

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**



**Α΄ ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΗ ΝΟΣΟΛΟΓΙΑ**

**ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΛΑΪΚΟ**

**ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Π.Π. ΣΦΗΚΑΚΗΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**

**«ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ»**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**«ΜΙΚΡΟΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΚΑΙ ΜΑΚΡΟΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΣΑΚΧΑΡΟΔΙΑΒΗΤΙΚΩΝ**

**ΑΣΘΕΝΩΝ ΠΟΥ ΕΞΕΤΑΣΤΗΚΑΝ**

**ΣΤΟ ΤΑΚΤΙΚΟ ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΙΚΟ ΙΑΤΡΕΙΟ ΤΟΥ Γ.Ν.Ν. ΧΑΛΚΙΔΑΣ»**

**ΓΛΥΚΕΡΙΑ Ν. ΝΕΖΗ**

**ΠΑΘΟΛΟΓΟΣ**

**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Ν. ΤΕΝΤΟΛΟΥΡΗΣ**

**ΑΘΗΝΑ 2018**

## Ευχαριστίες

Γράφοντας τον επίλογο της διπλωματικής μου εργασίας στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος σπουδών με τίτλο Σακχαρώδης διαβήτης και Παχυσαρκία της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, θα ήθελα πρωτίστως να ευχαριστήσω θερμά τον υπεύθυνο καθηγητή του μεταπτυχιακού προγράμματος και επιβλέποντα επίσης καθηγητή της εν λόγω εργασίας μου κ. Νικόλαο Τεντολούρη, όχι μόνο για τη βοήθεια του αλλά και για την άριστη επιστημονική και διδακτική κατάρτιση που μας παρείχε στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τους συνεργάτες μου στο Γενικό Νομαρχιακό Νοσοκομείο Χαλκίδας, τον πρώην διευθυντή μου κ. Χαλιώτη Γεώργιο Παθολόγο Διαβητολόγο, Συντονιστή Διευθυντή της Παθολογικής Κλινικής του Νοσοκομείου Χαλκίδας και διευθυντή του Διαβητολογικού ιατρείου καθώς και τον συνάδελφο και φίλο κ. Νικόλαο Τσώκο Παθολόγο Διαβητολόγο, πρώην στέλεχος του διαβητολογικού ιατρείου και υπεύθυνο ιατρό του ιατρείου Διαβητικού ποδιού, για την βοήθεια και την επιστημονική εκπαίδευση που μου παρείχαν κατά την παραμονή μου στο διαβητολογικό ιατρείο.

Τέλος ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω στην οικογένειά μου για την αμέριστη ηθική συμπαράσταση που μου παρείχε και κυρίως στον σύζυγό μου κ. Αντώνιο Χατζηευφραιμίδη τακτικό Καθηγητή στο Τ.Ε.Ι. Στερεάς Ελλάδας, στη Σχολή Τεχνολογικών Εφαρμογών, στο τμήμα Μηχανικών Τεχνολογίας Αεροσκαφών Τ.Ε., για την βοήθεια του στο στατιστικό μέρος της μελέτης.

Η παρούσα διπλωματική εργασία αφιερώνεται στα παιδιά μου Πηνελόπη και Γιώργο, στον σύζυγό μου Αντώνη και στους γονείς μου Νικόλαο και Σοφία που τους έχασα πρόσφατα.

## Περιεχόμενα

Περίληψη .....	5
Abstract .....	8
A. Γενικό Μέρος.....	10
1. Ιστορική Αναδρομή Σακχαρώδη διαβήτη .....	11
2. Επιδημιολογία Σακχαρώδη Διαβήτη.....	19
3. Γενικά για τον Σακχαρώδη Διαβήτη.....	26
3.1. Ορισμός.....	26
3.2. Τύποι .....	26
3.3. Παθοφυσιολογία–Αιτιολογία ΣΔ.....	31
3.4. Παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση ΣΔ .....	38
3.5. Κλινική εικόνα ΣΔ .....	40
3.6. Διάγνωση ΣΔ.....	41
3.7. Θεραπεία ΣΔ .....	45
4. Οξείες επιπλοκές ΣΔ .....	52
5. Μακροχρόνιες επιπλοκές ΣΔ .....	60
5.1. Μακροαγγειακές επιπλοκές ΣΔ.....	60
5.2. Μικροαγγειακές επιπλοκές ΣΔ.....	71
5.3. Διαβητικό πόδι.....	84
5.4. Λοιμώξεις.....	88
5.5. Ψυχικές και συναισθηματικές διαταραχές ΣΔ .....	93

6. Πρόληψη επιπλοκών ΣΔ.....	97
6.1. Υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση.....	97
6.2. Άσκηση και ΣΔ.....	100
6.3. Ενημέρωση ασθενών για επιπλοκές ΣΔ.....	103
6.4. Ρύθμιση παραγόντων κινδύνου.....	107
6.5. Εκπαίδευση και συμμόρφωση διαβητικών ασθενών .....	107
B. Ειδικό Μέρος.....	111
1. Ερευνητική υπόθεση – Σκοπός.....	112
2. Πληθυσμός και μέθοδοι μελέτης .....	113
3. Στατιστική ανάλυση.....	115
4. Αποτελέσματα.....	117
5. Συζήτηση.....	136
6. Συμπεράσματα.....	141
Βιβλιογραφία .....	144
Παράρτημα - Ερωτηματολόγιο .....	158

## Περίληψη

Ο σκοπός αυτής της έρευνας ήταν να αναλυθούν τα κλινικά χαρακτηριστικά ενός δείγματος διαβητικών ασθενών που εξετάστηκαν στο διαβητολογικό ιατρείο του Γενικού Νομαρχιακού Νοσοκομείου Χαλκίδας και να δημιουργηθούν πιθανές σχέσεις μεταξύ της νόσου και της ύπαρξης ή όχι μακροαγγειακών και μικροαγγειακών επιπλοκών που οφείλονται στον ΣΔ, χρησιμοποιώντας ταυτόχρονα όχι μόνο ποιοτικές μεταβλητές όπως το φύλο, το οικογενειακό ιστορικό και τον τρόπο ζωής (διατροφή, άθληση, κάπνισμα), αλλά και αντίστοιχες ποσοτικές όπως την ηλικία, τους δείκτες BMI και Hba1c, καθώς και την χρονική διάρκεια του ΣΔ. Στη μελέτη έλαβαν μέρος συνολικά 280 ασθενείς, ηλικίας από 25 έως 92 ετών, με μια χρονική διάρκεια διαβήτη που κυμαίνεται από 3 μήνες έως και 50 χρόνια.

Συγκεκριμένα δημιουργήθηκε μια περιγραφική και συγκριτική μελέτη, η οποία περιλάμβανε τυχαίο δείγμα διαβητικών ασθενών που ανήκαν σε όλους τους τύπους διαβήτη (τύπου I, τύπου II, άλλοι τύποι), έτσι ώστε τα συμπεράσματα της εν λόγω μελέτης, να είναι αντιπροσωπευτικά για όλο γενικά τον διαβητικό πληθυσμό. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε μέσω της συμπλήρωσης ενός ερωτηματολογίου εκ μέρους των ασθενών, το οποίο ήταν ανώνυμο, ενώ όλα τα άτομα τα οποία έλαβαν μέρος στην εν λόγω μελέτη συμμετείχαν οικειοθελώς. Το ερωτηματολόγιο περιλάμβανε δύο μέρη, το γενικό και το ειδικό μέρος. Οι πληροφορίες που συλλέχθηκαν υποβλήθηκαν σε ποσοτική έρευνα, χρησιμοποιώντας ένα ενιαίο cross-sectional σχεδιασμό, για να ανιχνευτούν διάφορες υποθέσεις και να εξεταστούν συγκεκριμένες σχέσεις.

Τα σημαντικότερα αποτελέσματα της μελέτης είναι τα εξής:

- Η πλειοψηφία των ασθενών (93.2%) έπασχε από ΣΔ τύπου 2.

- Στο 76.4% των ασθενών ανιχνεύτηκε οικογενειακό ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη.
- 87.5% των ασθενών έπασχε από δυσλιπιδαιμία, ενώ 84.3% από αρτηριακή υπέρταση.
- 66.1% των ασθενών που ακολουθούσαν διατροφικές συνήθειες κατάλληλες για διαβητικούς ασθενείς εμφάνισαν σημαντική μείωση της Hba1c.
- Το 64.6% των ασθενών που ανέφεραν μέτρια σωματική δραστηριότητα κυρίως δηλαδή περπάτημα 1-3 φορές εβδομαδιαίως, εμφάνισε σημαντική βελτίωση του δείκτη BMI.
- Ποσοστό ασθενών 53.5% (n=53) που δεν είχαν στο ημερήσιο πρόγραμμα τους κανένα είδος αθλητικής άσκησης, εμφάνισαν επιπλοκές του ΣΔ. Σε αντιδιαστολή, το 69.5% (n=105) των ασθενών που περπατούσαν τουλάχιστον μια φορά την εβδομάδα, δεν εμφάνισαν καμία επιπλοκή.
- Το 53.0% (n=71) των ανδρών εμφάνισαν επιπλοκές, έναντι του 39.7% (n=58) των γυναικών.
- 26.78% των ασθενών έπασχε από στεφανιαία νόσο, που αποτελεί τη συχνότερη επιπλοκή.
- 4.26% των ασθενών έχει υποστεί κάποιο ΑΕΕ.
- 5% του δείγματος μας παρουσιάζει ΠΑ.
- 6.78% νοσεί από χρόνια νεφρική νόσο ΧΝΝ.
- 5.35% πάσχει από περιφερική νευροπάθεια.
- 9.64% παρουσιάζει διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια.
- 5% πάσχει από διαβητικό πόδι.
- Σε ποσοστό 7.85% ανιχνεύτηκε συνδυασμός επιπλοκών.

- το 82.2% των ασθενών που εμφάνισαν επιπλοκές είχαν ένα τουλάχιστον μέλος της οικογένειας τους με ιστορικό ΣΔ.
- Αύξηση της ηλικίας του ασθενούς αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης επιπλοκών.
- Η αύξηση της ηλικίας έναρξης του ΣΔ μειώνει σημαντικά το ποσοστό εμφάνισης επιπλοκών ΣΔ.

## **Abstract**

The purpose of this study was to analyze the clinical characteristics of a sample of diabetic patients examined at the Diabetes Care Clinic of Chalkida General Hospital and to establish possible relationships between the disease and the presence or not of macro-vascular and micro-vascular complications due to the Diabetes Mellitus, using at the same time not only qualitative variables such as gender, family history and lifestyle (diet, sports, smoking), but also quantitative ones such as age, BMI Hba1c, as well as the duration of the Diabetes Mellitus. The study included a total of 280 patients aged from 25 to 92 years old with a duration of diabetes ranging from 3 months to 50 years.

Specifically, a descriptive and comparative study was created, which included a random sample of diabetic patients belonging to all types of diabetes (type I, type II, other types), so that the conclusions of this study are representative for all generally diabetic population. The study was conducted by completing a patient questionnaire, which was anonymous and all individuals participated voluntarily. The questionnaire included two parts the general and the specific. The information gathered was subjected to quantitative research, using a single cross-sectional design, to detect various assumptions and examine specific relationships.

The most important results of the study are the followings:

- The majority of patients (93.2%) suffered from type 2 diabetes.
- A family history of diabetes was detected in 76.4% of patients.
- 87.5% of patients suffered from dyslipidemia and 84.3% of arterial hypertension.
- 66.1% of patients following dietary habits suitable for diabetic people, presented a significant reduction of Hba1c.



- 64.6% of patients who reported moderate physical activity mainly walking 1-3 times a week showed a significant improvement in BMI.
- Patients with 53.5% (n = 53) who did not have any type of athletic exercise on their daily schedule had complications of Diabetes Mellitus, compared to 69.5% (n = 105) of the patients who were exercising and had no complications.
- 53.0% (n = 71) of men had complications, compared to 39.7% (n = 58) of women.
- 26.78% of patients suffered from coronary artery disease, the most common complication of diabetes.
- 4.26% of patients have already presented a stroke.
- 5% of our sample shows peripheral arterial disease.
- 6.78% suffer from chronic kidney disease.
- 5.35% suffer from peripheral neuropathy.
- 9.64 shows diabetic retinopathy.
- 5% suffer from a diabetic foot.
- A combination of complications was detected at 7.85%.
- 82.2% of patients who appeared complications had at least one family member with a history of diabetes mellitus.
- Increasing the age of the patient increases the possibility of complications presence.
- The increase in the starting age of diabetes mellitus significantly reduces the incidence of complications of diabetes mellitus.

## A. Γενικό Μέρος

## 1. Ιστορική Αναδρομή Σακχαρώδη διαβήτη

Ο ΣΔ αποτελεί ένα νόσημα το οποίο απασχολεί την επιστημονική κοινότητα εδώ και 3500 χρόνια. Η πρώτη περιγραφή της νόσου μπορεί να θεωρηθεί εκείνη που βρέθηκε σε ένα χειρόγραφο στην Αρχαία Αίγυπτο, έγγραφο το οποίο σήμερα ονομάζεται Πάπυρος Ebers (1500 π. Χ.) [1]. Στο έγγραφο αυτό ο ΣΔ περιγράφεται ως ένα νόσημα με πολυουρία, χωρίς πόνους και λιποσαρκία. Το όνομα όμως της νόσου <διαβήτης> οφείλεται στον κορυφαίο Έλληνα γιατρό της αρχαιότητας Αρεταίο, τρίτη μεγάλη ιατρική προσωπικότητα μετά τον Ιπποκράτη και τον Γαληνό. Ο Αρεταίος λοιπόν ονόμασε το νόσημα “Διαβήτης” αναφερόμενος σε ένα από τα κυριότερα συμπτώματα της νόσου την πολυουρία [2]. Ο όρος “Διαβήτης” σημαίνει πως το νερό που ασταμάτητα πίνει ο ασθενής για να καταπολεμήσει το έντονο αίσθημα της δίψας που τον διακατέχει, διαβαίνει σαν μέσα από ένα σωλήνα με αποτέλεσμα να προκαλείται αυτή η έντονη πολυουρία. Ο Γαληνός τον 2<sup>ο</sup> μ.Χ. αιώνα αναπτύσσει την θεωρία ότι ο διαβήτης προκαλείται από κάποια νεφρική δυσλειτουργία και γι’ αυτό το λόγο το νερό που πίνει ο ασθενής απεκκρίνεται αναλλοίωτο.

Την εποχή του Γαληνού ο διαβήτης είναι γνωστός και στην Άπω Ανατολή. Ο κινέζος ιατρός Τσανγκ Τσανγκ-Κινγκ περιγράφει τον διαβήτη το 200 μ.Χ., ως ένα νόσημα της “δίψας” .

Στις Ινδίες τον 6<sup>ο</sup>αιώνα μ.Χ. ο διαβήτης περιγράφεται από έναν συγγραφέα της ιατρικής Hindou, τον Sursuta, ως ένα νόσημα με χαρακτηριστικά ούρα-μέλι [3]. Ο ίδιος συγγραφέας αναγνωρίζει την αυξημένη συχνότητα εμφάνισης δοθιήνωσης και φυματίωσης σε διαβητικούς ασθενείς.

Τον 6<sup>ο</sup>αιώνα ο διάσημος Άραβας γιατρός Auicenna περιγράφει για πρώτη φορά τη διαβητική γάγγραινα. Ο ίδιος γιατρός διατύπωσε την θεωρία της νευρικής φύσεως του διαβήτη καθώς και τον ρόλο του ήπατος στην εξέλιξη της νόσου.

Λίγο αργότερα ο Παράκελσος διάσημος γιατρός, συγγραφέας και ερευνητής της Αναγέννησης (1493-1541), διατυπώνει για πρώτη φορά την θεωρία ότι τα ούρα των διαβητικών ασθενών εάν εξατμιστούν αφήνουν ένα στερεό υπόλειμμα το οποίο χαρακτήρισε λανθασμένα ότι επρόκειται για άλας.

Πολλά χρόνια αργότερα ο Άγγλος γιατρός Thomas Willis (1621-1675) ανακαλύπτει ότι τα ούρα των διαβητικών ασθενών είναι πολύ γλυκά σαν να περιέχουν μέλι ή ζάχαρη. Ο ίδιος γιατρός προσθέτει το όνομα σακχαρώδης στον διαβήτη και ενσωματώνει στην διαγνωστική προσέγγιση και παρακολούθηση του νοσήματος την εξέταση της γεύσης των ούρων στους διαβητικούς ασθενείς. Εκείνος όμως που τελικά αποδεικνύει ότι το σάκχαρο των ούρων είναι γλυκόζη είναι ο M.Chelreul (1815). Η πρώτη όμως διάγνωση του σακχαρώδους διαβήτη με βάση την ύπαρξη σακχαρουρίας, γίνεται από τον Άγγλο γιατρό Thomas Cawley. Ο ίδιος γιατρός πέντε χρόνια αργότερα (1788) κατά τη διάρκεια μιας νεκροτομής διαβητικού ασθενούς, παρατηρεί ότι το πάγκρεας των διαβητικών είναι διαφορετικό από των φυσιολογικών ατόμων. Ο Cawley ανακοινώνει μεν την παρατήρησή του αλλά δεν τη συσχετίζει με τον διαβήτη γιατί είναι ήδη πεπεισμένος ότι ο διαβήτης οφείλεται σε διαταραχή των νεφρών.

Από τα τέλη του 18<sup>ου</sup> αιώνα άρχισαν να εμφανίζονται πολλές θεωρίες για την αιτιολογία του σακχαρώδους διαβήτη χωρίς να τεκμηριωθεί όμως ότι το πάγκρεας αποτελεί το κατεξοχήν υπεύθυνο όργανο για την εμφάνιση του νοσήματος. Ακόμα και ο διάσημος φυσιολόγος Claude Bernard ο οποίος με τα γνωστά πειράματά του, της περίδεσης του παγκρεατικού πόρου και γενικά της παρεμπόδισης της παγκρεατικής έκκρισης στο λεπτό έντερο, διατύπωσε την θεωρία ότι το πάγκρεας δεν ευθύνεται για την εμφάνιση του σακχαρώδη διαβήτη αλλά υπεύθυνο ίσως όργανο της νόσου αποτελεί το ήπαρ. Ένα όμως χρόνο πριν από τα πειράματα του Claude Bernard, ένας

νεαρός φοιτητής της ιατρικής του Βερολίνου ανακάλυψε μερικούς σωρούς κυττάρων στο πάγκρεας ενός κουνελιού. Ο νεαρός φοιτητής δημοσίευσε τα ευρήματά αλλά δεν έκανε όμως καμιά συσχέτιση των κυττάρων αυτών με την αιτιολογία του σακχαρώδους διαβήτη [8]. Το όνομα του νεαρού φοιτητή ήταν Paul Langerhans και οι σωροί αυτοί των κυττάρων ονομάζονται νησίδια του Langerhans.

Την άποψη για την αιτιολογική σχέση του παγκρέατος για την εμφάνιση του ΣΔ είχαν εκφράσει περίπου το 1860 δύο Γάλλοι γιατροί ο Etienne Lancereaux και ο Appolinaire Bouchardat.

Λίγα χρόνια αργότερα στο Στρασβούργο της Γερμανίας δύο γιατροί, ο Oscar Minkowski και ο Joseph von Mering κατάφεραν να προκαλέσουν την εμφάνιση τυπικής κλινικής εικόνας σακχαρώδη διαβήτη σε έναν σκύλο αφαιρώντας του το πάγκρεας το 1889 [9]. Η χρονιά αυτή καθώς και τα πειράματα αυτών των γιατρών αποτελούν σταθμό στην πορεία του ΣΔ. Μετά τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων των πειραμάτων von Mering και Minkowski αποκλείστηκε οριστικά η σχέση του διαβήτη με την οποιαδήποτε διαταραχή της εξωκρινούς παγκρεατικής λειτουργίας και την παραγωγή των πεπτικών ενζύμων [10]. Έκτοτε ένας Γάλλος ιστολόγος ο E.G. Laquesse ξέθαψε μετά από 23 ολόκληρα χρόνια την εργασία του νεαρού τότε φοιτητή Langerhans και διατύπωσε την άποψη ότι η απουσία από το πάγκρεας των κυτταρικών σωρών που περιέγραψε ο φοιτητής, είναι υπεύθυνη για την εμφάνιση του ΣΔ. Ο ίδιος μάλιστα ερευνητής ήταν αυτός που έδωσε το όνομα νησίδια στους κυτταρικούς σωρούς από την εικόνα που έδιναν σκορπισμένοι στην αχανή όπως την περιέγραψε ένζυμο-εκκριτική παγκρεατική θάλασσα.

Στα επόμενα χρόνια επιστήμονες από όλον τον κόσμο επικεντρώθηκαν στην ανακάλυψη της αντιδιαβητικής ουσίας που εκκρίνεται από τα νησίδια του Langerhans. Παρόλο που πολλοί από αυτούς τους επιστήμονες έφθασαν πολύ κοντά στον στόχο,

η επιστημονική επανάσταση πραγματοποιήθηκε τις αρχές του 1922, από τους Καναδούς Frederick Banting και Charles Best που με την υποστήριξη των J.J.R.Macleod και J.B. Collip, δημιούργησαν την πρώτη ινσουλίνη. Ο Frederick Grant Banting ένας βοηθός στο Εργαστήριο Φυσιολογίας του Τορόντο είχε δείξει ιδιαίτερο ενδιαφέρον για την σχέση της παγκρεατικής έκκρισης και της εμφάνισης ΣΔ. Για να πραγματοποιήσει την ιδέα του πλησίασε τον καθηγητή της Φυσιολογίας του Πανεπιστημίου του Τορόντο J.J.Macleod ο οποίος ήταν διεθνώς γνωστός για την επιστημονική του κατάρτιση στο μεταβολισμό των υδατανθράκων και τις εφαρμογές του. Στην αρχή ο καθηγητής αποθάρρυνε τον Frederick Banting αλλά στην συνέχεια του έδωσε την ευκαιρία και του διέθεσε μάλιστα 10 σκυλιά για τα πειράματά του καθώς επίσης και έναν βοηθό τον φοιτητή C.H.Best. Ο Best πτυχιούχος της Φυσιολογίας και καλά καταρτισμένος στον ΣΔ, υπήρξε σημαντικός συνεργάτης στην απομόνωση του παγκρεατικού εκχυλίσματος από τα νησίδια του παγκρέατος, εκχύλισμα το οποίο ο Banting ονόμασε isletin. Τον χειμώνα του 1921-1922 οι Banting και Best ανακοίνωσαν τις πρώτες εργασίες τους για την «Εσωτερική Έκκριση του Παγκρέατος» [5]. Ο Macleod ήταν αυτός που πρότεινε την αλλαγή του ονόματος του εκχυλίσματος των νησιδίων του παγκρέατος από isletin σε insulin. Η ομάδα των ερευνητών ήταν πλέον έτοιμη να προχωρήσει σε κλινικές δοκιμές χορηγώντας την ινσουλίνη σε άνθρωπο [4]. Στην δύσκολη αυτή εφαρμογή οι ερευνητές ζήτησαν τη βοήθεια του J.B. Collip, καθηγητή στο Πανεπιστήμιο της Αλβέτας, ο οποίος είχε εμπειρία στην μελέτη των αδενικών εκκρίσεων και έτσι οι Banting και Best είχαν στη διάθεσή τους εκχυλίσματα ινσουλίνης μεγαλύτερης καθαρότητας. Η πρώτη εφαρμογή της ινσουλίνης πραγματοποιήθηκε στον Leonard Thompson ένα 14-χρονο διαβητικό παιδί [6]. Η πρώτη ένεση έγινε στις 11 Ιανουαρίου του 1922. Όταν ο 14-χρόνος νεαρός όταν εισήχθη στο νοσοκομείο ζύγιζε 29 κιλά και έσβηνε μέρα με την μέρα. Τα αποτελέσματα

της πρώτης ένεσης δεν ήταν εντυπωσιακά καθώς η πτώση της γλυκόζης στο αίμα ήταν μόνο 25%. Η 2<sup>η</sup> ένεση που πραγματοποιήθηκε 12 ημέρες αργότερα, με νέα εκχυλίσματα που παρασκευάστηκαν από τον Collip, είχε θεαματικά αποτελέσματα. Η γλυκοζουρία και η κετονουρία εξαφανίστηκαν, το σάκχαρο αίματος μειώθηκε αισθητά από 520 στα 120 mg. Το παιδί επίσης ανέκτησε τις δυνάμεις του, κυριολεκτικά αναστήθηκε. Στην συνέχεια ο καθηγητής Macleod έθεσε το εργαστήριο στην διάθεση της ερευνητικής ομάδας για την παραγωγή της ινσουλίνης. Σε χρονικό διάστημα ενός έτους η ινσουλίνη ήταν διαθέσιμη σε απεριόριστες ποσότητες για να τη χρησιμοποιήσουν χιλιάδες διαβητικοί ασθενείς. Στα τέλη του 1923 οι Banting και Macleod, τιμήθηκαν με το βραβείο Nobel για την ανακάλυψη της ινσουλίνης, βραβείο το οποίο μοιράστηκαν με τους συνεργάτες τους Best και Collip [7]. Γενικά πολλοί ερευνητές ασχολήθηκαν με την ανακάλυψη της ινσουλίνης. Αξίζει να αναφέρουμε τους Minkowski και Mering που χρησιμοποιούσαν εκχυλίσματα του παγκρέατος σε πειραματόζωα καθώς και τον Georg Ludwig Zuelzer από το Βερολίνο που χρησιμοποιούσε και αυτός εκχυλίσματα του παγκρέατος και μάλιστα είχε καταφέρει το 1906 να βγάλει από κώμα έναν διαβητικό ασθενή χορηγώντας του παγκρεατικό εκχύλισμα το οποίο είχε ονομάσει acomatol (ακωματολή). Τέλος θα ήταν παράλειψη αν δεν αναφέρουμε έναν Ρουμάνο επιστήμονα τον Nicolas Paulesco ο οποίος το 1921 ακριβώς την περίοδο που οι Banting και Best άρχισαν τα πειράματά τους, περιέγραψε τα δικά του επιτυχή αποτελέσματα με την δράση της παγκρεΐνης, όπως ονόμασε το παγκρεατικό εκχύλισμα που ο ίδιος χρησιμοποιούσε, αλλά δυστυχώς για τον ίδιο δεν πρόλαβε να πραγματοποιήσει κλινικές δοκιμές νωρίτερα από τους Banting και Best.

Συμπερασματικά θα μπορούσαμε να πούμε ότι η ανακάλυψη της ινσουλίνης η οποία αποτέλεσε το ελιξίριο της ζωής για εκατομμύρια διαβητικούς ασθενείς ανά τον

κόσμο, πρέπει να πιστωθεί σε όλους εκείνους τους επιστήμονες και ερευνητές, επώνυμους και ανώνυμους, γνωστούς και αγνώστους, που με την επιστημονική σκέψη τους, την οξυδέρκεια, την επιμονή και το ερευνητικό τους έργο κατέληξαν σε έναν θρίαμβο της παγκόσμιας επιστημονικής κοινότητας. Μετά την παραγωγή της πρώτης ινσουλίνης από την εταιρεία Eli Lilly το 1922 η εξέλιξη ήταν ραγδαία. Το 1935 ο H.C. Hagedorn στο νοσοκομείο Steno Memoria της Δανίας, παρασκεύασε το πρώτο σκεύασμα ινσουλίνης παρατεταμένης δράσης την πρωταμινική ψευδαργυρούχο ινσουλίνη. Λίγο αργότερα το 1946 ο ίδιος ερευνητής σε συνεργασία με την εταιρεία Nordisk παρασκεύασε την NPH, ισοφανική ινσουλίνη. Κατόπιν το 1951 ο K. Hallas Moller σε συνεργασία με την εταιρεία NOVO της Δανίας, παρασκεύασαν ινσουλίνες με διάφορη διάρκεια δράσης όπως Semilente, Ultralente και Lente. Την δεκαετία του 1970 παρασκευάστηκαν επίσης τα πρώτα μείγματα ενδιάμεσης (ισοφανικής) και ταχείας δράσης ινσουλίνης τα οποία κυκλοφορούν και σήμερα σε διάφορους συνδυασμούς. Το 1968 προσδιορίστηκε επιτέλους, η δομή του μορίου της ινσουλίνης και καθορίστηκε η σειρά των αμινοξέων της. Διαπιστώθηκε λοιπόν ότι η βόεια ινσουλίνη διέφερε από την ανθρώπινη σε τρία αμινοξέα, ενώ η χοίρεια ινσουλίνη διέφερε από την ανθρώπινη στο τελευταίο αμινοξύ της Β αλυσίδας (αμινοξύ 30, αλανίνη αντί θρεονίνη). Μετά το γεγονός αυτό στα μέσα της δεκαετίας του 1970, άρχισε η παραγωγή ανθρώπινου τύπου ινσουλίνης με τη βοήθεια της γενετικής μηχανικής. Η ινσουλίνη αυτή δοκιμάστηκε το 1980 σε εθελοντές και δύο χρόνια αργότερα το 1982 κυκλοφόρησε η πρώτη βιοσυνθετική ανθρώπινη ινσουλίνη, η οποία παρασκευάστηκε με ανασύνθεση του DNA του κολοβακτηριδίου, η ινσουλίνη HUMULIN , της εταιρείας Eli Lilly. Το 1982 η εταιρεία NOVO παρασκεύασε την πρώτη ημισυνθετική ινσουλίνη ανθρώπινου τύπου, ενώ πέντε χρόνια αργότερα η ίδια εταιρεία, το 1987 κατασκεύασε ανθρώπινη ινσουλίνη με τη μέθοδο της γενετικής μηχανικής. Η παραγωγή καινούργιων ινσουλινών



συνεχίζεται ασταμάτητα μέχρι σήμερα, ενώ αναμένεται και παραγωγή ινσουλίνης χορηγούμενη από το στόμα.

Πολλά χρόνια αργότερα από την ανακάλυψη της ινσουλίνης το 1956 περίπου οι Fink και Fuchs στο Βερολίνο συνέθεσαν τις δύο πρώτες σουλφονουλουρίες, την τολβουταμίδα και την κορβουταμίδα. Την επόμενη δεκαετία κατασκευάστηκαν η τολαζαμίδα και η χλωροπροπαμίδα. Δυστυχώς όσον αφορά τις σουλφονουλουρίες το 1970 μετά την δημοσίευση της μελέτης University Group Diabetes Program, αμφισβητήθηκε η καρδιαγγειακή τους ασφάλεια, γεγονός που είχε ως αποτέλεσμα την απόσυρση από την αγορά αρκετών σκευασμάτων. Ακολούθως το 1950 κατασκευάστηκαν η μετφορμίνη και η φενφορμίνη από το δραστικό συστατικό της Galega Officinalis. Η φενφορμίνη αποσύρθηκε το 1970 λόγω υψηλού κινδύνου εμφάνισης γαλακτικής οξέωσης σε αντίθεση με την μετφορμίνη που αποτελεί ακόμα και σήμερα ένα άριστο αντιδιαβητικό δισκίο με πλειοτρόπες δράσεις.

Σήμερα γνωρίζουμε ότι η διατροφή αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα στην θεραπευτική αντιμετώπιση του ΣΔ [11]. Αυτό είναι γνωστό από το 1797 όταν ο John Rollo πρότεινε σε διαβητικούς ασθενείς δίαιτα πλούσια σε πρωτεΐνες και φτωχή σε υδατάνθρακες. Ακολούθησε ο Joslin το 1923 ο οποίος πρότεινε στους διαβητικούς ασθενείς την αντικατάσταση της σουκρόζης με φρουκτόζη. Από την ανακάλυψη της ινσουλίνης μέχρι σήμερα οι διατροφικές συστάσεις για τους διαβητικούς ασθενείς έχουν πολλές φορές τροποποιηθεί όσον αφορά την περιεκτικότητα της διαίτας σε λίπος ή υδατάνθρακες, ενώ σταθερό φαίνεται να παραμένει το ποσοστό της πρωτεΐνης στην ημερήσια θερμιδική πρόσληψη, το οποίο είναι της τάξης του 10-15%.

Κλείνοντας αξίζει να αναφερθούμε στις επιπλοκές του ΣΔ οξείες και χρόνιες, οι οποίες ήταν γνωστές από το 18 αιώνα μ. Χ. Το 1886 ο καθηγητής Julius Dreschfeld περιέγραψε για πρώτη φορά το διαβητικό κώμα, το οποίο είναι γνωστό σήμερα ως

διαβητική κετοξέωση, αναφερόμενος κυρίως στην χαρακτηριστική απόπνοια που το χαρακτηρίζει, ενώ ο ίδιος περιέγραψε και το υπερωσμωτικό υπεργλυκαιμικό μη κετωτικό κώμα. Επίσης το 1941 για πρώτη φορά συζητήθηκε η υπόθεση των μικροαγγειακών επιπλοκών του ΣΔ (αμφιβληστροειδοπάθεια, νευροπάθεια και νεφροπάθεια). Αργότερα ο Rollo περιέγραψε πρώτος συμπτώματα περιφερικής νευροπάθειας σε διαβητικούς ασθενείς. Την ίδια περίπου εποχή ο ερευνητής γιατρός Pryce, ανέπτυξε την θεωρία ότι η νευροπάθεια και η αγγειοπάθεια σχετίζονται με την εμφάνιση ελκών σε διαβητικούς ασθενείς.

## 2. Επιδημιολογία Σακχαρώδη Διαβήτη

Ο ΣΔ είναι μια χρόνια νόσος, που έχει λάβει διαστάσεις επιδημίας, σε παγκόσμιο επίπεδο. Το αυξανόμενο προσδόκιμο επιβίωσης και η υιοθέτηση του δυτικού τρόπου ζωής (junk food, κατανάλωση μεγάλης ποσότητας κορεσμένων λιπαρών, μειωμένη φυσική δραστηριότητα και αύξηση της παχυσαρκίας) είναι υπεύθυνα για την αύξηση του αριθμού των διαβητικών ατόμων κυρίως εκείνων με ΣΔ τύπου 2. Η Διεθνής Ομοσπονδία για τον ΣΔ (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION (IDF) εξέδωσε το 2015 την 7<sup>η</sup> έκδοση του Παγκόσμιου Άτλαντα για τον ΣΔ (IDF Diabetes Atlas) [12], με σκοπό την έγκαιρη ενημέρωση για την επίπτωση της νόσου παγκοσμίως, καθώς και για τον καθορισμό νέων πολιτικών υγείας τόσο σε εθνικό όσο και σε διεθνές επίπεδο. Σήμερα υπολογίζεται ότι περίπου 415 εκατομμύρια πάσχουν από ΣΔ, μέγεθος το οποίο αναμένεται να αυξηθεί κατά 55% μέσα στα επόμενα χρόνια έτσι ώστε το 2040 η εκτιμώμενη επίπτωση πιθανόν να αγγίζει τα 642 εκατομμύρια ασθενείς, παγκοσμίως [13]. Το ποσοστό αυτό αντιστοιχεί περίπου στο 8.5% του ενήλικου πληθυσμού της γης. Επιπλέον 323 εκατομμύρια πάσχουν από διαταραχή ανοχής στην γλυκόζη, ποσοστό το οποίο αναμένεται να ανέλθει στο ύψος των 471 εκατομμυρίων το 2035. Ο ΣΔ ευθύνεται για 5.1 εκατομμύρια θανάτους ανά έτος, (στοιχεία από το έτος 2015) ή διαφορετικά κάθε 6 δευτερόλεπτα ένα άτομο πεθαίνει από ΣΔ σύμφωνα με το IDF. Στην Ελλάδα υπολογίζεται ότι ο πληθυσμός των ενηλίκων 20-79 ετών, που πάσχει από ΣΔ κυμαίνεται στις 585 χιλιάδες, ποσοστό που αντιστοιχεί στο 7% του πληθυσμού στις αντίστοιχες ηλικίες που προαναφέρθηκαν.

## Επιδημιολογία ΣΔ τύπου 2

Οι διαφορές οι οποίες παρουσιάζονται στον επιπολασμό του ΣΔ τύπου 2 ανά χώρα, έθνος, φυλή ή ακόμα και φύλο, αποδίδονται αφενός σε διαφορετική γενετική καταβολή και προδιάθεση και αφετέρου στην επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων, όπως είναι η παχυσαρκία και η έλλειψη σωματικής άσκησης, παράγοντες οι οποίοι ως γνωστόν προάγουν την εμφάνιση του ΣΔ τύπου 2. Ο επιπολασμός του ΣΔ στην Ευρώπη κυμαίνεται μεταξύ 2-8% με εξαίρεση τη Μάλτα και τη Φιλανδία στις οποίες φθάνει το 5-10% ενώ το αντίστοιχο ποσοστό στην Αμερική υπολογίζεται ότι είναι της τάξεως του 7.8% [14]. Από τον συνολικό πληθυσμό της Ευρώπης 60 περίπου εκατομμύρια πάσχουν από ΣΔ τύπου 2. Ορισμένοι πληθυσμοί έχουν υψηλότερο επιπολασμό ΣΔ τύπου 2, όπως οι ινδιάνοι Pima (50%) στην Αμερική, οι κάτοικοι του νησιού Nauru (39%) στον Ειρηνικό Ωκεανό, καθώς επίσης και οι ιθαγενείς της Νέας Ζηλανδίας (25%).

Η μεγάλη αύξηση του επιπολασμού του ΣΔ τύπου 2, εκτιμάται ότι θα συμβεί κυρίως στις αναπτυσσόμενες χώρες, Κίνα, Ινδία, Λατινική Αμερική, Μέση Ανατολή, Βραζιλία και Μεξικό. Η αύξηση αυτή οφείλεται κυρίως στον τρόπο ζωής που αντιγράφει τα δυτικά πρότυπα, την κατανάλωση δηλαδή συσκευασμένων τροφίμων, την μεγάλη κατανάλωση κορεσμένων λιπαρών οξέων και υδατανθράκων σε συνδυασμό με την έλλειψη σωματικής δραστηριότητας και την μεγάλη αύξηση της παχυσαρκίας που παρατηρείται.

Αλλά και στις αναπτυγμένες χώρες ο επιπολασμός του ΣΔ τύπου 2 αναμένεται να αυξηθεί δραματικά μέσα στα επόμενα έτη. Αυτό οφείλεται αφενός μεν στον δυτικό τρόπο ζωής, αφετέρου στην γήρανση του πληθυσμού αφού σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας έχει αυξηθεί το προσδόκιμο επιβίωσης στον γενικό πληθυσμό. Το φαινόμενο αυτό πρόκειται να επιφέρει πλήθος συνέπειες στον τομέα

της υγείας σε παγκόσμιο επίπεδο, εφόσον με την πάροδο της ηλικίας, αυξάνεται η συχνότητα επίπτωσης ορισμένων νοσημάτων, με τον σακχαρώδη διαβήτη να αποτελεί πρωταγωνιστικό ρόλο στα νοσήματα αυτά. Αύξηση όμως του προσδόκιμου επιβίωσης παρατηρείται και στις αναπτυσσόμενες χώρες.

Πρέπει να τονιστεί ότι η αυξημένη επίπτωση του ΣΔ τύπου 2 είναι κυρίως υπεύθυνη για την προβλεπόμενη μεγάλη αύξηση του διαβήτη παγκοσμίως, αφού το ποσοστό των ασθενών με ΣΔ τύπου 2 ξεπερνά κατά 80% του συνόλου των διαβητικών ασθενών. Δηλαδή για την αναμενόμενη πανδημία του σακχαρώδη διαβήτη υπεύθυνος είναι κυρίως ο ΣΔ τύπου 2, του οποίου ο επιπολασμός αυξάνεται ραγδαία και δυστυχώς η Ελλάδα δεν αποτελεί εξαίρεση στο φαινόμενο αυτό. Η νόσος αποτελεί ένα σοβαρότατο ζήτημα δημόσιας υγείας μιας και προκαλεί πολλές και σοβαρές μακροαγγειακές και μικροαγγειακές επιπλοκές. Η επίπτωση και η θνησιμότητα των καρδιαγγειακών νοσημάτων, είναι 2-3 φορές μεγαλύτερη στους διαβητικούς ασθενείς από το γενικό πληθυσμό. Σε μία πρόσφατη μελέτη της Εθνικής Επιτροπής για τον ΣΔ που διενεργήθηκε στην Αγγλία, διαπιστώθηκε ότι κάθε μέρα 738 άνθρωποι, αριθμός που ισοδυναμεί με 280.000 άτομα το χρόνο, διαγιγνώσκονται με ΣΔ τύπου 2 και αντιστοιχεί σε αριθμό μεγαλύτερο από ότι στο παρελθόν. Ένας από τους σημαντικότερους λόγους που συμβαίνει αυτό, αποτελεί η συχνή εμφάνιση του προδιαβήτη που παρατηρήθηκε στην Αγγλία, μιας και 1 στους 3 ενήλικες διαγνώστηκαν με προδιαβήτη, ποσοστό που αφορά περισσότερο τα χαμηλότερα οικονομικά στρώματα [15]. Ανάλογα ποσοστά προδιαβήτη ανιχνεύονται και στις ΗΠΑ, αφού το ποσοστό του προδιαβήτη κυμαίνεται στο 36% του γενικού πληθυσμού.

Αξίζει να αναφέρουμε ότι τα τελευταία χρόνια παρατηρείται σημαντική αύξηση του επιπολασμού του ΣΔ τύπου 2 και στα παιδιά γεγονός, που οφείλεται κυρίως στην αύξηση της παιδικής παχυσαρκίας.

## Ελληνικά δεδομένα

Στην Ελλάδα έχουν γίνει αρκετές μελέτες, για την εκτίμηση του επιπολασμού και την επίπτωση του ΣΔ. Από την μελέτη που διενεργήθηκε την δεκαετία του 1970 από τους Χριστακόπουλο, Καραμάνο και συνεργάτες σε αγροτικό πληθυσμό και από τον Κατσιλάμπρο και συνεργάτες σε αστικό πληθυσμό, διαπιστώθηκε ότι ο επιπολασμός του ΣΔ στον αστικό πληθυσμό ήταν μεγαλύτερος (2.4%) σε σχέση με τον αντίστοιχο αγροτικό (1.27%). Επίσης παρατηρήθηκε αύξηση του επιπολασμού του ΣΔ με την αύξηση της ηλικίας.

Μια ακόμα μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τον Παναγιωτάκο και συνεργάτες, στην περιοχή της Αθήνας, είχε ως στόχο να ανιχνεύσει τον επιπολασμό του ΣΔ σε σχέση με την σωματική άσκηση και τις διατροφικές συνήθειες στην περιοχή της Αθήνας [16], [17]. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ο επιπολασμός του ΣΔ τύπου 2 ήταν χαμηλότερος στα άτομα που ακολουθούσαν υγιεινό τρόπο διατροφής σε συνδυασμό με ήπια σωματική άσκηση. Σε μεταγενέστερες μελέτες που πραγματοποιήθηκαν τόσο από την ομάδα του Μελιδώνη και συνεργάτες [18], όσο και από την ομάδα του Γκίκα και συνεργάτες [19], παρατηρήθηκε αύξηση του επιπολασμού του ΣΔ με την αύξηση της ηλικίας. Τα αποτελέσματα αυτά υπογραμμίζουν την επιτακτική ανάγκη για αντιμετώπιση του ΣΔ τύπου 2 στην χώρα μας, που έχει λάβει διαστάσεις πανδημίας, όπως και στον υπόλοιπο κόσμο. Μελέτες της Εθνικής Σχολής Δημόσιας Υγείας υπολόγισαν ότι το κόστος για ένα διαβητικό ασθενή τύπου 2 στην χώρα μας υπολογίζεται στο ποσό των 1300 euro (μέσος όρος), ανεξάρτητα από την γλυκαιμική ρύθμιση. Επιπλέον σε ένα καλά ρυθμισμένο ασθενή το κόστος υπολογίστηκε στο ποσό των 983 euro, ενώ αντίθετα σε μη καλά ρυθμισμένο

ασθενή, υπολογίστηκε στα 1570 ευρο. Για να μειωθούν λοιπόν ο επιπολασμός του ΣΔ τύπου 2 και κατά συνέπεια και οι παθολογικές- οικονομικές επιπλοκές, θα ήταν σκόπιμο να ακολουθήσουμε, υγιεινές διατροφικές συνήθειες, μείωση του ΣΒ και αύξηση της σωματικής δραστηριότητας.

### **Επιδημιολογία ΣΔ τύπου 1**

Ο επιπολασμός και η επίπτωση του ΣΔ τύπου 1 εμφανίζουν μεγάλες διαφορές μεταξύ των φυλών και των εθνικών ομάδων.

Υψηλότερο ποσοστό εμφάνισης ΣΔ τύπου 1 εμφανίζει η Φιλανδία (2.6%), σε σχέση με την Αμερική (1.7%), Ελβετία (0.6%), το Ισραήλ (0.2%) και την Ιαπωνία (0.07%) και άλλες Ευρωπαϊκές χώρες που ακολουθούν Αγγλία, Γαλλία, Ελλάδα, Ολλανδία, Σουηδία.

Αξίζει να αναφερθεί ότι η επίπτωση του ΣΔ τύπου 1, παρουσιάζει εποχική κατανομή και είναι μεγαλύτερη στην ηλικία των 10-13 ετών και στα δύο φύλα. Επίσης στο 50% των περιπτώσεων, η διάγνωση του ΣΔ τύπου 1, γίνεται πριν την ηλικία των 15 ετών. Σήμερα υπολογίζεται ότι ο αριθμός των παιδιών με ΣΔ τύπου 1, ηλικίας 0-14 ετών είναι περίπου 1.5 εκατομμύριο και η ετήσια αύξηση της επίπτωσης είναι 3%. Πολλές μελέτες έχουν διενεργηθεί για την εκτίμηση της επίπτωσης του ΣΔ τύπου 1. Μια μελέτη, η EURODIAB διενεργήθηκε σε 24 Ευρωπαϊκές χώρες και στο Ισραήλ, σε παιδιά έως 15 ετών [20], [21]. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι τόσο η αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης του ΣΔ τύπου 1, όσο και το ποσοστό επίπτωσης ποικίλλει από χώρα σε χώρα ιδιαίτερα σε παιδιά μικρότερα από 5 έτη.

Σε μια άλλη μελέτη που διενεργήθηκε από τον Neu και συνεργάτες, αφορούσε την επίπτωση του ΣΔ τύπου 1 σε παιδιά Γερμανικής ή άλλης καταγωγής που ζούσαν στην Γερμανία [22]. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής έδειξαν ότι στα παιδιά που

είχαν γερμανική καταγωγή η επίπτωση του ΣΔ τύπου 1 ήταν μεγαλύτερη σε σχέση με τα παιδιά που ζούσαν μεν στην Γερμανία αλλά είχαν καταγωγή από άλλες χώρες. Το εύρημα αυτό αποδεικνύει ότι γενετικοί παράγοντες εμπλέκονται στον επιπολασμό του ΣΔ τύπου 1, οι οποίοι παραμένουν σταθεροί ακόμα και μετά τη μετανάστευση.

