. PMID: 2911145
- Rastogi A, Hiteshi P, Bhansali A. Improved glycemic control amongst people with long-standing diabetes during COVID-19 lockdown: a prospective, observational, nested cohort study. *Int J Diabetes Dev Ctries.* 2020 Oct;40(4):476-481. doi: 10.1007/s13410-020-00880-x. Epub 2020 Oct 21. PMID: 33106739; PMCID: PMC7576977.
 - Razmaria AA. JAMA PATIENT PAGE. Diabetic Neuropathy. *JAMA.* 2015 Nov 24;314(20):2202. doi: 10.1001/jama.2015.15899. PMID: 26599195.
 - Reiner Ž. Hypertriglyceridaemia and risk of coronary artery disease. *Nat Rev Cardiol.* 2017 Jul;14(7):401-411. doi: 10.1038/nrcardio.2017.31. Epub 2017 Mar 16. PMID: 28300080
 - Retnakaran R. Glucose tolerance status in pregnancy: a window to the future risk of diabetes and cardiovascular disease in young women. *Curr Diabetes Rev.* 2009 Nov;5(4):239-44. doi: 10.2174/157339909789804378. PMID: 19604132.
 - Rett K, Gottwald-Hostalek U. Understanding prediabetes: definition, prevalence, burden and treatment options for an emerging disease. *Curr Med Res Opin.* 2019 Sep;35(9):1529-1534. doi: 10.1080/03007995.2019.1601455. Epub 2019 Apr 15. PMID: 30935247
 - review and meta-analysis of the effects on glycemic control. *Intern Med.* reviews. *BMJ Open.* 2016;6, e013806.
 - Robert N. Frank, M.D. Diabetic Retinopathy. *N Engl J Med* 2004; 350:48-58. doi: 10.1056/NEJMra021678
 - Rockette-Wagner B, Edelstein S, Venditti EM, Reddy D, Bray GA, Carrion
 - Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, Alvarado-Arnez LE, Bonilla-Aldana DK, Franco-Paredes C, Henao-Martinez AF, Paniz-Mondolfi A, Lagos-Grisales GJ, Ramírez-Vallejo E, Suárez JA, Zambrano LI, Villamil-Gómez WE, Balbin-Ramon GJ, Rabaan AA, Harapan H, Dhama K, Nishiura H, Kataoka H, Ahmad T, Sah R; Latin American Network of Coronavirus Disease 2019-COVID-19 Research (LANCOVID-19). Electronic address: <https://www.lancovid.org>. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020 Mar-Apr;34:101623. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101623. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32179124; PMCID: PMC7102608.
 - Ruissen MM, Regeer H, Landstra CP, Schroijen M, Jazet I, Nijhoff MF, Pijl H, Ballieux BEPB, Dekkers O, Huisman SD, de Koning EJP. Increased stress, weight gain and less exercise in relation to glycemic control in people with type 1 and type 2 diabetes during the COVID-19 pandemic. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2021 Jan;9(1):e002035. doi: 10.1136/bmjdr-2020-002035. PMID: 33431602; PMCID: PMC7802391.
 - Saklayen, M.G. The global epidemic of the metabolic syndrome. *Curr. Hypertens. Rep.* 2018, 20, 1–8

- Salas-Salvado J, Bullo M, Babio N, Martinez-Gonzalez MA, Ibarrola-Jurado N,
- Salvatore T, Pafundi PC, Marfella R, Sardu C, Rinaldi L, Monaco L, Ricozzi C, Imbriani S, Nevola R, Adinolfi LE, Sasso FC. Metformin lactic acidosis: Should we still be afraid? *Diabetes Res Clin Pract.* 2019 Nov;157:107879. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107879. Epub 2019 Oct 13. PMID: 31618624.
- Samsu N. Diabetic Nephropathy: Challenges in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Biomed Res Int.* 2021 Jul 8;2021:1497449. doi: 10.1155/2021/1497449. PMID: 34307650; PMCID: PMC8285185.
- Sankar P, Ahmed WN, Mariam Koshy V, Jacob R, Sasidharan S. Effects of COVID-19 lockdown on type 2 diabetes, lifestyle and psychosocial health: A hospital-based cross-sectional survey from South India. *Diabetes Metab Syndr.* 2020 Nov-Dec;14(6):1815-1819. doi: 10.1016/j.dsx.2020.09.005. Epub 2020 Sep 11. PMID: 32956926; PMCID: PMC7485570.
- Sattar N, Gill JM. Type 2 diabetes as a disease of ectopic fat? *BMC Med.* 2014;12:123. doi: 10.1186/s12916-014-0123-4.
