

**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**

**«ΑΠΟΤΥΠΩΣΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ, ΓΛΥΚΑΙΜΙΚΗΣ ΡΥΘΜΙΣΗΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΕ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΤΥΠΟΥ 2 ΠΟΥ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΟΥΝΤΑΙ ΣΕ ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΙΚΟ ΙΑΤΡΕΙΟ ΚΑΙ Η ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΤΟΥΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ 6 ΜΗΝΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ»**

**ΠΑΠΠΑ ΕΥΘΥΜΙΑ**

**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: ΛΥΜΠΕΡΟΠΟΥΛΟΣ ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ, ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ  
ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ**

**ΑΘΗΝΑ 2018**

**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**

**«ΑΠΟΤΥΠΩΣΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ, ΓΛΥΚΑΙΜΙΚΗΣ ΡΥΘΜΙΣΗΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΕ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΤΥΠΟΥ 2 ΠΟΥ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΟΥΝΤΑΙ ΣΕ ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΙΚΟ ΙΑΤΡΕΙΟ ΚΑΙ Η ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΤΟΥΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ 6 ΜΗΝΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ»**

**ΠΑΠΠΑ ΕΥΘΥΜΙΑ**

**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: ΛΥΜΠΕΡΟΠΟΥΛΟΣ ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ, ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ  
ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ**

**ΑΘΗΝΑ 2018**

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

**Ευάγγελος Λυμπερόπουλος**

**Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας, Ιατρικό Τμήμα Πανεπιστημίου  
Ιωαννίνων**

**Αλέξανδρος Κόκκινος**

**Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ**

**Νικόλαος Τεντολούρης**

**Καθηγητής Παθολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ**

**Ημερομηνία εξέτασης: 12/10/2018**

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα μεταπτυχιακή διατριβή εκπονήθηκε στο Διαβητολογικό Ιατρείο του Γενικού Νοσοκομείου Μελισσίων «Αμαλία Φλέμιγκ», νοσοκομείο στο οποίο ξεκίνησα και ολοκλήρωσα την εκπαίδευσή μου στην ειδικότητα της παθολογίας.

Αρχικά, θέλω να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα, αναπληρωτή Καθηγητή Παθολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, κ. Ευάγγελο Λυμπερόπουλο για την πολύτιμη βοήθειά του και την αμέριστη υπομονή του. Οι συνεχείς υποδείξεις του στο ερευνητικό και επιστημονικό πεδίο έκαναν δυνατή την πραγματοποίηση της παρούσας μελέτης. Η συνεργασία μας ήταν εξαιρετική τιμή για εμένα, μιας και τον γνωρίζω από τα φοιτητικά μου χρόνια.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τον κ. Τεντολούρη Νικόλαο, Καθηγητή Παθολογίας της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ, που μου έδωσε την ευκαιρία να συμμετέχω στον παρόν μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών.

Επίσης, ευχαριστώ θερμά τον κ. Κόκκινο Αλέξανδρο, αναπληρωτή Καθηγητή Παθολογίας της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ, μέλος της τριμελούς επιτροπής αυτής της μεταπτυχιακής διατριβής.

Στη συνέχεια θα ήθελα να ευχαριστήσω τους Διευθυντές Παθολόγους με τους οποίους είχα μια άψογη συνεργασία στο Διαβητολογικό Ιατρείο του Γ.Ν.Μ. «Αμαλία Φλέμιγκ». Την κα. Λούπα Χαρίκλεια, Διευθύντρια Ε.Σ.Υ. στη Β' Παθολογική Κλινική του νοσοκομείου και υπεύθυνη του Ιατρείου Φροντίδας Διαβητικού Ποδιού «Δημήτρης Βογιατζόγλου» και τον κ. Μαραθωνίτη Γεώργιο, Συντονιστή Διευθυντή

στην Α' Παθολογική Κλινική του νοσοκομείου και υπεύθυνο του Διαβητολογικού Ιατρείου.

Επίσης, ευχαριστώ θερμά το νοσηλευτικό και λοιπό προσωπικό των Τακτικών Εξωτερικών Ιατρείων του Γ.Ν.Μ. «Αμαλία Φλέμιγκ» για την πολύτιμη βοήθειά του στη διαχείριση των ασθενών.