Μια άλλη μελέτη που διενεργήθηκε στην Σουηδία από τον Ostman και συνεργάτες, μελέτησε εάν υπάρχει διαφορά στην επίπτωση του ΣΔ τύπου 1 ανάμεσα στα 2 φύλα, λαμβάνοντας υπόψη την ηλικία και την χρονική εποχική διακύμανση κατά τη διάγνωση [23]. Τα συμπεράσματα από τη μελέτη έδειξαν τα εξής: η συχνότητα εμφάνισης του ΣΔ τύπου 1 μειώθηκε με την αύξηση της ηλικίας, ενώ παρατηρήθηκε εποχική διακύμανση στην εμφάνιση του ΣΔ και στα 2 φύλα, με υψηλότερη συχνότητα από Ιανουάριο έως Μάρτιο και χαμηλότερη κατά τη διάρκεια του Μαΐου και του Ιουλίου.

Ακόμα μία μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τον Ehehalt και συνεργάτες ασχολήθηκε με την επίπτωση του ΣΔ τύπου 1 σε παιδιά μεταναστών Ιταλών υψηλού κινδύνου (Σαρδηνία) και χαμηλού κινδύνου (Ηπειρωτική Ιταλία) σε σχέση με παιδιά Γερμανικής καταγωγής ηλικίας 0-14 έτη. Η μελέτη έδειξε ότι η επίπτωση του ΣΔ τύπου 1 στα παιδιά Ιταλικής καταγωγής που κατοικούσαν στην Γερμανία ήταν παρόμοια με εκείνη των παιδιών που κατοικούσαν στην Ιταλία [24]. Το ίδιο συνέβη και με τα παιδιά με καταγωγή από τη Σαρδηνία, τα οποία εμφάνισαν μεγαλύτερο ποσοστό επιπολασμού ΣΔ τύπου 1 σε σχέση με τα παιδιά Γερμανικής καταγωγής.

Τα ανωτέρω αποτελέσματα δείχνουν ότι γενετικοί παράγοντες διαδραματίζουν κυρίαρχο ρόλο στην παθογένεση του ΣΔ τύπου 1.

Στην Ελλάδα έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές μελέτες με σκοπό να εκτιμηθεί η επίπτωση του ΣΔ τύπου 1. Ενδεικτικά αναφέρουμε την μελέτη του Μαμουλάκη και συνεργατών, η οποία έλαβε χώρα στην Κρήτη σε παιδιά έως 14 ετών. Τα



αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η επίπτωση του ΣΔ τύπου 1 ήταν μεγαλύτερη στα αγόρια ηλικίας 10-14 ετών που κατοικούσαν σε αστικές περιοχές [25].

### **Κατανομή ανάλογα με το φύλο**

Ηλικία <15

Αγόρια >κορίτσια στην Ευρώπη

Αγόρια <κορίτσια στην Αφρική και Ασία

Σε περιοχές αυξημένης συχνότητας υπερέχουν τα αγόρια ενώ σε περιοχές μειωμένης συχνότητας υπερέχουν τα κορίτσια.

Ηλικία 15-40

Αγόρια >κορίτσια σε όλους τους πληθυσμούς.

### 3. Γενικά για τον Σακχαρώδη Διαβήτη

#### 3.1. Ορισμός

Ο ΣΔ είναι ένα χρόνιο νόσημα, με πολυπαραγοντικό υπόστρωμα, που χαρακτηρίζεται από διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων, λιπών και πρωτεϊνών, η οποία οφείλεται σε σχετική ή απόλυτη έλλειψη της ινσουλίνης, ορμόνης που παράγεται από τα β-κύτταρα των νησιδίων του Langerhans του παγκρέατος. Ως σχετική έλλειψη ινσουλίνης, χαρακτηρίζεται η κατάσταση εκείνη, σύμφωνα με την οποία ενώ υπάρχουν αυξημένα επίπεδα της ορμόνης στο αίμα δεν επαρκούν για να καλύψουν τις ανάγκες του μεταβολισμού, λόγω αδυναμίας της δράσης της, στους περιφερικούς ιστούς, εξαιτίας της αντίστασης στην δράση της ινσουλίνης που παρουσιάζουν οι ιστοί αυτοί [26], [27].

Η κύρια έκφραση της διαταραχής του μεταβολισμού στο ΣΔ είναι η αύξηση της γλυκόζης στο αίμα.

#### 3.2. Τύποι

Η ταξινόμηση γίνεται με βάση τις μέχρι σήμερα γνωστές αιτίες που προκαλούν τον ΣΔ σε 4 κατηγορίες.

- ΣΔ τύπου 1
- ΣΔ τύπου 2
- ΣΔ κύησης
- Άλλοι ειδικοί τύποι ΣΔ

Ο ΣΔ τύπου 1 παρουσιάζει 2 μορφές τον ιδιοπαθή και τον ανοσολογικής αιτιολογίας. Η ιδιοπαθής μορφή χαρακτηρίζεται από σοβαρού βαθμού ινσουλινοπενία, χωρίς ύπαρξη αυτοαντισωμάτων, είναι σπάνια διαταραχή και ανιχνεύεται κυρίως σε άτομα Αφρικανικής και Ασιατικής καταγωγής.

Ο ΣΔ τύπου 1 ανοσολογικής αιτιολογίας, είναι ο συνηθέστερος τύπος ΣΔ τύπου 1 μιας και η συχνότητά του κυμαίνεται σε ποσοστό της τάξεως των 5-10% του συνόλου των διαβητικών ασθενών. Στον τύπο αυτόν εμφανίζονται αυτοαντισώματα καταστροφής έναντι των β-κυττάρων των νησιδίων του Langerhans, αυτοαντισώματα έναντι των νησιδιακών κυττάρων, αυτοαντισώματα ενάντια στην ινσουλίνη, αυτοαντισώματα στο GAD καθώς και αυτοαντισώματα στην τυροσινική φωσφατάση. Ο τύπος αυτός έχει ισχυρή σχέση με το μείζον σύστημα ιστοσυμβατότητας HLA και συγκεκριμένα με τα αντιγόνα DQA MDQBKAI DRB και εμφανίζεται κυρίως σε παιδιά και εφήβους. Ο τύπος αυτός συχνά πρωτοεμφανίζεται με διαβητική κετοξέωση.

Οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 1, έχουν προδιάθεση να εμφανίσουν και άλλα αυτοάνοσα νοσήματα όπως κοιλιοκάκη, νόσος Graves, θυρεοειδίτιδα Hashimoto, νόσος Addison, μεγαλοβλαστική αναιμία, μυασθένεια Gravis, η λεύκη καθώς και αυτοάνοση ηπατίτιδα. Οι ασθενείς συνήθως της ομάδας αυτής δεν είναι παχύσαρκοι αλλά η ύπαρξη παχυσαρκίας δεν αποκλείει τη διάγνωση.

Ο ΣΔ τύπου 2 αποτελεί την συνηθέστερη μορφή, αφού αφορά το 90% των διαβητικών ασθενών. Εμφανίζεται κυρίως σε παχύσαρκους ενήλικες, χωρίς να αποκλείεται η παρουσία του και σε μη παχύσαρκα άτομα, καθώς επίσης και η εμφάνισή του σε πιο νεαρό πληθυσμό. Στα άτομα με ΣΔ τύπου 2, παράγεται λιγότερη ινσουλίνη από το πάγκρεας, η οποία δεν μπορεί να καλύψει τις ανάγκες του μεταβολισμού και εμφανίζεται επίσης το φαινόμενο της αντίστασης της δράσης της ινσουλίνης στους περιφερικούς ιστούς. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του σακχάρου στο αίμα. Ο τύπος αυτός του διαβήτη δεν παρουσιάζει διαβητική κετοξέωση παρά μόνο σε οξείες καταστάσεις stress. Οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, παραμένουν για πολλά χρόνια ασυμπτωματικοί, διότι η αύξηση της γλυκόζης στο αίμα γίνεται βαθμιαία, τα συμπτώματα είναι πολύ ήπια, με αποτέλεσμα να περνούν απαρατήρητα, με

αποτέλεσμα πολλές φορές οι ασθενείς να προσέρχονται στο γιατρό όταν ήδη έχουν εγκαταστήσει μακροαγγειακές ή και μικροαγγειακές επιπλοκές. Προδιαθεσικοί παράγοντες που σχετίζονται με τον επιπολασμό του ΣΔ τύπου 2, είναι η κληρονομική προδιάθεση, η παχυσαρκία, η έλλειψη σωματικής άσκησης και η αύξηση της ηλικίας.

Ο ΣΔ κύησης είναι ο τύπος του διαβήτη που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της κύησης (2<sup>ο</sup>–3<sup>ο</sup> τρίμηνο) με συχνότητα 2-18%, εξαφανίζεται όμως στις περισσότερες περιπτώσεις μετά τον τοκετό, αλλά επανεμφανίζεται σε μία δεύτερη εγκυμοσύνη ή μετά από χρόνια, με αποτέλεσμα οι γυναίκες αυτές να εμφανίζουν μόνιμη εγκατάσταση ΣΔ στο απώτερο μέλλον. Ο ΣΔ κύησης έχει χαρακτηριστικά του ΣΔ τύπου 2, εμφανίζεται συχνότερα σε γυναίκες παχύσαρκες, μέσης ηλικίας, με κληρονομική προδιάθεση που πιθανότατα θα εμφάνιζαν ΣΔ τύπου 2 με την πάροδο της ηλικίας. Ο διαβήτης κύησης πρέπει να θεραπεύεται διότι προκαλεί σοβαρές επιπλοκές τόσο στη μητέρα όσο και στο έμβryo με κύριους εκπροσώπους, την προεκλαμψία, την περιγεννητική θνησιμότητα, τον πρόωρο τοκετό, την μακροσωμία, τον αιφνίδιο θάνατο του νεογνού, το πολυυδράμνιο, την ωμική δυστοκία, το σύνδρομο ARDS του νεογνού καθώς και ποικίλες μεταβολικές διαταραχές του νεογνού όπως υπογλυκαιμία, ίκτερος, υπασβεστιαμία και υπογλυκαιμία [28], [29].

Άλλοι ειδικοί τύποι διαβήτη:

- Ο τύπος αυτός του Σακχαρώδη διαβήτη ο οποίος είναι μονογονιδιακός και ονομάζεται MODY (MATURITY ONSET DIABETES OF THE YOUNG), οφείλεται σε γενετικές διαταραχές της λειτουργίας του β-κυττάρου. Χαρακτηρίζεται από διαταραχή στην έκκριση της ινσουλίνης χωρίς αντίστοιχη διαταραχή της δράσης της. Εμφανίζεται σε ηλικίες μικρότερες των 25 ετών, υπάρχει θετικό κληρονομικό ιστορικό στην οικογένεια με προσβολή 2 τουλάχιστον προηγούμενων γενεών, εφόσον ο τύπος αυτός κληρονομείται με

τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα. Σήμερα έχουν ανιχνευτεί τουλάχιστον 11 τύποι MODY αλλά ο MODY 3 αποτελεί τη συχνότερη μορφή. Τελικά η διάγνωση τίθεται με μοριακό γενετικό έλεγχο.

- Υπάρχουν διάφοροι τύποι ΣΔ που οφείλονται σε γενετικές διαταραχές στην δράση της ινσουλίνης όπως τύπου Α αντίσταση στην ινσουλίνη, λεπρεχωνισμός, σύνδρομο Rabson-Mendenhall και τέλος ο λιποατροφικός ΣΔ.
- Όλες οι διαταραχές που προκαλούν καταστροφή του παγκρέατος μπορεί να προκαλέσουν ΣΔ. Τέτοιες καταστάσεις είναι οι εξής: παγκρεατίτιδα, παγκρεατεκτομή, κυστική ίνωση του παγκρέατος, αιμοχρωμάτωση και τέλος το ca παγκρέατος.
- Ο ΣΔ που εμφανίζεται σε διάφορες ενδοκρinoπάθειες. Πολλές ορμόνες όπως η αυξητική, η κορτιζόλη, η γλυκαγόνη, οι κατεχολαμίνες, η σωματοστατίνη και η θυροξίνη ανταγωνίζονται τη δράση της ινσουλίνης. Κατά συνέπεια αδενώματα των οργάνων, που εκκρίνουν τις ορμόνες αυτές, προκαλούν υπεργλυκαιμία, που θεραπεύεται με την αντιμετώπιση της βασικής νόσου. Οι ενδοκρinoπάθειες αυτές είναι οι εξής : ακρομεγαλία, σωματοστατίνωμα, υπερθυρεοειδισμός, σύνδρομο cushing, φαιοχρωμοκύττωμα, γλυκαγόνωμα και αλδοστερονισμός.
- Πολλά φάρμακα και χημικές ουσίες μπορεί να επηρεάσουν την έκκριση της ινσουλίνης, αλλά δεν μπορούν από μόνα τους να προκαλέσουν την εμφάνιση ΣΔ παρά μόνο εάν υπάρχει ταυτόχρονα και κληρονομικό υπόστρωμα. Μερικές από τις χημικές ουσίες είναι οι εξής: πενταμιδίνη, νικοτινικό οξύ, γλυκοκορτικοειδή, θυρεοειδικές ορμόνες, θειαζιδικά διουρητικά, β-αδρενεργικοί αγωνιστές, διαζοξίδη, γ-ιντερφερόνη και άλλες πολλές.
- Ορισμένες λοιμώξεις μπορεί να προκαλέσουν την καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος χωρίς προηγουμένως να προκαλέσουν τον σχηματισμό

αυτοαντισωμάτων, όπως συμβαίνει στον ΣΔ τύπου 1. Ιοί που ενοχοποιούνται είναι ο κυτταρομεγαλιός και ο ιός της συγγενής ερυθρά.

- Ασυνήθεις μορφές ΣΔ. Το σύνδρομο stiff man, είναι ένα ανοσολογικό σύνδρομο, που προσβάλλει το ΚΝΣ, και χαρακτηρίζεται από δυσκαμψία των κεντρικών μυών και επώδυνη σπαστικότητα. Οι ασθενείς τις περισσότερες φορές παρουσιάζουν υψηλούς τίτλους αυτοαντισωμάτων GAD, και στο 1/3 των περιπτώσεων εμφανίζεται ΣΔ. Διάφοροι τύποι ΣΔ εμφανίζονται στα πλαίσια αυτοάνοσων νοσημάτων με χαρακτηριστικό εύρημα η πλειοψηφία των ασθενών να εμφανίζει μελανίζουσας ακάνθωσης. Στους ασθενείς αυτούς ανιχνεύονται αντισώματα έναντι των υποδοχέων της ινσουλίνης, οντότητα που μπορεί να προκαλέσει αντίσταση στην ινσουλίνη και κατά συνέπεια υπεργλυκαιμία [30].
- ΣΔ μπορεί να εμφανιστεί και σε διάφορα γενετικά σύνδρομα όπως σύνδρομο Down, σύνδρομο Klinefelter, σύνδρομο Turner, σύνδρομο Wolfman, αταξία Fridreich, χορεία Huntington, σύνδρομο Laurence-Moon-Biedl, σύνδρομο Prader-Willi καθώς και στην μυοτονική δυστροφία.
- Νεογνικός ΣΔ. Πρόκειται για έναν μονογονιδιακό τύπο σακχαρώδη διαβήτη που εμφανίζεται συνήθως στους πρώτους 6 μήνες της ζωής. Όλα τα παιδιά που διαγιγνώσκονται με διαβήτη τους πρώτους 6 μήνες της ζωής θα πρέπει να ελέγχονται γονιδιακά για την ύπαρξη αυτού του τύπου διαβήτη. Επίσης διαβητικά παιδιά 6-12 μηνών θα πρέπει να ελέγχονται γονιδιακά για την ύπαρξη νεογνικού διαβήτη εφόσον δεν εμφανίζουν θετικά αυτοαντισώματα (αντί-GAD, αντι-IA2, αντι-ινσουλινικά, αντι-ICA, αντι-Zn TR8) αφού στην ηλικία αυτή η πλειοψηφία πάσχει από ΣΔ τύπου 1. Ο νεογνικός διαβήτης μπορεί να είναι μόνιμος (45%), παροδικός (45%) ή συνδρομικός (10%). Ο τελευταίος

συνοδεύεται από παγκρεατική δυσγενεσία/απλασία. Ο παροδικός νεογνικός διαβήτης διαρκεί λίγες εβδομάδες ή μήνες (περίπου 12 εβδομάδες), στη συνέχεια υποχωρεί, αλλά μπορεί να επανεμφανιστεί στις μισές περιπτώσεις περίπου στην εφηβεία. Μερικές φορές μπορεί να επανεμφανιστεί και στην ηλικία των 4 ετών. Στην περίπτωση υποτροπής του παροδικού νεογνικού ΣΔ, ο διαβήτης έχει τα χαρακτηριστικά του ΣΔ τύπου 2, με απώλεια της αρχικής έκκρισης της ινσουλίνης. Σε περίπτωση όμως μεταλλάξεων γονιδίων των διαύλων καλίου θα πρέπει να χορηγηθούν σουλφονουλουρίες [30].

### **3.3. Παθοφυσιολογία–Αιτιολογία ΣΔ**

**(α) Παθοφυσιολογία και αιτιολογία ΣΔ τύπου 2.** Η εμφάνιση του ΣΔ τύπου 2, δημιουργείται από την αλληλεπίδραση γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Οι γενετικοί, είναι παράγοντες μη τροποποιήσιμοι και αφορούν μια σειρά γονιδίων που κληρονομούνται και προάγουν την εμφάνιση του ΣΔ στους απογόνους, οι οποίοι σε συνδυασμό πάντα με τους τροποποιήσιμους επίκτητους παράγοντες κινδύνου, με κύριους εκπροσώπους την παχυσαρκία κυρίως κεντρικού τύπου και την έλλειψη σωματικής άσκησης, προκαλούν τελικά την κλινική οντότητα του διαβήτη. Ο ΣΔ τύπου 2 χαρακτηρίζεται από έκπτωση της λειτουργίας των β-κυττάρων των νησιδίων του παγκρέατος, τη δυσλειτουργία επίσης των β-κυττάρων καθώς και την ύπαρξη ινσουλινοαντίστασης των ιστών στη δράση της ινσουλίνης. Είναι πράγματι γεγονός ότι, κατά την έναρξη της νόσου υπάρχει ήδη απώλεια της μάζας των β-κυττάρων σε ποσοστό 40-60%. Δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί, ποια ακριβώς διαταραχή, η έκπτωση δηλαδή της λειτουργίας του β-κυττάρου ή η ινσουλινοαντίσταση προηγείται, μιας και είναι γεγονός ότι η μια διαταραχή δημιουργεί προϋποθέσεις για την εμφάνιση της άλλης. Με τον όρο ινσουλινοαντίσταση, περιγράφεται η κατάσταση σύμφωνα με

την οποία η ινσουλίνη, αδυνατεί να προκαλέσει τις συνήθεις βιολογικές δράσεις της σε συγκεντρώσεις, που σε φυσιολογικά άτομα είναι αποτελεσματικές.

Στα άτομα που εμφανίζουν παθολογική γλυκόζη νηστείας (IFG γλυκόζη νηστείας  $>100\text{mg/dl}$  και  $<126\text{ mg/dl}$ ), υπερισχύει και προηγείται η ινσουλινοαντίσταση στο ήπαρ. Αντίθετα στα άτομα με διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης (IGT γλυκόζη νηστείας  $<126\text{mg/dl}$  και 2 ώρες μετά από φόρτιση με 75gr γλυκόζης, τιμές γλυκόζης  $>140$  και  $<200\text{mg/dl}$ ) κατηγορία που αποτελεί και την πλειοψηφία των ατόμων με δυσανεξία στην γλυκόζη, κυριαρχεί η ινσουλινοαντίσταση στην περιφέρεια (λιπώδης ιστός, μυϊκός ιστός, νεφρά). Με την πάροδο του χρόνου στην ομάδα IFG, παρατηρείται επιδείνωση της λειτουργίας του β-κυττάρου και άρα επιδείνωση της ινσουλινοαντίστασης του ήπατος, γεγονότα που έχουν σαν τελικό αποτέλεσμα την αύξηση της πρωινής υπεργλυκαιμίας νηστείας. Επίσης στην ομάδα αυτή παρατηρείται και επιδείνωση της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας, με τελικό αποτέλεσμα την κλινική εμφάνιση του ΣΔ τύπου 2. Με τον ίδιο τρόπο στην ομάδα IFG, εμφανίζεται τόσο μεταγευματική υπεργλυκαιμία, όσο και επιδείνωση της ήδη υπάρχουσας υπεργλυκαιμίας νηστείας, γεγονότα που έχουν ως τελική έκβαση την κλινική εμφάνιση του ΣΔ τύπου 2.

Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι και στις 2 ομάδες (IFG και IGT), παρατηρείται διαταραχή στην πρώτη φάση έκκρισης της ινσουλίνης, η οποία είτε απουσιάζει πλήρως είτε είναι σοβαρά επηρεασμένη. Στην συνέχεια, με την περαιτέρω έκπτωση της λειτουργίας του β-κυττάρου, παρατηρείται επιδείνωση και της δεύτερης φάσης έκκριση της ινσουλίνης και άρα αδυναμία αντιρρόπησης της ινσουλινοαντίστασης ,με τελική έκβαση την κλινική εμφάνιση του σακχαρώδους διαβήτη. Έχει παρατηρηθεί ότι η ινσουλινοαντίσταση ανιχνεύεται σε συγγενείς α βαθμού ασθενών με ΣΔ τύπου 2, πολλά χρόνια πριν την κλινική εμφάνιση του διαβήτη σε αυτούς.



Συμπερασματικά για να εμφανιστεί ΣΔ τύπου 2, θα πρέπει να υπάρχει γενετική προδιάθεση, που σε συνδυασμό με περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως η παχυσαρκία κεντρικού κυρίως τύπου, οι υπερθερμιδικές δίαιτες (δίαιτες πλούσιες σε λίπη και σάκχαρα και φτωχές σε φυτικές ίνες και θρεπτικά συστατικά) και η έλλειψη σωματικής άσκησης, να οδηγήσουν σε εξάντληση των β-κυττάρων. Κατά συνέπεια η υπερινσουλιναίμια, που στο στάδιο της φυσιολογικής ανοχής της γλυκόζης, αντιρροπεί την ινσουλινοαντίσταση και εμποδίζει την εμφάνιση υπεργλυκαιμίας, παύει να ισχύει και εμφανίζεται αρχικά η διαταραχή ανοχής της γλυκόζης και στην συνέχεια ο ΣΔ τύπου 2. Άλλος ένας μη τροποποιήσιμος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση του ΣΔ τύπου 2 είναι η ηλικία, αφού η συχνότητα εμφάνισης του ΣΔ τύπου 2 αυξάνεται με την πάροδο της ηλικίας.

Με τον όρο ινσουλινοαντίσταση στην περιφέρεια εννοούμε την ινσουλινοαντίσταση στο μυϊκό και λιπώδη ιστό ενώ υπάρχει ινσουλινοαντίσταση και στο ήπαρ και στο ΚΝΣ αλλά υπάρχει και ινσουλινοαντίσταση στα β-κύτταρα του παγκρέατος. Για τα β-κύτταρα χρησιμοποιούμε τον όρο γλυκοτοξικότητα και λιποτοξικότητα ή τον ενιαίο όρο γλυκολιποτοξικότητα, με σκοπό να κατανοήσουμε τις δυσμενείς επιδράσεις που προκαλούνται στην λειτουργία των β-κυττάρων, από την μεταβολική απορρύθμιση που συνοδεύει την ινσουλινοαντίσταση. Έτσι λοιπόν η αλληλεπίδραση γλυκοτοξικότητας και λιποτοξικότητας προκαλεί σημαντική βλάβη στα κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος και πιθανόν ευθύνεται τόσο για την πτωχή ικανότητα αναπαραγωγής των β-κυττάρων όσο και για τη μείωση της μάζας τους, σε άτομα με ΣΔ τύπου 2. Άλλοι παράγοντες που προκαλούν μείωση της μάζας ή της λειτουργίας των β-κυττάρων είναι η εναπόθεση ινιδίων αμυλοειδούς, ουσίες που προέρχονται από το αμυλοειδικό πολυπεπτίδιο των νησιδίων. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι μειωμένη δράση της ινσουλίνης μπορεί να είναι αποτέλεσμα της

ανταγωνιστικής δράσης της γλυκαγόνης. Η γλυκαγόνη είναι μια ορμόνη που παράγεται από τα α-κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος και ανταγωνίζεται την δράση της ινσουλίνης. Βρίσκεται σε δυσανάλογα υψηλά επίπεδα τόσο κατά τη νηστεία όσο και μεταγευματικά σε σχέση με τα επίπεδα της ινσουλίνης και της γλυκόζης και συμβάλλει στις μεταβολικές διαταραχές του ΣΔ τύπου 2, ενώ συμμετέχει και στην υπεργλυκαιμία νηστείας στην προδιαβητική κατάσταση IFG. Τέλος αξίζει να αναφερθούμε στις δράσεις των ορμονών του εντεροηπατικού άξονα (ινκρετίνες, GLP-1, Glucagon Like Peptide-1 και GIP, Glucose Dependent Insulinotropic Polypeptide). Οι αναφερόμενες ορμόνες συμμετέχουν τόσο στις διαταραχές έκκρισης της ινσουλίνης από τα β-κύτταρα όσο και στην μείωση της μάζας των β-κυττάρων.

**(β) Παθογένεια και αιτιολογία ΣΔ τύπου 1.** Αυτός ο τύπος διαβήτη είναι ένα νόσημα πολυπαραγοντικό, αφού για την εμφάνισή του απαιτείται η αλληλεπίδραση γενετικών, και περιβαλλοντικών παραγόντων που οδηγούν σε μερική ή πλήρη καταστροφή των β-κυττάρων των νησιδίων του Langerhans του παγκρέατος. Αποτέλεσμα αυτής της καταστροφής των β-κυττάρων, αποτελεί η πλήρης ή η σχεδόν πλήρης σε ορισμένες περιπτώσεις έλλειψη της ινσουλίνης και η εμφάνιση τελικά του ΣΔ τύπου 1.

Χωρίζεται σε δύο κατηγορίες με βάση την παρουσία ή μη αυτοάνοσου μηχανισμού καταστροφής του παγκρέατος.

- Ο τύπος 1α αυτοάνοσος ΣΔ τύπου 1.
- Ο τύπος 1β ιδιοπαθής ΣΔ τύπου 1.

Ο ιδιοπαθής ΣΔ τύπου 1 ένα σπάνια μορφή, εμφανίζεται κυρίως σε πληθυσμούς Ασιατικής και Αφρικανικής καταγωγής, χαρακτηρίζεται από σοβαρού βαθμού ινσουλινοπενία. Στην μορφή αυτή υπάρχει κληρονομική προδιάθεση αλλά δεν σχετίζεται με το σύστημα ιστοσυμβατότητας.

Το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών με ΣΔ τύπου 1, ανήκει στην αυτοάνοση μορφή, αφού στην πλειοψηφία των περιπτώσεων ανιχνεύονται στην κυκλοφορία ένα ή περισσότερα αυτοαντισώματα έναντι του παγκρέατος. Επίσης τα άτομα αυτά εμφανίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης και άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων όπως κοιλιοκάκη, θυροειδίτιδα Hashimoto, νόσος Graves, νόσος Addison, λεύκη, μεγαλοβλαστική αναιμία, αυτοάνοση ηπατίτιδα και άλλες πολλές.

Έχει αποδειχτεί ότι στον ΣΔ τύπου 1, υπάρχει ένα γενετικό υπόστρωμα, το οποίο σε συνδυασμό με την επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων, προάγουν την κλινική εμφάνιση αυτού του τύπου ΣΔ [32], [34].

Έτσι λοιπόν στα μονοζυγωτικά δίδυμα, έχει παρατηρηθεί ότι ο κίνδυνος εμφάνισης ΣΔ τύπου 1, κυμαίνεται περίπου στο 40%, ενώ στους διζυγωτικούς δίδυμους, το ποσοστό εμφάνισης του ΣΔ τύπου 1, εφόσον νοσεί ο ένας από αυτούς κυμαίνεται στο 5-6%.

Μέχρι στιγμής έχουν διαπιστωθεί ότι πάνω από 60 γονίδια, η ύπαρξη των οποίων προδιαθέτει την εμφάνιση του ΣΔ τύπου 1, χωρίς όμως να έχει πλήρως αποσαφηνιστεί ο ακριβής αριθμός τους, αλλά ούτε και οι μεταξύ τους, αλληλεπιδράσεις [31]. Επίσης ένας ακόμα σημαντικός γενετικός παράγοντας που σχετίζεται με την εμφάνιση ΣΔ τύπου 1, είναι η περιοχή των ανθρώπινων λευκών αιμοσφαιρίων του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας. Συγκεκριμένα έχουν ταυτοποιηθεί οι περιοχές DRB1, DQA1 και DQB1 ως οι πιο σημαντικοί γονιδιακοί δείκτες τροποποίησης του κινδύνου εμφάνισης του ΣΔ τύπου 1.

Η πιο συχνά επικρατούσα άποψη για την εμφάνιση του ΣΔ τύπου 1, είναι η αυτοανοσία. Σύμφωνα λοιπόν με την υπόθεση αυτή άτομα που φέρουν ένα γενετικό υπόστρωμα, εκτίθενται σε συγκεκριμένα περιβαλλοντικά ερεθίσματα, γεγονός το οποίο πυροδοτεί μια σειρά διεργασιών αυτοανοσίας, οι οποίες τελικά οδηγούν στην

ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι των παγκρεατικών νησιδίων του Langerhans με τελικό αποτέλεσμα εν συνεχεία την μείωση της μάζας των β-κυττάρων, την μειωμένη έκκριση ινσουλίνης και του C-πεπτιδίου γεγονότα που έχουν ως τελικό αποτέλεσμα την υπεργλυκαιμία και την κλινική εμφάνιση του ΣΔ τύπου 1 [39], [40]. Τα αυτοαντισώματα τα οποία ανιχνεύονται στον ΣΔ τύπου 1 είναι τα εξής [36]:

- αυτοαντισώματα έναντι των κυττάρων των νησιδίων (ICA), τα οποία ανιχνεύονται σε ποσοστό 89% στα άτομα με ΣΔ τύπου 1 κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους από την εμφάνιση της νόσου, αλλά στην πορεία παραμένουν θετικά μόνο στο 20%, των ασθενών.
- αυτοαντισώματα έναντι της ινσουλίνης (IAA), τα οποία ανευρίσκονται στο 50% στα άτομα με ΣΔ τύπου 1 και σχετίζονται θετικά με το HLA DR3 [37], [38].
- αυτοαντισώματα των ισομορφών 65 και 67 της αποκαρβοξυλάσης του γλουταμικού οξέος (GADA), τα οποία ανευρίσκονται σε ποσοστό 75-85% στους νεοδιαγνωσθέντες διαβητικούς τύπου 1 και σχετίζονται θετικά με την παρουσία του HLA DR3 [39].
- αυτοαντισώματα που σχετίζονται με το ινσουλίνωμα αντιγόνου 2 (IA-2A).
- αυτοαντισώματα του ψευδαργυρικού μεταφορέα 8.

Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες που εμπλέκονται κυρίως στην εμφάνιση του ΣΔ τύπου 1, είναι κυρίως οι ιογενείς λοιμώξεις, η έλλειψη της βιταμίνης D, τα προϊόντα μη ενζυμικής γλυκοζυλίωσης (AGES), η διατροφή πλούσια σε πρωτεΐνες που περιέχονται στα σιτηρά με κύριο εκπρόσωπο τη γλουτένη, το γάλα αγελάδας, το εντερικό μικροβίωμα και πολλοί άλλοι [31], [33], [41].

Πολλοί και διαφορετικοί ιοί έχουν ενοχοποιηθεί για την εμπλοκή τους στην παθογένεια του ΣΔ τύπου 1, με πιο αντιπροσωπευτικούς εκπροσώπους, τον ιό της ερυθράς, τον ιό Coxsackie B, τους ροταιούς, τον ιό της παρωτίτιδας, τον ιό Epstein

Barr, τον κυτταρομεγαλοϊό (CMV), τον παρβοϊό Β19, τον ιό ΕCHO, τους εντεροϊούς και πολλούς άλλους ακόμα [35].

**(γ) Παθογένεια του ΣΔ κύησης.** Ο ΣΔ κύησης (ΣΔΚ) είναι εκείνος ο τύπος του διαβήτη που παρουσιάζεται κατά την διάρκεια της κύησης. Προδιαθεσικοί παράγοντες για την εκδήλωση της νόσου αποτελούν η ύπαρξη προηγούμενου ΣΔΚ, η παχυσαρκία, η ηλικία, η έλλειψη σωματικής άσκησης, καθώς και η ύπαρξη κληρονομικής προδιάθεσης. Η κύρια αιτία για την εκδήλωση της νόσου αποτελεί η ινσουλινοαντίσταση, η οποία εμφανίζεται κυρίως το 2<sup>ο</sup> τρίμηνο της κύησης και οφείλεται στις ορμόνες που εκκρίνει ο πλακούντας, οι οποίες ανταγωνίζονται τη δράση της ινσουλίνης (προγεστερόνη, πλακουντιακό γαλακτογόνο και προλακτίνη). Επίσης ο πλακούντας παράγει κυτοκίνες, στις οποίες περιλαμβάνονται ο παράγοντας νέκρωσης όγκου-α (TNF-α), η ρεζιστίνη και η λεπτίνη, ουσίες οι οποίες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην δράση της ινσουλίνης. Επίσης οι περισσότερες γυναίκες με ΣΔΚ, εμφανίζουν δυσλειτουργία των β-κυττάρων του παγκρέατος πιθανόν λόγω προϋπάρχουσας χρόνιας αντίστασης στην ινσουλίνη. Μετά τον τοκετό, η αντίσταση στην ινσουλίνη επιστρέφει στα προ κύησης επίπεδα, πιθανόν λόγω της απομάκρυνσης του πλακούντα. Στις περισσότερες γυναίκες, ο ΣΔΚ, εξαφανίζεται μετά τον τοκετό αλλά μπορεί να επανεμφανιστεί σε μια επόμενη κύηση ή τέλος να έχουμε στον πληθυσμό αυτό μόνιμη εγκατάσταση ΣΔ τύπου 2 μετά από κάποιο χρονικό διάστημα [28], [29].

**(δ) Παθογένεια μονογονιδιακού διαβήτη (MODY).** Ο τύπος αυτός του διαβήτη οφείλεται σε γονίδιο, κληρονομείται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα και εμφανίζεται με διαταραχή στην λειτουργία του β-κυττάρου η οποία προκαλεί με τη σειρά της, διαταραχή στην έκκριση της ινσουλίνης, διαταραχή που σε σπάνιες περιπτώσεις συνοδεύεται και από διαταραχή στην δράση της ινσουλίνης.

**(ε) Παθογένεια νεογνικού σακχαρώδους διαβήτη.** Ο τύπος αυτός του διαβήτη είναι σπάνιος εμφανίζεται στους πρώτους 6 μήνες της ζωής και οφείλεται σε μεταλλάξεις γονιδίων. Υπάρχουν δύο μορφές, ο μόνιμος νεογνικός διαβήτης (PNDM) και ο παροδικός (TNDM). Έχουν βρεθεί μεταλλάξεις σε περισσότερα από 15 γονίδια, ένας τύπος που οφείλεται στην μετάλλαξη KATP channel, ανταποκρίνεται άριστα στην θεραπεία με σουλφονουλουρία. Μερικοί τύποι μόνιμου νεογνικού διαβήτη με μεταλλάξεις στα γονίδια KCNJ11 και SUR1 παρουσιάζουν και νευρολογικά προβλήματα (σύνδρομο DEND).

**(στ) Άλλοι τύποι μονογονιδιακού διαβήτη – παθογένεια.** Οι τύποι αυτοί του διαβήτη οφείλονται σε αντίσταση στην ινσουλίνη, εφόσον οι μεταλλάξεις, παρουσιάζονται στον υποδοχέα της ινσουλίνης. Στην κατηγορία αυτή ανιχνεύονται σπάνια σύνδρομα όπως σύνδρομο Donohue, σύνδρομο Rabson-Mendenhall και οι λιποδυστροφίες.

### **3.4. Παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση ΣΔ**

Έχουν μελετηθεί διάφοροι παράγοντες οι οποίοι προδιαθέτουν για την εμφάνιση του σακχαρώδη διαβήτη. Οι παράγοντες αυτοί χωρίζονται σε δύο κατηγορίες, στους τροποποιήσιμους και στους μη τροποποιήσιμους. Ένας τέτοιος ισχυρός παράγοντας κινδύνου, μη τροποποιήσιμος για την εκδήλωση της νόσου αποτελεί η κληρονομικότητα, αφού τα άτομα που έχουν συγγενείς πρώτου βαθμού διαβητικούς, έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να εκδηλώσουν διαβήτη σε σχέση με τα άτομα που δεν διαθέτουν κληρονομικό ιστορικό. Πράγματι έχει ενοχοποιηθεί ένα πλήθος γονιδίων, που θεωρούνται υπεύθυνα για την εκδήλωση της νόσου χωρίς να γνωρίζουμε όμως, με ακρίβεια, ούτε τον τρόπο μεταφοράς από γενιά σε γενιά, αλλά ούτε και ακριβώς την συχνότητα [32]. Όσον αφορά το ΣΔ τύπου 1, τα ποσοστά της κληρονομικότητας

κυμαίνονται ως εξής : όταν η μητέρα πάσχει από διαβήτη το παιδί έχει 2% πιθανότητα να νοσήσει, ενώ όταν πάσχει ο πατέρας η πιθανότητα κυμαίνεται στο 8%. Όταν όμως πάσχουν και οι δύο γονείς το ποσοστό αυξάνεται και είναι της τάξης του 30%. Αντίστοιχα όταν νοσούν τα αδέρφια το ποσοστό εμφάνισης της νόσου ανέρχεται στο 10%. Επίσης στα μη μονοζυγωτικά δίδυμα το ποσοστό εκδήλωσης της νόσου κυμαίνεται περίπου στο 15%, σε σχέση με τα μονοζυγωτικά όπου το ποσοστό κυμαίνεται στο 40%.

Όσον αφορά τον ΣΔ τύπου 2, το ποσοστό της κληρονομικότητας στους απογόνους κυμαίνεται ως εξής: όταν ο ένας από τους δύο γονείς πάσχει από ΣΔ τύπου 2, το παιδί έχει πιθανότητα 15% να εκδηλώσει τη νόσο. Όταν αντίστοιχα πάσχουν και οι 2 γονείς το ποσοστό αυξάνει και ανέρχεται στο 75%. Επίσης όσον αφορά τα μη μονοζυγωτικά δίδυμα το ποσοστό εκδήλωσης της νόσου κυμαίνεται στο 10%, ενώ στα μονοζυγωτικά δίδυμα το ποσοστό ανέρχεται περίπου στο 90%.

Ένας ακόμα μη τροποποιήσιμος παράγοντας κινδύνου για την εκδήλωση του ΣΔ, που αφορά κυρίως τον τύπο 2, είναι η ηλικία. Πράγματι ο επιπολασμός του ΣΔ τύπου 2, αυξάνεται με την πάροδο της ηλικίας . Αυτό οφείλεται κυρίως στη γήρανση του πληθυσμού, εφόσον γενικά έχει αυξηθεί ο μέσος όρος ζωής σε όλο τον πλανήτη. Με την πάροδο λοιπόν της ηλικίας, μειώνεται τόσο ο αριθμός, όσο και η λειτουργία του β-κυττάρου, καταστάσεις οι οποίες προδιαθέτουν την εμφάνιση του ΣΔ, κυρίως βέβαια του τύπου 2. Επίσης στους μη τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση του ΣΔ συγκαταλέγεται και η φυλή, αφού έχει διαπιστωθεί, ότι η συχνότητα εμφάνισης του ΣΔ ανιχνεύεται σε αυξημένα επίπεδα σε μερικές φυλές όπως π.χ οι Ινδιάνοι Pima της Αμερικής, οι Ιθαγενείς της Νέας Ζηλανδίας και οι κάτοικοι του νησιού Nauru στον Ειρηνικό Ωκεανό.

Αξίζει να αναφερθεί ότι άλλοι προδιαθεσικοί παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ΣΔ τύπου 2, αποτελούν ο ΣΔ κύησης, η γέννηση νεογνών με βάρος > 4kg και η ύπαρξη του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών.

Από τους τροποποιήσιμους, περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου, που προδιαθέτουν στην εμφάνιση του ΣΔ τύπου 2, ξεχωρίζουν η παχυσαρκία (BMI >30), κυρίως η κεντρικού τύπου με αυξημένη περίμετρο μέσης(κοιλιακή παχυσαρκία),η διατροφή σύμφωνα με τα δυτικά πρότυπα και η έλλειψη σωματικής άσκησης. Δυστυχώς στην εποχή μας, όλοι οι πληθυσμοί ακόμα και οι αγροτικοί έχουν υιοθετήσει τον δυτικό τρόπο ζωής, δηλαδή δίαιτες βασισμένες στο έτοιμο φαγητό κυρίως, πλούσιες σε κορεσμένα λιπαρά οξέα και υδατάνθρακες καθώς και κατανάλωση αναψυκτικών ροφημάτων. Η συγκεκριμένη διατροφή σε συνδυασμό με την έλλειψη της σωματικής άσκησης, προδιαθέτουν στην εμφάνιση της παχυσαρκίας και κατά συνέπεια αυξάνουν και τον επιπολασμό εμφάνισης του ΣΔ τύπου 2. Το μοντέλο αυτό ανιχνεύεται και στις αναπτυσσόμενες χώρες γι’ αυτό το λόγο ο επιπολασμός του ΣΔ τύπου 2, στις χώρες αυτές δεν παρουσιάζει διαφορές σε σχέση με τις ανεπτυγμένες περιοχές.

### **3.5. Κλινική εικόνα ΣΔ**

Η κλινική εικόνα του ΣΔ οφείλεται στην απόλυτη ή σχετική έλλειψη της ινσουλίνης και κατά συνέπεια στην επακόλουθη υπεργλυκαιμία [41]. Στον ΣΔ τύπου 2, η πλειοψηφία των ασθενών, παραμένουν ασυμπτωματικοί, για μεγάλο χρονικό διάστημα, ενώ η νόσος, ανευρίσκεται ξαφνικά [42], στα πλαίσια ενός τυχαίου εργαστηριακού ελέγχου ή ανιχνεύεται όταν ο ασθενής έχει ήδη εγκαταστήσει, κάποια επιπλοκή που οφείλεται στο ΣΔ. Επίσης δεν είναι σπάνια η εμφάνιση μεταγευματικής υπογλυκαιμίας, συχνά ανεπίγνωστης, στο πλαίσιο της παρατεταμένης



υπερινσουλιναιμίας. Ένα μεγάλο αριθμό ασθενών εμφανίζουν πολυουρία (ή και νυκτουρία), πολυδιψία, ξηροστομία, απότομη απώλεια βάρους, αυξημένη όρεξη, αίσθημα κόπωσης και θάμβος όρασης. Η πολυουρία προκαλείται όταν οι τιμές της γλυκόζης του πλάσματος υπερβαίνουν το νεφρικό ουδό της γλυκόζης. Η γλυκοζουρία κατά συνέπεια προκαλεί ωσμωτική διούρηση και υποογκαιμία που με τη σειρά της οδηγεί στην πολυδιψία. Στα παιδιά κυρίαρχο σύμπτωμα αποτελεί η ενούρηση, η οποία όταν εμφανίζεται οξέως, απαιτεί άμεση ανίχνευσης γλυκόζης στα ούρα. Όταν έχει εγκατασταθεί αφυδάτωση, ανιχνεύουμε ξηρό δέρμα και ξηρή και επίχριστη γλώσσα. Όσον αφορά τους οφθαλμούς το θάμβος όρασης, είναι ένα σύμπτωμα, το οποίο εμφανίζεται όταν υπάρχουν οξείες μεταβολές, συνήθως, κατά την παρουσία του ΣΔ τύπου 1, ή στο πλαίσιο υπερωσματικών καταστάσεων που αφορούν τον τύπο ΣΔ τύπου 2. Αξίζει να αναφερθεί ότι ένα χαρακτηριστικό σημείο της αντίστασης της ινσουλίνης αποτελεί η εμφάνιση μελανίζουσας ακάνθωσης [43].

Η κλινική εικόνα του ΣΔ τύπου 1, έχει πιο αιφνίδια έναρξη, σε σχέση με τον διαβήτη τύπου 2. Οι ασθενείς που πάσχουν από ΣΔ τύπου 1, παρουσιάζουν πολυδιψία, ξηροστομία, πολυουρία, πολυφαγία με απότομη απώλεια βάρους, αίσθημα κόπωσης και θάμβος όρασης αλλά σε αρκετές καταστάσεις, την πρώτη εκδήλωση της νόσου αποτελεί η διαβητική κετοξέωση, κατάσταση απειλητική για τη ζωή του ασθενούς η οποία απαιτεί επείγουσα εισαγωγή σε νοσοκομείο και νοσηλεία.

### **3.6. Διάγνωση ΣΔ**

Για να τεθεί η διάγνωση του ΣΔ και να τεκμηριωθεί η πάθηση πρέπει να υπάρχει τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω κριτήρια :

- Τυχαία μέτρηση γλυκόζης πλάσματος >200mg/dl σε ασθενή που παρουσιάζει τα τυπικά συμπτώματα της υπεργλυκαιμίας, δηλαδή πολυουρία, πολυδιψία και

ανεξήγητη απώλεια βάρους. Τυχαία θεωρείται η μέτρηση της γλυκόζης η οποία πραγματοποιήθηκε, σε μια οποιαδήποτε ώρα της ημέρας χωρίς να σχετίζεται η μέτρηση αυτή, με την ώρα του τελευταίου γεύματος.

- Γλυκόζη πλάσματος νηστείας > 126mg/dl. Γλυκόζη νηστείας θεωρείται η μη λήψη τροφής για τουλάχιστον 8 ώρες.
- Γλυκόζη πλάσματος 2 ώρες μετά από τη δοκιμασία φόρτισης με χορήγηση 75gr γλυκόζης >200mg/dl. Η δοκιμασία φόρτισης θα πρέπει να διενεργηθεί σύμφωνα με τις οδηγίες της ΠΟΥ, χρησιμοποιώντας διάλυμα άνυδρης γλυκόζης, 75 gr διαλυμένο σε νερό.