- Schmidt BM. Clinical insights into Charcot foot. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2020 Jun;34(3):101563. doi: 10.1016/j.berh.2020.101563. Epub 2020 Jul 5. PMID: 32641254.
- Scott D, Solomon, John J.V. McMurray et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.*2022; 387:1089-1098. doi: 10.1056/NEJMoa2206286.
- Scott LJ. Sitagliptin: A Review in Type 2 Diabetes. *Drugs.* 2017 Feb;77(2):209-224. doi: 10.1007/s40265-016-0686-9. PMID: 28078647.
- Selby NM, Taal MW. An updated overview of diabetic nephropathy: Diagnosis, prognosis, treatment goals and latest guidelines. *Diabetes Obes Metab.* 2020 Apr;22 Suppl 1:3-15. doi: 10.1111/dom.14007. PMID: 32267079.
- Selvarajah D, Kar D, Khunti K, Davies MJ, Scott AR, Walker J, Tesfaye S. Diabetic peripheral neuropathy: advances in diagnosis and strategies for screening and early intervention. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Dec;7(12):938-948. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30081-6. Epub 2019 Oct 14. PMID: 31624024.
- sensitivity: Importance of reallocating sedentary time to physical activity.
- Silverii GA, Delli Poggi C, Dicembrini I, Monami M, Mannucci E. Glucose control in diabetes during home confinement for the first pandemic wave of COVID-19: a meta-analysis of observational studies. *Acta Diabetol.* 2021 Dec;58(12):1603-1611. doi: 10.1007/s00592-021-01754-2. Epub 2021 Jun 22. Erratum in: *Acta Diabetol.* 2021 Aug 21;; PMID: 34159476; PMCID: PMC8219181.
- Smith AD, Crippa A, Woodcock J, Brage S. Physical activity and incident
- Spiller RC, Trotman IF, Higgins BE, Gbatei MA, Grimble GK, Lee YC, Bloom SR, Misiewicz JJ, Silk DB. The ileal brake--inhibition of jejunal motility after ileal fat perfusion in man. *Gut.* 1984 Apr;25(4):365-74. doi: 10.1136/gut.25.4.365. PMID: 6706215; PMCID: PMC1432347.
- Staiger H, Schaeffeler E, Schwab M, Häring HU. Pharmacogenetics: Implications for Modern Type 2 Diabetes Therapy. *Rev Diabet Stud.* 2015 Fall-

- Winter;12(3-4):363-76. doi: 10.1900/RDS.2015.12.363. Epub 2016 Feb 10. PMID: 27111121; PMCID: PMC5275760.
- Stefan D. Anker, Javed Butler et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2021; 385:1451-1461.doi: 10.1056/NEJMoa2107038.
 - Steinberg WM, Buse JB, Ghorbani MLM, Ørsted DD, Nauck MA; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Amylase, Lipase, and Acute Pancreatitis in People With Type 2 Diabetes Treated With Liraglutide: Results From the LEADER Randomized Trial. *Diabetes Care*. 2017 Jul;40(7):966-972. doi: 10.2337/dc16-2747. Epub 2017 May 5. PMID: 28476871.
 - Swarup, S.; Goyal, A.; Grigorova, Y.; Zeltser, R. Metabolic Syndrome; StatPearls: Treasure Island, FL, USA, 2020
 - Sweeting A, Wong J, Murphy HR, Ross GP. A Clinical Update on Gestational Diabetes Mellitus. *Endocr Rev*. 2022 Sep 26;43(5):763-793. doi: 10.1210/endrev/bnac003. PMID: 35041752; PMCID: PMC9512153.
 - Tao J, Gao L, Liu Q, Dong K, Huang J, Peng X, Yang Y, Wang H, Yu X. Factors contributing to glycemic control in diabetes mellitus patients complying with home quarantine during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) epidemic. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020 Dec;170:108514. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108514. Epub 2020 Oct 15. PMID: 33068663; PMCID: PMC7558228.
 - Tay J, Luscombe-Marsh ND, Thompson CH, Noakes M, Buckley JD, Wittert
 - Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, Cohen AH, Cook HT, Drachenberg CB, Ferrario F, Fogo AB, Haas M, de Heer E, Joh K, Noël LH, Radhakrishnan J, Seshan SV, Bajema IM, Bruijn JA; Renal Pathology Society. Pathologic classification of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2010 Apr;21(4):556-63. doi: 10.1681/ASN.2010010010. Epub 2010 Feb 18. PMID: 20167701.