Τέλος, θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στην οικογένειά μου για την ανοχή, την υπομονή, την αμέριστη συμπαράσταση και ηθική υποστήριξη που μου έδειξαν όλο αυτό το χρονικό διάστημα.

## Ακρωνύμια και Μονάδες που χρησιμοποιούνται στο κείμενο

<b>ADA</b>	Αμερικάνικη Διαβητολογική Εταιρεία
<b>DM</b>	Σακχαρώδης Διαβήτης
<b>DPP-4</b>	Αναστολείς του ενζύμου διπεπτυλ-πεπτιδάσης-4
<b>DXT</b>	Πρωινή μέτρηση σακχάρου με ανακλασίμετρο
<b>GLP-1</b>	Αγωνιστές του υποδοχέα του πεπτιδίου που μοιάζει με τη γλυκαγόνη-1
<b>HbA1c</b>	Γλυκοζυλιωμένη Αιμοσφαιρίνη A1c
<b>HDL-C</b>	Χοληστερόλη υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών
<b>Kg</b>	Χιλιόγραμμα
<b>Kg/m<sup>2</sup></b>	Χιλιόγραμμα/τετραγωνικό μέτρο
<b>LDL-C</b>	Χοληστερόλη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών
<b>mg/dL</b>	Χιλιοστόγραμμα/δεκατόλιτρο
<b>mL/min</b>	Κυβικό Εκατοστό ανά λίτρο
<b>SGLT2</b>	Αναστολείς συμμεταφορέων νατρίου-γλυκόζης τύπου 2
<b>TC</b>	Ολική Χοληστερόλη
<b>TG</b>	Τριγλυκερίδια
<b>U</b>	Μονάδες
<b>24h</b>	24ωρο
<b>Γρ.</b>	Γραμμάρια
<b>ΔΜΣ</b>	Δείκτης Μάζας Σώματος
<b>ΕΔΕ</b>	Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία
<b>ΣΔ</b>	Σακχαρώδης Διαβήτης

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	9
ABSTRACT.....	11
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	13
1.1 Ορισμός.....	13
1.2 Ταξινόμηση.....	13
1.3 Διάγνωση ΣΔ.....	13
1.4 Παράγοντες κινδύνου.....	14
1.4.1 ΣΔ και υπέρταση.....	15
1.4.2 ΣΔ και δυσλιπιδαιμία.....	16
1.5 Επιπλοκές του ΣΔ.....	18
1.6 Θεραπεία του ΣΔ.....	19
1.6.1 Αυτοέλεγχος ασθενών.....	19
1.7 Πολυπαραγοντική αντιμετώπιση του ΣΔ.....	20
1.7.1 Η μελέτη STENO 2.....	21
1.7.2 ADA 2018.....	24
1.7.3 Πολυπαραγοντική αντιμετώπιση στην Ελλάδα.....	29
1.8 Κριτήρια επιλογής αγωγής.....	34
1.8.1 Η επιλογή της αγωγής – ADA 2018.....	34
1.8.2 Η επιλογή της αγωγής – ΕΔΕ 2018.....	38
1.8.3 Η επιλογή της αντιδιαβητικής αγωγής στην πράξη.....	42
2. ΣΚΟΠΟΣ.....	43
3. ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	44
4. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	47
5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	49
5.1 Αποτελέσματα κατά την πρώτη επίσκεψη στο ιατρείο.....	49
5.1.1 Ανθρωπομετρικά και κλινικά χαρακτηριστικά.....	49
5.1.2 Γλυκαιμικό προφίλ ασθενών.....	51
5.1.3 Λιπιδαιμικό προφίλ ασθενών.....	52
5.1.4 Φαρμακευτική αγωγή ασθενών.....	52