Η ADA (Αμερικάνικη Διαβητολογική Εταιρεία ) προτείνει ως διάγνωσης την τιμή HbA1c >6.5. Η μέτρηση όμως θα πρέπει να πραγματοποιείται σε πιστοποιημένο εργαστήριο για έλεγχο ποιότητας και η μέθοδος που χρησιμοποιείται για τη μέτρησή της θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τα διεθνώς αποδεκτά κριτήρια(π.χ του Εθνικού Προγράμματος Τυποποίησης της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης των ΗΠΑ). Επίσης δεν θα πρέπει να υπάρχουν καταστάσεις που να καθιστούν τη μέτρηση της HbA1c αναξιόπιστη (π.χ αιμοσφαιρινοπάθειες, νεφρική ανεπάρκεια, αιμολυτική αναιμία κλπ). Τιμές HbA1c της τάξεως 5.7%-6.4%, θεωρούνται ότι συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης ΣΔ. Η χρήση της HbA1c, για τη διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη και του προδιαβήτη, δεν έχει διεθνή αποδοχή και χρήση. Ο ΠΟΥ και η Ευρωπαϊκή Διαβητολογική Εταιρεία, δεν αποδέχονται την άποψη της χρήσης της HbA1c για την τεκμηρίωση του ΣΔ. Επίσης ούτε η Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία συνιστά τη χρήση της HbA1c ως κριτήριο για τη διάγνωση του ΣΔ.

Άρα η διάγνωση μπορεί να τεθεί με τις αναφερόμενες τρεις μετρήσεις, αλλά το θετικό διαγνωστικό αποτέλεσμα θα πρέπει να επιβεβαιωθεί και μία άλλη μέρα (καλύτερα να προτιμηθεί η ίδια εξέταση), εκτός αν υπάρχουν συμπτώματα

υπεργλυκαιμίας. Εάν η δεύτερη εξέταση δεν επιβεβαιώσει το αποτέλεσμα, γίνεται επανεκτίμηση του ασθενούς σε 3 μήνες. Επειδή κάθε μια από τις δοκιμασίες αντιπροσωπεύει διαφορετικά φαινόμενα, η κάθε εξέταση ανιχνεύει διαφορετικό ποσοστό πληθυσμού με ΣΔ. Έτσι λοιπόν η αυξημένη γλυκόζη νηστείας, αντιπροσωπεύει κυρίως την αντίσταση της ινσουλίνη στο επίπεδο του ήπατος, ενώ το αυξημένο επίπεδο της γλυκόζης πλάσματος 2 ώρες μετά από τη φόρτιση με γλυκόζη, αντιπροσωπεύει την αντίσταση της ινσουλίνης στο επίπεδο του λιπώδους και του μυϊκού ιστού. Τέλος η τιμή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης αντικατοπτρίζει τη μέση τιμή γλυκόζης, που υπάρχει στο τελευταίο 3μηνο. Σύμφωνα με τα όσα αναφέρθηκαν, η δοκιμασία ανοχής της γλυκόζης ανιχνεύει περισσότερα άτομα, με ΣΔ ενώ αντίθετα η HbA1c τα λιγότερα.

Η δοκιμασία ανοχής της γλυκόζης (OGTT Oral Glucose Tolerance Test) πρέπει να πραγματοποιείται στα άτομα εκείνα τα οποία παρουσιάζουν φυσιολογική γλυκόζη νηστείας αλλά υπάρχει υποψία ύπαρξης ΣΔ, ή σε άτομα με φυσιολογική επίσης γλυκόζη νηστείας, αλλά αυξημένα >140 mg/dl μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης. Η δοκιμασία πρέπει να πραγματοποιείται πρωί, μετά από 10ωρη νηστεία, αφού προηγηθεί ένα τριήμερο ελεύθερης διατροφής εμπλουτισμένης με 150 γραμμάρια υδατανθράκων την ημέρα. Κατά τη διάρκεια της νηστείας επιτρέπεται η λήψη νερού. Στο ασθενή χορηγούνται 75gr άνυδρης γλυκόζης διαλυμένα σε 250-300ml νερό, τα οποία πρέπει να ληφθούν σε χρονικό διάστημα 3-5 λεπτών. Φλεβικό αίμα λαμβάνεται πριν από τη χορήγηση της γλυκόζης καθώς και 2 ώρες μετά. Κατά τη διάρκεια της εξέτασης απαγορεύεται η σωματική άσκηση και το κάπνισμα.

Η δοκιμασία δεν πραγματοποιείται όταν υπάρχει ενεργός λοίμωξη, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση ή άλλη οξεία κατάσταση όπως π.χ οξύ στεφανιαίο σύμβαμα.

Πρέπει να διευκρινιστεί ότι για τη διάγνωση του ΣΔ δεν είναι απαραίτητη η μέτρηση του C-πεπτιδίου και της ινσουλίνης.

Μια μερίδα ασθενών παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα γλυκόζης νηστείας αλλά όχι σε επίπεδο ώστε να χαρακτηριστούν διαβητικοί. Οι ασθενείς αυτοί που η γλυκόζη νηστείας τους κυμαίνεται στα επίπεδα 110-125 mg/dl, πάσχουν από τη διαταραχή που ονομάζεται διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας IFG (Impaired Fasting Glucose). Οι ασθενείς επίσης που μετά τη δοκιμασία ανοχής της γλυκόζης όσον αφορά την μεταγευματική υπεργλυκαιμία παρουσιάζουν τιμές που είναι μεν παθολογικές αλλά δεν πληρούν τα κριτήρια για ΣΔ, πάσχουν από τη διαταραχή που ονομάζεται διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη (IGT Impaired Glucose Tolerance). Οι δύο αυτές καταστάσεις χαρακτηρίζονται και ως προδιαβήτης και σε πολλές περιπτώσεις μπορεί να συνυπάρχουν. Τα άτομα αυτά που παρουσιάζουν μία από αυτές τις διαταραχές έχουν αυξημένο κίνδυνο 25-30% στα επόμενα 3-5 έτη εμφάνισης ΣΔ, αλλά δεν είναι σίγουρο ότι θα εκδηλώσουν τη νόσο στο μέλλον. Μεγαλύτερο κίνδυνο βέβαια εμφανίζουν τα άτομα εκείνα που εμφανίζουν και τις δύο διαταραχές.

Υπάρχει μια ομάδα πληθυσμού οι οποίοι πρέπει να υποβάλλονται σε προσυμπτωματικό έλεγχο (screening), με μέτρηση γλυκόζης νηστείας, εφόσον θεωρούνται υψηλού κινδύνου για εκδήλωση ΣΔ τύπου 2. Εάν διαπιστωθεί ότι στα άτομα αυτά η γλυκόζη νηστείας είναι φυσιολογική συνίσταται επανέλεγχος κάθε 3ετία. Τα κριτήρια που πρέπει να υπάρχουν για τον προσυμπτωματικό έλεγχο είναι τα παρακάτω:

- Ηλικία >45 ετών
- Περιφέρεια μέσης >102 cm (άνδρες) και >88cm (γυναίκες)
- BMI >30 kg/m<sup>2</sup>
- Οικογενειακό ιστορικό διαβήτη σε γονείς, αδέρφια, παιδιά.

- Ιστορικό υπέρτασης ή καρδιαγγειακής νόσου.
- Ιστορικό δυσλιπιδαιμίας(υψηλά τριγλυκερίδια, χαμηλή HDL).
- Ιστορικό ΣΔ κύησης.
- Γέννηση παιδιών με σωματικό βάρος >4kg.
- Γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών.
- Λήψη φαρμάκων που προδιαθέτουν την αύξηση της γλυκόζης(π.χ κορτικοειδή, αντιψυχωσικά κτλ).

Μια άλλη ομάδα ατόμων πρέπει να υποβάλλεται σε προσυμπτωματικό για ύπαρξη ΣΔ ή IGT, με τη δοκιμασία OGTT. Τα κριτήρια για την εξέταση αυτή είναι τα εξής:

- Άτομα με φυσιολογική γλυκόζη νηστείας αλλά ισχυρή υποψία για ΣΔ.
- Άτομα με φυσιολογική γλυκόζη νηστείας αλλά μεταγευματικά αυξημένη γλυκόζη >140 mg/dl 2 ώρες μετά το γεύμα.
- Διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας (IFG).

### **3.7. Θεραπεία ΣΔ**

#### **Θεραπεία ΣΔ τύπου 1**

Η θεραπεία του ΣΔ τύπου 1, πετυχαίνεται αποκλειστικά με χορήγηση ινσουλίνης, εφόσον ο τύπος 1 χαρακτηρίζεται από παντελή έλλειψη ενδογενούς ινσουλίνης. Στόχος, κατά την εξωγενή χορήγηση ινσουλίνης, είναι να επιτύχουμε έτσι ώστε οι διακυμάνσεις της ινσουλίνης στο αίμα καθ' όλη τη διάρκεια του 24ώρου, να μιμούνται τα επίπεδα της ενδογενούς ινσουλίνης που συναντάμε σε μη διαβητικά άτομα. Επιδιώκεται λοιπόν, κατά τη διάρκεια του 24ώρου, χαμηλό και κατά το δυνατόν σταθερό επίπεδο ινσουλιναϊμίας για τη διατήρηση φυσιολογικών επιπέδων γλυκόζης κατά τη φάση της νηστείας και ιδιαίτερα τη νύχτα για να αποφεύγονται με αυτόν τον

τρόπο και οι υπογλυκαιμίες. Μετά τα γεύματα όμως επιδιώκονται αιχμές ινσουλιναιμίας, επαρκής ποσότητας και διάρκειας, για να καλύπτονται οι αυξημένες ανάγκες σε ινσουλίνη μετά τη κατανάλωση γευμάτων και κυρίως όταν τα γεύματα αυτά περιέχουν υδατάνθρακες. Συνήθως σε αυτόν τον τύπο ΣΔ το θεραπευτικό σχήμα που χρησιμοποιείται είναι το basal bolus, δηλαδή θεραπευτικό σχήμα πολλαπλών ενέσεων, που περιλαμβάνει ινσουλίνη μέσης και μακράς δράσης (basal) (ανθρώπινου τύπου ή ανάλογα), τα οποία χορηγούνται τα μεν μακράς δράσης οποιαδήποτε ώρα της ημέρας, αλλά συνήθως βράδυ, τα δε μέσης δράσης το βράδυ. Μερικές φορές απαιτείται και δεύτερη δόση βασικής ινσουλίνης, ιδιαίτερα όταν χρησιμοποιούνται σκευάσματα μέσης διάρκειας δράσης. Τα τρία κύρια γεύματα καλύπτονται με τη χορήγηση δόσεων εφόδου (bolus), ινσουλίνης ταχείας δράσης (ανθρώπινου τύπου ή ανάλογα). Δόσεις εφόδου χορηγούμε επίσης και για την αντιμετώπιση, εξαιρετικά υψηλών τιμών γλυκόζης που μπορεί να εμφανιστεί ανεξάρτητα από τα γεύματα. Η τιμή γλυκόζης νηστείας το πρωί εξαρτάται από τη χορήγηση της μέσης ή μακράς δράσης βασικής ινσουλίνης, ενώ η προγευματική γλυκόζη το μεσημέρι και το βράδυ εξαρτάται από τη βασική ινσουλίνη (βραδινής ή πρωινής χορήγησης), σε συνδυασμό με την ταχείας δράσης ινσουλίνη που χορηγήθηκε πριν από το προηγούμενο γεύμα. Η τιμή της μεταγευματικής γλυκόζης όμως, εξαρτάται από την ταχείας δράσεως ινσουλίνη που χορηγήθηκε πριν από το αντίστοιχο γεύμα. Η δόση της βασικής ινσουλίνης αναπροσαρμόζεται ανά 2-3 ημέρες σύμφωνα με την τιμή του πρωινού σακχάρου νηστείας το οποίο πρέπει να κυμαίνεται από 80 έως 130mg/dl. Όταν όμως απαιτείται και πρωινή χορήγηση βασικής ινσουλίνης η αναπροσαρμογή της δόσης γίνεται με βάση το σάκχαρο πριν από το βραδινό γεύμα. Ο επιθυμητός στόχος για την τιμή τη γλυκόζης είναι προγευματικά 80-130mg/dl, και μεταγευματικά 140-160mg/dl. Θεραπευτικά σχήματα με σχήματα ινσουλινών δεν έχουν θέση στην αντιμετώπιση του

ΣΔ τύπου 1, παρά σε κάποιες ειδικές περιπτώσεις όπως π.χ έλλειψη συνεργασίας από τον ασθενή. Ένας άλλος τρόπος χορήγησης ινσουλίνης σε σακχαροδιαβητικούς ασθενείς τύπου 1, εκτός από το σχήμα των πολλαπλών ενέσεων, είναι η συνεχής υποδόρια έγχυση ινσουλίνης με φορητή αντλία, στην οποία χορηγείται ινσουλίνη ταχείας δράσης καθ' όλη τη διάρκεια του 24ώρου.

## **Θεραπεία ΣΔ τύπου 2.**

Στόχος της θεραπευτικής αγωγής, είναι η επίτευξη και διατήρηση του γλυκαιμικού στόχου. Οποιαδήποτε φαρμακευτική αγωγή θα χορηγήσουμε σε κάθε ασθενή, πρέπει απαραίτητα να συνδυαστεί με δίαιτα κατάλληλη για τον διαβήτη και με συστηματική αερόβια άσκηση. Σε άτομα ιδίως που η γλυκαιμική τους ρύθμιση βρίσκεται κοντά στον γλυκαιμικό στόχο, θα ήταν σκόπιμο η παρέμβαση να περιοριστεί αρχικά μόνο σε οδηγίες για την αλλαγή του τρόπου ζωής (δίαιτα, άσκηση) σε συνδυασμό πάντα με απώλεια σωματικού βάρους εάν βέβαια συνυπάρχει παχυσαρκία, εφόσον ο ασθενής έχει τη διάθεση να συνεργαστεί και να μην χορηγηθεί εξαρχής φαρμακευτική αγωγή. Σαν δεύτερο όμως βήμα συστήνεται η προσθήκη μετφορμίνης για να επιτευχθούν οι στόχοι της γλυκόζης και της HbA1c, εφόσον αποτύχουν οι υγιεινοδιαιτητικές παρεμβάσεις. Στην πλειοψηφία των διαβητικών ασθενών, σημαντικότερη διαταραχή κατά τη διάγνωση αποτελεί η ύπαρξη της αντίστασης στην ινσουλίνη που συνήθως συνυπάρχει με την παχυσαρκία. Άρα λοιπόν για τη θεραπευτική αγωγή θα επιλέξουμε φάρμακα που αφενός μειώνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη και αφετέρου δεν ευνοούν την παχυσαρκία.

Τα φάρμακα που στοχεύουν στη διόρθωση της υπεργλυκαιμίας, ανήκουν σε διάφορες κατηγορίες, με διάφορους μηχανισμούς δράσης και παρεμβαίνουν σε διαφορετικές παθοφυσιολογικές διαταραχές του ΣΔ τύπου 2. Την αντίσταση λοιπόν

της ινσουλίνης μειώνουν οι διγουανίδες (μετφορμίνη) αλλά κυρίως η πιογλιταζόνη. Την έκκριση της ινσουλίνης προάγουν οι σουλφονουλορίες (γλικλαζίδη και γλιμεπιρίδη), οι μεγλιτινίδες (ρεπαγλινίδη και νατεγλινίδη), τα μιμητικά του GLP-1 ή αγωνιστές υποδοχέων GLP-1 (εξενατίδη, λιξισενατίδη, λιραγλουτίδη, ντουλαγλουτίδη), και οι αναστολείς του ενζύμου DPP-4 (αλογλιπτίνη, σαξαγλιπτίνη, σιταγλιπτίνη, βιλνταγλιπτίνη και η λιναγλιπτίνη). Την απορρόφηση γλυκόζης από το έντερο επιβραδύνουν οι αναστολείς των α-γλυκοσιδασών (ακαρβόζη). Τέλος η νέα κατηγορία οι αναστολείς του συμμεταφορέα νατρίου-γλυκόζης 2 SGLT2 αυξάνουν την επαναρρόφηση γλυκόζης από τους νεφρούς (δαπαγλιφλοζίνη, εμπαγλιφλοζίνη και καναγλιφλοζίνη).

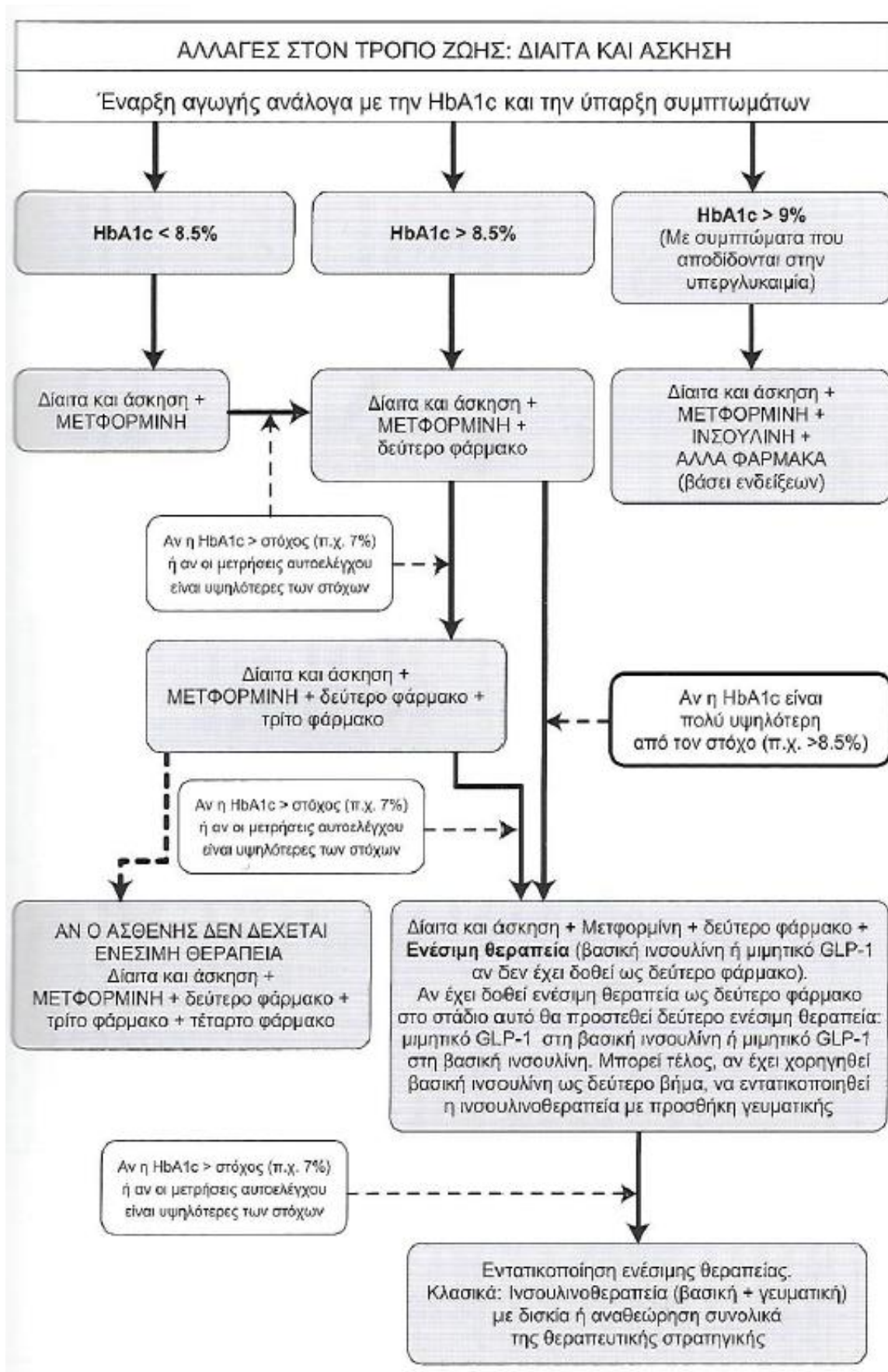
Η επιλογή των αντιδιαβητικών φαρμάκων γίνεται με βάση την αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια, τις ανεπιθύμητες ενέργειες, τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας, την επίδραση στο σωματικό βάρος, τον μηχανισμό δράσης, τις ευεργετικές δράσεις που μπορεί να έχουν ορισμένα σκευάσματα στο καρδιαγγειακό, τη νεφρική λειτουργία, το εύκολο δοσολογικό σχήμα, την ύπαρξη επίσης καρδιακής, νεφρικής ή ηπατικής ανεπάρκειας και τέλος το κόστος τόσο για τον ασθενή όσο και για το σύστημα υγείας (άμεσο κόστος καθώς και έμμεσο από τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων).

Η έναρξη φαρμακευτικής αγωγής με μετφορμίνη, σε χαμηλή αρχικά δόση (500mg) σε συνδυασμό πάντα με την υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση (δίαιτα, άσκηση) αποτελεί την πάγια και την πιο σωστή πρακτική σύμφωνα πάντα με τις οδηγίες της Ελληνικής Διαβητολογικής Εταιρείας. Στην συνέχεια αυξάνεται σταδιακά η δόση της μετφορμίνης προοδευτικά σε 7-15 ημέρες μέχρι να επιτευχθούν οι επιθυμητοί στόχοι. Επί δυσανεξίας όμως στην μετφορμίνη γίνεται αλλαγή θεραπευτικών σκευασμάτων τα οποία μπορούν να χορηγούνται ως μονοθεραπεία. π.χ πιογλιταζόνη,



σουλφονουλουρίες, αναστολέας DPP-4, αναστολέας SGLT2, λιραγλουτίδη καθώς και τα σπανίως χορηγούμενα ακαρβόζη και ρεπαγλινίδη. Εάν λαμβάνοντας μετφορμίνη ή άλλη κατηγορία αντιδιαβητικού δισκίου στις ανώτερες θεραπευτικές δόσεις, δεν επιτευχθεί ο επιθυμητός θεραπευτικός στόχος, συνίσταται η προσθήκη δεύτερου αντιυπεργλυκαιμικού φαρμάκου το οποίο θα ανήκει στην κατηγορία εκείνη η οποία έχει ένδειξη για διπλό συνδυασμό. Για καλύτερη συμμόρφωση κυκλοφορούν και έτοιμοι συνδυασμοί αντιδιαβητικών δισκίων. Εάν στην συνέχεια παρόλο τον διπλό συνδυασμό δεν επιτευχθεί ξανά ο θεραπευτικός στόχος, συνίσταται ή προσθήκη τρίτου φαρμάκου ή αντικατάσταση του δεύτερου, με φάρμακο άλλης κατηγορίας. Στην επιλογή του δεύτερου ή τρίτου θεραπευτικού σκευάσματος συμπεριλαμβάνονται και οι ενέσιμοι παράγοντες, η βασική δηλαδή ινσουλίνη και τα μιμητικά GLP-1 μακράς δράσης. Στην συνέχεια επί αποτυχίας πάλι του γλυκαιμικού στόχου και εφόσον δεν έχει χορηγηθεί ενέσιμη θεραπευτική αγωγή, συνίσταται η προσθήκη βασικής ινσουλίνης ή/και μιμητικού GLP-1 ή βασική και γευματική ινσουλίνη. Σε περίπτωση ασθενών που δεν επιθυμούν ενέσιμη θεραπευτική αγωγή και δεν έχουν φθάσει σε επιθυμητά επίπεδα γλυκαιμικών στόχων, παρόλο τον τριπλό συνδυασμό των αντιδιαβητικών δισκίων, συνίσταται η χορήγηση ενός επιπλέον αντιδιαβητικού δισκίου, χωρίς ωστόσο να υπάρχουν καλά τεκμηριωμένα κλινικά δεδομένα τέτοιων συνδυασμών. Στην περίπτωση που γίνεται έναρξη θεραπευτικής αγωγής με ινσουλίνη, είναι απαραίτητο να γίνει επαναπροσαρμογή της δόσης των αντιδιαβητικών δισκίων, Συγκεκριμένα οι σουλφονουλουρίες πρέπει να λαμβάνονται σε μειωμένη δόση ή και να διακοπούν τελείως, ενώ επίσης πρέπει να μειωθεί και η δόση της πιογλιταζόνης διότι υπάρχει ο κίνδυνος κατακράτησης υγρών με τη συγχορήγηση της ινσουλίνης. Οι υπόλοιπες αντιδιαβητικές θεραπευτικές αγωγές δηλαδή οι αναστολείς DPP-4, οι αγωνιστές GLP-1 υποδοχέων, οι αναστολείς SGLT2 καθώς και η ακαρβόζη μπορεί να συγχορηγηθούν

χωρίς να πραγματοποιηθεί προσαρμογή της δόσης τους με την ινσουλίνη. Θα πρέπει να αναφερθεί ότι όταν ένας ασθενής πρωτοδιαγνώσκεται με ΣΔ και εμφανίζει πολύ υψηλή τιμή HbA1c σε ποσοστό μεγαλύτερο από 8.5%, χωρίς όμως να εμφανίζει κλινική συμπτωματολογία, μπορούμε από την αρχή σε συνδυασμό πάντα με την δίαιτα και την άσκηση, να χορηγήσουμε διπλή αντιδιαβητική φαρμακευτική αγωγή αντί για μονοθεραπεία με μετφορμίνη. Στις περιπτώσεις δε εκείνες που ο ασθενής εμφανίζει πολύ υψηλά επίπεδα HbA1c της τάξεως >9%, σε συνδυασμό πάντα με τα συμπτώματα της υπεργλυκαιμίας, δηλαδή πολυουρία, πολυδιψία και απώλεια βάρους, συνίσταται άμεση έναρξη θεραπείας με ινσουλίνη και εφόσον στη συνέχεια λυθεί η γλυκοτοξικότητα, μπορεί να γίνει διακοπή της ινσουλίνης και να συνεχιστεί η θεραπευτική αγωγή με αντιδιαβητικά δισκία. Για να επιτευχθεί ο επιθυμητός γλυκαιμικός στόχος, θα πρέπει η αύξηση της δόσης των αντιδιαβητικών δισκίων να πραγματοποιηθεί σταδιακά σε χρονικό διάστημα 10 έως 15 ημερών με εξαίρεση την πιογλιταζόνη της οποίας η πλήρη δράση εμφανίζεται μετά από χρονικό διάστημα τεσσάρων εβδομάδων. Η δόση επίσης των αναστολέων DPP-4 είναι σταθερή και δεν τιτλοποιείται. Η επιτυχία του θεραπευτικού φαρμακευτικού σχήματος, μπορεί να επαληθευτεί με μετρήσεις της γλυκόζης του τριχοειδικού αίματος (αυτοέλεγχος), αλλά η πιο αξιόπιστη μέτρηση που αντικατοπτρίζει την επιθυμητή γλυκαιμική ρύθμιση είναι η τιμή της γλυκοζυκιωμένης αιμοσφαιρίνης η οποία πρέπει να διενεργείται κάθε τρεις μήνες.



## 4. ΟΞΕΙΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΣΔ

### A) Διαβητική κετοξέωση

Η διαβητική κετοξέωση αποτελεί μια από τις συχνότερες και εξαιρετικά επικίνδυνες επιπλοκές που συναντάμε κυρίως στο ΣΔ τύπου 1, και σπανιότερα στον διαβήτη τύπου 2. Πολλές φορές αποτελεί την πρώτη εκδήλωση του ΣΔ τύπου 1. Η διαταραχή αυτή εμφανίζεται όταν υπάρχει μεγάλη έλλειψη ινσουλίνης, κατάσταση η οποία οδηγεί σε αύξηση της νεογλυκογένεσης και της λιπόλυσης. Στην συνέχεια η μεν αύξηση της νεογλυκογένεσης, προκαλεί σημαντική υπεργλυκαιμία, ωσμωτική διούρηση, αφυδάτωση, υποογκαιμία και ηλεκτρολυτικές διαταραχές, η δε αύξηση της λιπόλυσης οδηγεί σε σημαντική αύξηση του μεταβολισμού των ελεύθερων λιπαρών οξέων στο ήπαρ και στην συνέχεια στην υπερπαραγωγή κετοξέων (β-υδροξυβουτυρικό και ακετοξεικό οξύ). Η παραγωγή κετοξέων σε συνδυασμό με την απώλεια νερού προκαλούν πτώση του pH με τελικό αποτέλεσμα την εμφάνιση μεταβολικής οξέωσης [44].

Η κλινική εικόνα περιλαμβάνει αίσθημα κόπωσης, καταβολή, πολυουρία, πολυδιψία, ανορεξία, ναυτία, έμετοι, κοιλιακά άλγη ενώ σπάνια το έντονο περιομφαλικό κοιλιακό άλγος, μπορεί να μιμηθεί την οξεία κοιλία. Επίσης ο ασθενής παρουσιάζει ξηρό δέρμα και ξηρούς βλεννογόνους, ταχυκαρδία, ορθοστατική υπόταση, υποθερμία, πτώση του επιπέδου συνείδησης, αναπνοή Kussmaul, καθώς και την χαρακτηριστική απόπνοια οξόνης, που θυμίζει τη μυρωδιά σάπιου μήλου [45]. Τα πιο συχνά αίτια της διαβητικής κετοξέωσης κυρίως για τον ΣΔ τύπου 1, αποτελεί η ανεπαρκής λήψη ινσουλίνης, παράλειψη δηλαδή δόσης σκόπιμα ή μη καθώς και βλάβη στην αντλία χορήγησης ινσουλίνης. Αξίζει να αναφερθεί ότι σε ένα ποσοστό ασθενών (20%) η διαβητική κετοξέωση, αποτελεί την πρώτη εκδήλωση του ΣΔ τύπου 1. Καταστάσεις επίσης οι οποίες προκαλούν αυξημένη έκκριση των αντιρροπιστικών

της ινσουλίνης ορμονών (κατεχολαμίνες, γλυκαγόνη, κορτικοστεροειδή, αυξητική ορμόνη), χωρίς να όμως να υπάρχει ανάλογη αντιρροπιστική αύξησης της ινσουλίνης είναι υπεύθυνες για τη εκδήλωση της διαβητικής κετοξέωσης. Τέτοιες καταστάσεις αποτελούν οι σοβαρές λοιμώξεις, τα καρδιαγγειακά συμβάντα, τα εγκαύματα, οι διάφορες κακώσεις, οι χειρουργικές επεμβάσεις και πολλά άλλα [47]. Η λήψη επίσης φαρμάκων που προκαλούν υπεργλυκαιμία π.χ κορτικοειδή, θειαζιδικά διουρητικά, συμπαθητικομιμητικά, οι α και β αποκλειστές καθώς και μερικά αντιψυχωσικά σκευάσματα μπορεί να οδηγήσουν σε διαβητική κετοξέωση [46]. Σε ένα ποσοστό εντούτοις το αίτιο παραμένει αδιευκρίνιστο.

Τα κριτήρια της διαβητικής κετοξέωσης είναι τα εξής:

- γλυκόζη πλάσματος >250mg/dl
- pH <7,30
- διττανθρακικά <18mEq/L
- κετόνες πλάσματος >3mmol/L η/και κετόνες ούρων θετικές.

Η διαβητική κετοξέωση αποτελεί μια κατάσταση απειλητική για τη ζωή του ασθενούς η οποία πρέπει να αντιμετωπισθεί άμεσα. Η θεραπεία της διαβητικής κετοξέωσης επικεντρώνεται στην ενυδάτωση, στην αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας στη διόρθωση ηλεκτρολυτικών διαταραχών και τέλος στην άρση της μεταβολικής οξέωσης [47].

## **B) Υπεργλυκαιμικό υπερωσμωτικό μη κετωτικό κώμα (ΥΥΜΚΚ)**

Το υπεργλυκαιμικό υπερωσμωτικό μη κετωτικό κώμα(ΥΥΜΚΚ), χαρακτηρίζεται από εξαιρετικά αυξημένες τιμές γλυκόζης πλάσματος, βαριά αφυδάτωση και υπερωσμωτικότητα χωρίς οξέωση [26], [52], [54]. Εμφανίζεται συνήθως σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, μεγάλης συνήθως ηλικίας και σε ένα ποσοστό αποτελεί την πρώτη

εκδήλωση του ΣΔ τύπου 2. Αποτελεί μια πολύ σοβαρή επιπλοκή του σακχαρώδη διαβήτη, με μεγάλο ποσοστό θνησιμότητας και απαιτεί επείγουσα εισαγωγή του ασθενούς στο νοσοκομείο [48], [49]. Οι πιο συχνοί εκλυτικοί παράγοντες για την εμφάνιση του ΥΜΚΚ, είναι οι λοιμώξεις κυρίως του αναπνευστικού αλλά και του ουροποιητικού συστήματος. Άλλοι παράγοντες επίσης που ευθύνονται για την εμφάνιση της διαταραχής αυτής είναι το έμφραγμα του μυοκαρδίου, η πνευμονική εμβολή, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, τα εγκεύματα, η νεφρική ανεπάρκεια, καθώς και διάφορες ενδοκρινικές παθήσεις όπως το σύνδρομο Cushing, η μεγαλακρία, η θυρεοτοξίκωση και πολλές ακόμα. Η λήψη επίσης αλκοόλ, και διαφόρων φαρμακευτικών σκευασμάτων έχει ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση της διαταραχής αυτής. Τέτοια σκευάσματα αποτελούν τα κορτικοειδή, τα αντιψυχωσικά φάρμακα, τα αντιεπιληπτικά, τα ανοσοκατασταλτικά, καθώς και διάφορα αντιυπερτασικά και αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα.

Τα κριτήρια του ΥΜΚΚ είναι τα εξής [50], [51], [52], [53]:

- μεγάλη υπεργλυκαιμία >600mg/dl
- υπερωσμωτικότητα (ωσμωτικότητα πλάσματος >320mosm/L
- έλλειψη κέτωσης ή ελάχιστη κέτωση pH >7.3 (χαμηλά ή φυσιολογικά επίπεδα κετονών σε ούρα και αίμα).
- διττανθρακικά >18mEq/L
- έκδηλη αφυδάτωση και συχνά υπερνατριαιμία.

Η κλινική εικόνα εγκαθίσταται σταδιακά και περιλαμβάνει πολυουρία, αδυναμία, σύγχυση με τελική κατάληξη την απώλεια συνείδησης και την εγκατάσταση κωματώδους κατάστασης. Η κλινική εικόνα ενίοτε συγχέεται με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο αφού ο ασθενής παρουσιάζει αφασία, παραλήρημα, επιληπτικούς σπασμούς, χοραιοαθετωσικές κινήσεις, σημείο Babinski, ημιπάρεση ή και τετραπληγία.

Επίσης κατά την κλινική εξέταση είναι έκδηλα τα σημεία της αφυδάτωσης, εμφάνιση δηλαδή ελαττωμένης σπαργής δέρματος, ξηρότητας βλεννογόνων, υπότασης, ταχυκαρδίας και παρουσία ψυχρών άκρων. Η θεραπεία η οποία πρέπει να αρχίσει έγκαιρα, περιλαμβάνει την ενυδάτωση, την διόρθωση της υπεργλυκαιμίας, τη διόρθωση των ηλεκτρολυτικών διαταραχών, την αντιμετώπιση των υποκείμενων νοσημάτων και την πρόληψη επιπλοκών όπως το εγκεφαλικό οίδημα και τα θρομβοεμβολικά επεισόδια [49], [50], [54].

### **Γ) Υπογλυκαιμία**

Η υπογλυκαιμία είναι μια οξεία επιπλοκή του ΣΔ που εκδηλώνεται με συμπτώματα και κλινικά σημεία που οφείλονται σε σημαντική μείωση της γλυκόζης στο αίμα. Εμφανίζεται πιο συχνά σε άτομα που πάσχουν από ΣΔ τύπου 1, διότι λαμβάνουν ινσουλίνη, αλλά υπογλυκαιμία συναντάμε, και στον ΣΔ τύπου 2, σε εκείνους κυρίως τους ασθενείς που λαμβάνουν ινσουλινοεκκριτικά φάρμακα (σουλφονουλουρίες, γλινίδες και φυσικά ινσουλίνη).

Σε μη διαβητικό πληθυσμό η υπογλυκαιμία πρέπει να τηρεί τα κριτήρια της τριάδας του Whipple, συμπτώματα δηλαδή υπογλυκαιμίας, χαμηλή γλυκόζη πλάσματος και ανάταξη των συμπτωμάτων με την χορήγηση γλυκόζης.

Στο διαβητικό πληθυσμό, υπογλυκαιμία ορίζεται όταν η γλυκόζη πλάσματος είναι μικρότερη από 70mg/dl, διαταραχή η οποία συνοδεύεται από την ύπαρξη ή όχι συμπτωμάτων. Ανάλογα λοιπόν με τη βαρύτητα της κλινικής εικόνας γίνεται ταξινόμηση της υπογλυκαιμίας σε [55] :

- Σοβαρή υπογλυκαιμία, γλυκόζη αίματος <40mg/dl, που για να αναταχθεί χρειάζεται τη βοήθεια άλλου προσώπου, είτε με τη χορήγηση γλυκόζης ή

γλυκαγόνης, ή χρήζει διακομιδή σε νοσοκομείο και ενδοφλέβια χορήγηση γλυκόζης.

- Τεκμηριωμένη συμπτωματική υπογλυκαιμία όταν υπάρχουν δηλαδή συμπτώματα υπογλυκαιμίας, αλλά συνοδεύεται και από χαμηλές μετρήσεις γλυκόζης στο αίμα της τάξεως του <70mg/dl.
- Ασυμπτωματική ανεπίγνωστη υπογλυκαιμία μέτρηση γλυκόζης <70mg/dl η οποία όμως δεν συνοδεύεται από ανάλογα συμπτώματα και διαπιστώνεται μόνο από τυχαία μέτρηση γλυκόζης πλάσματος ή όταν εμφανίζεται απροειδοποίητο υπογλυκαιμικό κώμα.
- Πιθανή συμπτωματική υπογλυκαιμία με τυπικά συμπτώματα που δεν συνοδεύονται όμως από μέτρηση σακχάρου αίματος.

Μια μερίδα ασθενών εμφανίζουν τα τυπικά συμπτώματα της υπογλυκαιμίας αλλά οι μετρήσεις δείχνουν τιμές σακχάρου >70mg/dl. Το φαινόμενο αυτό ίσως αφορά μια ομάδα ασθενών οι οποίοι έχουν μια μακροχρόνια κακή γλυκαιμική ρύθμιση και επειδή αυτή η τιμή είναι πολύ χαμηλή σε σχέση με την συνηθισμένη τιμή της γλυκόζης τους, εμφανίζουν αυτήν τη σημειολογία [57].

Τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας χωρίζονται σε αυτά που οφείλονται στην διέγερση του αυτόνομου νευρικού συστήματος και οφείλονται ως επί το πλείστον στην δράση ορμονών που ανταγωνίζονται την δράση της ινσουλίνης και εκκρίνονται λόγω της χαμηλής γλυκόζης (αδρεναλίνη, επινεφρίνη και γλυκαγόνη), τα οποία ονομάζονται αδρενεργικά, και τέλος σε εκείνα που οφείλονται στην μείωση της γλυκόζης πλάσματος και ονομάζονται νευρογλυκοπενικά. Αδρενεργικά συμπτώματα είναι τα εξής: τρόμος, άγχος, νευρικότητα, αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία, εφιδρώσεις, αίσθημα θερμότητας, ωχρότητα, ψυχρότητα και τρομώδεις κινήσεις. Τα ανάλογα νευρογλυκοπενικά συμπτώματα είναι τα εξής: ελάττωση συγκέντρωσης, μειωμένη



κριτική σκέψη, κατάθλιψη, αγχώδης διαταραχή, αιμωδίες, ευερεθιστότητα, επιθετικότητα, θυμός, κόπωση, αδυναμία, λήθαργος, δυσαρθρία, κεφαλαλγία, παραισθησία, σύγχυση, διαταραχή μνήμης, ζάλη, υπνηλία με τελική έκβαση τους σπασμούς και την κωματώδη κατάσταση. Άλλα συμπτώματα υπογλυκαιμίας, τα οποία δεν ανήκουν σε κάποια από τις ανωτέρω κατηγορίες είναι η πείνα, οι βορβορυγμοί, το άλγος και ο πονοκέφαλος.

### **Αίτια υπογλυκαιμίας**

- Λανθασμένη εκτίμηση της απαραίτητης δόσης ινσουλίνης ή ινσουλινοεκκριτικών φαρμάκων.
- Η ένεση της ινσουλίνης γίνεται ενδομυϊκά αντί για υποδόρια ή πραγματοποιείται σε μυ που πρόκειται να ασκηθεί με αποτέλεσμα την ταχύτερη απορρόφηση της ινσουλίνης.
- Όταν μια αθλητική δραστηριότητα είναι προγραμματισμένη αλλά, ο ασθενής δεν λαμβάνει την απαιτούμενη πρόσληψη επιπλέον υδατανθράκων ή δεν μειώνουμε την δόση της ινσουλίνης.
- Παράλειψη ή μετακίνηση γεύματος ή μείωση της ποσότητας των υδατανθράκων που περιέχονται στο γεύμα χωρίς να γίνει η ανάλογη προσαρμογή της ινσουλίνης.
- Λήψη οιοπνεύματος επί νηστείας, επειδή η αλκοόλη αναστέλλει τη νεογλυκογένεση.
- Η ύπαρξη νεφρικής ανεπάρκειας, διότι μειώνεται η αποδόμηση από το νεφρό και η αποβολή μέσω των ούρων της κυκλοφορούσας ινσουλίνης [55].

Ο κίνδυνος γενικώς της υπογλυκαιμίας, αυξάνει με την πάροδο της ηλικίας και τη διάρκεια της νόσου. Στα ηλικιωμένα άτομα εμφανίζονται συνήθως τα γλυκοπενικά

συμπτώματα (ζάλη, αδυναμία, σύγχυση), ενώ συνήθως απουσιάζουν τα προειδοποιητικά αδρενεργικά συμπτώματα (τρόμος, ταχυκαρδία). Η υπογλυκαιμία γενικά αποτελεί μια πολύ επικίνδυνη διαταραχή, διότι οι ασθενείς κατά τη διάρκειά της μπορεί να υποστούν ατυχήματα τα οποία έχουν σαν αποτέλεσμα σοβαρούς τραυματισμούς [58]. Η υπογλυκαιμία επίσης έχει συνδυαστεί με αυξημένο ποσοστό αρρυθμιών, εμφραγμάτων και αιφνίδιων θανάτων ιδιαίτερα αυτών των επεισοδίων που πραγματοποιούνται κατά τη διάρκεια της νύχτας. Γενικά η υπογλυκαιμία είναι μια διαταραχή επικίνδυνη και για το λόγο αυτό δημιουργεί ένα αίσθημα ανασφάλειας στον ασθενή. Για το λόγο αυτό πολλοί ασθενείς που πάσχουν από ΣΔ τύπου 2 αρνούνται να λάβουν ινσουλίνη για την καλύτερη γλυκαιμική τους ρύθμιση διότι έχουν το φόβο των υπογλυκαιμιών. Περισσότερο βέβαια κινδυνεύουν οι ασθενείς που εμφανίζουν επεισόδια ανεπίγνωστης υπογλυκαιμίας. Στους ασθενείς αυτούς οι οποίοι ανήκουν και στους 2 τύπους σακχαρώδους διαβήτη, θα πρέπει να αναθεωρήσουμε τους επιθυμητούς γλυκαιμικούς στόχους και να στοχεύουμε σε χαμηλότερες τιμές. [59].

Σε ασθενείς με υπογλυκαιμία που διατηρούν τις αισθήσεις τους, χορηγούμε γλυκόζη από το στόμα 10-20gr, και εάν μετά από 15 λεπτά το σάκχαρο εξακολουθεί να ανευρίσκεται χαμηλό, χορηγούμε επιπλέον γλυκόζη 10-20gr.

Αξίζει να αναφερθεί ότι οι υπογλυκαιμίες που οφείλονται σε σουλφονουλιδίες, χρειάζονται εισαγωγή στο νοσοκομείο διότι παρουσιάζουν παρατεταμένη δράση έως και 72 ώρες, ενώ αντίθετα οι υπογλυκαιμίες που εμφανίζονται σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1, αντιμετωπίζονται εξαρχής με χορήγηση 1 mg γλυκαγόνης υποδόρια ή ενδομυϊκά από τους συγγενείς τους και στην συνέχεια εάν δεν αναταχθούν συνίσταται διακομιδή στο πλησιέστερο νοσοκομείο. Τα τελευταία χρόνια στους ασθενείς που πάσχουν από ΣΔ τύπου 1, ο αυτοέλεγχος, η καλύτερη ρύθμιση και τέλος η αποφυγή των

υπογλυκαιμιών, επιτυγχάνεται καλύτερα με την τοποθέτηση του συστήματος συνεχούς καταγραφής της γλυκόζης (CGM).

Σημαντικός παράγοντας, στην αντιμετώπιση της υπογλυκαιμίας αποτελεί η πρόληψη και η κατάλληλη εκπαίδευση τόσο των ασθενών όσο και των οικείων του για την αναγνώριση των υπογλυκαιμικών συμπτωμάτων και την αντιμετώπισή τους. Οι ασθενείς λοιπόν δεν θα πρέπει να παραλείπουν γεύματα ή σνακ, θα πρέπει να αναπροσαρμόζουν την ινσουλίνη σύμφωνα με τις δραστηριότητες τους, τις οξείες καταστάσεις και τα αποτελέσματα που λαμβάνουν από τον εντατικό αυτοέλεγχο. Η λήψη αλκοόλ θα πρέπει να αποφεύγεται ή τουλάχιστον να πραγματοποιείται με γεμάτο στομάχι, ενώ πριν την νυκτερινή κατάκλιση είναι απαραίτητη η λήψη ενός σνακ ή φρούτου, για να αποφευχθεί μια νυκτερινή υπογλυκαιμία. Επίσης θα ήταν σκόπιμο οι ασθενείς να φέρουν μια μορφή ταυτότητας όπου θα αναγράφεται το νόσημα και η φαρμακευτική αγωγή έτσι ώστε σε περίπτωση σοβαρής υπογλυκαιμίας με συνοδό απώλεια αισθήσεων να τους χορηγηθεί άμεσα ιατρική βοήθεια [56].