 - the risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta
 - Tobias DK, Chen M, Manson JE, Ludwig DS, Willett W, Hu FB. Effect of low
 - Toyoda-Akui M, Yokomori H, Kaneko F, Shimizu Y, Takeuchi H, Tahara K, Motoori T, Ohbu M, Oda M, Hibi T. A case of drug-induced hepatic injury associated with sitagliptin. *Intern Med*. 2011;50(9):1015-20. doi: 10.2169/internalmedicine.50.5057. Epub 2011 May 1. PMID: 21532224.
 - Tripathy, D.; Mohanty, P.; Dhindsa, S.; Syed, T.; Ghanim, H.; Aljada, A.; Dandona, P. Elevation of free fatty acids induces inflammation and impairs vascular reactivity in healthy subjects. *Diabetes* 2003, 52, 2882–2887
 - Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, Chiang JL, de Boer IH, Goldstein-Fuchs J, Hirsch IB, Kalantar-Zadeh K, Narva AS, Navaneethan SD, Neumiller JJ, Patel UD, Ratner RE, Whaley-Connell AT, Molitch ME. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care*. 2014 Oct;37(10):2864-83. doi: 10.2337/dc14-1296. PMID: 25249672; PMCID: PMC4170131.
 - type 2 diabetes mellitus: a systematic review and dose-response meta
 - Valenti L, Bugianesi E, Pajvani U, Targher G. Nonalcoholic fatty liver disease: cause or consequence of type 2 diabetes? *Liver Int*. 2016;36:1563–79. doi: 10.1111/liv.13185

- Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* 2020;382:1564–7.
- Vounzoulaki E, Khunti K, Abner SC, Tan BK, Davies MJ, Gillies CL. Progression to type 2 diabetes in women with a known history of gestational diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020 May 13;369:m1361. doi: 10.1136/bmj.m1361. PMID: 32404325; PMCID: PMC7218708.
- Wang M, Hng TM. HbA1c: More than just a number. *Aust J Gen Pract*. 2021 Sep;50(9):628-632. doi: 10.31128/AJGP-03-21-5866. PMID: 34462769
- Wang Z, Hedrington MS, Gogitidze Joy N, Briscoe VJ, Richardson MA, Younk L, Nicholson W, Tate DB, Davis SN. Dose-response effects of insulin glargine in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010 Jul;33(7):1555-60. doi: 10.2337/dc09-2011. Epub 2010 Mar 31. PMID: 20357371; PMCID: PMC2890358.
- Wei-jie Guan, Zheng-yi Ni et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382:1708-1720, DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
- Weir MR, Januszewicz A, Gilbert RE, Vijapurkar U, Kline I, Fung A, Meininger G. Effect of canagliflozin on blood pressure and adverse events related to osmotic diuresis and reduced intravascular volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014 Dec;16(12):875-82. doi: 10.1111/jch.12425. Epub 2014 Oct 20. PMID: 25329038; PMCID: PMC8031563.
- Wettergren A, Schjoldager B, Mortensen PE, Myhre J, Christiansen J, Holst JJ. Truncated GLP-1 (proglucagon 78-107-amide) inhibits gastric and pancreatic functions in man. *Dig Dis Sci*. 1993 Apr;38(4):665-73. doi: 10.1007/BF01316798. PMID: 8462365.
- Wright LA, Hirsch IB. Metrics Beyond Hemoglobin A1C in Diabetes Management: Time in Range, Hypoglycemia, and Other Parameters. *Diabetes Technol Ther*. 2017 May;19(S2):S16-S26. doi: 10.1089/dia.2017.0029. PMID: 28541136; PMCID: PMC5444503
- Yamazaki T, Mimura I, Tanaka T, Nangaku M. Treatment of Diabetic Kidney Disease: Current and Future. *Diabetes Metab J*. 2021 Jan;45(1):11-26. doi: 10.4093/dmj.2020.0217. Epub 2021 Jan 22. PMID: 33508907; PMCID: PMC7850867.
- Yancy Jr WS, Mayer SB, Coffman CJ, Smith VA, Kolotkin RL, Geiselman PJ, et al. Effect of allowing choice of diet on weight loss: a randomized trial. *Ann*
- Yates T, Henson J, Edwardson C, Dunstan D, Bodicoat DH, Khunti K, Davies
- Zano V, Tortora D, Sandri A, Severino L, Mesirca P, Straface G. COVID-19 pandemic: Impact on gestational diabetes mellitus prevalence. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022 Jan;183:109149. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109149. Epub 2021 Nov 19. PMID: 34808282; PMCID: PMC8665826.
- Zhou S, Wang Y, Zhu T, Xia L. CT Features of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia in 62 Patients in Wuhan, China. *AJR Am J Roentgenol*. 2020 Jun;214(6):1287-1294. doi: 10.2214/AJR.20.22975. Epub 2020 Mar 5. PMID: 32134681.