<b>5.2 Αποτελέσματα κατά τη δεύτερη επίσκεψη στο ιατρείο – Συγκριτικός έλεγχος.....</b>	<b>55</b>
5.2.1 Κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών .....	55
5.2.2 Γλυκαιμικό προφίλτων ασθενών .....	56
5.2.3 Λιπιδαιμικό προφίλ ασθενών .....	57
5.2.4 Φαρμακευτική αγωγή .....	58
5.2.5 Ποσοστά εκπλήρωσης τιμών-στόχων .....	61
<b>6.1 Συζήτηση για τα αποτελέσματα της πρώτης επίσκεψης.....</b>	<b>66</b>
6.1.1 Ανθρωπομετρικά και κλινικά χαρακτηριστικά .....	66
6.1.2 Γλυκαιμικό προφίλ ασθενών .....	71
6.1.3 Λιπιδαιμικό προφίλ ασθενών .....	72
6.1.4 Φαρμακευτική αγωγή ασθενών .....	73
<b>6.2 Συζήτηση για τα αποτελέσματα της δεύτερης επίσκεψης – Σύγκριση με την πρώτη επίσκεψη .....</b>	<b>74</b>
6.2.1 Κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών.....	74
6.2.2 Γλυκαιμικό προφίλ ασθενών .....	75
6.2.3 Λιπιδαιμικό προφίλ ασθενών .....	76
6.2.4 Φαρμακευτική αγωγή ασθενών .....	76
6.2.5 Ποσοστά εκπλήρωσης τιμών στόχων .....	77
<b>7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....</b>	<b>79</b>
<b>8. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ.....</b>	<b>81</b>
<b>9.ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....</b>	<b>87</b>



## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**ΣΚΟΠΟΣ:** Η εκτίμηση της ρύθμισης της γλυκόζης και των υπολοίπων παραγόντων κινδύνου σε ασθενείς με ΣΔ2 που παρακολουθούνται στο διαβητολογικό ιατρείο ενός γενικού νοσοκομείου της Αττικής και η μεταβολή τους μετά από 6 μήνες.

**ΑΣΘΕΝΕΙΣ-ΜΕΘΟΔΟΙ:** Μελέτη διαδοχικών ασθενών με ΣΔ2 που εξετάσθηκαν στο Εξωτερικό Διαβητολογικό Ιατρείο του Γ.Ν.Μ. «Α. Φλέμιγκ» σε διάστημα 6 μηνών και βρίσκονται υπό αγωγή με αντιδιαβητικά φάρμακα. Τα δεδομένα ελήφθησαν με προφορική συνέντευξη και από τους φακέλους των ασθενών.

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Καταγράφηκαν 175 ασθενείς, 96 άνδρες και 79 γυναίκες ηλικίας  $66,6 \pm 10,6$  ετών με διάρκεια διαβήτη  $12,5 \pm 8,6$  έτη και ΔΜΣ  $33,2 \pm 7,1$  Kg/m<sup>2</sup>. Ποσοστό 20,6% ήταν ενεργοί καπνιστές και 24,6% κατανάλωναν συστηματικά αλκοόλ. Σε ετήσιο έλεγχο για αμφιβληστροειδοπάθεια υποβάλλονταν το 55,4% και για νευροπάθεια το 22,3%. Ποσοστό 44,6% είχε εμβολιασθεί για τον πνευμονιόκοκκο και 54,9% για γρίπη. Επιπρόσθετα, ποσοστό 66,3% ελάμβανε αντιυπερτασική και 56,6% υπολιπιδαιμική αγωγή. Το 65,1% των ασθενών ανέφερε ότι έλεγχε καθημερινά τη γλυκόζη με ανακλασίμετρο, ενώ μόλις το 36% προσκόμισε τις μετρήσεις στο ιατρείο. Οι δείκτες μεταβολικού ελέγχου εξετάσθηκαν όσον αφορά την επίτευξη τιμών στόχων σε δύο διαδοχικές επισκέψεις με μεσοδιάστημα 6 μηνών και περιλάμβαναν HbA1c <7% (61,2 έναντι 62,1% στην πρώτη και δεύτερη επίσκεψη αντίστοιχα,  $p < 0,05$ ), LDL-C <70 mg/dL σε ασθενείς πολύ υψηλού κινδύνου (17,2 έναντι 18,4%,  $p < 0,05$ ) και TGs <150 mg/dL (53,9 έναντι 55,9%,  $p < 0,05$ ). Ο στόχος της αρτηριακής πίεσης <140/85 mmHg επιτεύχθηκε στο 84,8% και 81,1% των ασθενών στην πρώτη και δεύτερη επίσκεψη, αντίστοιχα ( $p < 0,05$ ). Η

χορήγηση μετφορμίνης αποτελούσε τη συχνότερη αγωγή (77,7%) και ακολουθούσε η χορήγηση DPP-4 (67,4%) και SGLT2 (31,4%) αναστολέων, κατηγορίες στις οποίες παρατηρήθηκε και η μεγαλύτερη αύξηση χρήσης τους (1,3%, 3,9% και 7,7% αντίστοιχα). Η πρώτη αιτία αλλαγής αγωγής ήταν η αστοχία (67,2%), ενώ η αντιδιαβητική ισχύς έπαιζε πρωταρχικό ρόλο στην επιλογή του αντιδιαβητικού παράγοντα (58,1%).