## 5. Μακροχρόνιες επιπλοκές ΣΔ

### 5.1. Μακροαγγειακές επιπλοκές ΣΔ

Οι μακροαγγειακές επιπλοκές του ΣΔ, αφορούν τις αθηροσκληρυντικές αλλοιώσεις που εμφανίζουν οι διαβητικοί ασθενείς στις αρτηρίες μεγάλου διαμετρήματος, με κύριους εκπροσώπους τις στεφανιαίες αρτηρίες, τις καρωτίδες και τις αρτηρίες των κάτω άκρων. Η εξελικτική πορεία αυτών των διαταραχών, οδηγεί σε αντίστοιχες κλινικές εκδηλώσεις όπως η στεφανιαία νόσος (ισχαιμία και έμφραγμα του μυοκαρδίου), τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (θρομβοεμβολικά επεισόδια) και τέλος την περιφερική αρτηριακή νόσος. Οι αθηροσκληρυντικές αλλοιώσεις λοιπόν σε συνδυασμό με τα κλινικά επακόλουθα, περιλαμβάνονται στον γενικό όρο καρδιαγγειακή νόσος (ΚΑΝ). Έχει τεκμηριωθεί από μελέτες ότι οι αθηροσκληρυντικές αλλοιώσεις των μεγάλων αγγείων, εμφανίζονται συχνότερα στους διαβητικούς ασθενείς σε σχέση με το γενικό πληθυσμό και ιδίως στους άνδρες, ενώ οι γυναίκες εμφανίζουν το ίδιο ποσοστό καρδιαγγειακών νοσημάτων με τον ανδρικό πληθυσμό μετά την εμμηνόπαυση. Επίσης η αθηροσκλήρωση στο διαβητικό πληθυσμό εμφανίζεται σε νεότερη ηλικία σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, αφού στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, οι αθηροσκληρυντικές αλλοιώσεις στα μεγάλα αγγεία προηγούνται της επίσημης διάγνωσης του διαβήτη και έτσι λοιπόν ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών έχουν ήδη εγκαταστήσει μακροαγγειακές επιπλοκές κατά την έναρξη της νόσου [60]. Οι ασθενείς όμως με ΣΔ τύπου 1, εμφανίζουν μακροαγγειακές επιπλοκές μετά από αρκετά χρόνια από τη διάγνωση της νόσου. Η σχέση μεταξύ υπεργλυκαιμίας και μακροαγγειακών επιπλοκών είναι ανάλογη και συνεχής, ενώ αρχίζει ήδη από το στάδιο του προδιαβήτη, αφού αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο εμφανίζουν οι ασθενείς με IFG και IGT [61]. Ο αυστηρός γλυκαιμικός έλεγχος φαίνεται να μειώνει τις μακροαγγειακές επιπλοκές, αλλά επειδή απαιτούνται αρκετά έτη για να φανεί το όφελος, πρέπει να

εφαρμόζεται από τα πρώιμα στάδια της νόσου, αφού νέοι ασθενείς με μικρή διάρκεια ΣΔ φαίνεται ότι ωφελούνται περισσότερο.

### *5.1.1 Καρδιακές επιπλοκές*

Η στεφανιαία νόσος (ΣΝ) που αποτελεί την κυριότερη και σοβαρότερη καρδιακή επιπλοκή του ΣΔ, οφείλεται σε αθηροσκλήρυνση των στεφανιαίων αρτηριών και εκδηλώνεται ως ισχαιμία ή έμφραγμα του μυοκαρδίου. Οι διαβητικοί ασθενείς εμφανίζουν 2-4 φορές μεγαλύτερη επίπτωση στεφανιαίας νόσου σε σχέση με τους μη διαβητικούς, ενώ ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών με ΣΔ τύπου 2, εμφανίζουν ήδη εγκατεστημένη στεφανιαία νόσο, κατά την επίσημη έναρξη της νόσου. Ο κίνδυνος εμφάνισης ΣΝ στους διαβητικούς ασθενείς αυξάνεται όσο αυξάνεται η διάρκεια του διαβήτη, αφού οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν το πρώτο έμφραγμα του μυοκαρδίου μετά από 10-12 έτη διάρκειας της νόσου, πολύ νωρίτερα δηλαδή από τον γενικό πληθυσμό [62]. Επίσης οι διαβητικοί ασθενείς έχουν μεγαλύτερη επίπτωση ασυμπτωματικής ΣΝ (σιωπηλή ισχαιμία), λόγω της αυτόνομης νευροπάθειας που παρουσιάζουν. Μία ακόμη σημαντική παράμετρος αποτελεί η βαρύτερης μορφής εκδήλωση στεφανιαίας νόσου που παρατηρείται σε διαβητικούς ασθενείς σε σχέση πάντα με τον αντίστοιχο μη διαβητικό πληθυσμό. Πράγματι οι διαβητικοί ασθενείς σε σχέση με τους μη διαβητικούς, εμφανίζουν πολυαγγειακή νόσο, αφού συνήθως εκδηλώνεται ως νόσο τριών αγγείων, οι βλάβες επίσης που παρουσιάζουν είναι πιο εκτεταμένες, με πολλαπλές στενώσεις καθώς και με αυξημένη εναπόθεση ασβεστίου και λιπιδίων στις αθηρωματικές πλάκες, γεγονός που έχει σαν αποτέλεσμα να αυξάνεται ο κίνδυνος ρήξης των αθηρωματικών πλακών. Αξίζει επίσης να αναφερθεί ότι όταν οι διαβητικοί ασθενείς υποστούν ένα οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΟΕΜ) εμφανίζουν μεγαλύτερη θνητότητα και περισσότερες επιπλοκές τόσο άμεσα όσο και

κατά τις πρώτες εβδομάδες μετά το συμβάν, σε σχέση πάντα με τον μη διαβητικό πληθυσμό [63]. Ένας ισχυρός επιβαρυντικός παράγοντας που σχετίζεται με την αυξημένη θνητότητα κατά την έναρξη αλλά και μετά από το ΟΕΜ, αποτελεί η υπεργλυκαιμία και τιμή της HbA1c [65]. Επίσης χειρότερη πρόγνωση και συχνότερη υποτροπή των στεφανιαίων επεισοδίων παρουσιάζουν οι διαβητικοί ασθενείς που θα υποβληθούν σε αγγειοπλαστική (stent) ή σε επέμβαση ανοικτής καρδιάς (αορτοστεφανιαία παράκαμψη) σε σχέση πάντα με τον μη διαβητικό πληθυσμό [64]. Πράγματι οι διαβητικοί ασθενείς παρουσιάζουν συχνότερα, νέες στενώσεις, θρομβώσεις και επαναστενώσεις των stent καθώς και αποφράξεις και επαναστενώσεις των αγγειακών μοσχευμάτων σε σχέση πάντα με το γενικό πληθυσμό. Οι παράγοντες που είναι υπεύθυνοι γι’ αυτό είναι η γενικευμένη ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η διάχυτη αθηρωμάτωση, η μειωμένη απόκριση στα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα καθώς επίσης και η αυξημένη επίπτωση συνυπάρχουσων νοσημάτων όπως η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, καθώς και η εγκατεστημένη νεφρική νόσος.

Στην δυσμενή ωστόσο έκβαση του ΟΕΜ στους διαβητικούς ασθενείς συμβάλλει και η ύπαρξη της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας, που πολύ συχνά συνυπάρχει. Διάφοροι παράγοντες ευθύνονται για την συγκεκριμένη αυτή διαταραχή, όπως η υπερτροφία των κυττάρων του μυοκαρδίου, οι μικροαγγειακές βλάβες του μυοκαρδίου, το οξειδωτικό stress, η αύξηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων, η διάμεση ίνωση, η αυξημένη εναπόθεση στο μυοκάρδιο προϊόντων τελικής γλυκοζυλίωσης (AGEs) καθώς και η νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Κλινικά εκδηλώνεται, αρχικά, ως διαστολική και στη συνέχεια ως συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Όταν λοιπόν συμβεί ένα οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου σε έδαφος υποκείμενης διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας, εκδηλώνεται Συμφορητική Καρδιακή Ανεπάρκεια.

Συμπερασματικά θα ήταν σκόπιμο στους διαβητικούς ασθενείς να πραγματοποιείται πρωτογενής πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου, στοχεύοντας κυρίως στην άριστη όσο το δυνατόν γλυκαιμική ρύθμιση και στην επιθετική αντιμετώπιση των παραγόντων κινδύνου [66].

Συστήνεται λοιπόν διακοπή του καπνίσματος, απώλεια σωματικού βάρους, συστηματική αερόβια άσκηση, υγιεινή διατροφή, ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, χορήγηση στατίνης για την αντιμετώπιση της συνυπάρχουσας δυσλιπιδαιμίας και τέλος διατήρηση της τιμής της HbA1c <7 ή <6.5 σε επιλεγμένους ασθενείς [65]. Η χρήση βέβαια του συστηματικού screening test για την ανίχνευση της στεφανιαίας νόσου σε ασυμπτωματικούς διαβητικούς ασθενείς, δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί εάν μείωσε τόσο την επίπτωση όσο και τις επιπλοκές της στεφανιαίας νόσου.

### *5.1.2 Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια*

Τα Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια αποτελούν την τρίτη αιτία θανάτου στις αναπτυγμένες χώρες μετά τη στεφανιαία νόσος και τις κακοήθειες. Τα ΑΕΕ ευθύνονται επίσης για ένα μεγάλο ποσοστό μόνιμης αναπηρίας, μιας και αποτελούν το συχνότερο αίτιο αυτής. Το Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο (ΑΕΕ), χαρακτηρίζεται από αγγειακής αιτιολογίας οξεία διαταραχή της εγκεφαλικής λειτουργίας που διαρκεί περισσότερο από 24 ώρες. Εάν η διαταραχή διαρκεί λιγότερο από ένα 24ωρο και δεν υπάρχουν απεικονιστικά ευρήματα στην αξονική εγκεφάλου, το επεισόδιο χαρακτηρίζεται ως Παροδικό Ισχαιμικό Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο (TIA-Transient Ischemic Attack).

Τα ΑΕΕ διακρίνονται σε ισχαιμικά (λόγω θρόμβωσης ή εμβολής ή συστηματικής υποάρδευσης) τα οποία αποτελούν και το 80% των περιπτώσεων και σε αιμορραγικά (ενδοεγκεφαλική ή υπαραχνοειδής αιμορραγία) που αποτελούν το 20% των ΑΕΕ [67].

Τα ισχαιμικά ΑΕΕ οφείλονται σε απόφραξη των μεγάλων αρτηριών είτε εξωκρανιακών (καρωτίδες), είτε ενδοκρανιακών (ενδοεγκεφαλικές αρτηρίες) συνήθως λόγω ρήξης αθηρωματικής πλάκας. Επίσης ισχαιμικά ΑΕΕ μπορούν να προκληθούν λόγω μείωσης της αιματικής ροής στον εγκέφαλο από εκσεσημασμένη στένωση του αγγείου ή λόγω εμβολής αθηρωματικού υλικού από την πλάκα ή τμήμα θρόμβου, ή και από συνδυασμό αυτών των δύο διαταραχών. Η απόφραξη των εγκεφαλικών αρτηριών μπορεί να προκληθεί από εμβολή λόγω θρόμβου ή αθηρωματικού υλικού που σχηματίζεται στην αριστερή κοιλία ή στην αορτή. Καταστάσεις που ευθύνονται για αυτές τις διαταραχές αποτελούν η κολπική μαρμαρυγή και οι μηχανικές καρδιακές βαλβίδες. Έμφρακτα επίσης των μικρών διαπιτραίνουσων αρτηριών που αναφέρονται ως κενοτοπιώδη (βοθριωτά-lacunar) έμφρακτα, είναι υπεύθυνα για ένα ποσοστό ισχαιμικών ΑΕΕ που λαμβάνει χώρα κυρίως σε υπερτασικό πληθυσμό [68]. Τα μικρά αυτά αγγεία αποτελούν κλάδους κυρίως της βασικής και της οπίσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας. Άλλα σπανιότερα αίτια δημιουργίας αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων αποτελούν η σήψη λόγω υποάρδευσης, η δρεπανοκυτταρική αναιμία, η πολυκυτταραιμία, το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και πολλά άλλα. Τα παροδικά ΑΕΕ οφείλονται συνήθως σε εμβολές, από μικρού μεγέθους θρόμβους, οι οποίοι λύνονται ταχέως και συχνά, αλλά λόγω ήπιας συμπτωματολογίας παραμένουν αδιάγνωστα. Τα εγκεφαλικά αυτά όμως αποτελούν συνήθως τον προάγγελο για την εγκατάσταση ενός νέου σοβαρότερου ΑΕΕ.

Σε διαβητικούς ασθενείς η συχνότητα εμφάνισης ισχαιμικών ΑΕΕ είναι διπλάσια από ότι στο γενικό πληθυσμό ενώ σε ηλικίες κάτω από 55 ετών η συχνότητα αυτή πολλαπλασιάζεται. Τα αιμορραγικά επίσης ΑΕΕ εμφανίζονται συχνότερα σε διαβητικούς ασθενείς σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό, ενώ από το σύνολο των ασθενών που νοσούν από ΑΕΕ το 30% αφορά διαβητικούς ασθενείς. Αυξημένη επίσης



θνητότητα από ΑΕΕ, εμφανίζουν οι διαβητικοί ασθενείς. Αξιοσημείωτο είναι επίσης το γεγονός ότι ο κίνδυνος εμφάνισης ΑΕΕ σε διαβητικούς ασθενείς πολλαπλασιάζεται όταν αυτοί οι ασθενείς έχουν υποστεί ένα παροδικό ΑΕΕ. Τα έμφρακτα των μικρών διαπιτραινουσών αρτηριών δεν προκαλούν σημαντικές διαταραχές της εγκεφαλικής λειτουργίας, για αυτό λοιπόν δεν γίνονται αμέσως αντιληπτά, παρά μόνο με μαγνητική τομογραφία όπου ανευρίσκονται κενотоπιώδεις βλάβες. Το είδος αυτών των εγκεφαλικών επεισοδίων είναι υπεύθυνα για την έκπτωση των νοητικών λειτουργιών.

Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ΑΕΕ σε διαβητικούς ασθενείς αποτελούν το φύλο, όπως αναφέρθηκε οι άνδρες νοσούν συχνότερα, η ηλικία, αφού ο κίνδυνος εμφάνισης εγκεφαλικών επεισοδίων αυξάνει με την ηλικία, το ατομικό ιστορικό, αφού ασθενείς που έχουν υποστεί στο παρελθόν ένα ΑΕΕ έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ενός νέου επεισοδίου, το κάπνισμα, η δυσλιπιδαιμία, η ύπαρξη κολπικής μαρμαρυγής, διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας και στεφανιαίας νόσου, η κακή γλυκαιμική ρύθμιση και τέλος η υπέρταση η οποία αποτελεί τον ισχυρότερο παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση όλων των ειδών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων, τόσο σε διαβητικό όσο και σε μη διαβητικό πληθυσμό [69].

Η πρωτογενής πρόληψη των ισχαιμικών ΑΕΕ σε διαβητικούς ασθενείς επικεντρώνεται στην ρύθμιση των παραγόντων κινδύνου, στην διακοπή του καπνίσματος, στην υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση και στην άριστη γλυκαιμική ρύθμιση. Επί παρουσίας κολπικής μαρμαρυγής συνίσταται χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής [70]. Δεν συνίσταται προληπτικός έλεγχος με triplex καρωτίδων σε ασυμπτωματικούς διαβητικούς ασθενείς, εφόσον δεν παρουσιάζουν φύσημα στις καρωτίδες ή δεν έχουν υποστεί προηγούμενο ΑΕΕ ή ΤΙΑ.

Για την αντιμετώπιση των ΑΕΕ απαιτείται επείγουσα αξονική εγκεφάλου για τον αποκλεισμό της αιμορραγίας και διενέργεια θρομβόλυσης σε ισχαιμικά εγκεφαλικά

επεισόδια όσο το δυνατόν γρηγορότερα, εφόσον δεν υπάρχουν βέβαια αντενδείξεις. Στις περιπτώσεις που είναι αδύνατη η πραγματοποίηση θρομβόλυσης, συνιστάται φαρμακευτική αγωγή με χορήγηση ασπιρίνης [69]. Στην οξεία φάση του ΑΕΕ η γλυκόζη του πλάσματος δεν διορθώνεται παρά μόνο εάν ξεπεράσει την τιμή του 180mg/dl. Ούτε και στην περίπτωση υπέρτασης όμως χορηγούμε φαρμακευτική αγωγή στην οξεία φάση του ΑΕΕ, μόνο όταν η συστολική πίεση υπερβεί τα 220mmHg και η διαστολική τα 130mmHg αντίστοιχα [71].

Η δευτερογενής πρόληψη των ΑΕΕ αντιμετωπίζεται με συνέχιση της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε συνδυασμό με την κατάλληλη ρύθμιση των παραγόντων κινδύνου. Επέμβαση στις καρωτίδες συστήνεται μόνο όταν η στένωση είναι της τάξεως του 70-99%.

### *5.1.3 Περιφερική Αρτηριακή Νόσος*

Η Περιφερική Αρτηριακή Νόσος (ΠΑΝ) των κάτω άκρων, αποτελεί μια από τις μακροαγγειακές επιπλοκές του ΣΔ.Ο ΣΔ αποτελεί έναν ισχυρό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση της ΠΑΝ, αφού ο επιπολασμός της διαταραχής αυτής είναι μεγαλύτερος σε διαβητικά άτομα σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Πράγματι η ΠΑΝ αποτελεί σημαντικό παράγοντα νοσηρότητας, θνητότητας και επιβάρυνσης της ποιότητας της ζωής των διαβητικών ασθενών, αφού το νόσημα αυτό οδηγεί συχνότερα σε εξελκώσεις, γάγγραινα και ακρωτηριασμούς των κάτω άκρων [73]. Η ΠΑΝ χαρακτηρίζεται από ανάπτυξη πολλαπλών αθηροθρομβωτικών βλαβών στις αρτηρίες των κάτω άκρων, με δυνητικά προοδευτική εξέλιξη, προκαλώντας σταδιακά στένωση και τελικά απόφραξη του αγγείου με αποτέλεσμα τη μείωση της αιματικής ροής στο αντίστοιχο άκρο η οποία μπορεί να οδηγήσει και σε πλήρη απόφραξη, προκαλώντας αντίστοιχα με τη σειρά της κρίσιμη ισχαιμία του σκέλους, κατάσταση η

οποία μπορεί να οδηγήσει σε επείγον ακρωτηριασμό του κάτω άκρου [75]. Η ΠΑΝ στις περισσότερες περιπτώσεις είναι ασυμπτωματική αφού οι περισσότεροι διαβητικοί ασθενείς >50 ετών, πάσχουν ήδη από ΠΑΝ αλλά μόνο ένα μικρό ποσοστό από αυτούς θα εμφανίσουν τα ανάλογα συμπτώματα. Την πιο χαρακτηριστική κλινική συμπτωματολογία της ΠΑΝ αποτελεί, η διαλείπουσα χωλότητα, η οποία εκδηλώνεται με έντονο άλγος, συσφικτικού κυρίως χαρακτήρα στο κάτω άκρο το οποίο εκλύεται κατά την βάδιση και αναγκάζει τον ασθενή να σταματήσει αλλά υφίεται όμως με την ξεκούραση. Το άλγος μπορεί να εμφανιστεί σε οποιοδήποτε σημείο του κάτω άκρου, ανάλογα με την ανατομική θέση της βλάβης αλλά στην πλειοψηφία των ασθενών την πιο συχνή θέση εντόπισης του άλγους, κατέχει η περιοχή της γαστροκνημίας. Η ασβεστοποιός σκλήρυνση κατά Monckeberg χαρακτηρίζεται από εστιακή αποτίπνωση του μέσου χιτώνα των αρτηριών και εμφανίζεται πιο συχνά σε διαβητικούς ασθενείς. Παράγοντες που συμβάλλουν στην εμφάνιση της ΠΑΝ στον διαβητικό πληθυσμό αποτελούν το κάπνισμα, η ύπαρξη δυσλιπιδαιμίας, η αρτηριακή υπέρταση, η διάρκεια του ΣΔ καθώς και η συνύπαρξη μικροαγγειοπάθειας [74]. Κάθε διαβητικός ασθενής ή ασθενής με προδιαβήτη (IFG , IGT) θα πρέπει να εξετάζεται για ύπαρξη ή όχι περιφερικής αρτηριακής νόσου. Η διάγνωση της ΠΑΝ περιλαμβάνει την κλινική εξέταση, τα αναφερόμενα συμπτώματα καθώς και τις διάφορες τεχνικές εκτίμησης των αγγειακών ροών. Το κύριο χαρακτηριστικό σύμπτωμα της ΠΑΝ όπως προαναφέρθηκε αποτελεί η διαλείπουσα χωλότητα ενώ η πιο γνωστή και ευρέως χρησιμοποιούμενη ταξινόμηση της βαρύτητας της νόσου είναι αυτή κατά Fontaine [76].

- Στάδιο 1 Ασυμπτωματική νόσος
- Στάδιο 2 Διαλείπουσα χωλότητα
  - Στάδιο 2<sup>α</sup> Χωλότητα μετά από απόσταση βαδίσματος >200 μέτρα
  - Στάδιο 2<sup>β</sup> Χωλότητα μετά από απόσταση βαδίσματος <200 μέτρα.

- Στάδιο 3 Άλγος ηρεμίας
- Στάδιο 4 Απώλεια ιστού (ισχαιμικό έλκος, γάγγραινα)

Ο όρος κρίσιμη ισχαιμία αντιστοιχεί στην κλινική εικόνα σταδίων 3 ή 4 σε συνδυασμό με την ύπαρξη αντικειμενικών μετρήσεων περιφερικών πιέσεων για την αξιολόγηση της ισχαιμίας. Η κρίσιμη ισχαιμία αποτελεί τη σοβαρότερη μορφή της ΠΑΝ, έχει δυσμενή πρόγνωση και μπορεί να απειλήσει τη βιωσιμότητα του σκέλους.

Η κλινική εξέταση της ΠΑΝ περιλαμβάνει τον έλεγχο των σφύξεων του άκρου ποδός και διάφορα άλλα κλινικά σημεία όπως η ωχρότητα του δέρματος του πάσχοντος άκρου, που επιδεινώνεται με την ανύψωση του σκέλους, η απουσία τριχοφυΐας, η δυστροφία των ονύχων, το ψυχρό και ξηρό δέρμα, τις μειωμένες σφύξεις και τέλος την παρουσία ελκών, νεκρωτικών βλαβών καθώς και την ύπαρξη ή όχι γάγγραινας.

Αντικειμενικά ευρήματα για να τεκμηριωθεί η ύπαρξη ή όχι της ΠΑΝ, μπορούν να ληφθούν από τη μέτρηση του σφυροβραχιόνιου δείκτη ABI (Ankle-Brachial Index), η μέτρηση του οποίου επιτρέπει την εκτίμηση της σοβαρότητας της νόσου, συμβάλλει επίσης στην παρακολούθηση της νόσου και τέλος αποτελεί προγνωστικό δείκτη στεφανιαίας νοσηρότητας.

Οι φυσιολογικές του ABI κυμαίνονται από 0.9-1.3. Τιμές του ABI κάτω από 0.9 θέτουν τη διάγνωση της νόσου ενώ πάνω από 1.3 υποδηλώνουν αποπιτάνωση του μέσου χιτώνα των αρτηριών (σκλήρυνση Monckeberg). Η αξιοπιστία της μεθόδου είναι μειωμένη εάν υπάρχει σκλήρυνση Monckeberg, λόγω αδυναμία συμπίεσης των αποπιτανωμένων τοιχωμάτων των αρτηριών, οντότητα η οποία παρουσιάζεται συχνά στον ΣΔ [77].

## Εκτίμησης της ΠΑΝ σύμφωνα με τις τιμές του ABI

- ABI >0.9 Φυσιολογικός
- ABI 0.9-0.71 ήπια ΠΑΝ
- ABI 0.70-0.41 Μέτριας βαρύτητας ΠΑΝ
- ABI <0.40 Σοβαρή ΠΑΝ (κρίσιμη ισχαιμία)
- ABI >1.30 Σκλήρυνση Moncheberg

Η μέτρηση του ABI παρόλο που παρουσιάζει μειωμένη ευαισθησία συνιστάται να πραγματοποιείται στις παρακάτω κατηγορίες διαβητικών ασθενών:

- Σε όλους τους διαβητικούς ασθενείς ηλικίας >50 ετών και εάν η τιμή είναι φυσιολογική, η μέτρηση πρέπει να επαναλαμβάνεται μετά από 5 έτη.
- Σε όλους τους διαβητικούς ασθενείς οι οποίοι διαθέτουν παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης πρέπει ο σφυροβραχιόνιος δείκτης να μετράται κάθε χρόνο.
- Σε όλους τους διαβητικούς ασθενείς με διάρκεια του ΣΔ μεγαλύτερη από 10 έτη, ο ABI πρέπει να υπολογίζεται κάθε χρόνο.
- Τέλος σε διαβητικούς ασθενείς με διαγνωσμένη ΠΑΝ η μέτρηση του ABI πρέπει να πραγματοποιείται συχνά με σκοπό την παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου.

Όταν υπάρχουν αμφιβολίες για τη διάγνωση της ΠΑΝ συνιστάται η λειτουργική δοκιμασία βάδισης σε κυλιόμενο τάπητα και η μέτρηση στη συνέχεια μετά την άσκηση του σφυροβραχιόνιου δείκτη (treadmill test). Η πτώση λοιπόν της συστολικής πίεσης στα κάτω άκρα περισσότερο από 20mmHg αμέσως μετά την κόπωση σε συνδυασμό με την ανάλογη πτώση του ABI τεκμηριώνει την ύπαρξη της ΠΑΝ. Υπάρχουν και άλλες τεχνικές εκτίμησης της ΠΑΝ, με κυριότερο εκπρόσωπο την έγχρωμη υπερηχοτομογραφία (Triplex), η οποία εντοπίζει ακόμα και τις πρώιμες αθηρωματικές

βλάβες στα μεγάλα αγγεία, αλλά μας παρέχει πληροφορίες και για την έκταση και το βαθμό των αποφράξεων αλλά δεν αποτελεί απαραίτητη εξέταση για την ΠΑΝ. Στις περιπτώσεις που υπάρχει η σκλήρυνση Moncheberg και άρα η χρήση του ABI δεν προσφέρεται για την εκτίμηση της ΠΑΝ , συνίσταται να διενεργείται φασματική ανάλυση της ροής του αίματος, μέτρηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης στα δάκτυλα των ποδιών καθώς και ο υπολογισμός του δείκτη συστολικής πίεσης δακτύλων ποδιού, TSI(Transcutaneous Pressure of Oxygen TcPO<sub>2</sub>). Όσον αφορά τις επεμβατικές διαγνωστικές εξετάσεις όπως η ψηφιακή αφαιρετική αγγειογραφία (DSA), η αγγειογραφία με αξονικό τομογράφο καθώς και η μαγνητική αγγειογραφία, δεν χρησιμοποιούνται για διαγνωστικούς σκοπούς, παρά μόνο για τη λήψη αποφάσεων σε περίπτωση ανάγκης για διενέργεια επέμβασης στην ΠΑΝ.

### **Θεραπεία ΠΑΝ**

Η συστηματική άσκηση σε συνδυασμό με την αντιμετώπιση των παραγόντων κινδύνου, αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο, της συντηρητικής θεραπευτικής αντιμετώπισης της διαλείπουσας χλωότητας. Η συστηματική λοιπόν άσκηση έχει διαπιστωθεί ότι αυξάνει σημαντικά την απόσταση βάρδισης του ασθενή με ΠΑΝ, αλλά ασκεί επίσης και ευνοϊκή επίδραση στην ρύθμιση των μεταβολικών παραγόντων π.χ γλυκαιμία, υπέρταση, δυσλιπιδαιμία καθώς παχυσαρκία εάν συνυπάρχει [78]. Επίσης συστήνεται άμεση διακοπή του καπνίσματος με στόχο την βελτίωση της κλινικής εικόνας της ΠΑΝ, αλλά και την μείωση της εξελικτικής πορείας της νόσου, σε συνδυασμό πάντα βέβαια με την ρύθμιση των παραγόντων κινδύνου (σακχαρώδης διαβήτης, υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, παχυσαρκία) για να επιτύχουμε ένα καλύτερο συνολικό αποτέλεσμα. Η συστηματική άσκηση υλοποιείται είτε σε κυλιόμενο τάπητα είτε με την διαδικασία του βαδίσματος, διαρκεί περίπου 30-45 λεπτά μέχρι να

εμφανιστεί ο έντονος πόνος και με ελάχιστη επιθυμητή συχνότητα 3 έως 5 φορές την εβδομάδα. Νοσήματα τα οποία αποτελούν αντένδειξη στην εκτέλεση της συστηματικής άσκησης, είναι η ασταθής στηθάγχη, η σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (ΝΥΗΑ II IV) καθώς και η ΠΑΝ III και IV κατά Fontaine. Είναι σκόπιμο να τονιστεί ότι ειδική φαρμακευτική αγωγή για την ΠΑΝ με τεκμηριωμένα ευεργετικά αποτελέσματα δεν υπάρχει [72]. Διάφορα φάρμακα χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη στην ΠΑΝ κυρίως τα αντιαιμοπεταλιακά, αλλά για την μείωση της διαλείπουσας χωλότητας έχουν εγκριθεί η πεντοξυφυλλίνη και η σιλοσταζόλη. Η σιλοσταζόλη έχει βρεθεί ότι έχει αντιαιμοπεταλιακή και αγγειοδιασταλτική δράση αφού βελτιώνει την ενδοθηλιακή λειτουργία και μειώνει την εξέλιξη της αθηρωμάτωσης. Στην εμμένουσα διαλείπουσα χωλότητα με σημαντική μείωση της απόστασης που μπορεί να βαδίσει ο ασθενής καθώς επίσης και στις περιπτώσεις με κρίσιμη ισχαιμία επιχειρείται επεμβατική αποκατάσταση της αιμάτωσης. Αυτή πραγματοποιείται είτε με ανοιχτή χειρουργική επέμβαση με παρακαμπτήριο μόσχευμα ή με διαδερμική ενδοαγγειακή χειρουργική αποκατάσταση αλλά και ενίοτε με των συνδυασμό των δύο αυτών τεχνικών. Η αποτελεσματικότητα των επεμβάσεων περιορίζεται λόγω της πολυεστιακής κατανομής των βλαβών και του αυξημένου ποσοστού των περιεγχειρητικών επιπλοκών ιδιαίτερα σε περιπτώσεις κρίσιμης ισχαιμίας, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν και σε ακρωτηριασμό. Ο ακρωτηριασμός πρέπει να γίνεται όσο το δυνατόν περιφερικότερα με την προϋπόθεση ότι το κολόβωμα είναι βιώσιμο [79].

## **5.2. Μικροαγγειακές επιπλοκές ΣΔ**

Η χρόνια υπεργλυκαιμία η οποία χαρακτηρίζει τον σακχαρώδη διαβήτη, κατέχει τον πρωταγωνιστικό ρόλο στην δημιουργία των μικροαγγειακών και μακροαγγειακών

επιπλοκών της νόσου. Οι μικροαγγειακές επιπλοκές περιλαμβάνουν την διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, την διαβητική νεφροπάθεια και τέλος την διαβητική νευροπάθεια. Οι βλάβες αυτές οφείλονται κυρίως στην δράση που ασκεί η χρόνια υπεργλυκαιμία σε συγκεκριμένους τύπους κυττάρων όπως τα ενδοθηλιακά κύτταρα των τριχοειδών του αμφιβληστροειδούς, τα κύτταρα του νεφρικού σπειράματος και τέλος τα κύτταρα του μεσαγγείου σε συνδυασμό πάντα με τα περιφερικά νευρικά κύτταρα. Η χρόνια υπεργλυκαιμία λοιπόν μέσω ενεργοποίησης διαφόρων βιοχημικών και μοριακών μηχανισμών και σε συνδυασμό με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, την υπερπηκτικότητα και την αυξημένη φλεγμονώδη διάθεση που ανιχνεύεται στον ΣΔ, προκαλεί βλάβες στο αγγειακό τοίχωμα. Οι κυριότεροι μηχανισμοί που είναι υπεύθυνοι για την πρόκληση βλαβών στους ιστούς είναι το οξειδωτικό stress, η ενεργοποίηση της οδού των πολυολών, ο σχηματισμός των προϊόντων τελικής γλυκοζυλίωσης (AGEs), η ενεργοποίηση του ενζύμου της πρωτεϊνικής κινάσης (PKC) και τέλος η αυξημένη δραστηριότητα της οδού της εξοζαμίνης.

### *5.2.1 Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια*

Η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (ΔΑ) η οποία αποτελεί τη συχνότερη μικροαγγειακή επιπλοκή του ΣΔ, είναι μία χρόνια, εξελισσόμενη διαταραχή του αμφιβληστροειδικού αγγειακού δικτύου η οποία δυνητικά μπορεί να οδηγήσει και σε τύφλωση αφού θεωρείται η συχνότερη αιτία τύφλωσης στον γενικό πληθυσμό [80]. Ο επιπολασμός της ΔΑ σχετίζεται κυρίως με την διάρκεια του ΣΔ, αφού οι περισσότεροι σχεδόν διαβητικοί ασθενείς θα εκδηλώσουν την νόσο μετά από κάποιο χρονικό διάστημα. Άλλοι παράγοντες που εμπλέκονται στην παθογένεια της ΔΑ, αποτελούν η αρτηριακή υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία καθώς και η κακή γλυκαιμική ρύθμιση [81].



Ανάλογα με το είδος της βλάβης που προκαλεί έχουμε την παρακάτω ταξινόμηση [82]:

- Μη Παραγωγική ΔΑ. Διακρίνεται ανάλογα με την βαρύτητα σε ήπια, μέτρια και σοβαρή μορφή. Στον τύπο αυτόν παρατηρούνται μικροανευρύσματα, σκληρά και μαλακά εξιδρώματα, στικτές ή κηλιδόμορφες αιμορραγίες του αμφιβληστροειδή, διαταραχές στο εύρος και την πορεία των φλεβών (διάταση, κομβολογιοειδής εμφάνιση, σχηματισμός βρόγχων), καθώς και σχηματισμούς αρτηριοφλεβικών αναστομώνσεων.
- Παραγωγική ΔΑ. Ανάλογα με τη βαρύτητα της διακρίνεται σε ήπια, μέτρια και σοβαρή μορφή. Χαρακτηριστικά ευρήματα αυτού του τύπου είναι η εμφάνιση νεοαγγείωσης στην εσωτερική επιφάνεια του αμφιβληστροειδή, η οποία προκαλείται από την εκτεταμένη ισχαιμία. Τα νεοαγγεία που αναπτύσσονται επάνω ή κοντά στη θηλή του οπτικού νεύρου ή και στην περιφέρεια του αμφιβληστροειδή μπορεί να αιμορραγήσουν και να οδηγήσουν σε υποτροπιάζουσα ενδοουλοειδική αιμορραγία, η οποία σε συνδυασμό με την ανάπτυξη ινώδους ιστού, οδηγεί σε αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς και δυνητικά σε τύφλωση.
- Ωχροπάθεια. Χαρακτηρίζεται από εστιακό ή διάχυτο οίδημα της ωχράς κηλίδας με αποτέλεσμα τη σημαντικού βαθμού μείωση της οπτικής οξύτητας.

Η ΔΑ όπως αναφέρθηκε αποτελεί παγκοσμίως την συχνότερη αιτία τύφλωσης και παρόλο που μπορεί να προληφθεί, η συχνότητά της αναμένεται να αυξηθεί τα επόμενα χρόνια λόγω αύξησης του επιπολασμού του ΣΔ [83]. Οι διαβητικοί λοιπόν ασθενείς θα πρέπει να εξετάζονται για ύπαρξη ΔΑ, οι μεν του τύπου 2 ταυτόχρονα με την διάγνωση του ΣΔ, οι μεν του τύπου 1, που έχουν ηλικία μεγαλύτερη από δέκα έτη, συνίσταται να υποβάλλονται σε βυθοσκόπηση η οποία αποτελεί και την εξέταση

εκλογής για την τεκμηρίωση της νόσου, πέντε χρόνια μετά τη διάγνωση του ΣΔ. Εάν κατά την πρώτη βυθοσκόπηση δεν υπάρχουν ευρήματα η εξέταση πρέπει να επαναλαμβάνεται κάθε χρόνο, αλλά σε περίπτωση ευρημάτων για ύπαρξη ΔΑ, η επανάληψη είναι σκόπιμο να επαναλαμβάνεται κάθε εξάμηνο [84].

Η κύηση αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ή επιδεινώνει την ήδη υπάρχουσα διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια. Συνιστάται λοιπόν στις διαβητικές γυναίκες οφθαλμολογική εξέταση πριν την εγκυμοσύνη, επανάληψη της εξέτασης κάθε τρίμηνο μέχρι τον τοκετό και νέος έλεγχος 1 χρόνο μετά την γέννα. Η αντιμετώπιση της ΔΑ περιλαμβάνει την άριστη γλυκαιμική ρύθμιση καθώς επίσης και την ικανοποιητική ρύθμιση της υπέρτασης και της δυσλιπιδαιμίας. Η φαινοφιμπράτη έχει δείξει σε κάποιες μελέτες ότι καθυστερεί την εξέλιξη της ΔΑ, αλλά δεν έχει λάβει όμως ακόμα επίσημη έγκριση χορήγησης. Όταν υπάρχει εκτεταμένο οίδημα της ωχράς κηλίδας χρησιμοποιούνται με επιτυχία, ενδοουλοειδικές εγχύσεις φαρμάκων τα οποία εξουδετερώνουν τον αυξητικό παράγοντα του ενδοθηλίου των αγγείων. Επίσης εφαρμόζεται φωτοπηξία με laser, στην παραγωγική μορφή ΔΑ, σε μερικές περιπτώσεις βαριάς μη παραγωγικής ΔΑ και τέλος στο σημαντικό βαθμού οίδημα της ωχράς κηλίδας [84].

### *5.2.2 Διαβητική Νευροπάθεια*

Ως Διαβητική Νευροπάθεια (ΔΝ) χαρακτηρίζεται η παρουσία συμπτωμάτων ή/και σημείων δυσλειτουργίας των νεύρων σε διαβητικούς ασθενείς, εφόσον αποκλειστούν άλλα αίτια νευροπάθειας. Τα συχνότερα αίτια νευροπάθειας άλλης αιτιολογίας πέραν του ΣΔ, αποτελούν ο αλκοολισμός, η έλλειψη της βιταμίνης Β12, καθώς και οι βλάβες διαφόρων νεύρων που οφείλονται σε πίεση όπως π.χ το σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα το οποίο εμφανίζεται με αυξημένη συχνότητα στους

διαβητικούς ασθενείς. Η παθογένεια της ΔΝ δεν έχει απόλυτα αποσαφηνιστεί, αλλά σίγουρα η δημιουργία της οφείλεται στο συνδυασμό μεταβολικών παραγόντων και διαταραχών της αιμάτωσης των νεύρων.

Η ταξινόμηση της Διαβητικής Νευροπάθειας είναι η εξής [85]:

- Συμμετρική Αισθητικοκινητική ή Περιφερική Νευροπάθεια (ΣΠΝ).
- Νευροπάθεια του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος
- Ειδικά Σύνδρομα
  - Μονονευροπάθεια εστιακή ή πολυαστιακή
  - Επώδυνη Νευροπάθεια
  - Διαβητική μυατροφία
  - Θωρακοκοιλιακή Νευροπάθεια
  - Οξεία Νευροπάθεια λόγω ταχείας ρύθμισης της γλυκαιμίας.

Μερικές μορφές της ΔΝ εμφανίζονται οξέως και είναι αναστρέψιμες ενώ οι πιο συχνές μορφές της, είναι χρόνιες με προοδευτική εξέλιξη και οι βλάβες που εγκαθίστανται είναι μη αναστρέψιμες.

Η Συμμετρική Αισθητικοκινητική Νευροπάθεια (ΣΠΝ) προσβάλλει τα περιφερικά νεύρα κυρίως των κάτω άκρων και ιδιαίτερα των άκρων ποδών, παρουσιάζει συμμετρική κατανομή δίκην κάλτσας, αλλά σε προχωρημένα στάδια προσβάλλει επίσης και τα άνω άκρα με συμμετρική κατανομή δίκην γαντιών. Οι ασθενείς παρουσιάζουν μειωμένη αισθητικότητα στο αίσθημα του πόνου, της αφής, του θερμού –ψυχρού καθώς και στις δονήσεις, σημεία τα οποία θεωρούνται υπεύθυνα για τον αυξημένο κίνδυνο τραυματισμών και δημιουργίας ελκών που παρατηρούνται στην συγκεκριμένη ομάδα διαβητικών ασθενών. Όσον αφορά τις κινητικές βλάβες οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν μυϊκή ατροφία, μυϊκή αδυναμία καθώς και παραμορφώσεις των κάτω άκρων .

Η διάγνωση της Διαβητικής Νευροπάθειας βασίζεται στο ιστορικό του ασθενούς, στην ύπαρξη της αντίστοιχης συμπτωματολογίας και στα αποτελέσματα της κλινικής εξέτασης. Στην πλειονότητα των ασθενών τα συμπτώματα είτε απουσιάζουν ή είναι πολύ ήπια. Ο ασθενής συνήθως δεν αντιλαμβάνεται ότι παρουσιάζει απώλεια αισθητικότητας, μπορεί βέβαια να αναφέρει ένα αίσθημα αιμωδίας, και γι' αυτό το λόγο πολλές φορές η διάγνωση της νευροπάθειας καθυστερεί, ενώ δεν είναι λίγες οι περιπτώσεις που η νευροπάθεια γίνεται αντιληπτή μετά την εμφάνιση ενός νευροπαθητικού έλκους. Τα πιο συνήθη συμπτώματα εάν υπάρχουν είναι τα εξής:

- παραισθησίες, αισθήσεις δηλαδή οι οποίες δεν υπάρχουν
- υπεραλγησία αυξημένη δηλαδή αντίληψη του πόνου από ένα ερέθισμα που δεν δικαιολογεί έντονο άλγος
- αιμωδίες
- καυσαλγίες
- αλλοδυνία, αίσθημα δηλαδή θερμότητας και επώδυνης αίσθησης στη επαφή με τα κλινοσκεπάσματα,
- οξέα διαξιφιστικά άλγη που έχουν το χαρακτήρα νευραλγίας, δηλαδή πολύ έντονα άλγη που περιγράφονται σαν χτύπημα από ηλεκτρικό ρεύμα,
- μυϊκές κράμπες.

Χαρακτηριστικό αυτών των συμπτωμάτων είναι ότι εντοπίζονται στα περιφερικότερα τμήματα των κάτω άκρων (ράχη, δάκτυλα, πέλματα), έχουν αμφοτερόπλευρη κατανομή και επιδεινώνονται στην ανάπαυση και ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της νύκτας. Από την κλινική εξέταση διαπιστώνεται μείωση ή κατάργησης των αχίλλειων αντανακλαστικών, μείωση της αίσθησης του πόνου (ο έλεγχος γίνεται με νυγμό καρφίδας), μείωση της αίσθησης της πίεσης (ο έλεγχος πραγματοποιείται με μονο-ινίδιο 10γρ), μείωση της αίσθησης της αφής (ο έλεγχος γίνεται με τολύπιο

βάμβακος), μείωση της εν τω βάθει αισθητικότητας (έλεγχος της παλλαισθησίας με διαπασών) και τέλος μείωση της αίσθησης και της ικανότητας διάκρισης θερμού – ψυχρού (ο έλεγχος γίνεται με μια ράβδο μεταλλική από το ένα μέρος ψυχρό και πλαστική από το άλλο ζεστό). Η διενέργεια ηλεκτροφυσιολογικού ελέγχου ή η παραπομπή σε νευρολόγο συστήνεται μόνο όταν η κλινική εικόνα είναι άτυπη ή όταν υποψιαζόμαστε διαφορετικό αίτιο νευροπάθειας από το διαβήτη.

Έλεγχος για την ύπαρξη ΔΝ πρέπει να πραγματοποιείται σε όλους τους διαβητικούς ασθενείς αλλά με διαφορετική έναρξη. Στον ΣΔ τύπου 2 ο έλεγχος πρέπει να γίνεται ταυτόχρονα με τη διάγνωση ενώ στον τύπο 1, πραγματοποιείται σε 5 έτη από τη στιγμή της διάγνωσης. Η επανεξέταση όμως σε περίπτωση απουσίας της νόσου συνίσταται και στις δύο περιπτώσεις να επαναλαμβάνεται κάθε χρόνο.

## **Ειδικά Σύνδρομα**

### A) Μονονευροπάθειες

Οι μονονευροπάθειες μπορεί να είναι μονοεστιακές ή πολυεστιακές. Τα νεύρα τα οποία προσβάλλονται συνήθως, είναι τα εγκεφαλικά κυρίως το κοινό κινητικό, το απαγωγό και το προσωπικό αλλά και τα περιφερικά με συχνότερη εντόπιση το μέσο νεύρο, το ωλένιο το κερκιδικό και το περνιαίο. Η προσβολή είναι συνήθως αιφνίδια, οφείλεται σε ισχαιμία του νεύρου και εκδηλώνεται με τη μορφή παράλυσης των νευρούμενων μυών. Τα συμπτώματα διαρκούν περίπου 3 μήνες συνήθως αυτοφουούνται αφού ειδική θεραπεία δεν υπάρχει. Η καλή γλυκαιμική ρύθμιση βέβαια μπορεί να επισπεύσει την ίαση.

### Β) Επώδυνη νευροπάθεια

Τα συμπτώματα αυτού του τύπου της νευροπάθειας είναι τα ίδια με την περιφερική νευροπάθεια δηλαδή παραισθησίες, δισαισθησίες, αιμωδίες, καυσαλγίες αλλά είναι πολύ πιο έντονα, έχουν συμμετρική εντόπιση, επιδεινώνονται κυρίως τη νύκτα και κατά την επαφή με τα κλινοσκεπάσματα και μπορεί να οδηγήσουν σε αυπνία, κατάθλιψη και απώλεια σωματικού βάρους. Ο τύπος αυτός της νευροπάθειας μπορεί να εμφανιστεί μετά από μια έντονη απορρύθμιση της γλυκόζης (π.χ διαβητική κετοξέωση), μπορεί να είναι ανεξάρτητος, αλλά πολλές φορές συνυπάρχει με άλλες νευροπάθειες συνήθως με την ΣΠΝ. Η θεραπεία είναι καθαρά συμπτωματική με σκοπό την ανακούφιση από τον πόνο [87].

### Γ) Διαβητική μυοτροφία

Εμφανίζεται με άλγος στον ένα ή και στους δύο μηρούς, συνήθως συνοδευόμενο από εκσεσημασμένη μυϊκή ατροφία, η οποία οδηγεί σε αδυναμία βάδισης, αναπηρία, κατάθλιψη και απώλεια βάρους. Εμφανίζεται πιο συχνά σε άνδρες διαβητικούς που πάσχουν από ΣΔ τύπου 2 και κυμαίνονται ηλικιακά πάνω από 60 ετών. Η εμφάνισή της δεν σχετίζεται με τη διάρκεια του διαβήτη, η θεραπεία είναι συμπτωματική, με στόχο την ανακούφιση των ασθενών από το άλγος και η νόσος υποχωρεί από μόνη της μετά από 6 έως 12 μήνες.

### Δ) Θωρακοκοιλιακή νευροπάθεια

Εκδηλώνεται με καυστικό άλγος προοδευτικά επιδεινούμενο που μοιάζει λίγο με το ερπητικό, εντοπιζόμενο στο κατώτερο πλάγιο θωρακικό ή στο ανώτερο κοιλιακό τοίχωμα που οφείλεται σε προσβολή των θωρακικών ριζών. Εμφανίζεται με την ίδια συχνότητα και στους δύο τύπους του ΣΔ, και προσβάλλει συνήθως άνδρες ηλικίας άνω

των 50 ετών. Η θεραπεία είναι συμπτωματική με σκοπό την ανακούφιση από τον πόνο και έχει παρατηρηθεί ότι η συγκεκριμένη νευροπάθεια υποχωρεί από μόνη της μετά από 6 έως 12 μήνες.

#### Ε) Οξεία νευροπάθεια λόγω ταχείας ρύθμισης της γλυκαιμίας.

Αναπτύσσεται σε χρονικό διάστημα μερικών εβδομάδων, μετά από ταχεία διόρθωση της γλυκαιμίας κυρίως σε διαβητικούς ασθενείς υπό ινσουλίνη που παραμένουν αρρυθμιστοι για μεγάλο χρονικό διάστημα. Το άλγος κατανέμεται συμμετρικά στα κάτω άκρα αλλά συνήθως δεν συνυπάρχει με ΣΠΝ. Η θεραπεία είναι και σε αυτή την περίπτωση συμπτωματική για ανακούφιση των συμπτωμάτων ενώ η νόσος αυτοϊάται μέσα σε χρονικό διάστημα 6 έως 12 μήνες.

#### **Θεραπεία της Συμμετρικής Περιφερικής Νευροπάθειας (ΣΠΝ)**

Ειδική θεραπεία για την δυσλειτουργία των νεύρων δεν υπάρχει. Συνιστάται η επίτευξη της όσο το δυνατόν καλύτερης γλυκαιμικής ρύθμισης, διότι έχει διαπιστωθεί ότι όχι μόνο καθυστερεί την εμφάνιση της νόσου, αλλά επιβραδύνει και την εξέλιξή της, στους ασθενείς που έχει ήδη εγκατασταθεί. Για την αντιμετώπιση των επώδυνων συμπτωμάτων προτείνεται φαρμακευτική αγωγή με το αντικαταθλιπτικό δουλοξετίνη ή το αντιεπιληπτικό πρεγκαμπαλίνη. Το αντιεπιληπτικό γκαμπαπεντίνη μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί ως πρώτη φαρμακευτική επιλογή. Τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά είναι αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου αλλά δεν συνιστάται λόγω παρενεργειών. Τα οπιοειδή επίσης συμπεριλαμβανομένης της τραμαδόλης και της ταπενταδόλης δεν χορηγούνται ως θεραπεία πρώτης ή δεύτερης γραμμής για την αντιμετώπιση του άλγους διότι υπάρχει ισχυρός κίνδυνος εθισμού [86].

## **Νευροπάθεια του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος**

Χαρακτηρίζεται από δυσλειτουργία των νεύρων του Συμπαθητικού και Παρασυμπαθητικού Συστήματος χωρίς εμφανή κλινική εικόνα ή με εκδηλώσεις από διάφορα όργανα. Συνήθως συνυπάρχει με ΣΠΝ και η εμφάνισή της σχετίζεται με τη διάρκεια του διαβήτη. Η κλινική εικόνα περιλαμβάνει τα εξής [85]:

- Ύπαρξη ταχυκαρδίας σε ηρεμία (σφύξεις > 100 ανά λεπτό).
- Αδυναμία αθλητικής δραστηριότητας λόγω εμφάνισης αισθήματος αδυναμίας και εύκολης κόπωσης. Παράγοντες που συμβάλλουν στη διαταραχή αυτή είναι η μειωμένη δυνατότητα μεταβολής της καρδιακής συχνότητας κατά τη διάρκεια της άσκησης σε συνδυασμό με την ύπαρξη δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας που συχνά συνυπάρχει.
- Ορθοστατική υπόταση, η οποία μπορεί να συνοδεύεται από ζάλη, αδυναμία, κόπωση, συγκοπτικές κρίσεις, τα οποία ενδέχεται να επιδεινωθούν από τη χρήση αντιυπερτασικών, αντιεπιληπτικών ή τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών φαρμάκων.
- Σιωπηλή ισχαιμία και έμφραγμα του μυοκαρδίου
- Δυσκοιλιότητα η οποία μπορεί να εναλλάσσεται με διάρροια ιδιαίτερα νυκτερινή. Σπάνια παρατηρείται ακράτεια κοπράνων.
- Γαστροπάρεση. Συμπτώματα όπως επιγαστρικό άλγος, αίσθημα πληρότητας, ναυτία, έμμετος, ερυγές, γαστρικός παφλασμός επί νηστείας που δεν μπορούν να αποδοθούν σε άλλα αίτια, αλλά συνοδεύονται και από ανεξήγητες διακυμάνσεις του σακχάρου, μας προσανατολίζουν προς τη διάγνωση της γαστροπάρεσης.
- Στυτική δυσλειτουργία ή /και παλίνδρομη εκσπερμάτωση.



- Απουσία των εκδηλώσεων του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ταχυκαρδία, εφίδρωση) κατά τη διάρκεια υπογλυκαιμικών επεισοδίων.
- Διαταραχές στην έκκριση του ιδρώτα.
- Γευστική εφίδρωση η οποία εκδηλώνεται με εφίδρωση στην κεφαλή και στον τράχηλο κατά την κατανάλωση τυριού ή τροφής πλούσιας σε καρυκείματα Θεωρείται σχεδόν παθογνωμονικό εύρημα για τη ΝΑΑΣ.
- Υπεριδρωσία στα αρχικά στάδια στα κάτω άκρα.
- Νευρογενής ουροδόχος κύστη η οποία εκδηλώνεται με έλλειψη αντίληψης της ούρησης, κατακράτηση ούρων, ακράτεια και υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις.
- Διαταραχές της προσαρμογής της κόρης στις απότομες μεταβολές του φωτός.

Η διάγνωση της νευροπάθειας του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος γίνεται με βάση το ιστορικό και τις κλινικές εκδηλώσεις. Συμπερασματικά όλοι οι ασθενείς με ΣΔ πρέπει να ελέγχονται για την ύπαρξη ΝΑΑΣ κατά τη διάγνωση του ΣΔ και κατόπιν ετησίως Σε όσους εξ αυτών διαπιστωθούν ευρήματα συμβατά με ΝΑΑΣ διενεργούνται δοκιμασίες ελέγχου. Επίσης συμπτώματα και σημεία της ΑΝΑΣ πρέπει να αναζητούνται σε διαβητικούς ασθενείς που ήδη έχουν εμφανίσει επιπλοκές μικραγγειοπάθειας. Όσον αφορά τα συμπτώματα ή σημεία νευροπάθειας από το καρδιαγγειακό σύστημα, πρέπει διερευνώνται με σκοπό να αποκλειστούν άλλα καρδιολογικά νοσήματα ή επιδράσεις και αλληλεπιδράσεις φαρμάκων. Αξίζει να αναφερθεί ότι η επίτευξη της βέλτιστης γλυκαιμικής ρύθμισης αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο για τη ΝΑΑΣ τόσο όσον αφορά την εμφάνιση όσο και την εξέλιξη της νόσου Οι θεραπευτικές αγωγές που χρησιμοποιούνται δεν είναι ειδικές για την ΝΑΑΣ, αφού δεν υπάρχει κατάλληλη θεραπευτική αγωγή αλλά στοχεύουν στην βελτίωση της συμπτωματολογίας και κατά συνέπεια στην βελτίωση της ποιότητας ζωής των διαβητικών ασθενών [88].

### 5.2.3 Διαβητική Νεφροπάθεια

Η διαβητική νεφροπάθεια (ΔΝΦ) αποτελεί την κύρια αιτία χρόνιας νεφρικής νόσου (ΧΝΝ) η οποία οδηγεί σε τελικού σταδίου χρόνια νεφρική ανεπάρκεια παγκοσμίως. Η μεγάλη αύξηση της επίπτωσης του ΣΔ έχει ως αποτέλεσμα και την αντίστοιχη αύξηση των διαβητικών με τελικού σταδίου χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας. Όλοι οι διαβητικοί ασθενείς που πάσχουν από ΔΝΦ ανεξάρτητα από το στάδιο της νεφροπάθειας, παρουσιάζουν αυξημένη επίπτωση καρδιαγγειακών συμβάντων [89]. Το πρόβλημα δεν είναι μόνο ιατρικό αλλά και κοινωνικοοικονομικό διότι το κόστος θεραπείας της ΔΝΦ κυρίως του τελικού σταδίου έχει σοβαρή οικονομική επιβάρυνση ενώ δημιουργεί και τεράστια κοινωνικά προβλήματα. Ένα σημαντικό ποσοστό των διαβητικών ασθενών που ανήκουν και στους δύο τύπους διαβήτη (ΣΔ 1, ΣΔ 2) περίπου το 20-30%, θα αναπτύξει διαβητική νεφροπάθεια, κατά τη διάρκεια του διαβήτη. Δύο βασικοί αιτιολογικοί παράγοντες οι οποίοι συνδέονται τόσο με την εμφάνιση, όσο και με την εξέλιξη της ΔΝΦ, αποτελούν η υπεργλυκαιμία και η αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Η κλινική έναρξη της ΔΝΦ σηματοδοτείται από την αύξηση της απέκκρισης της λευκωματίνης (αλβουμίνης) στα ούρα, μικρής στην αρχή (ο όρος μικρολευκωματινουρία έχει εγκατασταθεί από τη φράση ήπια αύξηση της αποβαλλόμενης λευκωματίνης) με το ενδεχόμενο να εξελιχθεί περαιτέρω σε σημαντική αύξηση της αποβαλλόμενης λευκωματίνης που μπορεί να καταλήξει σε τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας. Ο ρυθμός απέκκρισης της λευκωματίνης εκτιμάται καλύτερα με τον υπολογισμό του λόγου λευκωματίνης/κρεατινίνης σε τυχαίο δείγμα ούρων καθώς και με τον προσδιορισμό του ρυθμού απέκκρισης λευκωματίνης στη συλλογή ούρων 24ώρου. Για να χαρακτηριστεί η λευκωματουρία ότι οφείλεται στο ΣΔ, πρέπει να αποκλειστούν άλλα αίτια νεφροπάθειας. Στον ΣΔ τύπου 2 ο έλεγχος για την ύπαρξη

ΔΝΦ πρέπει να πραγματοποιείται κάθε έτος από την αρχή της διάγνωσης του διαβήτη και συχνότερα όταν διαπιστωθεί η παρουσία της για τον έλεγχο της εξέλιξης της νόσου. Στον ΣΔ τύπου 1 όμως ο έλεγχος για τη ύπαρξη ΔΝΦ, πραγματοποιείται 5 χρόνια μετά από την διάγνωση της νόσου. Κάθε χρόνο επίσης και στους 2 τύπους διαβήτη θα πρέπει να γίνεται μέτρηση της κρεατινίνης του ορού και να υπολογίζεται ο ρυθμός της σπειραματικής διήθησης (e-GFR) Η σταδιοποίηση της χρόνιας νεφρικής νόσου, στους διαβητικούς ασθενείς με βάση το e-GFR αναγράφεται στον παρακάτω πίνακα [90].

<b>Στάδιο</b>	<b>Περιγραφή</b>	<b>GFR ml/min/1.73 m<sup>2</sup>*</b>
G 1	Νεφρική βλάβη** με φυσιολογικό GFR	> 90
G 2	Νεφρική βλάβη με μικρή μείωση του GFR	60 - 89
G 3α	Ήπια προς μέτρια μείωση του GFR	45 - 59
G 3β	Μέτρια προς σημαντική μείωση του GFR	30 - 44
G 4	Σημαντική μείωση του GFR	15 - 29
G 5	Νεφρική ανεπάρκεια	< 15

\*Ο υπολογισμός του eGFR γίνεται με τους τύπους του MDRD ή CKD-EPI.

Η Χρόνια Νεφρική Νόσο καθορίζεται ως διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας ή της νεφρικής αρχιτεκτονικής, διαταραχές οι οποίες επιμένουν για τουλάχιστον 3 μήνες. Η ταξινόμηση καθώς και η πρόγνωση της εξέλιξης της ΧΝΝ εξαρτάται από το ρυθμό της σπειραματικής διήθησης GFR και τη λευκωματουρία.

### **Θεραπεία της ΧΝΝ**

Εάν συνυπάρχει υπέρταση , πρέπει οπωσδήποτε να ρυθμιστεί θέτοντας επιθυμητό στόχο ΑΠ <140/85 mmHg. Η αρτηριακή υπέρταση επί συνύπαρξη λευκωματουρίας πρέπει να διατηρείται σε ακόμα πιο χαμηλά επίπεδα θέτοντας στόχο <130/80mmHg, αλλά δεν πρέπει να μειωθεί σε καμία περίπτωση η συστολική ΑΠ σε επίπεδο <110 mmHg. Για τη ρύθμιση της ΑΥ χορηγούνται τα αντιυπερτασικά φάρμακα που δρουν στον άξονα ρενίνης αγγειοτενσίνης αλδοστερόνης, δηλαδή οι αναστολείς

του μετατρεπτικού ενζύμου (α-MEA) ή οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (Aα1) διότι έχει τεκμηριωθεί ότι καθυστερούν την εξέλιξη της νεφρικής βλάβης. Σε ταυτόχρονη χορήγηση α-MEA ή Aα1 με διουρητικά είναι σκόπιμο να ελέγχουμε το Κ ορού και την κρεατινίνη του πλάσματος. Σε προχωρημένα στάδια ΔΝΦ στάδιο 4 δεν συνίσταται χορήγηση των συγκεκριμένων αντιυπερτασικών κατηγοριών. Στην περίπτωση που δεν υπάρχει υπέρταση αλλά εμφανίζεται ήπια λευκωματουρία η χορήγηση αντιυπερτασικών φαρμάκων όπως α-MEA, Aα1, αμφισβητείται σε ύπαρξη όμως σημαντικής λευκωματουρίας η χορήγησή τους επιβάλλεται. Ένας ακόμα σημαντικός παράγοντας που παίζει καθοριστικό ρόλο στην βελτίωση της ΔΝΦ, αποτελεί όσο το δυνατόν καλύτερη γλυκαιμική ρύθμιση με στόχο τιμή HbAc <7, αλλά σε ορισμένα άτομα ίσως να τολμήσουμε και τιμές μικρότερες από HbA1c<6.5. Πρόσφατες μελέτες που αφορούν διαβητικούς ασθενείς τύπου 2 υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου, έδειξαν νεφροπροστασία από τη χρήση συγκεκριμένων αντιδιαβητικών φαρμάκων (εμπαγλιφλοζίνη, λιραγλουτίδη) ενώ αναμένονται αποτελέσματα και άλλων μελετών. Επίσης σε διαβητικούς ασθενείς με προχωρημένο στάδιο διαβητικής νεφροπάθειας (GFR<60) συνίσταται η μείωση της κατανάλωσης λευκώματος σε 0.8 g/kg ΣΒ [90].

Παραπομπή σε νεφρολόγο συνίσταται στο στάδιο 4 της ΧΝΝ, όταν υπάρχει αμφιβολία για το αίτιο της νεφροπάθειας, όταν η έκπτωση του GFR είναι ραγδαία, σε περίπτωση που συνυπάρχει αναιμία, υπερπαραθυροειδισμός, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, καθώς και μεταβολικά νοσήματα των οστών.

### **5.3. Διαβητικό πόδι**

Το διαβητικό πόδι αποτελεί μια από τις σοβαρότερες και σημαντικότερες επιπλοκές του ΣΔ. Με τον όρο διαβητικό πόδι εννοούμε την καταστροφή των ιστών

που συμβαίνει στα πόδια διαβητικών ασθενών κυρίως από το ύψος του αστραγάλου και κάτω με τελική έκβαση το διαβητικό έλκος, την γάγγραινα και εν συνεχεία τον ακρωτηριασμό. Η οντότητα του διαβητικού ποδιού είναι πολυπαραγοντική και οφείλεται σε ένα συνδυασμό διαβητικής νευροπάθειας, ισχαιμίας και λοιμώξεων. Οι διαβητικοί ασθενείς που πάσχουν από διαβητική νευροπάθεια λόγω της έλλειψης αισθητικότητας που παρουσιάζουν είναι ευάλωτοι σε τραυματισμούς οι οποίοι μπορεί να καταλήξουν σε εξέλκωση. Οι μυϊκές ατροφίες και οι παραμορφώσεις των κάτω άκρων που οφείλονται στην νευροπάθεια προκαλούν αλλαγές στην κατανομή του βάρους στα πέλματα, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη τύλων και ελκών [91]. Η έλλειψη επίσης της καλής αιμάτωσης η οποία οφείλεται στην ύπαρξη της Περιφερικής Αρτηριακής Νόσου που συχνά συνυπάρχει, συμβάλλει στην δημιουργία εξελκώσεων είτε δυσχεραίνει την επούλωση των ήδη υπάρχουσων ελκών. Και οι δύο αυτοί παράμετροι η ΠΑΝ δηλαδή και η Διαβητική Νευροπάθεια διευκολύνουν την επιμόλυνση του έλκους η οποία συμβάλλει στην περαιτέρω καταστροφή των ιστών. Ο συνδυασμός νευροπάθειας, κακής αιμάτωσης και λοίμωξης μπορεί να οδηγήσει σε εκτεταμένη νέκρωση, σήψη και γάγγραινα με κατάληξη τον ακρωτηριασμό. Ο κίνδυνος για την εμφάνιση έλκους και ακρωτηριασμού είναι αυξημένος σε διαβητικούς με [92]:

- προηγηθέντα ακρωτηριασμό
- επουλωθέν έλκος
- συμμετρική αισθητικοκινητική πολυνευροπάθεια με απώλεια αισθητικότητας και αδυναμία αντίληψης των βλαπτικών ερεθισμάτων.
- μειωμένη όραση λόγω της οποίας οι ασθενείς, είναι επιρρεπής σε τραυματισμούς, αφενός γιατί δεν βλέπουν και τραυματίζονται πιο εύκολα αφετέρου γιατί δεν διαπιστώνουν εγκαίρως τη βλάβη στα άκρα τους.
- τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια

- κακή γλυκαιμική ρύθμιση
- κάπνισμα
- παραμορφώσεις του άκρου ποδός, όπως σφυροδακτυλία, γαμψοδακτυλία, κοιλοποδία, δυσκαμψία του μεγάλου δακτύλου, υπερκερατώσεις, τύλοι, προπέτεια των κεφαλών των μετατάρσιων, εξόστωση του πρώτου μεταταρσίου, παραμορφώσεις από προηγηθείσα επέμβαση.

Όλοι οι διαβητικοί ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται μια φορά το χρόνο με σκοπό την ανεύρεση, εκείνων που εμφανίζουν αυξημένο ποσοστό εμφάνισης διαβητικού ποδιού, δηλαδή τους ασθενείς που εμφανίζουν νευροπάθεια, περιφερική αρτηριακή νόσο και μυοσκελετικές παραμορφώσεις των κάτω άκρων. Στους ασθενείς λοιπόν που διαπιστώνεται ότι υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης διαβητικού ποδιού, συνίσταται να γίνεται ενημέρωση και κατάλληλη εκπαίδευση έτσι ώστε να αυτοελέγχονται με συχνή επισκόπηση και ανίχνευση βλαβών των κάτω άκρων, να περιποιούνται σωστά τα νύχια και το δέρμα των ποδιών τους καθώς επίσης και να επιλέγουν κατάλληλα υποδήματα [93]. Οι διαβητικοί ασθενείς που ήδη εμφανίζουν κατά την κλινική εξέταση έλκος ή άλλες διαταραχές πρέπει να παραπέμπονται σε εξειδικευμένο ιατρείο διαβητικού ποδιού. Στα ιατρεία του διαβητικού ποδιού, ανάλογα βέβαια με τη βλάβη που εμφανίζει ο ασθενής μπορεί να χρειαστεί συνεργασία πολλών ειδικοτήτων όπως διαβητολόγος, χειρουργός, ορθοπαιδικός, λοιμωξιολόγος και ποδολόγος. Συνίσταται καταρχήν καλός γλυκαιμικός έλεγχος, καθαρισμός και αφαίρεση υπερκερατώσεων, τύλων και νεκρωμένων ιστών, αποφόρτιση στο σημείο του έλκους εάν υπάρχει και αντιμετώπιση της τυχόν υπάρχουσας λοίμωξης. Λοίμωξη σε διαβητικό πόδι θεωρείται οποιαδήποτε λοίμωξη κάτωθεν του σφυρού σε διαβητικούς ασθενείς. Την πιο συχνή λοίμωξη του διαβητικού ποδιού αποτελεί το επιμολυσμένο διαβητικό έλκος. Άλλες λοιμώξεις αποτελούν η παρωνυχία, η

κυτταρίτιδα, η μυοσίτιδα, τα αποστήματα, η νεκρωτική απονευρωσίτιδα, η σηπτική αρθρίτιδα καθώς και η οστεομυελίτιδα. Η διάγνωση της λοίμωξης επιτυγχάνεται από την παρουσία τοπικών σημείων φλεγμονής (πόνος, ερύθημα, οίδημα), την ύπαρξη ή όχι πυώδους εκκρίματος σε συνάρτηση ή όχι με την ύπαρξη συστηματικών συμπτωμάτων λοίμωξης (πυρετός, λευκωκυττάρωση, ταχυκαρδία, ταχύπνοια, αυξημένους δείκτες φλεγμονής κ.τ.λ). Η χορήγηση αντιβιοτικής αγωγής ενδείκνυται μόνο σε έλκη που έχουν επιμολυνθεί. Έτσι λοιπόν σε έλκη πρόσφατης εμφάνισης χωρίς να έχει προηγηθεί αγωγή με αντιβιοτικά συνίσταται εμπειρική θεραπεία με αντιβιοτικά που καλύπτουν gram (+) μικρόβια, ενώ σε βαρύτερα περιστατικά ή στα έλκη εκείνα που δεν ανταποκρίνονται στην θεραπεία, συνίσταται η λήψη υλικού για καλλιέργεια και απομόνωση του υπεύθυνου μικροβίου. Το υλικό πρέπει να λαμβάνεται από τη βάση του ήδη χειρουργικά καθαρισμένου έλκους, με τη μέθοδο της βιοψίας ή με την αναρρόφηση πύου, και όχι μέσω στυλεού. Τα πιο συχνά παθογόνα μικρόβια που απομονώνονται από τις καλλιέργειες είναι ο *staphylococcus aureus*, ο *staphylococcus epidermidis* και στελέχη *streptococcus*. Σε βαριές περιπτώσεις με συμπτώματα σήψης συνίσταται εισαγωγή στο Νοσοκομείο. Οι ασθενείς επίσης που εμφανίζουν επιμολυσμένο έλκος και πάσχουν ταυτόχρονα από περιφερική αρτηριακή νόσο (ΠΑΝ) πρέπει να παραπέμπονται σε αγγειοχειρουργό για να εκτιμήσει αν πρέπει να γίνει επαναγγείωση του άκρου. Επί υποψίας επίσης οστεομυελίτιδας, ο ασθενής χρήζει νοσηλείας καθώς και διενέργεια ειδικών εξετάσεων για την τεκμηρίωση και τη θεραπεία της νόσου.

Μια ξεχωριστή οντότητα που εμφανίζεται στα κάτω άκρα των διαβητικών ασθενών αποτελεί η αρθροπάθεια Charcot, η οποία αποτελεί μια σοβαρή επιπλοκή της διαβητικής νευροπάθειας και χαρακτηρίζεται από ανώδυνη αλλά ενίοτε και επώδυνη καταστροφή οστών και αρθρώσεων σε περιοχές που παρουσιάζουν

απώλεια της αισθητικότητας. Συνήθως εμφανίζεται ετερόπλευρα αλλά δεν είναι σπάνια και η αμφοτερόπλευρη εντόπισή της. Παράγοντες οι οποίοι ενοχοποιούνται για την εμφάνιση της αρθροπάθειας Charcot είναι οι τραυματισμοί της νόσου και η ύπαρξη ή όχι μικροκαταγμάτων οι οποίοι δεν γίνονται αντιληπτοί από τους ασθενείς. Στην οξεία φάση της νόσου, το άκρο εμφανίζεται ερυθρό, θερμό, οίδηματώδες και ελαφρά επώδυνο ενώ στην χρόνια φάση η φθορά των οστών οδηγεί σε αποδιοργάνωση των αρθρώσεων των αρθρώσεων και την καταστροφή της αρχιτεκτονικής του ποδιού. Εξαιρετική σημασία για την πρόγνωση της νόσου αποτελεί η πρώιμη διάγνωση, διότι όπως αποδείχθηκε η άμεση κινητοποίηση για την αντιμετώπιση του φλεγμαίνοντα άκρου που επιτυγχάνεται με μηχανική αποφόρτιση των προσβληθέντων περιοχών, ανακόπτει την εξέλιξη της νόσου [94].

#### **5.4. Λοιμώξεις**

Όπως έχει αναφερθεί ο ΣΔ είναι ένα πολυπαραγοντικό νόσημα με πολλαπλές επιπλοκές και αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα. Σημαντικό ρόλο στην αυξημένη θνητότητα και νοσηρότητα των διαβητικών ασθενών παίζει η επιρρέπεια που έχουν αυτοί οι ασθενείς στην ανάπτυξη λοιμώξεων, η βαρύτερη κλινική πορεία που εμφανίζουν οι κοινές λοιμώξεις στους ασθενείς αυτούς καθώς και οι συχνότερες επιπλοκές που παρουσιάζουν οι λοιμώξεις στον διαβητικό πληθυσμό. Παράγοντες οι οποίοι θεωρείται ότι προδιαθέτουν στην εμφάνιση λοίμωξης στον διαβητικό ασθενή είναι:

- η ελαττωμένη ανοσιακή απόκριση που σχετίζεται με την υπεργλυκαιμία
- η αγγειακή ανεπάρκεια
- η αισθητικού τύπου περιφερική νευροπάθεια
- η νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος



- ο αποικισμός του δέρματος και των βλεννογόνων των διαβητικών ασθενών με παθογόνα όπως *staphylococcus aureus* και η *candida spp.*

Οι συχνότερες λοιμώξεις που εμφανίζουν οι διαβητικοί ασθενείς είναι οι λοιμώξεις δέρματος και μαλακών μορίων καθώς και οι αντίστοιχες νεκρωτικές λοιμώξεις των περιοχών αυτών, το διαβητικό πόδι, οι μυκητιασικές λοιμώξεις του δέρματος, η ρινική εγκεφαλική μωκορμύκωση, η κακοήθης εξωτερική ωτίτιδα, η εμφυσηματική χολοκυστίτιδα, οι υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του ουροποιητικού, οι εμφυσηματικές λοιμώξεις του ουροποιητικού, οι υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις καθώς επίσης και η ασυμπτωματική μικροβιουρία και μυκητουρία [97].

A) Οι πιο συχνές λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων που παρουσιάζουν οι διαβητικοί ασθενείς είναι η σταφυλοκοκκική δοθιήνωση, η κυτταρίτιδα, ο ερυσίπελας και τέλος η εμφάνιση του διαβητικού ποδιού. Σημαντικός παράγοντας για την σωστή αντιμετώπιση των λοιμώξεων αυτών και την αποφυγή επιπλοκών είναι η έγκαιρη διάγνωση και η γρήγορη αντιμετώπισή τους. Οι νεκρωτικές λοιμώξεις δέρματος-μαλακών μορίων που εμφανίζουν οι διαβητικοί ασθενείς είναι η νεκρωτική απονευρωσίτιδα τύπου 1 και πιο σπάνια οι νεκρωτικές κυτταρίτιδες, λοιμώξεις οι οποίες εμφανίζονται κυρίως στα κάτω άκρα και το κοιλιακό τοίχωμα. Εξαιρετικά επείγουσα και βαριά κλινική κατάσταση αποτελεί η γάγγραινα Fournier (νεκρωτική απονευρωσίτιδα τύπου 1 με εντόπιση στο περίνεο), η οποία μπορεί να προκληθεί από τα εντερικά παθογόνα που διαπερνούν τον εντερικό και τον ουρηθρικό βλεννογόνο και είναι συνήθως θανατηφόρες. Η νεκρωτική απονευρωσίτιδα τύπου 1, εμφανίζεται σχεδόν αποκλειστικά σε διαβητικά άτομα, εμφανίζει πολύ υψηλή θνητότητα (40%) και στο 90% των περιπτώσεων είναι πολυμικροβιακή. Τα κυριότερα μικρόβια που

συμμετέχουν είναι οι στρεπτόκοκκοι, τα εντεροβακτηριακά π.χ E.Coli, καθώς και μερικά αναερόβια π.χ C.Perfringens) [98].

#### B) Μυκητιασικές λοιμώξεις δέρματος

Οι συχνότερες μυκητιάσικες λοιμώξεις στον ΣΔ, είναι οι καντιπιάσεις με συνηθέστερη εντόπιση τις μηροβουβωνικές πτυχές, τους βλεννογόνους στόματος και γεννητικών οργάνων και οι ονυχομηκυτιάσεις. Μια ειδική κλινική οντότητα που συμβαίνει σε μεγάλο ποσοστό διαβητικών ασθενών είναι η ρινική/εγκεφαλική μουκορμήκωση που οφείλεται στο ζυγομήκυτα. Η συγκεκριμένη οντότητα παρουσιάζει αυξημένη θνητότητα περίπου ποσοστό της τάξεως 60%, και για το λόγο αυτό θα πρέπει τόσο η διάγνωση όσο και η αντιμετώπισή της να πραγματοποιηθεί εγκαίρως. Τα αρχικά συμπτώματα της νόσου περιλαμβάνουν προσωπαλγία, οπισθοβολβικό άλγος, ρινική καταρροή, εικόνα η οποία εξελίσσεται ταχύτατα με τελική κατάληξη την εμφάνιση νεκρώσεων της υπερώας, τη διάτρηση των οπτικών δομών, την εμφάνιση περικογχικού οιδήματος με τελική κατάληξη την τύφλωση. Η κακοήθης εξωτερική ωτίτιδα είναι μια ασυνήθη λοίμωξη του έξω ακουστικού πόρου, η οποία επεκτείνεται στα οστά του κρανίου και μπορεί να προκαλέσει μηνιγγίτιδα. Στην συντριπτική της πλειοψηφία, η νόσος προσβάλλει ηλικιωμένους διαβητικούς ασθενείς ενώ το υπεύθυνο μικρόβιο το οποίο ανιχνεύεται συνήθως είναι η *Pseudomonas Aeruginosa* [98].

#### Γ) Εμφυσηματική χολοκυστίτιδα

Πρόκειται για μια μεικτή αεριογόνο λοίμωξη της χοληδόχου κύστης (gram αρνητικά και αναερόβια βακτήρια) η οποία παρουσιάζει βαρύτερη κλινική εικόνα σε σχέση με την απλή χολοκυστίτιδα, είναι αρκετά συχνή στο διαβητικό πληθυσμό και στις μισές

περιπτώσεις συνυπάρχει με χολολιθίαση. Η παρουσία αέρα στο τοίχωμα της χοληδόχου κύστεως αποτελεί το χαρακτηριστικό απεικονιστικό εύρημα [96].

#### Δ) Λοιμώξεις ουροποιητικού

Οι λοιμώξεις του ουροποιητικού εμφανίζονται συχνότερα στους διαβητικούς ασθενείς και συχνά συνοδεύονται από επιπλοκές. Η οξεία συμπτωματική κυστίτιδα θεραπεύεται με χορήγηση βραχύχρονης αντιβιοτικής αγωγής από το στόμα, ενώ επί ύπαρξης πυελονεφρίτιδας συνίσταται η ενδοφλέβια χορήγηση αντιβιοτικών σκευασμάτων. Το συχνότερο υπεύθυνο μικρόβιο αποτελεί η *E.coli*, ενώ η ύπαρξη *Proteus*, *Klebsiella pneumoniae* ή *S.aureus* προδιαθέτει στην εμφάνιση επιπλεγμένης ουρολοίμωξης. Πτωχή απόκριση στην ενδοφλέβια αντιβιοτική αγωγή συνηγορεί υπέρ επιπλεγμένης λοίμωξης όπως νεκρωτική θηλίτιδα ή περινεφρικό απόστημα.

#### Ε) Εμφυσηματικές λοιμώξεις του ουροποιητικού

Οι εμφυσηματικές λοιμώξεις του ουροποιητικού (κυστίτιδα, πυελονεφρίτιδα), απαντώνται κυρίως σε διαβητικούς ασθενείς, προκαλούνται κυρίως από μικροβιακά στελέχη *E.coli* και *Klebsiella pneumoniae*, ο μεταβολισμός των οποίων οδηγεί στην παραγωγή αερίων λόγω ζύμωσης της γλυκόζης στα ούρα. Η κυστίτιδα εμφανίζεται συνήθως σε γυναίκες μεγάλης ηλικίας, τα κλασικά συμπτώματα της ουρολοίμωξης απουσιάζουν στις μισές περιπτώσεις, ενώ η εμφάνιση επώδυνου κοιλιακού άλγους με συνοδό αιματουρία απαντώνται αρκετά συχνά. Η εμφυσηματική πυελονεφρίτιδα είναι μια αεριογόνος λοίμωξη του νεφρικού παρεγχύματος, των περινεφρικών ιστών και του πυελοκαλυκτικού συστήματος του ουροποιητικού και εμφανίζεται σε μεγάλο ποσοστό στους διαβητικούς ασθενείς. Η διάγνωση τίθεται με την ύπαρξη αέρα στο νεφρικό ιστό. Η θεραπεία περιλαμβάνει ενυδάτωση, ενδοφλέβια αντιβιοτική αγωγή και στις

περιπτώσεις εκείνες όπου ο αέρας επιμένει ή αυξάνεται συνίσταται ολική νεφρεκτομή [95].

#### ΣΤ) Υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις

Οι υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις είναι συχνές στους διαβητικούς ασθενείς, ενώ ο καλός γλυκαιμικός έλεγχος φαίνεται να έχει προστατευτική δράση. Υπεύθυνοι παράγοντες για την εκδήλωση των υποτροπών αυτών, αποτελούν η αυξημένη προσκόλληση παθογόνων στο ουροθήλιο σε συνδυασμό με διάφορους γενετικούς και ανατομικούς παράγοντες [95].

#### Ζ) Ασυμπτωματική μικροβιουρία

Ασυμπτωματική βακτηριουρία ορίζεται η ανεύρεση του ίδιου μικροβιακού στελέχους σε συγκέντρωση  $>10^5$  cfu/ml σε δύο διαδοχικές καλλιέργειες εντός εβδομάδος(σε γυναίκες), ή ανεύρεση ενός μικροβιακού στελέχους στην ίδια συγκέντρωση σε μία καλλιέργεια ούρων σε άνδρες. Η ανίχνευση επίσης ενός μικροβιακού στελέχους σε συγκέντρωση  $>10^2$  cfu/ml, σε δείγμα ούρων που πάρθηκε από καθετηριασμό της ουροδόχου κύστεως τεκμηριώνει την ύπαρξη ασυμπτωματικής βακτηριουρίας σε διαβητικούς ασθενείς με ουροκαθετήρα. Η συγκεκριμένη οντότητα η οποία συναντάται πιο συχνά σε διαβητικούς ασθενείς, με μια μικρή υπεροχή στο γυναικείο φύλο, συχνά προηγείται της ουρολοίμωξης, ενώ παρατηρείται ότι η συχνότητά της αυξάνεται όταν υπάρχει προχωρημένη βλάβη στα όργανα στόχους και σε φτωχή γλυκαιμική ρύθμιση. Από μελέτες ευρέθη ότι η χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής για την καταπολέμηση της ασυμπτωματικής βακτηριουρίας δεν προστάτευσε τους ασθενείς από την μετέπειτα ανάπτυξη ουρολοίμωξης αφού υπάρχει υψηλός

κίνδυνος επανεμφάνισης της βακτηριουρίας μετά το πέρας της αντιβιοτικής αγωγής [95].

#### Η) Μυκητουρία

Η μυκητουρία, η οποία οφείλεται συνήθως σε *candida spp*, απαντάται συχνά σε διαβητικούς ασθενείς. Η κλινική εικόνα ποικίλλει από τον ασυμπτωματικό αποικισμό έως την εμφάνιση πυελονεφρίτιδας και την ύπαρξη νεφρικού ή περινεφρικού αποστήματος. Η εμφάνιση γενικευμένων συμπτωμάτων ή πυουρίας συνηγορεί υπέρ της παρουσίας λοίμωξης, η οποία όταν προσβάλλει το ανώτερο ουροποιητικό σύστημα απαιτεί άμεση θεραπευτική αγωγή. Αμφιλεγόμενη παραμένει η χορήγηση θεραπείας της μυκητουρίας του κατώτερου ουροποιητικού η οποία συχνά αυτοϊάται.

Συμπερασματικά θα λέγαμε ότι η εμφάνιση λοιμώξεων στους διαβητικούς ασθενείς απορρυθμίζουν τη νόσο και επιδρούν μειονεκτικά στην ποιότητα ζωής τους. Την καλύτερη θεραπεία αποτελεί η πρόληψη, γι' αυτό συνίσταται οι διαβητικοί ασθενείς να υπόκεινται στον προληπτικό αντιγριπικό εμβολιασμό καθώς και στον εμβολιασμό έναντι του πνευμονιόκοκκου. Επίσης σημαντικό ρόλο τόσο στην εμφάνιση όσο και στην έκβαση των λοιμώξεων, αποτελεί η καλή γλυκαιμική ρύθμιση.

#### **5.5. Ψυχικές και συναισθηματικές διαταραχές ΣΔ**

Ο ΣΔ αποτελεί μια χρόνια πάθηση η οποία εκτός από τις σωματικές βραχυχρόνιες και μακροχρόνιες επιπλοκές που επιφέρει, είναι ταυτόχρονα υπεύθυνη και για την εμφάνιση αρκετών ψυχολογικών προβλημάτων τα οποία εμφανίζονται στους διαβητικούς ασθενείς. Είναι γεγονός ότι τις περισσότερες ψυχολογικές αντιδράσεις και συναισθηματικές διαταραχές οι διαβητικοί ασθενείς τις εμφανίζουν συνήθως κατά τη χρονική περίοδο της πρωτοεκδήλωσης της νόσου, στην προσπάθειά

τους να προσαρμοστούν στην νέα τους πραγματικότητα. Στην περίοδο λοιπόν της έναρξης της νόσου, μπορεί οι νέοι διαβητικοί να εκδηλώσουν έντονα αρνητικά συναισθήματα όπως θυμό, απελπισία, άρνηση να αποδεχτούν τη νόσο, φόβος και άγχος για το μέλλον, τις επιπλοκές του νοσήματος και αίσθημα μειωμένης αυτοπεποίθησης εφόσον δεν αισθάνονται ικανοί ότι θα καταφέρουν να ανταποκριθούν στη νέα τους πραγματικότητα. Άλλα συναισθήματα που παρατηρούμε σε διαβητικούς ασθενείς, κυρίως βέβαια σε εφήβους και παιδιά είναι το αίσθημα της ντροπής, της θλίψης, της άρνησης να αποδεχτούν το νόσημά τους και άρνηση επίσης να συνεργαστούν με τους επαγγελματίες υγείας, συμπεριφορές οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε κοινωνική απομόνωση και ενίοτε και σε κατάθλιψη [99]. Τα αρνητικά αυτά συναισθήματα και συμπεριφορές ενισχύονται και από το γεγονός ότι ο ΣΔ είναι ένα χρόνια νόσημα, η ρύθμιση και η εκπαίδευσή του απαιτεί δια βίου προσπάθεια και οι ασθενείς ειδικά εκείνοι που ρυθμίζονται με ινσουλίνη πρέπει να είναι σε συνεχή επαγρύπνηση, να κάνουν πολλές μετρήσεις της γλυκόζης ημερησίως, να κάνουν πολλές ενέσεις την ημέρα, να ζουν συνέχεια με το φόβο της εμφάνισης υπογλυκαιμίας, το οποίο τους δημιουργεί ανασφάλεια να μείνουν μόνοι, να ταξιδέψουν μακριά και γενικά να απομακρυνθούν από την οικία τους. Όλα αυτά οδηγούν σε μια κοινωνική απομόνωση, σε μια συνεχόμενη στρεσογόνο κατάσταση η οποία έχει δυσμενείς επιπτώσεις στην γλυκαιμική ρύθμιση. Ειδικά όταν πρόκειται για παιδιά και εφήβους, οι ασθενείς αυτοί είναι πολλοί αντιδραστικοί, αρνητικοί να συνεργαστούν με τους επαγγελματίες υγείας και την οικογένειά τους και τις περισσότερες φορές είναι αρρυθμιστοι όσον αφορά το ΣΔ. Οι έφηβοι λοιπόν βλέπουν ότι δεν μπορούν να κάνουν ούτε αυτά που έκαναν πριν ούτε αυτά που κάνουν οι συνομήλικοί τους, δεν μπορούν να φάνε ότι επιθυμούν, ούτε να κάνουν διάφορες αθλητικές δραστηριότητες γιατί πρέπει να είναι σε μια διαρκή επαγρύπνηση, να υπολογίζουν το σάκχαρο του αίματος,

να κάνουν τις αντίστοιχες μονάδες ινσουλίνης, να υπολογίζουν τα αντίστοιχα ισοδύναμα τροφίμων, δεν μπορούν δηλαδή να έχουν μια ξένοιαστη ζωή, αλλά αντιθέτως να ασχολούνται συνεχώς με την πάθησή τους [100]. Εάν σε όλα αυτά προστεθεί και η άσχημη εφηβεία που βιώνουν συνήθως αυτοί οι ασθενείς σε συνδυασμό πάντα με το καταπιεστικό οικογενειακό περιβάλλον και την υπερπροστατευτικότητα που παρουσιάζουν οι γονείς από την πλευρά τους, είναι φανερό ότι τα άτομα αυτά βρίσκονται σε άσχημη ψυχολογική κατάσταση η οποία δεν τους βοηθάει κυρίως στην επίτευξη των στόχων τους που στην προκειμένη περίπτωση πρωτεύοντα ρόλο αποτελεί η γλυκαιμική ρύθμιση.

Κατά τη διάρκεια της εφηβείας λοιπόν ο έφηβος κάνει την δική του προσωπική επανάσταση, αμφισβητεί κάθε μορφή εξουσίας είτε αυτή είναι γονική είτε ιατρική, παρουσιάζει ακραίες συμπεριφορές όπως αυξημένη σεξουαλικότητα, επιρρέπεια στις καταχρήσεις όπως αλκοόλ και κάπνισμα ενώ όσον αφορά την πάθησή του υπάρχει κίνδυνος να παραλείψει ενέσεις ινσουλίνης και μετρήσεις γλυκόζης, να καταναλώνει υπερβολική ποσότητα φαγητού, ή αντίθετα να παραλείπει γεύματα και τέλος να μην δέχεται να επισκεφθεί ή να συνεργαστεί με τους γονείς του και με τους επαγγελματίες υγείας για την ρύθμιση του ΣΔ. Πολλοί έφηβοι εξάλλου εμφανίζουν διατροφικές διαταραχές με πιο συχνή την ψυχογενή βουλιμία. Επίσης μεγάλες δυσκολίες τα παιδιά και οι έφηβοι αντιμετωπίζουν στο σχολείο διότι το εκπαιδευτικό προσωπικό δεν είναι ενημερωμένο για την πάθηση και τα παιδιά αυτά βιώνουν μία διαρκή αγχώδη διαταραχή διότι πρέπει να ανταπεξέλθουν και στις σχολικές τους υποχρεώσεις οι οποίες είναι αυξημένες αλλά και στις απαιτήσεις της νόσου. Έχει διαπιστωθεί ότι η μη καλή γλυκαιμική ρύθμιση επιδρά αρνητικά στην ικανότητα συγκέντρωσης, στις μαθησιακές λειτουργίες καθώς και στην μνήμη [101].

Όσον αφορά τους ηλικιωμένους διαβητικούς ασθενείς έχει παρατηρηθεί ότι ενώ στην αρχή ενδιαφέρονται και ακολουθούν πιστά τις οδηγίες των Θεραπόντων ιατρών τους, με την πάροδο του χρόνου και την εμφάνιση μακροχρόνιων αγγειακών επιπλοκών του διαβήτη εμφανίζουν μια εγκατάλειψη της προσπάθειά τους γεγονός που έχει ως αντίκτυπο στην απορρύθμιση του ΣΔ. Ένα ακόμα επιβαρυντικό σημείο που προστίθεται στην ανωτέρω συμπεριφορά είναι η εμφάνιση της κατάθλιψης της τρίτης ηλικίας, η οποία στους διαβητικούς ασθενείς επιδεινώνει την κατάστασή τους. Επίσης οι περισσότεροι διαβητικοί ασθενείς ανεξαρτήτου ηλικίας απογοητεύονται εύκολα όταν ενώ προσπαθούν πραγματικά δεν επιτυγχάνουν την επιθυμητή γλυκαιμική ρύθμιση και έτσι πολλές φορές εγκαταλείπουν την προσπάθεια.

Στις αρνητικές λοιπόν ψυχολογικές συμπεριφορές και συναισθήματα που παρουσιάζουν οι διαβητικοί ασθενείς, καθοριστικό ρόλο στην έκβαση και αποκατάστασή τους αποτελεί το οικογενειακό περιβάλλον, το οποίο πρέπει καταρχήν να εκπαιδευτεί κατάλληλα για τη νόσο, να βοηθά, να συμβουλεύει και να υποστηρίζει ψυχολογικά τους διαβητικούς ασθενείς αλλά και να υιοθετεί ταυτόχρονα ένα υγιεινό τρόπο ζωής, που να περιλαμβάνει κατάλληλη διατροφή για τον διαβήτη σε συνδυασμό με την ενσωμάτωση ενός αερόβιου προγράμματος άσκησης [102]. Εκτός όμως από το οικογενειακό περιβάλλον, οι διαβητικοί ασθενείς έχουν απόλυτη ανάγκη την ψυχολογική στήριξη από διάφορους κοινωνικούς φορείς.

Τέλος αξίζει να αναφερθεί ότι σε όλους τους διαβητικούς ασθενείς αλλά κυρίως σε εκείνους που εμφανίζουν έντονα ψυχολογικά προβλήματα θα ήταν σκόπιμο να εφαρμοστούν κάποιες ψυχολογικές θεραπείες με στόχο της αύξησης της αυτοπεποίθησης και την συναισθηματική στήριξη των ασθενών αυτών, τεχνικές που θα έχουν ως τελικό στόχο τόσο την καλή ψυχολογική υγεία των ασθενών όσο και την άριστη γλυκαιμική ρύθμιση.



## 6. Πρόληψη επιπλοκών ΣΔ

### 6.1. Υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση

Η δίαιτα και γενικά οι σωστές διατροφικές συνήθειες αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο στην πρόληψη και στην αντιμετώπιση του ΣΔ, διότι όχι μόνο βελτιώνουν την ποιότητα ζωής των ασθενών, αλλά σε συνδυασμό και με την κατάλληλη αντιδιαβητική αγωγή συμβάλλουν ενεργά στην γλυκαιμική ρύθμιση της νόσου. Οι στόχοι γενικά της δίαιτας στο ΣΔ είναι να εξασφαλίζει την απαραίτητη ενεργειακή πρόσληψη, ανάλογα με το αν απαιτείται μείωση, αύξηση ή διατήρηση του σωματικού βάρους των ασθενών και να εξασφαλίζει επίσης την ποιοτική σύνθεση του διαιτολογίου, η οποία πρέπει βέβαια να προσαρμοστεί και με την ύπαρξη άλλων παθολογικών καταστάσεων, οι οποίες πολλές φορές συνυπάρχουν στους διαβητικούς ασθενείς. Όλοι οι διαβητικοί ασθενείς τόσο αυτοί που ανήκουν στον ΣΔ τύπου 1 όσο και εκείνοι του τύπου 2, πρέπει να ακολουθούν κατάλληλη διατροφή η οποία συστήνεται κατά προτίμηση από εξειδικευμένο διαιτολόγο, για να μπορεί να προσαρμόζεται κατάλληλα στις διατροφικές προτιμήσεις και στις καθημερινές ασχολίες των ασθενών και έχει ως τελικό στόχο να ενισχύσει την φαρμακευτική αγωγή στην επίτευξη της άριστης γλυκαιμικής ρύθμισης [103]. Ειδικά στα άτομα με ΣΔ τύπου 1 που κάνουν εντατικοποιημένο σχήμα ινσουλίνης ή και σε εκείνα που ανήκουν στον ΣΔ τύπου 2 αλλά θεραπεύονται με ινσουλίνη θα πρέπει τα γεύματα να κατανέμονται όλο το 24ωρο, να γίνεται υπολογισμός των προσλαμβανόμενων υδατανθράκων και να αποφεύγεται στα πλαίσια του εφικτού η υπογλυκαιμία [104]. Σε υπέρβαρα αλλά και παχύσαρκα διαβητικά άτομα με Δείκτη Μάζας Σώματος (BMI>25 και >30 αντίστοιχα), η πρόσληψη ενέργειας θα πρέπει να μειωθεί κατά 500-1000Kcal/ημερησίως για να μειωθεί ο ΔΜΣ (BMI) ή αν αυτό δεν είναι εφικτό να γίνει προσπάθεια μείωσης του σωματικού βάρους κατά 5-10% σε σχέση με το αρχικό. Σημαντική παράμετρος αποτελεί

η μη ανάκτηση σωματικού βάρους στις περιπτώσεις εκείνες που έχει ήδη επιτευχθεί η απώλειά του. Οι στόχοι αυτοί βέβαια θα επιτευχθούν ευκολότερα και με την ταυτόχρονη ενσωμάτωση ενός συστηματικού προγράμματος αερόβιας κατά προτίμησης σωματικής άσκησης. Για τους διαβητικούς ασθενείς όμως που διαθέτουν φυσιολογικό σωματικό βάρος δεν χρειάζονται διατροφικές συστάσεις που να αφορούν την μείωση της ενεργειακής πρόσληψης, αλλά μόνο διατροφικές οδηγίες που αφορούν την ποιότητα της διατροφής και την κατανομή της καθ’ όλη τη διάρκεια του 24ωρου. Ωστόσο το ποσοστό της ημερήσιας κατανάλωσης υδατανθράκων, λιπών και πρωτεϊνών στους διαβητικούς ασθενείς δεν είναι πλήρως καθορισμένο διότι δεν υπάρχουν επαρκή επιστημονικά δεδομένα που να το τεκμηριώνουν [105].

Όσον αφορά την πρόσληψη των υδατανθράκων κυρίως σε ινσουλινοθεραπευόμενους ασθενείς, για να πετύχουμε καλή γλυκαιμική ρύθμιση και να αποφύγουμε τις υπογλυκαιμίες, πρέπει να υπολογίζουμε τα ισοδύναμα των υδατανθράκων, να τα προσαρμόζουμε στην ποσότητα και το είδος της χορηγούμενης ινσουλίνης και να υπολογίζουμε επίσης και τον γλυκαιμικό δείκτη των τροφίμων. Ως γλυκαιμικός δείκτης (ΓΔ), ορίζεται η τιμή της γλυκόζης του αίματος που αυξάνεται μετά την κατανάλωση ενός συγκεκριμένου τροφίμου που περιέχει 50 γρ υδατάνθρακα σε σχέση με την αύξηση που προκαλεί η κατανάλωση λευκού ψωμιού που περιέχει την ίδια ποσότητα υδατανθράκων. Έτσι λοιπόν όσο χαμηλότερο ΓΔ έχει ένα τρόφιμο, τόσο λιγότερο αυξάνει την γλυκόζη του αίματος. Τρόφιμα με χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη και πλούσια σε φυτικές ίνες συναντάμε στα φρούτα, στα λαχανικά, στα όσπρια καθώς και στα δημητριακά ολικής αλέσεως. Η ημερήσια πρόσληψη υδατανθράκων δεν θα πρέπει να είναι μικρότερη των 130 γραμμαρίων ποσοστό που αντιστοιχεί περίπου σε 45-55% [104].

Ένα ακόμα συστατικό που εμπεριέχεται στην διατροφή των διαβητικών ασθενών αποτελεί η λήψη των πρωτεϊνών. Σίγουρα η πρόσληψή τους θα πρέπει να περιοριστεί στις περιπτώσεις εκείνες που υπάρχει αρχόμενη ή εγκατεστημένη νεφροπάθεια είτε πρόκειται για ΣΔ τύπου 1 είτε για ΣΔ τύπου 2, ενώ σε διαβητικούς ασθενείς που δεν έχουν ακόμα εμφανίσει νεφραγγειακές επιπλοκές η ημερήσια κατανάλωση πρωτεϊνών κυμαίνεται περίπου στο 30-35%.

Όσον αφορά τέλος την κατανάλωση λίπους δεν υπάρχουν και σε αυτήν την κατηγορία επαρκή επιστημονικά δεδομένα για την κατανάλωση ιδανικής ποσότητας λιπαρών οξέων στους διαβητικούς ασθενείς παρά μόνο για την κατανάλωση της ποιότητας των λιπαρών οξέων. Έτσι λοιπόν στους ασθενείς αυτούς κρίνεται απαραίτητη η αποφυγή πρόσληψης των κεκορεσμένων λιπαρών οξέων και των trans ενώ συστήνεται η κατανάλωση μονοακόρεστων λιπαρών οξέων (ελαιόλαδο και ξηροί καρποί) και γενικά η υιοθέτηση της μεσογειακής διατροφής. Επίσης οι διαβητικοί ασθενείς θα πρέπει να καταναλώνουν 2 έως 3 μερίδες λιπαρά ψάρια (σαρδέλες, γαύρο, κολιό, σολομό κτλ) κατά την διάρκεια της εβδομάδας, τακτική η οποία βελτιώνει τον γλυκαιμικό έλεγχο και τους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Άλλη μια ωφέλιμη διατροφική συνήθεια για τους διαβητικούς ασθενείς αποτελεί η κατανάλωση φυσικών τροφών πλούσιων σε διαιτητικά αντιοξειδωτικά (τοκοφερόλες, καροτινοειδή, βιταμίνη C, φλαβονοειδή, πολυφαινόλες), ιχνοστοιχείων και βιταμινών όπως π.χ τα φρούτα και τα λαχανικά. Δεν υπάρχουν όμως τεκμηριωμένες συστάσεις από την συμπληρωματική κατανάλωση βιταμινών, ανόργανων στοιχείων, βοτάνων και λειτουργικών τροφίμων σε διαβητικούς ασθενείς ειδικά όταν οι ίδιοι δεν παρουσιάζουν διαγνωσμένες ελλείψεις [106].

Αξίζει επίσης να αναφερθεί ότι στους διαβητικούς ασθενείς, οι συστάσεις για την ημερήσια κατανάλωση αλκοόλ, είναι μεν ίδια με τον γενικό πληθυσμό (15γραμ για

τις γυναίκες και 30γρ για τους άνδρες), αλλά διαφέρει στους ινσουλινοθεραπευόμενους διότι η κατανάλωση αλκοόλ ειδικά εάν δε συνοδευτεί από υδατανθρακούχο γεύμα, μπορεί να προκαλέσει σοβαρή και παρατεταμένη υπογλυκαιμία.

Όσον αφορά τέλος τη κατανάλωση γλυκαντικών ουσιών ασφαλείς μη θερμιδικές γλυκαντικές ουσίες θεωρούνται η Ασπαρτάμη, η Σακχαρίνη, το Ακεσουλφαμικό κάλιο, το Κυκλαμικό κάλιο, η Νεοτάμη, η Σουκραλόζη και οι Γλυκοζίτες της στεβιόλης (στέβια). Άλλες γλυκαντικές αλλά ολιγοθερμιδικές ουσίες οι οποίες θεωρούνται επίσης ασφαλείς είναι η Μαννιτόλη, η Ερυθριτόλη, η Λακτιτόλη, η Μαλιπιτόλη και τέλος η Ξυλιτόλη.

Κλείνοντας είναι χρήσιμο να τονίσουμε ότι η υιοθέτηση μιας σωστής και ισορροπημένης διαίτας που να ακολουθεί τα πρότυπα της μεσογειακής διατροφής, από την πλευρά των διαβητικών ασθενών, επιφέρει θετικά οφέλη τόσο στην γλυκαιμική ρύθμιση όσο και στον έλεγχο του σωματικού βάρους [105].

## **6.2. Άσκηση και ΣΔ**

Η άσκηση γενικά συμβάλλει αποτελεσματικά στην ρύθμιση του ΣΔ, στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου καθώς και στον έλεγχο του σωματικού βάρους, βελτιώνοντας λοιπόν κατά αυτόν τον τρόπο την ποιότητα ζωής των διαβητικών ασθενών. Ο τύπος της άσκησης ο οποίος συστήνεται κατά κόρον στους διαβητικούς ασθενείς ανήκει κυρίως στην αερόβια μορφή. Συστήνεται λοιπόν μέτριας ή έντονης έντασης αερόβια άσκηση διάρκειας τουλάχιστον 30 λεπτών ημερησίως (συνεχώς ή διακεκομμένα σε δεκάλεπτες ή δεκαπεντάλεπτες περιόδους) με συχνότητα όχι μικρότερη από 3 φορές την εβδομάδα. Τα πιο συχνά είδη αερόβιας άθλησης που συστήνονται για τους διαβητικούς ασθενείς είναι το περπάτημα, το γρήγορο βάδισμα, η κολύμβηση και ο χορός. Είναι βέβαια απαραίτητο η αερόβια άσκηση να συνοδεύεται

κι από αντίστοιχη αναερόβιου τύπου εφόσον έχει διαπιστωθεί ότι επιφέρει επιπλέον οφέλη στον διαβητικό πληθυσμό [107]. Άρα λοιπόν οι διαβητικοί ασθενείς θα πρέπει να ενθαρρύνονται (εφόσον δεν υπάρχουν αντενδείξεις) να εκτελούν ασκήσεις εκγύμνασης διαφόρων μυϊκών ομάδων με συχνότητα 2-3 φορές εβδομαδιαίως. Επιλέγονται λοιπόν 8-10 μυϊκές ομάδες και εκτελούνται 8-10 συσπάσεις ανά ομάδα με ενδιάμεσο διάλειμμα ενός λεπτού από ομάδα σε ομάδα και με συχνότητα επανάληψης 2-3 φορές ημερησίως. Σημαντικό ρόλο και στα δύο είδη των ασκήσεων παίζει η συχνότητα με την οποία θα πρέπει να γίνεται η εκτέλεση των ασκήσεων η οποία με τη σειρά της δεν θα πρέπει να είναι μικρότερη από 3 φορές την εβδομάδα, με μεσοδιάστημα όχι μεγαλύτερο των 2 ημερών χωρίς άσκηση.

Πρέπει να τονίσουμε ότι η άσκηση σε διαβητικούς ασθενείς τύπου 1 μπορεί να προκαλέσει επικίνδυνες καταστάσεις. Έτσι λοιπόν οι τύπου 1 διαβητικοί ασθενείς θα πρέπει να αποφεύγουν τις αθλητικές δραστηριότητες όταν η γλυκόζη πλάσματος είναι υψηλή μεγαλύτερη δηλαδή από 250mg/dl ειδικά όταν συνυπάρχει κετονουρία ή όταν είναι χαμηλή μικρότερη δηλαδή από 100mg/dl. Στην πρώτη περίπτωση γίνεται διόρθωση της γλυκόζης με χορήγηση ινσουλίνης ενώ στην δεύτερη πραγματοποιείται χορήγησης υδατανθράκων. Επίσης στην ίδια αυτή κατηγορία ασθενών εάν η άσκηση είναι προγραμματισμένη συστήνεται μείωση της δόσης της χορηγούμενης ινσουλίνης ενώ σε παρατεταμένη μορφή άσκησης προτείνεται λήψη υδατανθράκων κατά τη διάρκεια της για να αποφευχθεί η τυχόν εμφάνιση υπογλυκαιμίας. Ένα ακόμα σημείο που πρέπει να λάβουμε υπόψιν στους διαβητικούς ασθενείς τύπου 1, είναι η αποφυγή της εκτέλεσης της άσκησης την ώρα που αναμένεται η αιχμή της δράσης της χρησιμοποιούμενης ινσουλίνης με στόχο πάλι την αποφυγή εμφάνισης υπογλυκαιμίας. Κατά την διάρκεια βέβαια της άσκησης ανεξάρτητα από το είδος της ινσουλίνης που χρησιμοποιεί ο ασθενής μπορεί να εμφανιστεί υπογλυκαιμικό επεισόδιο και για αυτόν

τον λόγο ο ασθενής θα πρέπει πάντα να έχει μαζί του, διαθέσιμη γλυκόζη ή σακχαρόζη και να συνοδεύεται επίσης από κάποιο άτομο που γνωρίζει την αντιμετώπιση της υπογλυκαιμίας. Ένα ακόμα σημείο που χρήζει προσοχής στους διαβητικούς ασθενείς τύπου 1, είναι η αποφυγή έγχυσης της ινσουλίνης στις περιοχές των μυών που πρόκειται να ασκηθούν (π.χ όχι ένεση στο μηρό πριν από το έντονο περπάτημα ή τρέξιμο ή χορό κ.τ.λ) [108].

Γενικά τα όλοι οι διαβητικοί ασθενείς είτε τύπου 1 είτε τύπου 2, θα πρέπει να ενθαρρύνονται να συμμετέχουν σε προγράμματα άσκησης διάρκειας 1 ώρας περίπου, που περιλαμβάνουν διάφορης έντασης αερόβια δραστηριότητα σε συνδυασμό με ασκήσεις μυϊκής ενδυνάμωσης. Η άσκηση βέβαια πρέπει να αρχίζει σταδιακά τόσο ως προς την ένταση όσο και ως προς τη διάρκεια. Μεγάλη προσοχή πρέπει να δίνεται σε ηλικιωμένους διαβητικούς ασθενείς ή σε ασθενείς που έχουν ήδη εκδηλώσει μακροχρόνιες επιπλοκές λόγω του διαβήτη όπως ΠΑΝ, Διαβητική Αμφιβληστροειδοπάθεια, Διαβητική Νευροπάθεια καθώς και επιπλοκές από το καρδιαγγειακό σύστημα. Ασθενείς λοιπόν με διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια δεν πρέπει να αθλούνται χρησιμοποιώντας βάρη διότι υπάρχει κίνδυνος αποκόλλησης του αμφιβληστροειδούς. Επίσης διαβητικοί ασθενείς με περιφερική νευροπάθεια πρέπει κατά τη διάρκεια της άσκησης να λαμβάνουν προφυλάξεις για τα κάτω άκρα διότι παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ελκών, ή και αρθροπάθειας Charcot [109]. Σε παρουσία επίσης νευροπάθειας του αυτόνομου νευρικού συστήματος ελλοχεύει ο κίνδυνος ανάπτυξης αρρυθμιών και ορθοστατικής υπότασης. Τέλος όσον αφορά τις καρδιαγγειακές επιπλοκές οι διαβητικοί ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο, αθηροθρομβωτική νόσο των εγκεφαλικών αρτηριών, ύπαρξη ΠΑΝ, νεφρική ανεπάρκεια ή νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος πρέπει πριν την ένταξή τους σε προγράμματα συστηματικής άθλησης να υποβάλλονται σε δοκιμασία

κόπωσης. Σε καρδιακό έλεγχο επίσης πρέπει να υποβληθούν διαβητικοί ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 και διάρκεια της νόσου μεγαλύτερη από 15 έτη καθώς διαβητικοί ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και διάρκεια νόσου μεγαλύτερη από 10 έτη, που διαθέτουν παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο ή πάσχουν ήδη από παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια ή και νεφροπάθεια με μικρολευκωματινουρία. Εάν δε η δοκιμασία κόπωσης αποβεί θετική θα πρέπει να προσαρμοστεί κατάλληλα το πρόγραμμα άσκησης.

### **6.3. Ενημέρωση ασθενών για επιπλοκές ΣΔ**

Όλοι οι διαβητικοί ασθενείς ανεξάρτητα από το είδος του διαβήτη στο οποίο ανήκουν, για να πετύχουν την άριστη γλυκαιμική ρύθμιση και να αποφύγουν τις μακροχρόνιες επιπλοκές της νόσου, θα πρέπει να παρακολουθούνται συχνά στα διαβητολογικά ιατρεία και να υποβάλλονται σε τακτικούς εργαστηριακούς ελέγχους ανάλογα με τις συστάσεις των θεράποντων ιατρών τους . Η συχνότητα των επισκέψεων καθορίζεται από τον τύπο του ΣΔ, το είδος της θεραπείας, το βαθμό ρύθμισης του σακχάρου και την παρουσία ή όχι χρόνιων επιπλοκών. Οι ασθενείς ειδικά οι ινσουλινοθεραπευόμενοι που πρωταρχίζουν θεραπεία με ινσουλίνη εκτός από την εκπαίδευση που πρέπει να ακολουθήσουν, θα πρέπει να βρίσκονται σε συχνή επικοινωνία με τον θεράποντα ιατρό τους, μέχρι την επίτευξη των γλυκαιμικών στόχων και την αποφυγή σοβαρών γλυκαιμικών επεισοδίων. Εν συνεχεία η παρακολούθηση μετά τη γλυκαιμική ρύθμιση, πρέπει να πραγματοποιείται σε τακτά χρονικά διαστήματα συνήθως κάθε 3 έως 6 μήνες.

Εκτός από την κλινική εξέταση λοιπόν που πραγματοποιείται στα αντίστοιχα διαβητολογικά ιατρεία, θα πρέπει οι ασθενείς να υποβάλλονται και σε εξειδικευμένες διαγνωστικές εξετάσεις για να διαπιστωθεί εάν εμφανίζουν κάποια μικροαγγειακή ή

μακροαγγειακή επιπλοκή που οφείλεται στον ΣΔ. Από την αρχική εμφάνιση του σακχαρώδη διαβήτη και κατά τη διάρκεια της πρώτης επίσκεψης του ασθενούς στο διαβητολογικό ιατρείο θα πρέπει να γίνεται ενημέρωση για τις επιπλοκές που ενδέχεται να εμφανίσουν εξαιτίας του νοσήματος, αλλά και τις τακτικές αποφυγής των εν λόγω επιπλοκών. Καθοριστικό στοιχείο τόσο για την γλυκαιμική ρύθμιση όσο και για την αποφυγή εκδήλωσης των μικροαγγειακών και μακροαγγειακών επιπλοκών αποτελεί η τιμή της HbA1c η οποία πρέπει να κυμαίνεται περίπου στο 6.5 και είναι απαραίτητο να υπολογίζεται σε τακτά χρονικά διαστήματα συνήθως κάθε 3 μήνες. Εκτός όμως από την παράμετρο αυτή, οι διαβητικοί ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε ετήσιο εργαστηριακό έλεγχο ο οποίος περιλαμβάνει τις παρακάτω εξετάσεις [110] :

- Γενική αίματος, ΤΚΕ
- Λιπίδια (ολική χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, HDL, LDL)
- Ουρία, κρεατινίνη, κάλιο, νάτριο
- Υπολογισμός σπειραματικής διήθησης (eGFR)
- Τρανσαμινάσες αλκαλική φωσφατάση, γGT, CPK
- Έλεγχος θυροειδικής λειτουργίας (TSH) ειδικά σε ΣΔ τύπου 1 ή σε ΣΔ τύπου 2 >50 ετών.
- Γενική ούρων για τυχόν ύπαρξη λευκωματουρίας
- Έλεγχος για τυχόν απέκκριση αλβουμίνης στα ούρα με υπολογισμό του λόγου αλβουμίνη/κρεατινίνη σε τυχαίο δείγμα πρώτων πρωινών ούρων
- ΗΚΓ ηρεμίας

Κατά την διάγνωση του ΣΔ τύπου 1 πραγματοποιείται έλεγχος για την συνύπαρξη άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων κυρίως την εμφάνιση θυροειδοπάθειες και κοιλιοκάκης.



Ο υπολογισμός της ουρίας, της κρεατινίνης, της σπειραματικής διήθησης και της εξέτασης ούρων αποτελούν δείκτες της νεφρικής λειτουργίας και είναι πολύ σημαντικές για την διαπίστωση της ύπαρξης της διαβητικής νεφροπάθειας και για αυτό το λόγο δεν πρέπει να παραλείπονται. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερωθούν για τις σοβαρές επιπλοκές της διαβητικής νεφροπάθειας, οι οποίες δεν γίνονται εύκολα αντιληπτές παρά μόνο από την συχνή εργαστηριακή παρακολούθηση. Άρα δεν θα πρέπει να παραλείπεται η εκτέλεση των ανωτέρων εξετάσεων τουλάχιστον μία φορά ετησίως ενώ σε ήδη εγκατεστημένη διαβητική νεφροπάθεια ο έλεγχος πραγματοποιείται συχνότερα [112].

Η διενέργεια ηλεκτροκαρδιογραφήματος αποτελεί έναν δείκτη καρδιακής λειτουργίας αλλά δεν είναι αρκετός για την διερεύνηση της ύπαρξης στεφανιαίας νόσου. Σε ύποπτους λοιπόν, διαβητικούς ασθενείς, σε εκείνους δηλαδή που ανευρίσκονται ευρήματα τόσο από τη λήψη του ιστορικού όσο και από την κλινική εξέταση συμβατά με την ύπαρξη καρδιαγγειακού νοσήματος κρίνεται επείγουσα διενέργεια πλήρους καρδιολογικού ελέγχου [113]. Επίσης ύποπτοι διαβητικοί ασθενείς για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου θεωρούνται εκείνοι που παράλληλα με την ύπαρξη σακχαρώδους διαβήτη διαθέτουν και άλλους προδιαθεσικούς παράγοντες όπως το κάπνισμα, η δυσλιπιδαιμία και η υπέρταση [115]. Εξάλλου η μέτρηση των λιπιδίων αποτελεί έναν πολύ σημαντικό δείκτη αθηρωμάτωσης και για αυτό η τιμή της LDL πρέπει να διατηρείται σε χαμηλό επίπεδο. Οι ασθενείς λοιπόν πρέπει να ενημερώνονται για τα ύποπτα συμπτώματα της στεφανιαίας νόσου τα οποία ενδέχεται να απουσιάζουν ή και να είναι αμβληχρά στους διαβητικούς ασθενείς λόγω προσβολής του αυτόνομου νευρικού συστήματος [111].

Επίσης ο έλεγχος για την ύπαρξη διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας πρέπει να διενεργείται κάθε χρόνο με βυθοσκόπηση, αλλά σε περίπτωση παθολογικών

ευρημάτων η εξέταση είναι σκόπιμο επαναλαμβάνεται συχνότερα περίπου μια φορά κάθε εξάμηνο. Αξίζει να αναφερθεί ότι σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση της ΔΑ (διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια) αποτελεί η προληπτική εξέταση, μιας και η διαταραχή αυτή είναι ιδιαίτερα ύπουλη, στερείται συνήθως συμπτωματολογίας και για το λόγο αυτό οι ασθενείς πρέπει να είναι κατάλληλα ενημερωμένοι ώστε να μην αμελούν τη ετήσια βυθοσκόπησή τους.

Ένας ακόμα έλεγχος ο οποίος πρέπει να διενεργείται στην ετήσια κλινική εξέταση στο διαβητολογικό ιατρείο είναι αυτός που αναδεικνύει την ύπαρξη διαβητικής νευροπάθειας. Εξετάζονται λοιπόν τα κάτω άκρα επισκοπικά για τυχόν ύπαρξη ελκών, και παραμορφώσεων, ενώ γίνεται ταυτόχρονα έλεγχος και για την ύπαρξη των αχίλλειων αντανακλαστικών και έλεγχος επίσης της επιπολής και εν της τω βάθει αισθητικότητας. Η ενημέρωση των ασθενών για τα συμπτώματα της διαβητικής νευροπάθειας και η εκπαίδευση αυτών για καθημερινή επισκόπηση και περιποίηση των κάτω άκρων τους αποτελούν σημαντικούς παραμέτρους για την πρόληψη του διαβητικού ποδιού. Οι ασθενείς λοιπόν πρέπει να ερωτώνται εάν παρουσιάζουν αιμωδίες, καψίματα καθώς και άλγος στα κάτω άκρα το οποίο επιδεινώνεται κυρίως το βράδυ και να ενημερώνονται ταυτόχρονα ότι τα συμπτώματα αυτά αποτελούν τα πρώιμα σημεία της διαβητικής νευροπάθειας..

Ένας ακόμη έλεγχος που πρέπει να διενεργείται κατά τη διάρκεια της κλινικής εξέτασης είναι ο έλεγχος για την ύπαρξη περιφερικής αρτηριακής νόσου. Επισκοπικά γίνεται έλεγχος για πιθανή ύπαρξη τύλων, υπερκερατώσεων, ελκών, λοίμωξης, γάγγραινας, παραμορφώσεις ποδιών, μυκητιάσεις ονύχων, ύπαρξη ψηλαφητών περιφερικών σφύξεων, διαπίστωση οιδήματος, έλεγχος χρώματος και θερμοκρασίας και τέλος να διενεργείται υπολογισμός του σφυροβραχιόνιου δείκτη. Στην περίπτωση αυτή σημαντικό ρόλο στην διαταραχή διαδραματίζει και η έγκαιρη και κατάλληλη

ενημέρωση των ασθενών για την αναγνώριση σημείων ύποπτων για ΠΑΝ, η προτροπή των ασθενών για άμεση διακοπή του καπνίσματος και η ταυτόχρονη εκπαίδευσή τους για την επισκόπηση των κάτω άκρων τους.

#### **6.4. Ρύθμιση παραγόντων κινδύνου**

Όπως έχει ήδη αναφερθεί ο ΣΔ αποτελεί ένα πολυπαραγοντικό νόσημα το οποίο επιφέρει πολλές μικροαγγειακές και μακροαγγειακές επιπλοκές. Για τη δημιουργία βέβαια των εν λόγω επιπλοκών, δεν ευθύνεται αποκλειστικά μόνο ο ΣΔ αλλά και άλλοι προδιαθεσικοί παράγοντες κινδύνου οι οποίοι συχνά συνυπάρχουν στον διαβητικό ασθενή. Τέτοιοι παράγοντες αποτελούν η αρτηριακή υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, το κάπνισμα, η παχυσαρκία, η έλλειψη άσκησης καθώς και η υιοθέτηση διατροφής σύμφωνα με τα δυτικά πρότυπα. Αποτελεί άρα επιτακτική ανάγκη να πραγματοποιηθεί ρύθμιση των παραγόντων κινδύνου που θεωρούνται υπεύθυνοι για την εμφάνιση των αγγειακών επιπλοκών που συναντάμε στον διαβητικό πληθυσμό, σε συνδυασμό πάντα με την γλυκαιμική ρύθμιση, με τελικό στόχο της αποφυγή ή καθυστέρησης εμφάνισης των συγκεκριμένων επιπλοκών.

Όλοι οι διαβητικοί λοιπόν ασθενείς θα πρέπει να ακολουθούν καταρχήν μια υγιεινή διατροφή βασισμένη στα μεσογειακά πρότυπα, να αθλούνται συστηματικά τουλάχιστον 3-5 φορές ημερησίως, να μειώσουν το σωματικό τους βάρος, να διακόψουν το κάπνισμα και τέλος να ρυθμίσουν την δυσλιπιδαιμία και την υπέρταση με χορήγηση κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής [114].

#### **6.5. Εκπαίδευση και συμμόρφωση διαβητικών ασθενών**

Η εκπαίδευση για αυτοφροντίδα και συμμόρφωση των διαβητικών ασθενών στις απαιτήσεις της νόσου, αφορά κυρίως τον ίδιο τον ασθενή αλλά και το περιβάλλον του

και έχει ως στόχο στην απόκτηση γνώσεων και δεξιοτήτων, οι οποίες συμβάλλουν με τη σειρά τους, στην γλυκαιμική ρύθμιση, στην πρόληψη των επιπλοκών και γενικά στην βελτίωση της ποιότητας ζωής των διαβητικών. Η εκπαίδευση λοιπόν των διαβητικών ασθενών αποτελεί μια χρονοβόρα δια βίου διαδικασία η οποία είναι σκόπιμο να συνοδεύεται και από ψυχοκοινωνική υποστήριξη με τελικό στόχο την άριστη συμμόρφωση των ασθενών. Ο τελικός στόχος λοιπόν της εκπαίδευσης των διαβητικών ασθενών για συμμόρφωση και αυτοφροντίδα, αποσκοπεί να τους καταστήσει ικανούς στη λήψη αποφάσεων, που έχουν ως τελικό στόχο την χάραξη κατάλληλης θεραπευτικής στρατηγικής της νόσου, σε συνεργασία πάντα με τους επαγγελματίες υγείας.. Η εκπαίδευση βέβαια θα πρέπει να εξατομικεύεται για κάθε ασθενή σύμφωνα με τις επιθυμίες του, τις πεποιθήσεις του, την προσωπικότητά του και τέλος σύμφωνα με την αξιολόγηση των δυνατοτήτων του. Είναι σκόπιμο οι επαγγελματίες υγείας λοιπόν, να διαθέτουν αρκετό χρόνο στον διαβητικό ασθενή, να οπλίζονται με υπομονή και επιμονή, έτσι ώστε να καταφέρουν να εξηγήσουν στον ασθενή όλα τα ζητήματα που έχουν σχέση με τον ΣΔ κατά τον καλύτερο δυνατό τρόπο. Σκόπιμο θα ήταν εκ μέρους του εκπαιδευτή να τονιστεί η σημασία της γλυκαιμικής ρύθμισης στην δημιουργία των επιπλοκών και στην ποιότητα ζωής των διαβητικών ασθενών καθώς και η σημασία της ταυτόχρονης ρύθμισης άλλων παραμέτρων, όπως η αρτηριακή υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία και η διακοπή του καπνίσματος.

Μία άλλη σημαντική παράμετρος στην οποία οι διαβητικοί ασθενείς θα πρέπει να εκπαιδευτούν κατάλληλα, αποτελεί η αλλαγή των διατροφικών συνηθειών και η υιοθέτηση μιας πιο σωστής και ισορροπημένης δίαιτας κατάλληλης για διαβητικό πληθυσμό. Ειδικά για εκείνους τους διαβητικούς ασθενείς που πάσχουν από ΣΔ τύπου 1, η εκπαίδευση για την κατάλληλη διαιτητική παρέμβαση και προσαρμογή των

θερμίδων ανάλογα με τη δΟΣολογία και την ώρα χορήγησης της ινσουλίνης, ο υπολογισμός επίσης των ισοδύναμων υδατανθράκων με τελικό βέβαια στόχο την καλή γλυκαιμική ρύθμιση και την αποφυγή υπογλυκαιμιών, απαιτεί μία δύσκολη και απαιτητική διεργασία, τόσο από την πλευρά του εκπαιδευτή όσο και από την πλευρά του εκπαιδευόμενου. Ειδικά οι ασθενείς που πάσχουν από ΣΔ τύπου 1, ανήκουν σε μικρές ηλικιακές ομάδες αφού στην πλειοψηφία των περιπτώσεων πρόκειται για παιδιά και άρα αυτός είναι ένας από τους σημαντικότερους λόγους που καθιστούν δύσκολη την εκπαίδευση και την συμμόρφωση του πληθυσμού αυτού. Στις περιπτώσεις αυτές ειδικά κατά την πρωτοεκδήλωση της νόσου, οι ασθενείς εμφανίζουν μια άρνηση της νόσου η οποία συνοδεύεται από μια σειρά αρνητικών συναισθημάτων, όπως ο θυμός, η αγανάκτηση, η απελπισία, το άγχος και τέλος η ανασφάλεια για το άγνωστο. Η εκπαίδευση λοιπόν σε αυτή την κατηγορία ασθενών ενώ στοχεύει στην αρχή τουλάχιστον στην ψυχολογική υποστήριξη του ασθενούς και του οικογενειακού του περιβάλλοντος, σε δεύτερο χρόνο αντίθετα θέτει ως εκπαιδευτικούς στόχους την εκμάθηση της τεχνικής της ινσουλίνης, τα χαρακτηριστικά επίσης αυτής (ινσουλίνης), τον υπολογισμό των δόσεων της ινσουλίνης, τον υπολογισμό επίσης των υδατανθράκων στα γεύματα και τέλος την αναγνώριση και αντιμετώπιση της υπογλυκαιμίας [116].

Επίσης όλοι οι διαβητικοί ασθενείς ανεξάρτητα σε ποιόν τύπο διαβήτη ανήκουν πρέπει να ενημερώνονται για τα οφέλη της σωματικής δραστηριότητας στην γλυκαιμική ρύθμιση και να εκπαιδεύονται κατάλληλα. Η άσκηση βέβαια εγκυμονεί αρκετούς κινδύνους στους ινσουλινοθεραπευόμενους κυρίως διαβητικούς ασθενείς διότι μπορεί να προκαλέσει σοβαρή και παρατεταμένη υπογλυκαιμία.

Αξίζει επίσης να αναφερθεί ότι όλοι οι διαβητικοί ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για την εμφάνιση των μακροχρόνιων επιπλοκών που προκαλεί η νόσος

και να εκπαιδεύονται κατάλληλα ώστε να αναγνωρίζουν τα πρόδρομα συμπτώματα και σημεία. Ένα πολύ βασικό σημείο της εκπαίδευσης στον διαβητικό πληθυσμό αποτελεί η καθημερινή επισκόπηση και αυτοφροντίδα των ποδιών, παράμετρος η οποία συμβάλλει στην πρόληψη της δημιουργίας των διαβητικών ελκών και στην αποφυγή της γάγγραινας και των ακρωτηριασμών. Ένα άλλο εξίσου σημαντικό σημείο στο οποίο πρέπει να εστιάσει η εκπαίδευση των διαβητικών ασθενών αφορά την πρόληψη και την αντιμετώπιση της υπογλυκαιμίας [117].

Συμπερασματικά θα μπορούσαμε να πούμε ότι όλοι οι διαβητικοί ασθενείς θα πρέπει να συνεργάζονται με τους επαγγελματίες υγείας με σκοπό να αποκτήσουν την κατάλληλη εκπαίδευση η οποία έχει ως τελικό στόχο να τους καταστήσει ικανούς να μπορούν να ανταπεξέλθουν στις καθημερινές και μακροχρόνιες απαιτήσεις της νόσου.

## **B. Ειδικό Μέρος**

## 1. Ερευνητική υπόθεση – Σκοπός

Ο σκοπός αυτής της έρευνας ήταν να αναλυθούν τα κλινικά χαρακτηριστικά ενός δείγματος διαβητικών ασθενών που εξετάσθηκαν στο διαβητολογικό ιατρείο του Γενικού Νομαρχιακού Νοσοκομείου Χαλκίδας και να δημιουργηθούν πιθανές σχέσεις μεταξύ της νόσου και της ύπαρξη ή όχι μακροαγγειακών και μικροαγγειακών επιπλοκών που οφείλονται στον ΣΔ, χρησιμοποιώντας ταυτόχρονα όχι μόνο ποιοτικές μεταβλητές όπως το φύλο, το οικογενειακό ιστορικό και τον τρόπο ζωής (διατροφή, άθληση, κάπνισμα), αλλά και αντίστοιχες ποσοτικές όπως την ηλικία, τους δείκτες BMI και HbA1c, καθώς και την χρονική διάρκεια του ΣΔ.



## 2. Πληθυσμός και μέθοδοι μελέτης

Για τους σκοπούς της παρούσας μελέτης χρησιμοποιήθηκε δείγμα διαβητικών ασθενών που βρίσκονται υπό φαρμακευτική αγωγή και παρακολουθούνται συστηματικά στο τακτικό διαβητολογικό ιατρείο του Γενικού Νομαρχιακού Νοσοκομείου Χαλκίδας. Συγκεκριμένα δημιουργήθηκε μια περιγραφική και συγκριτική μελέτη, η οποία περιλάμβανε τυχαίο δείγμα διαβητικών ασθενών που ανήκαν σε όλους τους τύπους διαβήτη (τύπου I, τύπου II, άλλοι τύποι), έτσι ώστε τα συμπεράσματα της εν λόγω μελέτης να είναι αντιπροσωπευτικά για όλο γενικά τον διαβητικό πληθυσμό. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε μέσω της συμπλήρωσης ενός ερωτηματολογίου εκ μέρους των ασθενών, το οποίο ήταν ανώνυμο, ενώ όλα τα άτομα τα οποία έλαβαν μέρος στην εν λόγω μελέτη συμμετείχαν οικειοθελώς. Το ερωτηματολόγιο περιλάμβανε δύο μέρη το γενικό και το ειδικό μέρος.

Στο γενικό μέρος του ερωτηματολογίου, καταγράφηκε το ιατρικό ιστορικό του κάθε ασθενούς με βάση το φύλο, την ηλικία, την οικογενειακή κατάσταση, το επίπεδο εκπαίδευσης, το επάγγελμα, τη χρονική διάρκεια του διαβήτη, το οικογενειακό ιστορικό ΣΔ (μητέρα, πατέρα, αδελφία), τις διατροφικές συνήθειες, εάν δηλαδή οι ασθενείς ακολουθούσαν δίαιτα κατάλληλη για διαβητικούς βασισμένη στο διαιτολόγιο που τους διανέμεται κατά την επίσκεψή τους στο τακτικό διαβητολογικό ιατρείο, την σωματική άσκηση ρωτώντας δηλαδή τους ασθενείς εάν συμμετέχουν συστηματικά σε κάποιους είδους αερόβια άσκηση συνήθως περπάτημα, τρέξιμο, κολύμπι, ποδήλατο ή κάποιο άλλο είδος, την διάρκειας της συγκεκριμένης άσκησης και τη συχνότητά της μέσα στην διάρκεια της εβδομάδας (π.χ 1-2 φορές την εβδομάδα ή >3 φορές με διάρκεια <30 min ή >30min). Επίσης οι ασθενείς ρωτήθηκαν εάν ήταν καπνιστές ή όχι όπως και εάν είχαν διακόψει το κάπνισμα. Τέλος ελήφθησαν και ανθρωποκεντρικά δεδομένα (ύψος και βάρος) για τον υπολογισμό του δείκτη μάζας σώματος (BMI).

Στο ειδικό μέρος του ερωτηματολογίου αντίστοιχα, καταγράφηκαν ο τύπος του ΣΔ, το είδος της φαρμακευτικής αγωγής που ελάμβαναν οι ασθενείς (ινσουλίνη, αντιδιαβητικά δισκία, GLP1, συνδυασμός αυτών), η ύπαρξη δυσλιπιδαιμίας και υπέρτασης, καθώς και η ύπαρξη μακροαγγειακών και μικροαγγειακών επιπλοκών που οφείλονται στη νόσο, οι οποίες αποτελούν και το καταληκτικό σημείο της εν λόγω μελέτης.

Οι πληροφορίες που συλλέχθηκαν υποβλήθηκαν σε ποσοτική έρευνα για να ελεγχθούν διάφορες υποθέσεις και να εξεταστούν συγκεκριμένες σχέσεις. Η μελέτη χρησιμοποίησε ενιαίο cross-sectional σχεδιασμό, πράγμα που σημαίνει ότι συμμετείχε μόνο ένα δείγμα ερωτηθέντων από τον πληθυσμό της μελέτης, δηλαδή η έρευνα στηρίχθηκε σε παρατηρήσεις που έγιναν μόνο μια φορά.

Πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι έγινε σημαντική προσπάθεια που διήρκησε περίπου δέκα μήνες για να επιτευχθεί αύξηση του δείγματος, ώστε να έχουμε καλύτερη αντιπροσωπευτικότητα του πληθυσμού.

### 3. Στατιστική ανάλυση

Τα δεδομένα αναλύθηκαν με SPSS έκδοση 22.0 (SPSS Inc.). Υπολογίστηκαν περιγραφικά στατιστικά στοιχεία (μέση τιμή (mean), τυπική απόκλιση (SD) και 95% διάστημα εμπιστοσύνης (Confidence Interval-CI) για ποσοτικές μεταβλητές και ποσοστά και διαγράμματα πίτας (pie charts) για ποιοτικές μεταβλητές.

Επειδή οι μεταβλητές μας δεν ακολουθούσαν κανονική κατανομή, επιλέχθηκε μη παραμετρικός έλεγχος για την ανάλυση των δεδομένων.

Η δοκιμή Mann-Whitney U χρησιμοποιήθηκε για τον έλεγχο συσχέτισης συνεχούς μεταβλητών (Ηλικία έναρξης ΣΔ, BMI και Hba1c) με ανεξάρτητες δίτιμες κατηγορικές μεταβλητές, οι οποίες περιλάμβαναν το οικογενειακό ιστορικό του διαβήτη (ναι / όχι), το φύλο (άρρεν, θήλυ) και τις διατροφικές συνήθειες (χωρίς δίαιτα / διατροφή προσαρμοσμένη σε διαβητικό ασθενή). Ένα επίπεδο σημαντικότητας 5% ( $p < 0,05$ ) δημιουργήθηκε για να απορριφθεί η μηδενική υπόθεση.

Αντίστοιχα η δοκιμή Kruskal Wallis Test χρησιμοποιήθηκε για τον έλεγχο συσχέτισης συνεχούς μεταβλητών (BMI και Hba1c) με ανεξάρτητες άνω των δύο κατηγοριών μεταβλητές, οι οποίες περιλάμβαναν την αθλητική δραστηριότητα, το κάπνισμα, το επίπεδο εκπαίδευσης και την μέτρηση και καταγραφή του σακχάρου. Ένα επίπεδο σημαντικότητας 5% ( $p < 0,05$ ) δημιουργήθηκε για να απορριφθεί η μηδενική υπόθεση.

Αξιολογήσαμε το μέγεθος της συσχέτισης μεταξύ συνεχών ποσοτικών μεταβλητών (Hba1c με ηλικία έναρξης ΣΔ και Hba1c με δείκτη BMI) με το συντελεστή συσχέτισης του Spearman ( $\rho$ ).

Η σύγκριση και ο έλεγχος συσχέτισης μεταξύ δύο ποιοτικών κατηγορικών μεταβλητών δύο ή περισσότερων ομάδων η καθεμιά, πραγματοποιήθηκε με την δημιουργία δισδιάστατων περιγραφικών πινάκων συνάφειας. Λόγω του μεγάλου

αριθμού δείγματος, η στατιστική σημασία της παρατηρούμενης συσχέτισης μετρήθηκε με τις στατιστικές chi-square test ( $\chi^2$ ) του Pearson, αξιολογώντας από το αποτέλεσμα εάν η συσχέτιση παρουσιάζει ενδιαφέρον και είναι στατιστικά σημαντική ( $p < 0.05$ ). Με τον τρόπο αυτό εξετάστηκε η συσχέτιση των επιπλοκών του ΣΔ με το φύλο, την αθλητική δραστηριότητα, το κάπνισμα, τις διατροφικές συνήθειες και το οικογενειακό ιστορικό.

Για την σύγκριση και τον έλεγχο συσχέτισης μεταξύ μιας ποιοτικής μεταβλητής δύο μόνο κατηγοριών (Επιπλοκές) και ποσοτικών μεταβλητών (HbA1c, Ηλικία έναρξης ΣΔ, Ηλικία ασθενούς και BMI), εξετάζουμε την πιθανότητα εμφάνισης των δύο κατηγοριών (ναι/όχι) σε σχέση με τις ανεξάρτητες μεταβλητές, με διαδικασία λογαριθμικής παλινδρόμησης. Ως μέτρο συσχέτισης υιοθετήσαμε τον λόγο πιθανότητας (OR), ο οποίος υπολογίστηκε για 95% διάστημα εμπιστοσύνης. Η εκτίμηση των συντελεστών βασίστηκε στον έλεγχο forward stepwise wald, όπου προέκυψαν οι ανεξάρτητες μεταβλητές που είναι στατιστικά σημαντικές.

#### 4. Αποτελέσματα

Η ανάλυση των δεδομένων έγινε σε δύο μέρη που αρχίζουν με περιγραφική ανάλυση, ακολουθούμενη από περαιτέρω επεξεργασία.

Τα γενικά χαρακτηριστικά των δεδομένων που συλλέχθηκαν από 280 ασθενείς, όπως αναλύθηκαν από το στατιστικό πρόγραμμα SPSS, καταγράφονται συγκεντρωτικά στον πίνακα 1 :

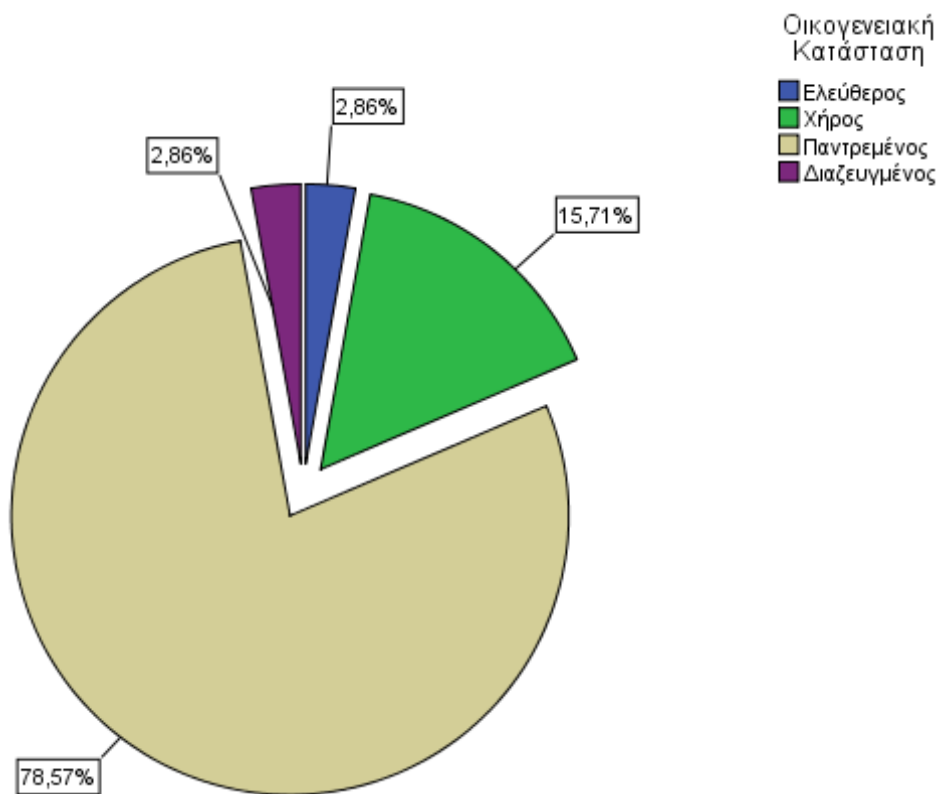
<b>Γενικά Χαρακτηριστικά του δείγματος</b>	<b>Ποσοστό ή μέση τιμή± τυπική απόκλιση (95% c.i.)</b>
Φύλλο	
Άρρεν	47.9% (n=134)
Θήλυ	52.1% (n=146)
Οικογενειακό Ιστορικό Διαβήτη	76.4% (n=214)
Διατροφή κατάλληλη για Διαβήτη	66.1% (n=185)
Συνήθειες καπνίσματος	
Καπνιστής	20.0% (n=56)
Πρώην καπνιστής	28.6% (n=80)
Δεν κάπνισε ποτέ	51.4% (n=144)
Είδος θεραπείας ΣΔ	
Αντιδιαβητικά δισκία	67.5% (n=189)
Ινσουλίνη	8.2% (n=23)
Αντιδιαβητικά δισκία και Ινσουλίνη	17.8% (n=50)
Αντιδιαβητικά δισκία και GLP1	2.9% (n=8)
Αντιδιαβητικά δισκία, GLP1 και Ινσουλίνη	2.9% (n=8)
GLP1 και Ινσουλίνη 1	0.7% (n=2)

Ασθενείς με συσκευή μέτρησης σακχάρου	
Μέτρηση και καταγραφή σακχάρου	57.5% (n=161)
Μέτρηση αλλά δεν καταγράφεται το σάκχαρο	29.3% (n=82)
Δεν γίνεται μέτρηση σακχάρου	13.2% (n=37)
Ηλικία	68.59±11.65 [25 – 92]
Ηλικία έναρξης διαβήτη	53.35±11.69 [13 – 86]
BMI	29.85±5.56 [21.20 – 51.93]
Τιμή Hba1c	7.07±1.02 [4.80 – 11.00]
Άλλα Νοσήματα	
Δυσλιπιδαιμία	87.5% (n=245)
Αρτηριακή Υπέρταση	84.3% (n=236)
Εβδομαδιαία άσκηση	
Καθόλου	35.4% (n=99)
1-3 φορές την εβδομάδα	64.6% (n=181)
Συχνότητα μέτρησης Hba1c	
Κάθε τρίμηνο	59.6% (n=167)
Κάθε τετράμηνο	37.1% (n=104)
Κάθε εξάμηνο	2.5% (n=7)
Κάθε χρόνο	0.8% (n=2)
Συχνότητα αιματολογικού checkup	
Κάθε εξάμηνο	1.1% (n=3)
Κάθε χρόνο	76.8% (n=215)
Πάνω από χρόνο	22.1% (n=62)

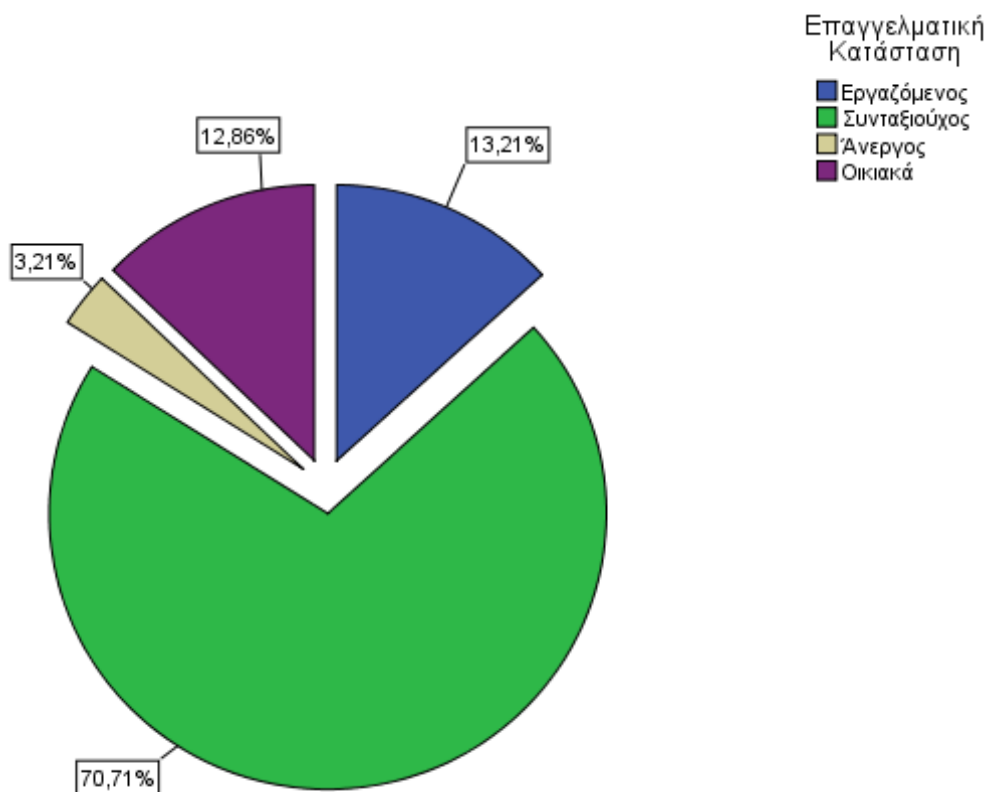
Πίνακας 1. Γενικά χαρακτηριστικά δεδομένων 280 ασθενών

Η μέση ηλικία των ασθενών της μελέτης ήταν  $68.59 \pm 11.65$ , ενώ η κατανομή του φύλου έδειξε υπεροχή υπέρ των γυναικών με ποσοστό που κυμαινόταν στο 52.1% έναντι 47.9% το ανάλογο των αντρών. Η πλειοψηφία των ασθενών έπασχε από ΣΔ τύπου 2 (93,21%). Η πλειονότητα λοιπόν των ασθενών (67.5%) ελάμβανε αντιδιαβητικά δισκία από το στόμα για τη ρύθμιση του ΣΔ, το 8.2% ελάμβανε μόνο ινσουλίνη, το 17.8% ελάμβανε αντιδιαβητικά δισκία και ινσουλίνη, ενώ το υπόλοιπο 6.5% ελάμβανε άλλου είδους θεραπείες. Το 66.1% των ασθενών ακολουθούσε ταυτόχρονα με την αντιδιαβητική αγωγή και κατάλληλη διατροφή για τον ΣΔ. Παρόλο που το 20.0% ( $n = 56$ ) ήταν ενεργοί καπνιστές, η έρευνα ή η συμβουλή για την διακοπή του καπνίσματος ήταν ελλιπής. Επίσης ένα μεγάλο ποσοστό περίπου το 87.5% των ασθενών έπασχε από δυσλιπιδαιμία πριν ή μετά την διάγνωση με ΣΔ, ενώ μεγάλο ήταν και το ποσοστό των ασθενών (84.3%) που έπασχε από αρτηριακή υπέρταση και ελάμβανε αντιυπερτασική αγωγή. Αξίζει να σημειωθεί ότι στην πλειοψηφία των διαβητικών ασθενών (76.4%) ανιχνεύτηκε η ύπαρξη θετικού οικογενειακού ιστορικού ΣΔ. Η μέση τιμή του BMI για τους ασθενείς ήταν  $29.85 \pm 5.56$ . Η μέση τιμή Hba1c ήταν  $7.07 \pm 1.02$  [4.80 – 11.00]. Η μέση ηλικία έναρξης ΣΔ ήταν  $53.35 \pm 11.69$  [13 – 86]. Το 86.8% των ασθενών μέτραγαν συστηματικά τη γλυκόζη του αίματος αλλά μόνο το 57.50% εξ' αυτών την κατέγραφε. Η μέτρηση του Hba1c γινόταν συστηματικά μεταξύ 3μήνου και 4μήνου για το σύνολο σχεδόν των ασθενών (96.7%). Μόνο το 64.6% των διαβητικών ασθενών εφάρμοζαν στο πρόγραμμα τους εβδομαδιαία άσκηση (κυρίως περπάτημα). Η πλειονότητα των ασθενών (77.9%) υποβάλλεται σε πλήρη αιματολογικό checkup τουλάχιστον μια φορά το χρόνο.

Η οικογενειακή, η επαγγελματική κατάσταση και το επίπεδο εκπαίδευσης των ασθενών με τα αντίστοιχα ποσοστά τους, παρουσιάζονται στα διαγράμματα 1, 2 και 3

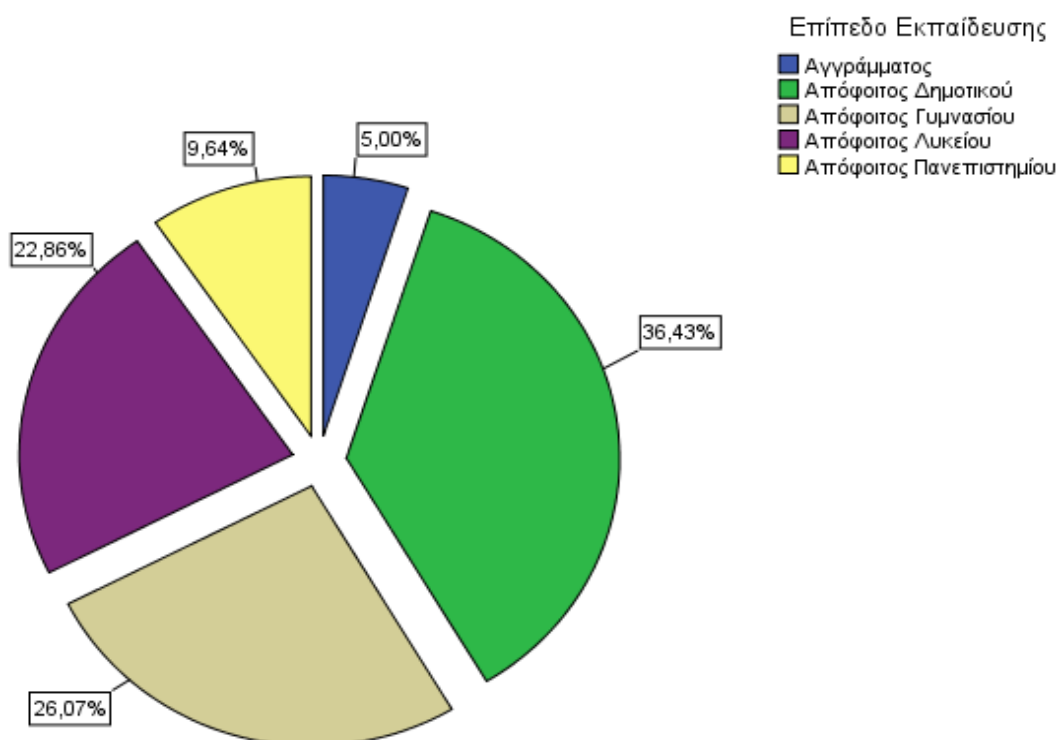


Διάγραμμα 1. Οικογενειακή κατάσταση



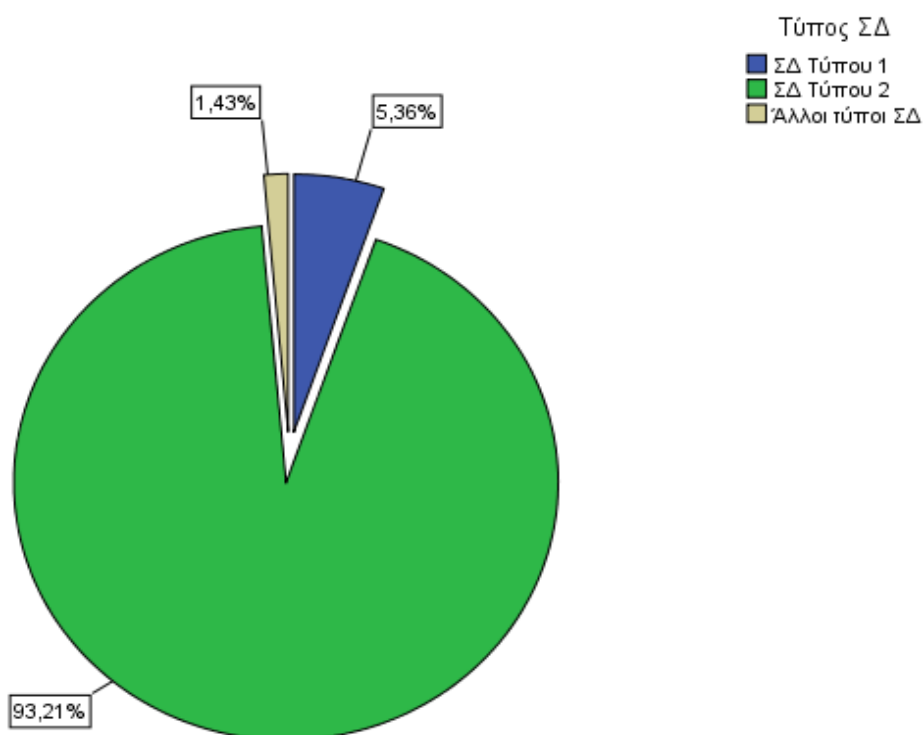
Διάγραμμα 2. Επαγγελματική κατάσταση





Διάγραμμα 3. Επίπεδο εκπαίδευσης

Από το σύνολο των ασθενών, 15 άτομα (5.36%) παρουσίασαν ΣΔ τύπου I, 261 άτομα (93.21%) παρουσίασαν ΣΔ τύπου II και 4 άτομα (1.43%) παρουσίασαν άλλου τύπου ΣΔ. Στο διάγραμμα 4 παρουσιάζεται η κατανομή των διαφορετικών τύπων ΣΔ.



Διάγραμμα 4. Κατανομή των διαφορετικών τύπων ΣΔ

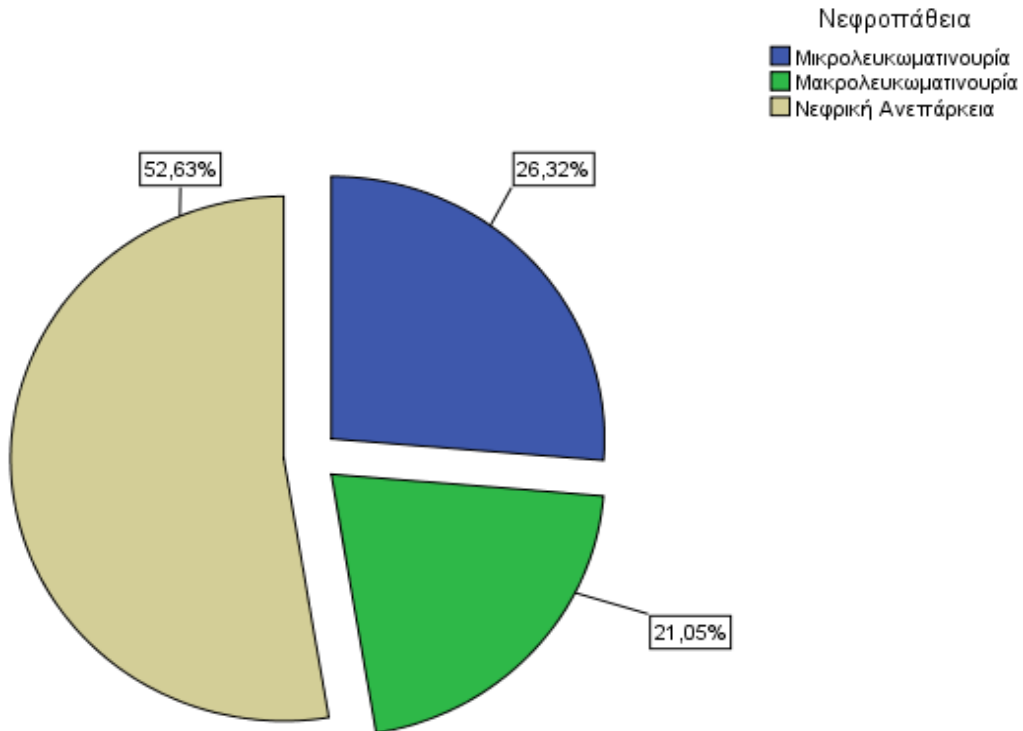
Οι μακροαγγειακές και μικροαγγειακές επιπλοκές του ΣΔ παρουσιάζονται συγκεντρωτικά στον πίνακα 2.

<b>Επιπλοκές ΣΔ</b>	<b>Ποσοστό</b>
Στεφανιαία νόσο-οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή/και επέμβαση καρδιάς	26.78% (n=75)
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	4.26% (n=12)
Περιφερική αρτηριακή νόσο	5.00% (n=14)
Χρόνια Νεφρική Νόσο (Νεφροπάθεια)	6.78% (n=19)
Αμφιβληστροειδοπάθεια	9.64% (n=27)
Περιφερική Νευροπάθεια	5.35% (n=15)
Διαβητικό πόδι	5.00% (n=14)
Διαβητικό πόδι-Προηγούμενος ακρωτηριασμός	1.07% (n=3)
Συνδυασμός των ανωτέρω επιπλοκών του ΣΔ	7.85% (n=22)

Πίνακας 2. Μακροαγγειακές και μικροαγγειακές επιπλοκές του ΣΔ

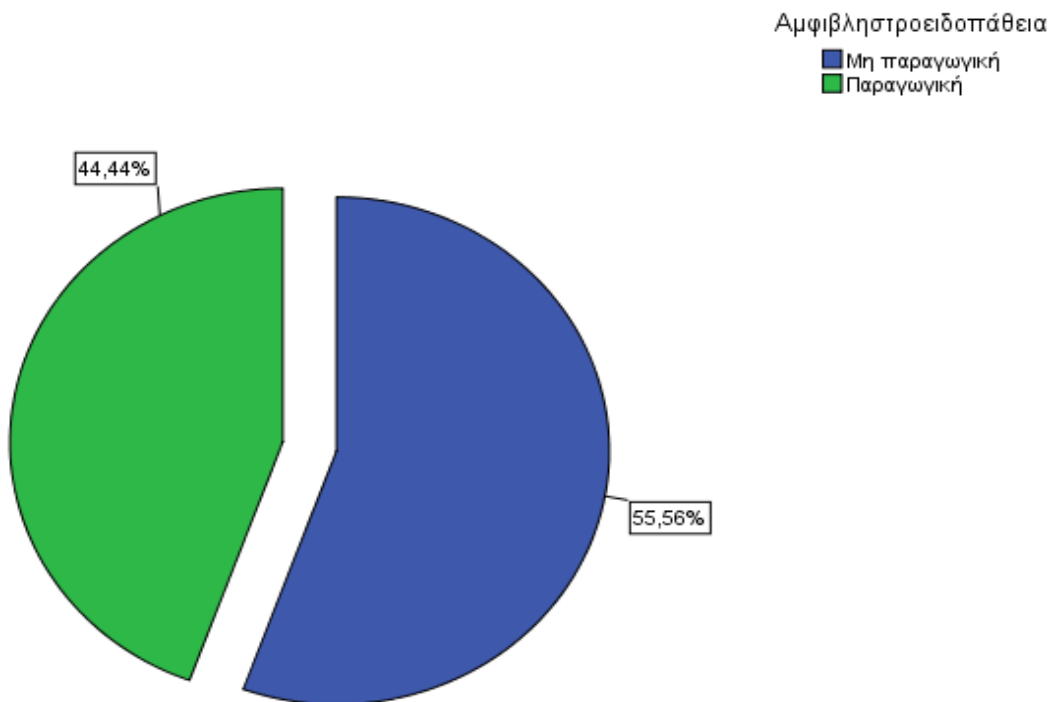
Το 26.78% (n=75) των ασθενών εμφάνισαν Στεφανιαία νόσο-οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή/και επέμβαση καρδιάς ως επιπλοκή του ΣΔ. Ένα ποσοστό 4.28% (n=12) εμφάνισαν Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ενώ ένα ποσοστό 5.00% (n=14) εμφάνισαν Περιφερική αρτηριακή νόσο.

Στους ασθενείς μας επιπλέον ελέγχθηκε η ύπαρξη ή όχι νεφρικής βλάβης. Στο 6.78% (n=19) των ασθενών μας διαπιστώθηκε νεφρική βλάβη, στο οποίο η ύπαρξη μικρολευκωματινουρίας σε ποσοστό 26.32%, η ύπαρξη μακρολευκωματινουρίας σε ποσοστό 21.05% και η ύπαρξη νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου σε ποσοστό 52.63%, όπως φαίνεται στο διάγραμμα 5.



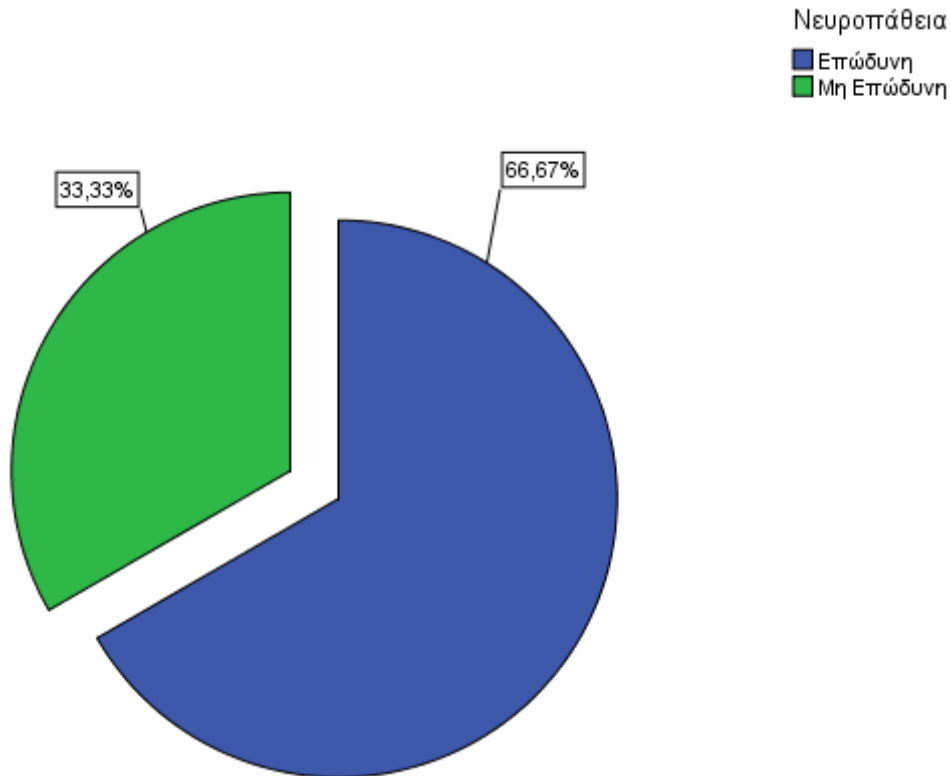
Διάγραμμα 5. Τύπος επιπλοκής της Χρόνιας Νεφρικής Νόσου

Καταγράφηκε η ύπαρξη ή όχι διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας. Στο 9.64% (n=27) των ασθενών μας διαπιστώθηκε διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, εκ' των οποίων 55.56% ήταν μη παραγωγική και 44.44% ήταν παραγωγική, όπως φαίνεται στο διάγραμμα 6.



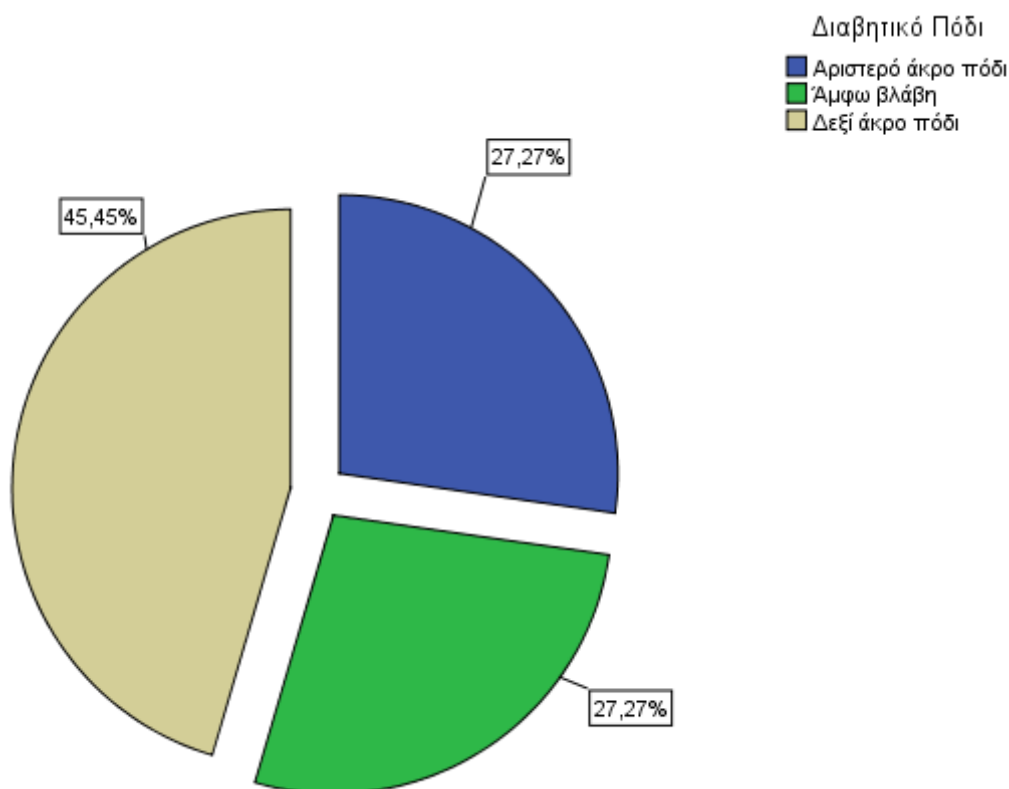
Διάγραμμα 6. Τύπος επιπλοκής της Αμφιβληστροειδοπάθειας

Εξετάστηκε η ύπαρξη ή όχι περιφερικής νευροπάθειας. Στο 5.35% (n=15) των ασθενών μας διαπιστώθηκε περιφερική νευροπάθεια, εκ' των οποίων 66.67% ήταν επώδυνη και 33.33% ήταν μη επώδυνη, όπως φαίνεται στο διάγραμμα 7.



Διάγραμμα 7. Τύπος επιπλοκής της Περιφερικής Νευροπάθειας

Επίσης το 5.00% (n=14) των ασθενών μας εμφάνισαν διαβητικό πόδι, εκ' των οποίων το 27.27% ήταν βλάβες στο αριστερό άκρο πόδι, 45.45%, στο δεξί άκρο πόδι και 27.27% ήταν και στα δύο πόδια, όπως φαίνεται στο διάγραμμα 8. Από τους ασθενείς της μελέτης μας, το 1.07% (n=3) έχει επιπλέον και ιστορικό προηγούμενου ακρωτηριασμού.



Διάγραμμα 8. Τύπος επιπλοκής του Διαβητικού Ποδιού

Όταν γίνεται ομαδοποίηση των αποτελεσμάτων σύμφωνα με το κληρονομικό ιστορικό των συγγενών ατόμων που πάσχουν από διαβήτη, προκύπτουν διαφορές στην τιμή του δείκτη BMI (Mann–Whitney U test). Συγκεκριμένα προκύπτει ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του δείκτη BMI και του οικογενειακού ιστορικού με ΣΔ ( $p=0.007<0.05$ ) με μέση τιμή  $30.38\pm 0.39$  παρουσία οικογενειακού ιστορικού εν συγκρίσει με τη μέση τιμή  $28.13\pm 0.51$  όταν υπάρχει απουσία οικογενειακού ιστορικού.

Case Summaries			
BMI			
Οικογενειακό Ιστορικό Διαβήτη	N	Mean	Std. Error of Mean
NAI	214	30,3878	,39863
OXI	66	28,1303	,51702
Total	280	29,8556	,33270

Test Statistics <sup>a</sup>	
	BMI
Mann-Whitney U	5502,000
Wilcoxon W	7713,000
Z	-2,713
Asymp. Sig. (2-tailed)	,007

a. Grouping Variable: Οικογενειακό Ιστορικό Διαβήτη

Επίσης ένα ποσοστό 66.1% (n=185) ασθενών που ακολουθούσαν κατάλληλη δίαιτα για τον διαβήτη, εμφάνισαν διαφοροποιήσεις στην τιμή του Hba1c. Συγκεκριμένα τα άτομα που ακολουθούσαν κατάλληλη διατροφή, παρουσίασαν μέση τιμή της Hba1c της τάξεως  $6.92 \pm 0.06$  σημαντικά μειωμένη έναντι της τιμής της HBA1c  $7.33 \pm 0.11$  που ανιχνεύτηκε στα άτομα που δεν ακολούθησαν σχετική δίαιτα για τον ΣΔ. Κατά συνέπεια προκύπτει ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της τιμής του Hba1c και της δίαιτας ( $p=0.002 < 0.05$ ) (Mann–Whitney U test). Αυτή η διαπίστωση ανταποκρίνεται στην πραγματικότητα αφού για να επιτευχθεί η γλυκαιμική ρύθμιση πέρα από τη φαρμακευτική αγωγή είναι απαραίτητο να συνδυαστεί και με την κατάλληλη διατροφή και άσκηση.

Τιμή Hba1c			
Διατροφή κατάλληλη για διαβήτη	N	Mean	Std. Error of Mean
ΝΑΙ	185	6,9261	,06853
ΟΧΙ	95	7,3398	,11553
Total	280	7,0665	,06091

	Τιμή Hba1c
Mann-Whitney U	6764,000
Wilcoxon W	23969,000
Z	-3,158
Asymp. Sig. (2-tailed)	,002

a. Grouping Variable: Διατροφή κατάλληλη για διαβήτη

Από τον έλεγχο εξάρτησης του δείκτη BMI και του Hba1c με την συχνότητα άθλησης, διαπιστώθηκε ότι ένα ποσοστό 64.6% (n=181) ασθενών που αθλούνταν τουλάχιστον μια ημέρα την εβδομάδα και άνω είχαν σημαντική διαφοροποίηση στην μέση τιμή του BMI κατά 2.8 περίπου μονάδες και του Hba1c κατά 0.3 περίπου μονάδες λιγότερο από αυτούς που δεν αθλούνταν καθόλου. Επίσης προκύπτει ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της τιμής του BMI και του Hba1c με την συχνότητα άθλησης ( $p=0.001 < 0.05$ ) και ( $p=0.039 < 0.05$ ) αντίστοιχα (Kruskal Wallis test). Η συγκεκριμένη παρατήρηση ανταποκρίνεται απόλυτα στην πραγματικότητα αφού ως γνωστόν η συστηματική αερόβια κυρίως άσκηση, η οποία βέβαια επιβάλλεται

να πραγματοποιείται υπό προϋποθέσεις σε διαβητικούς ασθενείς, συμβάλλει τόσο στην μείωση του σωματικού βάρους, όσο και στην επίτευξη της γλυκαιμικής ρύθμισης.

BMI			
Εβδομαδιαία άσκηση	N	Mean	Std. Error of Mean
Καθόλου	99	31,6135	,65585
1-2 φορές την εβδομάδα	102	29,4593	,46884
>=3 φορές την εβδομάδα	79	28,1644	,51929
Total	280	29,8556	,33270

	BMI
Chi-Square	14,131
df	2
Asymp. Sig.	,001

a. Kruskal Wallis Test  
b. Grouping Variable: Εβδομαδιαία άσκηση

Τιμή Hba1c			
Εβδομαδιαία άσκηση	N	Mean	Std. Error of Mean
Καθόλου	99	7,3130	,11852
1-2 φορές την εβδομάδα	102	6,9441	,08590
>=3 φορές την εβδομάδα	79	6,9154	,10517
Total	280	7,0665	,06091

	Τιμή Hba1c
Chi-Square	6,513
df	2
Asymp. Sig.	,039

a. Kruskal Wallis Test  
b. Grouping Variable: Εβδομαδιαία άσκηση

Στην συνέχεια εξετάστηκε η πιθανή συσχέτιση μεταξύ της παραμέτρου Hba1c και της ηλικίας έναρξης του ΣΔ. Η συσχέτιση δείχνει τάση ( $r=-0.261$ ) (χαμηλός αρνητικός συντελεστής) ανάμεσα στην μεταβλητή Hba1c και στην ηλικία έναρξης ΣΔ σε επίπεδο σημαντικότητας 0.01 ( $p=0.00<0.01$ ).

		Τιμή Hba1c	Ηλικία έναρξης διαβήτη
Spearman's rho	Τιμή Hba1c	1,000	-,261**
			,000
		280	280
Ηλικία έναρξης διαβήτη	Correlation Coefficient	-,261**	1,000
	Sig. (2-tailed)	,000	.
	N	280	280

\*\* . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Αντίθετα δεν φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της τιμής του δείκτη Hba1c και του δείκτη BMI ( $p=0.076>0.05$ ), των συνηθειών καπνίσματος ( $p=0.109>0.05$ ), του φύλου ( $p=0.483>0.05$ ), του επιπέδου εκπαίδευσης ( $p=0.315>0.05$ ) και της συνήθειας μέτρησης και καταγραφής του σακχάρου από τους ασθενείς ( $p=0.802>0.05$ )

			Τιμή Hba1c	BMI
Spearman's rho	Τιμή Hba1c	Correlation Coefficient	1,000	,106
		Sig. (2-tailed)	.	,076
		N	280	280
BMI	BMI	Correlation Coefficient	,106	1,000
		Sig. (2-tailed)	,076	.
		N	280	280

	Τιμή Hba1c
Chi-Square	4,433
df	2
Asymp. Sig.	,109

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable:

Συνήθειες καπνίσματος

	Τιμή Hba1c
Mann-Whitney U	9308,000
Wilcoxon W	20039,000
Z	-,701
Asymp. Sig. (2-tailed)	,483

a. Grouping Variable: Φύλο



	Τιμή Hba1c
Chi-Square	4,742
df	4
Asymp. Sig.	,315

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable:

Επίπεδο Εκπαίδευσης

	Τιμή Hba1c
Chi-Square	,442
df	2
Asymp. Sig.	,802

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable:

Μέτρηση και καταγραφή  
σακχάρου

Το φύλο ( $p=0.028<0.05$ ) φαίνεται ότι συσχετίζεται με την εμφάνιση των μακροαγγειακών και μικροαγγειακών επιπλοκών του ΣΔ, σε ότι αφορά τον πληθυσμό της μελέτης μας. Συγκεκριμένα το 53.0% ( $n=71$ ) των ανδρών εμφάνισαν επιπλοκές, έναντι του 39.7% ( $n=58$ ) των γυναικών. Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία οι άνδρες διαβητικοί ασθενείς εμφανίζουν συχνότερα μακροαγγειακές επιπλοκές, ενώ οι διαβητικές γυναίκες εμφανίζουν συχνότερα μικροαγγειακές επιπλοκές. Στο συγκεκριμένο δείγμα του πληθυσμού που μελετήθηκε το αποτέλεσμα των επιπλοκών που αφορά το φύλο ίσως οφείλεται στο γεγονός ότι οι πιο συχνές επιπλοκές αφορούσαν το καρδιαγγειακό σύστημα που ο ανδρικός πληθυσμός γενικά διαβητικός ή όχι εμφανίζει συχνότερα αυτού του είδους τις επιπλοκές σε σχέση πάντα με τον γυναικείο πληθυσμό.

**Μάκρο και μικρο αγγειακές επιπλοκές \* Φύλο Crosstabulation**

			Φύλο		Total
			Άρρεν	Θήλυ	
Μάκρο και μικρο αγγειακές επιπλοκές	NAI	Count	71	58	129
		% within Φύλο	53,0%	39,7%	46,1%
	OXI	Count	63	88	151
		% within Φύλο	47,0%	60,3%	53,9%
Total	Count	134	146	280	
	% within Φύλο	100,0%	100,0%	100,0%	

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	4,803 <sup>a</sup>	1	,028	,034	,020
Continuity Correction <sup>b</sup>	4,202	1	,040		
Likelihood Ratio	4,814	1	,028		
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	4,780	1	,029		
N of Valid Cases	205				

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 40,27.

b. Computed only for a 2x2 table

Επίσης η αθλητική δραστηριότητα ( $p=0.001<0.05$ ) φαίνεται να συσχετίζεται με την εμφάνιση των μακροαγγειακών και μικροαγγειακών επιπλοκών του ΣΔ. Συγκεκριμένα το 53.5% ( $n=53$ ) που δεν είχαν στο ημερήσιο πρόγραμμα τους κανένα είδος αθλητικής άσκησης, εμφάνισαν επιπλοκές στον ΣΔ. Σε αντιδιαστολή, το 69.5% ( $n=105$ ) των ασθενών που περπατούσαν τουλάχιστον μια φορά την εβδομάδα, δεν εμφάνισαν καμία επιπλοκή.

**Μάκρο και μικρο αγγειακές επιπλοκές \* Εβδομαδιαία άσκηση Crosstabulation**

			Εβδομαδιαία άσκηση			Total
			Καθόλου	1-2 φορές την εβδομάδα	>=3 φορές την εβδομάδα	
Μάκρο και μικρο αγγειακές επιπλοκές	ΝΑΙ	Count	53	54	22	129
		% within Εβδομαδιαία άσκηση	53,5%	52,9%	27,8%	46,1%
	ΟΧΙ	Count	46	48	57	151
		% within Εβδομαδιαία άσκηση	46,5%	47,1%	72,2%	53,9%
Total	Count	99	102	79	280	
	% within Εβδομαδιαία άσκηση	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	14,717 <sup>a</sup>	2	,001
Likelihood Ratio	15,176	2	,001
Linear-by-Linear Association	10,780	1	,001
N of Valid Cases	280		

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 36,40.

Το οικογενειακό ιστορικό ( $p=0.036<0.05$ ) φαίνεται να συσχετίζεται με την εμφάνιση των μακροαγγειακών και μικροαγγειακών επιπλοκών του ΣΔ. Συγκεκριμένα το 82.2% ( $n=106$ ) των ασθενών που εμφάνισαν επιπλοκές είχαν ένα τουλάχιστον μέλος της οικογένειάς τους με ιστορικό ΣΔ.

**Crosstab**

			Οικογενειακό Ιστορικό Διαβήτη		Total
			ΝΑΙ	ΟΧΙ	
Μάκρο και μικρο αγγειακές επιπλοκές	ΝΑΙ	Count	106	23	129
		% within Μάκρο και μικρο αγγειακές επιπλοκές	82,2%	17,8%	100,0%
	ΟΧΙ	Count	108	43	151
		% within Μάκρο και μικρο αγγειακές επιπλοκές	71,5%	28,5%	100,0%
Total		Count	214	66	280
		% within Μάκρο και μικρο αγγειακές επιπλοκές	76,4%	23,6%	100,0%

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	4,378 <sup>a</sup>	1	,036		
Continuity Correction <sup>b</sup>	3,807	1	,051		
Likelihood Ratio	4,445	1	,035		
Fisher's Exact Test				,048	,025
Linear-by-Linear Association	4,362	1	,037		
N of Valid Cases	280				

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 30,41.

b. Computed only for a 2x2 table

Στην συνέχεια εξετάστηκε με λογιστική παλινδρόμηση η πιθανότητα συσχέτισης των μάκρο και μικρο αγγειακών επιπλοκών με τον δείκτη Hba1c, την ηλικία έναρξης του ΣΔ, την ηλικία του ασθενούς και τον δείκτη BMI. Για να διαπιστωθεί η σημαντικότητα των ανεξάρτητων μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος forward stepwise (wald).

**Case Processing Summary**

Unweighted Cases <sup>a</sup>		N	Percent
Selected Cases	Included in Analysis	280	100,0
	Missing Cases	0	,0
	Total	280	100,0
Unselected Cases		0	,0
Total		280	100,0

a. If weight is in effect, see classification table for the total number of cases.

**Dependent Variable Encoding**

Original Value	Internal Value
NAI	0
OXI	1

**Block 1: Method = Forward Stepwise (Wald)**

**Omnibus Tests of Model Coefficients**

		Chi-square	df	Sig.
Step 1	Step	19,782	1	,000
	Block	19,782	1	,000
	Model	19,782	1	,000
Step 2	Step	58,830	1	,000
	Block	78,612	2	,000
	Model	78,612	2	,000

**Model Summary**

Step	-2 Log likelihood	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
1	366,650 <sup>a</sup>	,068	,091
2	307,820 <sup>b</sup>	,245	,327

a. Estimation terminated at iteration number 4 because parameter estimates changed by less than ,001.

b. Estimation terminated at iteration number 5 because parameter estimates changed by less than ,001.

Επειδή  $\text{sig}=0.00 < 0.05$  το μοντέλο κρίνεται στατιστικά σημαντικό με το 32.7% της μεταβλητότητας της εξαρτημένης μεταβλητής να ερμηνεύεται από τις ανεξάρτητες μεταβλητές του μοντέλου.

Η συνολική ακρίβεια του μοντέλου προσεγγίζει το 71.8%, δηλώνοντας μεγάλη συμφωνία μεταξύ των παρατηρούμενων και αναμενόμενων τιμών. Η ειδικότητα και η ευαισθησία έχουν ταυτόχρονα σχετικά υψηλές τιμές που προσεγγίζουν το 64.3% και το 78.1 % αντίστοιχα.

**Classification Table<sup>a</sup>**

	Observed	Predicted			Percentage Correct
		Μάκρο και μικρο αγγειακές επιπλοκές			
		NAI	OXI		
Step 1	Μάκρο και μικρο αγγειακές επιπλοκές	NAI	58	71	45,0
		OXI	34	117	77,5
	Overall Percentage				62,5
Step 2	Μάκρο και μικρο αγγειακές επιπλοκές	NAI	83	46	64,3
		OXI	33	118	78,1
	Overall Percentage				71,8

a. The cut value is ,500

**Variables in the Equation**

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1 <sup>a</sup> q21_9_age	,048	,012	17,559	1	,000	1,050
Constant	-2,424	,629	14,879	1	,000	,089
Step 2 <sup>b</sup> q1_age	-,141	,022	42,504	1	,000	,868
q21_9_age	,163	,023	49,884	1	,000	1,177
Constant	1,141	,842	1,837	1	,175	3,131

a. Variable(s) entered on step 1: q21\_9\_age.

b. Variable(s) entered on step 2: q1\_age.

**Variables not in the Equation**

	Score	df	Sig.
Step 1 Variables q15	,151	1	,697
q1_age	51,546	1	,000
q3	,113	1	,737
Overall Statistics	52,762	3	,000
Step 2 Variables q15	,184	1	,668
q3	1,592	1	,207
Overall Statistics	1,837	2	,399

Από τον έλεγχο wald προκύπτει ότι οι ανεξάρτητες μεταβλητές ηλικία ασθενούς ( $p=0.00<0.05$ ) και ηλικία έναρξης ΣΔ ( $p=0.00<0.05$ ) είναι στατιστικά σημαντικές για την πιθανότητα εμφάνισης μάκρο και μικρο αγγειακών επιπλοκών σε διαβητικούς ασθενείς. Αντίθετα οι ανεξάρτητες μεταβλητές BMI ( $p=0.207$ ) και Hba1c ( $p=0.668$ ) φαίνεται ότι δεν είναι στατιστικά σημαντικές για την πιθανότητα εμφάνισης μάκρο και μικρο αγγειακών επιπλοκών.

Έτσι πιθανότητα εμφάνισης μάκρο και μικρο αγγειακών επιπλοκών δίνεται από την σχέση :

$$\ln(\text{odds}) = 1.141 - 0.141 * \text{Ηλικία ασθενούς} + 0.163 * \text{Ηλικία έναρξης ΣΔ}$$

Κατά συνέπεια αύξηση της ηλικίας του ασθενούς κατά ένα έτος μειώνει την πιθανότητα κατά 13.2% περίπου μη εμφάνισης επιπλοκών ΣΔ. Αντίστοιχα αύξηση κατά ένα έτος της ηλικίας έναρξης ΣΔ αυξάνει κατά 17.7% περίπου την πιθανότητα μη εμφάνισης επιπλοκών ΣΔ.

## 5. Συζήτηση

Ο ΣΔ είναι ένα χρόνια πολυπαραγοντικό νόσημα που χαρακτηρίζεται από διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων, λιπών και πρωτεϊνών, η οποία οφείλεται σε σχετική ή απόλυτη έλλειψη της ινσουλίνης, ορμόνης που παράγεται από τα β-κύτταρα των νησιδίων του Langerhans του παγκρέατος. Η κύρια έκφραση της διαταραχής του μεταβολισμού στο ΣΔ είναι η αύξηση της γλυκόζης στο αίμα. Οι διαβητικοί ασθενείς λοιπόν θα πρέπει να ρυθμίζουν το σάκχαρό τους και να παρακολουθούνται τακτικά στα διαβητολογικά ιατρεία διότι ο ΣΔ αποτελεί ένα σοβαρό μεταβολικό νόσημα για την παγκόσμια υγεία, εφόσον με την πάροδο του χρόνου δημιουργεί σοβαρότατες μακροχρόνιες αγγειακές επιπλοκές. Οι εν λόγω αυτές αγγειακές επιπλοκές χωρίζονται σε δύο κατηγορίες τις μακροαγγειακές και τις μικροαγγειακές. Η πρώτη λοιπόν κατηγορία η οποία αναφέρεται στις μακροαγγειακές επιπλοκές αφορά τις αλλοιώσεις που υφίστανται οι αρτηρίες μεγάλου διαμετρήματος των διαβητικών ασθενών, με κύριους εκπροσώπους τις στεφανιαίες αρτηρίες, τις εγκεφαλικές αρτηρίες, τις καρωτίδες και τις αρτηρίες των κάτω άκρων. Η εξελικτική πορεία των διαταραχών αυτών οδηγεί σε αντίστοιχες κλινικές εκδηλώσεις όπως η στεφανιαία νόσος (ισχαιμία και έμφραγμα του μυοκαρδίου), τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (θρομβοεμβολικά επεισόδια) και τέλος την περιφερική αρτηριακή νόσο. Εν συνεχεία η δεύτερη κατηγορία που αφορά τις μικροαγγειακές επιπλοκές, φωτογραφίζει τις βλάβες που ανιχνεύονται στα ενδοθηλιακά κύτταρα των τριχοειδών αγγείων των διαβητικών ασθενών, στην περιοχή του αμφιβληστροειδούς των νεφρικών σπειραμάτων και των περιφερικών νεύρων προκαλώντας τις αντίστοιχες κλινικές εκδηλώσεις της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας, διαβητικής νεφροπάθειας και τέλος της διαβητικής νευροπάθειας.



Η μελέτη αυτή συμπεριέλαβε 280 διαβητικούς ασθενείς ηλικίας από 25 έως 92 ετών, με τη χρονική διάρκεια εμφάνισης του διαβήτη να κυμαίνεται από 3 μήνες έως και 50 έτη και εστίασε κυρίως στα ποσοστά των ασθενών που εμφάνισαν μακροαγγειακές και μικροαγγειακές επιπλοκές καθώς και στις παραμέτρους αλλά και στις συννοσηρότητες που οδήγησαν επιτάχυναν ή αντίθετα εμπόδισαν την εγκατάσταση των εν λόγω επιπλοκών.

Καταρχήν στην μελέτη όσον αφορά το φύλο, υπήρξε σχεδόν ισοκατανομή με ένα μικρό προβάδισμα σαφώς υπέρ των θηλυκών ασθενών με ποσοστό 52.1% έναντι 47.9% του ποσοστού των ανδρών. Επίσης σε ένα σημαντικό ποσοστό της τάξεως του 76.4% παρατηρήθηκε η ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού σακχαρώδη διαβήτη που αφορούσε ένα τουλάχιστον συγγενή α΄ βαθμού [120]. Η ηλικία των διαβητικών ασθενών κυμαινόταν  $68.59 \pm 11.65$  ενώ η ηλικία έναρξης της νόσου κυμαινόταν αντίστοιχα  $53.35 \pm 11.69$ . Επίσης το 87.5% των ασθενών έπασχαν από δυσλιπιδαιμία για την οποία ελάμβαναν φαρμακευτική αγωγή, ενώ ένα ποσοστό της τάξεως του 84.3% ελάμβανε φαρμακευτική αγωγή για υπέρταση.

Αξίζει να αναφερθεί ότι η πλειοψηφία των ασθενών 59.6% υποβάλλεται σε αιματολογική εξέταση της γλυκοζιωμένης αιμοσφαιρίνης μία φορά το τρίμηνο ενώ σε πλήρη αιματολογικό τσεκ απ οι περισσότεροι ασθενείς 76.8%, υποβάλλονται μία φορά ετησίως.

Άλλοι παράμετροι οι οποίοι καταγράφηκαν στην μελέτη ήταν ο δείκτης μάζας σώματος BMI, ο μέσος όρος του οποίου κυμάνθηκε σε 29.85, καθώς και η μέση τιμή της γλυκοζιωμένης αιμοσφαιρίνης HbA1c σε 7.1. Είναι επίσης φανερό από τα διαγράμματα που αναγράφονται στο στατιστικό μέρος ότι η πλειοψηφία των ασθενών (93.2%) έπασχε από ΣΔ τύπου 2.

Αξίζει να αναφερθεί ότι το 66.1% των ατόμων της μελέτης, που ακολουθούσαν διατροφικές οδηγίες κατάλληλες για διαβητικούς ασθενείς εμφάνισαν μείωση του Hba1c κατά μέσο όρο έως και μισή μονάδα, επιβεβαιώνοντας την αξία της διατροφής και το σημαντικό ρόλο που διαδραματίζει αυτή στην επίτευξη της επιθυμητής γλυκαιμικής ρύθμισης [120], [124], [126], [127].

Επίσης παρατηρήθηκε ότι σημαντικό ρόλο στην τιμή του δείκτη BMI εμφάνισε το οικογενειακό ιστορικό ΣΔ, παρουσία του οποίου, παρατηρήθηκε αύξηση του BMI κατά δύο περίπου μονάδες. Πράγματι μελέτες έχουν δείξει ότι το οικογενειακό ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη προδιαθέτει στην εμφάνιση της παχυσαρκίας ειδικά εάν συνυπάρχουν και άλλοι παράγοντες όπως η έλλειψη αθλητικής δραστηριότητας και η υιοθέτηση δυτικού τύπου διατροφής (κατανάλωση πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, junk food) [123], [124], [125], [126], [127].

Ένας ακόμα βασικός παράγοντας που συντελεί στην θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη και την επίτευξη των επιθυμητών στόχων, είναι η σωματική δραστηριότητα. Στη μελέτη μας παρατηρήθηκε ότι το 64.6% των ασθενών ανέφεραν μέτρια σωματική δραστηριότητα που συνήθως ήταν περπάτημα 1-3 φορές εβδομαδιαίως και αυτοί ακριβώς οι ασθενείς εμφάνισαν σημαντική βελτίωση του BMI κατά τρεις περίπου μονάδες, σε σχέση πάντα με τους ασθενείς που δεν γυμνάζονταν καταδεικνύοντας λοιπόν πόσο σημαντική είναι η άθληση, η οποία σε συνδυασμό και με την κατάλληλη διατροφή μπορεί να συμβάλλει εκτός από τη μείωση του σωματικού βάρους των ασθενών και στην μείωση της Hba1c και να επιτυγχάνοντας κατά αυτόν τον τρόπο την κατάλληλη γλυκαιμική ρύθμιση του ΣΔ [123], [124]. Επίσης η αθλητική δραστηριότητα ( $p=0.001<0.05$ ) φαίνεται να συσχετίζεται με την εμφάνιση των μακροαγγειακών και μικροαγγειακών επιπλοκών του ΣΔ. Συγκεκριμένα το 53.5% ( $n=53$ ) που δεν είχαν στο ημερήσιο πρόγραμμα τους κανένα είδος αθλητικής άσκησης, εμφάνισαν επιπλοκές

στον ΣΔ. Σε αντιδιαστολή, το 72.2% (n=57) των ασθενών που περπατούσαν τουλάχιστον τρεις φορές την εβδομάδα, δεν εμφάνισαν καμία επιπλοκή ΣΔ [123], [128].

Τέλος όσον αφορά τις μακροαγγειακές και μικροαγγειακές επιπλοκές 26.78% των ασθενών πάσχει από στεφανιαία νόσο που αποτελεί και την πιο συχνή επιπλοκή του δείγματός μας [128], το 4.26% των ασθενών έχει υποστεί κάποιο ΑΕΕ, το 5% του δείγματος μας παρουσιάζει ΠΑΝ, ενώ 6.78% νοσεί από χρόνια νεφρική νόσο ΧΝΝ, 5.35% από περιφερική νευροπάθεια, 9.64% από διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, 5% από διαβητικό πόδι, ενώ τέλος ένα μικρό ποσοστό ασθενών της τάξεως του 7.85% ανιχνεύτηκε να παρουσιάζει συνδυασμό επιπλοκών.

Το φύλο και η αθλητική δραστηριότητα φαίνεται να συνδέονται με την εμφάνιση μακροαγγειακών και μικροαγγειακών επιπλοκών του ΣΔ. Το φύλο ( $p=0.028<0.05$ ) φαίνεται ότι συσχετίζεται με την εμφάνιση των μακροαγγειακών και μικροαγγειακών επιπλοκών του ΣΔ, σε ότι αφορά τον πληθυσμό της μελέτης μας. Συγκεκριμένα το 53.0% (n=71) των ανδρών εμφάνισαν επιπλοκές, έναντι του 60.3% (n=88) των γυναικών που δεν εμφάνισαν καμία επιπλοκή. Στο συγκεκριμένο δείγμα του πληθυσμού που μελετήθηκε το αποτέλεσμα των επιπλοκών που αφορά το φύλο ίσως οφείλεται στο γεγονός ότι οι πιο συχνές επιπλοκές αφορούσαν το καρδιαγγειακό σύστημα που ο ανδρικός πληθυσμός γενικά διαβητικός ή όχι εμφανίζει συχνότερα αυτού του είδους τις επιπλοκές σε σχέση πάντα με τον γυναικείο πληθυσμό, ο κίνδυνος όμως νόσησης από στεφανιαία νόσο εξισώνεται στα δύο φύλλα μετά την εμμηνόπαυση.

Οι τρέχουσες μελέτες υποστηρίζουν ότι ο διαβήτης τύπου 2 συνδέεται με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου-οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή / και επέμβαση καρδιάς, το οποίο διαπιστώθηκε στο δείγμα μας ως την συχνότερη

επιπλοκή σε ποσοστό περίπου 27% επί του συνόλου των ασθενών που εμφάνισαν επιπλοκές [128].

Σημαντικός ρόλο στην εμφάνιση των επιπλοκών ΣΔ φαίνεται να παρουσιάζει το οικογενειακό ιστορικό ΣΔ, καθότι προέκυψε ότι το 82.2% των ασθενών που εμφάνισαν επιπλοκές είχαν ένα τουλάχιστον μέλος της οικογένειάς τους με ιστορικό ΣΔ [118], [119], [120], [121], [124], [128].

Η ηλικία του ασθενούς και η ηλικία πρωτοεμφάνισης ΣΔ παρουσιάζουν καθοριστικό ρόλο στην εμφάνιση επιπλοκών ΣΔ [122]. Συγκεκριμένα αύξηση της ηλικίας του ασθενούς αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης επιπλοκών, ενώ η αύξηση της ηλικίας έναρξης του ΣΔ μειώνει σημαντικά το ποσοστό εμφάνισης επιπλοκών ΣΔ [120]. Αυτό ανταποκρίνεται και στην πραγματικότητα εφόσον όσο αυξάνεται η ηλικία του διαβητικού ασθενούς τόσο αυξάνεται η πιθανότητα εμφάνισης είτε μακροαγγειακών είτε μικροαγγειακών επιπλοκών, εφόσον για τη δημιουργία των εν λόγω επιπλοκών απαιτείται η πάροδος αρκετών ετών από την πρωτοεκδήλωση του ΣΔ. Αυτός είναι επίσης και ο λόγος που η ηλικία έναρξης του διαβήτη σχετίζεται με τις αγγειακές επιπλοκές, εφόσον όσο πιο αργά εκδηλωθεί το νόσημα τόσο πιο αργά θα εμφανιστούν οι επιπλοκές για τις οποίες όπως αναφέρθηκε απαιτείται αρκετό χρονικό διάστημα για την εκδήλωσή τους.

## 6. Συμπεράσματα

Έχει τεκμηριωθεί από μελέτες ότι οι αθηροσκληρυντικές αλλοιώσεις των μεγάλων αγγείων, εμφανίζονται συχνότερα στους διαβητικούς ασθενείς σε σχέση με το γενικό πληθυσμό και ιδίως στους άνδρες, ενώ οι γυναίκες εμφανίζουν το ίδιο ποσοστό καρδιαγγειακών νοσημάτων με τον ανδρικό πληθυσμό μετά την εμμηνόπαυση. Επίσης η αθηροσκλήρωση στο διαβητικό πληθυσμό εμφανίζεται σε νεότερη ηλικία σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, αφού στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, οι αθηροσκληρυντικές αλλοιώσεις στα μεγάλα αγγεία προηγούνται της επίσημης διάγνωσης του διαβήτη και έτσι λοιπόν ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών έχουν ήδη εγκαταστήσει μακροαγγειακές επιπλοκές κατά την έναρξη της νόσου [60]. Οι ασθενείς όμως με ΣΔ τύπου 1, εμφανίζουν μακροαγγειακές επιπλοκές μετά από αρκετά χρόνια από τη διάγνωση της νόσου. Η σχέση μεταξύ υπεργλυκαιμίας και μακροαγγειακών επιπλοκών είναι ανάλογη και συνεχής, ενώ αρχίζει ήδη από το στάδιο του προδιαβήτη, αφού αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο εμφανίζουν οι ασθενείς με IFG και IGT [61]. Ο αυστηρός γλυκαιμικός έλεγχος φαίνεται να μειώνει τις μακροαγγειακές επιπλοκές, αλλά επειδή απαιτούνται αρκετά έτη για να φανεί το όφελος, πρέπει να εφαρμόζεται από τα πρώιμα στάδια της νόσου, αφού νέοι ασθενείς με μικρή διάρκεια ΣΔ φαίνεται ότι ωφελούνται περισσότερο.

Συνοψίζοντας, τα σημαντικότερα αποτελέσματα της μελέτης καταγράφονται παρακάτω.

- Σ' ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών της τάξεως του 76.4% παρατηρήθηκε η ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού σακχαρώδη διαβήτη που αφορούσε ένα τουλάχιστον συγγενή α' βαθμού.

- Επίσης το 87.5% των ασθενών έπασχαν από δυσλιπιδαιμία για την οποία ελάμβαναν φαρμακευτική αγωγή, ενώ ποσοστό της τάξεως του 84.3% ελάμβανε φαρμακευτική αγωγή για υπέρταση
- Η πλειοψηφία των ασθενών (93.2%) έπασχε από ΣΔ τύπου 2.
- Το 66.1% των ατόμων της μελέτης, που ακολουθούσαν διατροφικές συνήθειες κατάλληλες για διαβητικούς ασθενείς εμφάνισαν μείωση του Hba1c κατά μέσο όρο έως και μισή μονάδα
- Σημαντικό ρόλο στην τιμή του δείκτη BMI εμφάνισε το οικογενειακό ιστορικό ΣΔ, παρουσία του οποίου, παρατηρήθηκε αύξηση του BMI κατά δύο περίπου μονάδες
- Ποσοστό ασθενών της τάξεως του 64.6% ανέφεραν μέτρια σωματική δραστηριότητα που συνήθως ήταν περπάτημα 1-3 φορές εβδομαδιαίως και αυτοί ακριβώς οι ασθενείς εμφάνισαν σημαντική βελτίωση του BMI κατά τρεις περίπου μονάδες
- Ποσοστό ασθενών της τάξεως 53.5% (n=53) που δεν είχαν στο ημερήσιο πρόγραμμα τους κανένα είδος αθλητικής άσκησης, εμφάνισαν επιπλοκές στον ΣΔ. Σε αντιδιαστολή, το 69.5% (n=105) των ασθενών που περπατούσαν τουλάχιστον μια φορά την εβδομάδα, δεν εμφάνισαν καμία επιπλοκή.
- 26.78% των ασθενών πάσχει από στεφανιαία νόσο που αποτελεί και την πιο συχνή επιπλοκή του δείγματός μας
- 4.26% των ασθενών έχει υποστεί κάποιο ΑΕΕ,
- 5% του δείγματος μας παρουσιάζει ΠΑΝ,
- 6.78% νοσεί από χρόνια νεφρική νόσο ΧΝΝ,
- 5.35% πάσχει από περιφερική νευροπάθεια,
- 9.64% παρουσιάζει διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια

- 5% πάσχει από διαβητικό πόδι
- Σε ποσοστό 7.85% ανιχνεύτηκε συνδυασμός επιπλοκών
- Το φύλο φαίνεται ότι συσχετίζεται με την εμφάνιση των μακροαγγειακών και μικροαγγειακών επιπλοκών του ΣΔ. Το 53.0% (n=71) των ανδρών εμφάνισαν επιπλοκές, έναντι του 39.7% (n=58) των γυναικών. Οι τρέχουσες μελέτες υποστηρίζουν ότι ο διαβήτης τύπου 2 συνδέεται με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης στεφανιαίας νόσου-οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή / και επέμβαση καρδιάς, το οποίο διαπιστώθηκε στο δείγμα μας ως την συχνότερη επιπλοκή σε ποσοστό περίπου 27% επί του συνόλου των ασθενών που εμφάνισαν επιπλοκές.
- Το 82.2% των ασθενών που εμφάνισαν επιπλοκές είχαν ένα τουλάχιστον μέλος της οικογένειας τους με ιστορικό ΣΔ.
- Αύξηση της ηλικίας του ασθενούς αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης επιπλοκών.
- Η αύξηση της ηλικίας έναρξης του ΣΔ μειώνει σημαντικά το ποσοστό εμφάνισης επιπλοκών ΣΔ.

## Βιβλιογραφία

- [1]. Ebbell B. The papyrus Ebers. Levin & Munksgaard Copenhagen Oxford University Press 1937: 115
- [2]. Araetus C. On causes and symptoms of chronic diseases. Translated by Adam CFLondon(UK) London Sydenham Society 1856:138
- [3]. Algaonker SS. Diabetes mellitus as seen in Ancient Ayurvedic Medicine. Bajaj AS, Insulin and Metabolism, Bombay(India) Indian Press 1972: 1-19
- [4]. Banting FG, Best CH, Collip JB, *et al.* Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus. Preliminary report. Can Med Assoc J 1922; 141:141-146
- [5]. Banting FG, Best CH. The internal secretion of the pancreas. J Lab Clin Med 1922; 7: 256-271
- [6]. Best CH. The first clinical use of insulin. Diabetes 1956;5: 65-67
- [7]. Bliss M. The Discovery of Insulin. The University of Chicago Press 1982
- [8]. Langerhans P. Contributions to the microscopic anatomy of the pancreas. The John Hopkins Press 1937: 85-105
- [9]. Minkowski O. Untersuchungen uber den Diabetes mellitus nach Extirpation des Pancreas. Archiva de Experimenta Pathologica Physiologica 1893;31: 85-189
- [10]. Mering J, Minkowski O. Diabetes mellitus nach Pancreas extirpation. Centralblatt fur Klinische Medicin Leipzig 1889;10: 393-394
- [11]. Lyon DM. Standard diets for use in diabetes. BMJ 1924: 326-329
- [12]. International Diabetes Federation, IDF Diabetes Atlas Update, 6th edition 2014
- [13]. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med 2006; 3(11): 442



- [14]. Centers for Disease Control and Prevention. Maps of Trends in Diagnosed Diabetes. Division of Diabetes Translation National Diabetes Surveillance System 2011
- [15]. Mainous AG, Tanner RJ, Baker R, Zayas *et al.* Prevalence of prediabetes in England from 2003 to 2011: population-based, cross-sectional study. *BMJ Open* 2014 Jun 9; 4(6)
- [16]. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C *et al.* The Epidemiology of type 2 Diabetes mellitus in Greek adults: The ATTICA study. *Diabet.Med* 2005; 22(11):1581-1588
- [17]. Panagiotakos DB, Pitsavos c, Skoumas Y *et al.* Five-year incidence of type 2 diabetes mellitus among cardiovascular disease-free Greek adults : Findings from the ATTICA study. *Vasc. Health Risk Manag* 2008; 4(3): 691-698
- [18]. Melidonis AM, Tournis SM, Kompoti MK *et al.* Increased prevalence of diabetes mellitus in a rural Greek population. *Rural Remote Health* 2006; 6(1): 534-538
- [19]. A. Gikas, A, Sotiropoulos, D, Panagiotakos *et al.* Rising prevalence of diabetes among Greek adults: Findings from two consecutive surveys in the same target population. *Diabetes Research Clinical Practice* 2008; 79(2):325-329
- [20]. EURODIAB ACE Study Group. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *Lancet* 2000; 355(9207): 873-876
- [21]. Green A, Gale EA, Patterson CC. Incidence of childhood-onset insulin-dependent diabetes mellitus: the EURODIAB ACE Study *Lancet* 1992; 339 (8798): 905-909
- [22]. Neu A, Willasch A, Ehehalt S *et al.* Diabetes incidence in children of different nationalities: an epidemiological approach to the pathogenesis of diabetes. *Diabetologia* 2001; 44(3): 21-26

- [23]. Ostman J, Lonnberg G, Arnqvist H J *et al.* Gender differences and temporal variation in the incidence of type 1 diabetes: Results of 8012 cases in the nationwide Diabetes Incidence Study in Sweden 1983-2002. *Intern. Med*, 2008; 108(4):45-51
- [24]. Ekehalt S, Popovic P, Muntoni S *et al.* Incidence of diabetes mellitus among children of Italian migrants substantiates the role of genetic factors in the pathogenesis of type 1 diabetes DIARY Group Collaborators. *Eur J Pediatr*. 2009; 168(5): 613-617
- [25]. Mamoulakis D, Galanakis E, Bicouvarakis S *et al.* Epidemiology of childhood type 1 diabetes in Crete 1990-2001. *Acta Paediatr* 2003; 92(6): 737-739
- [26]. ΕΔΕ Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη Διαχείριση του Διαβητικού Ασθενούς. Αθήνα 2017
- [27]. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2015; 38 (Suppl.1): S8-S16
- [28]. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B *et al.* International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group recommendation on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010; 33: 676-682.
- [29]. Vandorsten JP, Dodson WC, Espeland MA *et al.* NIH consensus development conference: diagnosing gestational diabetes mellitus. *NIH Consens State Sci Statements* 2013: 291-231.
- [30]. ΕΔΕ Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη Διαχείριση του Διαβητικού Ασθενούς. Αθήνα 2017; κεφάλαιο 1.

- [31]. Alidjinou EK, Sane F,Engelmann I, Geenen V *et al.* Enterovirus persistence as a mechanism in the pathogenesis of type 1 diabetes. *Discov Med.* 2014; 18(100):273-282
- [32]. Barrett JC, Clayton DG, Concannon P *et al.* Genome-wide association study and meta- analysis find that over 40 loci affect risk of type 1 diabetes. *Nat Genet* 2009;41(6): 703-707
- [33]. Bergamin CS, Dib SA. Enterovirus and type 1 diabetes: What is the matter? *World Diabetes* 2015; 6(6): 828-839
- [34]. Bluestone JA, Herold K, Eisembarth G. Genetics.Pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes. *NATURE* 2010; 464(7293): 1293-1300
- [35]. Gallagher GR, Brehm MA, Finberg RW *et al.* Viral infection of engrafted human islets to diabetes. *Diabetes* 2015; 64(4): 1358-1369
- [36]. Lamb MM, Miller M, Seifert JA *et al.* The effect of childhood cowers milk intake and HLA –DR. genotype on risk of islet autoimmunity and type 1 diabetes: the diabetes Autoimmunity Study in the Young *Pediatr Diabetes.* 2015; 16(1): 31-38
- [37]. MacFarlane AJ, Storm A, Scott FW. Epigenetics: deciphering how environmental factors may modify autoimmune type 1 diabetes. *Mamm Genome* 2009; 20(9-10): 624-632
- [38]. Morran MP, Vonberg A, Khadra A *et al.* Immunogenetics of type 1 diabetes mellitus. *Mol Aspects Med* 2015: 42-60
- [39]. Santin L, Eizink DL. Candidate genes for type 1 diabetes modulate pancreatic islet inflammation and  $\beta$ -cell apoptosis. *Diabetes Obes Metabol.* 2013; 15(3): 71-81

- [40]. Stankov K., Benc Draskovic D. Genetic and epigenetic factors in etiology of diabetes mellitus type 1. *pediatrics* 2013; 132 (6): 1112-1122
- [41]. Wen L, Ley RE Volchkov PY, Strangers PB *et al.* Innated immunity and intestinal microbiota in the development of type 1 diabetes. *Nature* 2008; 455(7216): 1109-1113
- [42]. Turina N DE, Polk HC Jr. Acute hyperglycemia and the innate immune system: clinical, cellular and molecular aspects. *Crit Care Med* 2005; 33: 1624-1633
- [43]. Weston C, Walker L, BirkheadJ. Early impact of insulin treatment on mortality for hyperglycaemic patients without known diabetes who present with an acute coronary syndrome. *Heart* 2007; 93: 1542-1546
- [44]. Εσωτερική Παθολογία HARRISON, Τόμος 3ος Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου ΑΕ, 16η έκδοση 2005: 2326-2328
- [45]. Habermann TM, Ghosh AK, Mayo Clinic. Νικολαΐδης Π. Εσωτερική Παθολογία. Mayo Clinic Scientific Press Εκδόσεις Ροτόντα 2010: 300-301
- [46]. Καραμήτσος Δ. Διαβητολογία. Θεωρία και πρακτική στην αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη. Εκδόσεις Σιώκης, 2η Αναθεωρημένη έκδοση 2009: 390-398
- [47]. Νικοπούλου Α. Διαβητική κετοξέωση. *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* 2011; 24(4): 220-234
- [48]. Hamdy O. Khardori R. Diabetic Ketoacidosis. *Medscape* 2018
- [49]. McPhee SJ, Papadakis MA. *Current Medical Diagnosis and Treatment* McGrawHill 2012: 1203-1205
- [50]. Pasquel FJ., Umpierrez GE. Hyperosmolar hyperglycemic state; a history review of the clinical presentation, diagnosis and treatment. *Diabetes Care* 2014; 37(11): 3124-3131

- [51]. Ness-Otunnu Van, Hack JB. Hyperglycemic crisis. J Emerg Med 2013; 45(5): 797-805
- [52]. Εσωτερική Παθολογία HARRISON, Τόμος 3<sup>ος</sup>Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου ΑΕ, 16η έκδοση 2005: 2329
- [53]. Habermann TM, Ghosh AK, Mayo Clinic. Νικολαΐδης Π. Εσωτερική Παθολογία. Mayo Clinic Scientific Press Εκδόσεις Ροτόντα 2010: 301-302
- [54]. ΚαλτσάςΘεμ., ΚαπράραΑθηνά,Καρράς Σπ. Υπερωσμωτικό κώμα, Τμήμα Ενδοκρινολογίας, Διαβήτη και Μεταβολισμού, Νοσοκομείο Παναγία, Θεσσαλονίκη 2014
- [55]. Hamdy O, Khardori R. Hypoglycemia. Medscape 2018
- [56]. Realsen J.M., U.P.Chase. Recent advances in the prevention of hypoglycemia in type 1 diabetes. Diabetes Technol Ther 2011; 13 (12):1177-1186
- [57]. Turnbull FM, Abraica C, Anderson RJ *et al.* Intensive glucose control and macrovascular outcome in type 2 diabetes. Diabetologia 2009
- [58]. Wong,W. Avoiding hypoglycemia : a new target of care for elderly diabetic patients. Hong Kong Med J. 2015;21(5):444-454
- [59]. Δημαράκης Β. The diagnosis and treatment of hypoglycemic syndrome. Archives of Hellenic Medicine. Athens Medical Society 2011; 28: 199-207
- [60]. Mazzone T, Chati A *et al.* Cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus insights from mechanistic studies. Lancet 2008; 371: 1800-1809
- [61]. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications, Diabetes 2005; 54: 1615-1624
- [62]. Ford ES. Trends in the risk for coronary heart disease among adults with diagnosed diabetes in the U.S Findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2008, Diabetes Care 2011; 34: 1337-1343

- [63]. Malmber K, Ryde n L. *et al.* Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infraction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity *EJH* 2005; 26: 650-661
- [64]. Joutilainen A, Letto S *et al.* Similarity of the impact of type 1 and type 2 diabetes on cardiovascular mortality in middle –aged subjects. *Diabetes Care* 2008; 31:714-719
- [65]. Skyler J, Bergenstal R *et al.* Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care* 2009; 32:187-192
- [66]. Turnbull FM, Abraira C *et al.* Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 2288-2298
- [67]. Μελιδώνης Α. Η συνολική αντιμετώπιση της μακροαγγειοπάθειας στα άτομα με διαβήτη. *Σακχ. Διαβήτης* 2010 Σύγχρονες προσεγγίσεις σε θέματα αιχμής, Εκδόσεις Παρισιάνος 2010: 249-285
- [68]. American Heart Association /American Stroke Association Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke. *Stroke* published online January 31, 2013
- [69]. Hatzitolios AI, Spanou M, Dambali R, *et al.* Public awareness of stroke symptoms and risk factors and response to acute stroke in Northern Greece. *Int J Stroke*. 2014; 9(4): e15
- [70]. Kotsaftis P, Ntaios G, Savopoulos C, *et al.* Trend in incidence of cardiovascular risk factors in elderly and overage stroke patients between 2003 and 2007 in Greece. *ARCH Gerontol Geriatr*. 2010; 50(3): e31-35

- [71]. Stevens RJ, Coleman RL, Adler A *et al.* Risk factors for myocardial infarction case fatality and stroke case fatality in type 2 diabetes. UKPDS 66. *Diabetes Care* 2004; 27: 201-207
- [72]. Χατζητόλιος ΑΙ, Σαββόπουλος Χ, Καραμήτσος Δ. Θεραπευτική αντιμετώπιση της υπέρτασης στον σακχαρώδη διαβήτη «Διαβητολογία. Θεωρία και πρακτική στην αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη» Δ Καραμήτσος, 2<sup>η</sup> Έκδοση, Εκδόσεις «Σιώκης», Θεσσαλονίκη 2007
- [73]. Adler AI, Erqou S, Lima TA, Robinson AH. Association between glycated hemoglobin and the risk of lower extremity amputation in patients with diabetes mellitus- review and meta-analysis *Diabetologia* 2010; 53: 840-849
- [74]. Διδάγγελος Τ, Μπακατσέλος Σ, Δουλγέρης Χ, *etal.* Συχνότητα της περιφερικής αγγειοπάθειας σε ασθενή με ΣΔ τύπου 2. *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* 2006; 19: 118-122
- [75]. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR *et al.* Practice Guidelines for the management of patients with PAD. ACC/AHA 2005. *Circulation* 2006; 113: e463-e654
- [76]. Jude EB. Peripheral arterial disease in diabetes review. *Diabetes Med* 2010; 27:4-14
- [77]. Leng GC, Fowler B, Erust E. Exercise for intermittent claudication. *Cahrane* 2000. *Database syst Rev* 2
- [78]. Papanas N, Symeonidis G, Mavridis G *et al.* Ankle-brachial index: a surrogate marker of microvascular complications in type 2 diabetes mellitus. *IntAngiol* 2007; 26:253-257
- [79]. Σκούτας Δ. Σακχαρώδης Διαβήτης Νευροπαθητικά και ισχαιμικά έλκη κάτω άκρων. Παθογένεια-Συμβολή στην αντιμετώπιση και εξέλιξη. Διδακτορική Διατριβή ΔΠΘ 2011

- [80]. Aiello LP, Gardner TW, King GL *et al.* Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1998;21:143-156
- [81]. Kempen JH, Colmain BJ, Leske MC, *et al.* The prevalence of diabetic retinopathy among adults in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 552-563
- [82]. Wong TY, M, wamburi M, Klein R *et al.* Rates of progression in diabetic retinopathy during different time periods: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2009; 32 (12): 2307-2313
- [83]. World Health Organization ([www.who.int](http://www.who.int)). Geneva. Diabetes fact sheet number 312
- [84]. Zhang X, Saaddine JB, Chou CF, *et al.* Prevalence of diabetic retinopathy in the United States, 2005-2008. *JAMA* 2010; 304: 649-656
- [85]. Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη Διαχείριση του Διαβητικού Ασθενούς 2017; 25: 129-138
- [86]. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy: Report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2011; 352:345-352
- [87]. Veves, A., Backonja, M.& Malik, *et al.* Diabetic neuropathy: epidemiology, natural history, early diagnosis, and treatment options. *Pain Med* 2008; 9:660-674
- [88]. Ziegler D. Treatment of diabetic polyneuropathy: Update 2006. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1084:250-266
- [89]. Valmadrid CT, Klein R, Moss SE, Klein Be: The risk of cardiovascular disease mortality associated with microalbuminuria and gross proteinuria in persons with



- older-on-set diabetes mellitus. *ArchivesofInternalMedicine* 2000;160: 1093-1100
- [90]. Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη Διαχείριση του Διαβητικού Ασθενούς 2017: 18-99-102
- [91]. Clayton W, Elasy TA. A review of the pathophysiology, classification and treatment of foot ulcers in diabetic patients, *Clinical Diabetes* 2009; 27: 52-58
- [92]. DiPreta JA. Outpatient assessment and management of the diabetic foot. *Med Clin North Am* 2014; 98: 353-373
- [93]. Dorresteijn JA, Kriegsman DM, Assendelft WJ, Valk GD .Patient education for preventing diabetic foot ulceration. *CochraneDatabaseSystRev* 2012; 10
- [94]. Κατευθυντήριες οδηγίες για τη Διαχείριση Διαβητικού Ασθενούς 2017; 26: 139-144
- [95]. Weintrob AC, Sexton DJ. Asymptomatic bacteriuria in patients with diabetes mellitus. In: Calderwood S, ed. Up To-Date version 19.2, 2011
- [96]. Grupper M, Kravtsov A, Potasman I. Emphysamatous cystitis: illustrate case report and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86: 47-53
- [97]. Gupta S, Koirala J, Khardori R, *et al.* Infection in diabetes mellitus and hyperglycemia. *Infect Dis Clin North Am* 2007; 21: 617-638
- [98]. Figtree M, Konecny P, Jennings Z, *et al.* Risk stratification and outcome of cellulitis admitted to hospital. *J Infect* 2010; 60: 431-439
- [99]. Campayo A., Gomez-Biel. Diabetes and depression. *Current Psychiatry Reports* 2011; 12(1): 26-30
- [100]. Coupe N., Garrett C., Gask L. Depression and diabetes a significant challenge for people with diabetes and healthcare providers. Retrieved from <http://www.idf.org/sites/default/files/attachments/Depression> and Diabetes

- [101]. Emotional and Psychological Support and Care in Diabetes. Diabetes UK and National Health Service (Diabetes) 2010
- [102]. Fisher, E. B., Thorpe, C.T., Devellis, B. M, *et al.* Healthy coping, negative emotions, and diabetes management: a systematic review and appraisal. *The Diabetes Educator* 2007; 33(6): 1080-1103
- [103]. Evert AB, Boucher JL, Cypress M, *et al.* Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care* 2014; 37 (Suppl. 1): S120-S143
- [104]. He M, van Dam RM, Rimm E, *et al.* Whole-grain, cereal fiber, bran, and germ intake and the risks of all cause and cardiovascular disease-specific mortality among women with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2010; 121:2162-2168
- [105]. Smart CE, Annan F, Bruno LPC, *et al.* IS-PAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Nutritional management in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes* 2014; 15 (Suppl.20): 135-153
- [106]. Thomas D, Elliott EJ. Low glycaemic index, or low glycaemic load, diets for diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 1 : CD 006296
- [107]. Tomas Carus PJ, Ortega Alonso A, Pietilainen KH, *et al.* A randomized controlled trial on the effects of combined aerobic-resistance exercise on muscle strength and fatigue, glycemic control and healthy related quality of life of type 2 diabetes patients. *J Sports Med Phys Fitness* 2015 Feb 12
- [108]. Yardley JEI, Sigal RJ. Exercise strategies for hypoglycemia prevention in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Spectr.* 2015;1 :32-38
- [109]. Ulbricht J. S., Hurley, T., Mauger, *et al.* Prevention of recurrent foot ulcers with plantar pressure-based in shoe orthoses: The Care FUL prevention multicenter randomized controlled trial. *Diabetes care*; 37(7): 1982-1989

- [110]. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian Elahi M, *et al.* Effect of intensive glucose lowering treatment on all-cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: metaanalysis of randomized controlled trials, *BMJ*, 2011 Jul 26; 343: d4169
- [111]. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, *et al.* Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N ENGL J Med* 2008:358-580
- [112]. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, *et al.* *Diabetes Care*. 2005; 28:164
- [113]. Shojania KG, Ranji SR, McDonaid KM, *et al.* Effects of quality improvement strategies for type 2 diabetes on glycemic control: a meta-regression analysis, *JAMA* 2006; 296:427
- [114]. Knowler WC, Barrett- Connor E, Fowler SE, *et al.* Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002:346-393
- [115]. The teaching Letter Help your patients to improve self-management. Building a therapeutic chain. The Diabetes Education Study Group 1996
- [116]. Swarzer, R. Social-cognitive factors in changing health-related behavior, *Current Directions in Psychological Science* 2001; 10: 47-51
- [117]. Poolsup N, Suksomboon N, Jiamsathit W. Systemic review of the benefits of selfmonitoring of blood glucose on glycemic control in type 2 diabetes patients. *Diabetes Technol Ther* 2008; IO (Suppl I):S-51-S-66
- [118]. Geetha A., Gopalakrishnan S. Umadevi R. Study on the impact of family history of diabetes among type 2 diabetes mellitus patients in an urban area of Kancheepuram district, Tamil Nadu *Int J Community Med Public Health* 2017 Nov; 4(11): 4151-4156

- [119]. Rodolfo Valdez, Paula W. Yoon, Tiebin Liu et al. Family History and Prevalence of Diabetes in the U.S. Population The 6-year results from the National Health and Nutrition Examination Survey (1999–2004) *Diabetes Care* 2007 Oct; 30(10): 2517-2522
- [120]. Noh JW, Jung JH, Park JE et al. The relationship between age of onset and risk factors including family history and life style in Korean population with type 2 diabetes mellitus. *J Phys Ther Sci.* 2018 Feb; 30(2): 201-206
- [121]. Annis AM, Caulder MS, Cook ML et al. Family history, diabetes, and other demographic and risk factors among participants of the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002. *Prev Chronic Dis.* 2005 Apr; 2(2): A19
- [122]. Mallikarjun V. Jali, Sanjay Kambar, Sujata M. Jali. Familial early onset of type-2 diabetes mellitus and its complications. *N Am J Med Sci.* 2009 Dec; 1(7): 377–380
- [123]. Sargeant LA, Wareham NJ, Khaw KT. Family history of diabetes identifies a group at increased risk for the metabolic consequences of obesity and physical inactivity in EPIC-Norfolk: a population-based study. *The European Prospective Investigation into Cancer. Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000 Oct; 24(10): 1333-1339
- [124]. Makrilakis K., Lavranos G., Nikolaou A. et al. Correlation of family history of obesity and diabetes mellitus with the BMI of Greek medical students. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2008; 18: e7-e8
- [125]. Zhila Maghbooli, Parvin Pasalar, Abbasali Keshtkar et al. Predictive factors of diabetic complications: a possible link between family history of diabetes and diabetic retinopathy. *J Diabetes Metab Disordv.* 2014; 13: 55-60

- [126]. Dahlman I, Ryden M, Arner P. Family history of diabetes is associated with enhanced adipose lipolysis: Evidence for the implication of epigenetic factors. *Diabetes Metab.* 2018 Mar; 44(2): 155-159
- [127]. Marincic PZ, Hardin A, Salazar MV et al. Diabetes Self-Management Education and Medical Nutrition Therapy Improve Patient Outcomes: A Pilot Study Documenting the Efficacy of Registered Dietitian Nutritionist Interventions through Retrospective Chart Review. *J Acad Nutr Diet.* 2017 Aug; 117(8): 1254-1264
- [128]. Marion J. Franz, Zhuoshi Zhang, Bernard Joseph Venn. Lifestyle Interventions to Stem the Tide of Type 2 Diabetes. *Nutrition Guide for Physicians and Related Healthcare Professionals.* 2017: 103-112

## Παράρτημα - Ερωτηματολόγιο

### Ερωτηματολόγιο προς διαβητικούς ασθενείς

Το ερωτηματολόγιο που πρόκειται να συμπληρώσετε, διεξάγεται στα πλαίσια Διπλωματικής Εργασίας με θέμα :

“Μικροαγγειακές και Μακροαγγειακές επιπλοκές διαβητικών ασθενών που παρακολουθούνται στο εξωτερικό διαβητολογικό ιατρείο του Γενικού Νοσοκομείου Χαλκίδας”

Το ερωτηματολόγιο που ακολουθεί είναι ανώνυμο.

Ευχαριστούμε για την συμμετοχή σας.

#### Γενικό Μέρος

Έτος γεννήσεως : \_\_\_\_\_

Φύλο (Άρρεν  – Θήλυ )

Ύψος : \_\_\_\_\_

Βάρος : \_\_\_\_\_

BMI (Συμπληρώνεται από τον γιατρό) : \_\_\_\_\_

Οικογενειακή κατάσταση (ελεύθερος , χήρος , παντρεμένος , διαζευγμένος )

Επαγγελματική κατάσταση (εργαζόμενος , συνταξιούχος , άνεργος , οικιακά )

Επίπεδο εκπαίδευσης (αγγράμματος , απόφοιτος Δημοτικού , απόφοιτος

Γυμνάσιου , απόφοιτος Λυκείου , απόφοιτος Πανεπιστημίου )

Καπνιστές (Ναι  – Όχι )

Πρώην καπνιστές (Ναι - Όχι )

Εβδομαδιαία άσκηση (καθόλου , 1-2 φορές την εβδομάδα ,  $\geq 3$  φορές την εβδομάδα )

Είδος εβδομαδιαίας άσκησης (περπάτημα , τρέξιμο , κολύμπι , ποδήλατο ,  
κάτι άλλο  \_\_\_\_\_)

Διάρκεια εβδομαδιαίας άσκησης ( $\leq 30$ min ,  $> 30$  min )

Μέτρηση σακχάρου στο σπίτι (Ναι – Όχι )

Καταγραφή μετρήσεων σακχάρου (Ναι – Όχι )

Πόσο συχνά μετράτε την γλυκοζιωμένη αιμοσφαιρίνη (Hba1c) (κάθε 3 μήνο , κάθε 4 μήνο ,  
κάθε εξάμηνο , κάθε χρόνο )

Ποια είναι η τιμή της γλυκοζιωμένης αιμοσφαιρίνης (Hba1c) ? \_\_\_\_\_

Πόσο συχνά κάνετε γενικό αιματολογικό checkup (κάθε εξάμηνο , κάθε χρόνο ,  
πάνω από χρόνο )

Ακολουθείται διατροφή κατάλληλη για τον Διαβήτη (Ναι - Όχι )

Πόσα χρόνια πάσχετε από διαβήτη ? \_\_\_\_\_

## Κληρονομικό Ιστορικό

Υπάρχουν συγγενείς 1<sup>ου</sup> βαθμού (μητέρα, πατέρας, αδέρφια) που πάσχουν από τις ακόλουθες ασθένειες :

	Μητέρα		Πατέρας		Αδέρφια	
Σακχαρώδη διαβήτη	Ναι <input type="checkbox"/>	Όχι <input type="checkbox"/>	Ναι <input type="checkbox"/>	Όχι <input type="checkbox"/>	Ναι <input type="checkbox"/>	Όχι <input type="checkbox"/>
Καρδιαγγειακά νοσήματα (στεφανιαία νόσο ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο)	Ναι <input type="checkbox"/>	Όχι <input type="checkbox"/>	Ναι <input type="checkbox"/>	Όχι <input type="checkbox"/>	Ναι <input type="checkbox"/>	Όχι <input type="checkbox"/>
Υψηλή χοληστερόλη (δυσλιπιδαιμία)	Ναι <input type="checkbox"/>	Όχι <input type="checkbox"/>	Ναι <input type="checkbox"/>	Όχι <input type="checkbox"/>	Ναι <input type="checkbox"/>	Όχι <input type="checkbox"/>
Αρτηριακή Υπέρταση	Ναι <input type="checkbox"/>	Όχι <input type="checkbox"/>	Ναι <input type="checkbox"/>	Όχι <input type="checkbox"/>	Ναι <input type="checkbox"/>	Όχι <input type="checkbox"/>
Χρόνια Νεφρική Νόσο	Ναι <input type="checkbox"/>	Όχι <input type="checkbox"/>	Ναι <input type="checkbox"/>	Όχι <input type="checkbox"/>	Ναι <input type="checkbox"/>	Όχι <input type="checkbox"/>
Διαβητικό πόδι	Ναι <input type="checkbox"/>	Όχι <input type="checkbox"/>	Ναι <input type="checkbox"/>	Όχι <input type="checkbox"/>	Ναι <input type="checkbox"/>	Όχι <input type="checkbox"/>
Παχυσαρκία	Ναι <input type="checkbox"/>	Όχι <input type="checkbox"/>	Ναι <input type="checkbox"/>	Όχι <input type="checkbox"/>	Ναι <input type="checkbox"/>	Όχι <input type="checkbox"/>

## Ειδικό μέρος

Από ποιον τύπο διαβήτη πάσχετε, σε ποια ηλικία εμφανίστηκε και ποια θεραπευτική αγωγή λαμβάνετε:

Τύπος ΣΔ	Ηλικία έναρξης	Είδος θεραπείας
ΣΔ τύπου Ι <input type="checkbox"/>		Ινσουλίνη <input type="checkbox"/> Αντιδιαβητικά Δισκία με Ινσουλίνη <input type="checkbox"/> Αντιδιαβητικά Δισκία και GLP1 <input type="checkbox"/> Αντιδιαβητικά Δισκία, GLP1 και Ινσουλίνη <input type="checkbox"/> GLP1 και Ινσουλίνη <input type="checkbox"/>



ΣΔ τύπου II <input type="checkbox"/>		Αντιδιαβητικά Δισκία <input type="checkbox"/>  Ινσουλίνη <input type="checkbox"/>  Αντιδιαβητικά Δισκία με Ινσουλίνη <input type="checkbox"/>  Αντιδιαβητικά Δισκία και GLP1 <input type="checkbox"/>  Αντιδιαβητικά Δισκία, GLP1 και Ινσουλίνη <input type="checkbox"/>  GLP1 και Ινσουλίνη <input type="checkbox"/>
Άλλοι τύποι ΣΔ <input type="checkbox"/>		Αντιδιαβητικά Δισκία <input type="checkbox"/>  Ινσουλίνη <input type="checkbox"/>  Αντιδιαβητικά Δισκία με Ινσουλίνη <input type="checkbox"/>  Αντιδιαβητικά Δισκία και GLP1 <input type="checkbox"/>  Αντιδιαβητικά Δισκία, GLP1 και Ινσουλίνη <input type="checkbox"/>  GLP1 και Ινσουλίνη <input type="checkbox"/>

Από ποια άλλα νοσήματα πάσχετε :

Υψηλή χοληστερόλη (δυσλιπιδαιμία)	Ναι <input type="checkbox"/>	Όχι <input type="checkbox"/>
Αρτηριακή Υπέρταση	Ναι <input type="checkbox"/>	Όχι <input type="checkbox"/>

**Μακροαγγειακές και Μικροαγγειακές επιπλοκές του ΣΔ :**

			<i>Επιπλέον στοιχεία (συμπληρώνονται από τον ιατρό)</i>
Στεφανιαία νόσο - οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή/και επέμβαση καρδιάς (bypass, stent, μπαλονάκι)	Ναι <input type="checkbox"/>	Όχι <input type="checkbox"/>	
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	Ναι <input type="checkbox"/>	Όχι <input type="checkbox"/>	
Περιφερική αρτηριακή νόσο	Ναι <input type="checkbox"/>	Όχι <input type="checkbox"/>	
Χρόνια Νεφρική Νόσο (Νεφροπάθεια)	Ναι <input type="checkbox"/>	Όχι <input type="checkbox"/>	Μικρολευκωματινουρία <input type="checkbox"/> Μακρολευκωματινουρία <input type="checkbox"/> Νεφρική ανεπάρκεια <input type="checkbox"/>
Αμφιβληστροειδοπάθεια	Ναι <input type="checkbox"/>	Όχι <input type="checkbox"/>	Μη παραγωγική <input type="checkbox"/> Παραγωγική <input type="checkbox"/>
Περιφερική Νευροπάθεια	Ναι <input type="checkbox"/>	Όχι <input type="checkbox"/>	Επώδυνη <input type="checkbox"/> Μη επώδυνη <input type="checkbox"/>
Διαβητικό πόδι	Ναι <input type="checkbox"/>	Όχι <input type="checkbox"/>	Αριστερό άκρο πόδι <input type="checkbox"/> Άμφω βλάβη <input type="checkbox"/> Δεξί άκρο πόδι <input type="checkbox"/> Μεσοδακτύλια <input type="checkbox"/>

			<p>Ράχη <input type="checkbox"/></p> <p>Πέλμα <input type="checkbox"/></p> <p>Σφυρά <input type="checkbox"/></p> <p>Πτέρνα <input type="checkbox"/></p> <p>Νευροπαθητικό έλκος <input type="checkbox"/></p> <p>Ισχαιμικό έλκος <input type="checkbox"/></p> <p>Νευροϊσχαιμικό έλκος <input type="checkbox"/></p>
<p>Διαβητικό πόδι- Προηγούμενος ακρωτηριασμός</p>	<p>Ναι <input type="checkbox"/></p>	<p>Όχι <input type="checkbox"/></p>	<p>Μηριαίος <input type="checkbox"/></p> <p>Κνημιαίος <input type="checkbox"/></p> <p>Διαμετατάρσιος <input type="checkbox"/></p> <p>1 δάκτυλο <input type="checkbox"/></p> <p>&gt; 1 δάκτυλο <input type="checkbox"/></p>