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Απαιτείται εντατικοποίηση των προσπαθειών ώστε η πλειοψηφία των διαβητικών ασθενών να επιτύχει τη βέλτιστη μεταβολική ρύθμιση και να υποβάλλεται στους ενδεδειγμένους προληπτικούς ελέγχους και εμβολιασμούς.

## **ABSTRACT**

**BACKGROUND:** The evaluation of glucose and other risk factors control in patients with type 2 DM who attend a diabetes outpatient center of a General Hospital in Attica as well as their change after 6 months.

**AIM AND METHODS:** Consecutive patients with type 2 DM who attended the diabetes outpatient center of “Amalia Fleming” General Hospital over a 6 months period were included. All patients were treated with antidiabetic drugs. Data were obtained by oral interview and patient files.

**RESULTS:** A total of 175 patients were recorded: 96 men and 79 women, mean age  $66.6 \pm 10.6$  years, diabetes duration  $12.5 \pm 8.6$  years and BMI  $33.2 \pm 7.1$  Kg/m<sup>2</sup>. Of patients, 20.6% were active smokers and 24.6% consumed alcohol regularly. An annual check for retinopathy was performed in 55.4% of patients and for neuropathy in 22.3%. Of participants, 54.9% had influenza vaccine and 44.6% reported pneumococcal immunization. Antihypertensive treatment was prescribed in 66.3% and hypolipidemic treatment in 56.6% of subjects. Of patients, 65.1% checked their glucose level daily, but only 36% brought measurements for evaluation. Metabolic markers were tested for target achievement in two visits: HbA1c <7% (61.2 vs 62.1% in the baseline and 6 months later visit,  $p < 0.05$ ), LDL-C <70 mg/dL in very high risk patients (17.2 vs 18.4%,  $p < 0.05$ ) and TGs <150 mg/dL (53.9 vs 55.9%,  $p < 0.05$ ). Arterial blood pressure <140/85 mmHg was achieved in 84.8 and 81.1% of patients at baseline and 6 months later ( $p < 0.05$ ). The most frequent medication was metformin (77.7%), followed by DPP-4 (67.4%) and SGLT2 inhibitors (31.4%). SGLT2 inhibitors had the largest increase in use during the 6-month follow-up (7.7%,

p<0.05). The most frequent reason for changing drug prescription was treatment failure (67.2%), while the choice of the new antidiabetic agent was mainly influenced by drug potency (58.1%).

**CONCLUSIONS:** Increased efforts are required to ensure that the majority of diabetic patients achieve optimal metabolic regulation and undergo appropriate screening and vaccinations.

## **1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

### **1.1 Ορισμός**

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) είναι ένα χρόνια νόσημα, το οποίο χαρακτηρίζεται από διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων, των λιπιδίων και των πρωτεϊνών. Οι διαταραχές αυτές οφείλονται σε πλήρη ή μερική έλλειψη της ινσουλίνης ή σε αντίσταση των περιφερικών ιστών στη δράση της. Συνέπεια αυτών είναι η αύξηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα. [1]

### **1.2 Ταξινόμηση**

Ο ΣΔ ταξινομείται σε 4 κύριες κατηγορίες:

1. ΣΔ Τύπου 1
2. ΣΔ Τύπου 2
3. ΣΔ της Κύησης
4. Άλλοι ειδικοί τύποι ΣΔ

Αντικείμενο της παρούσας διατριβής είναι ο ΣΔ Τύπου 2 που είναι και η συχνότερη μορφή της νόσου. [1, 2]

### **1.3 Διάγνωση ΣΔ**

Τα κριτήρια για τη διάγνωση του ΣΔ παρουσιάζονται στον Πίνακα 1 σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ελληνικής Διαβητολογικής Εταιρείας (ΕΔΕ) 2018 και της Αμερικάνικης Διαβητολογικής Εταιρείας (ADA) 2018. [1, 2]

## Πίνακας 1. Κριτήρια διάγνωσης του ΣΔ

---

Γλυκόζη πλάσματος νηστείας  $\geq 126$  mg/dL

---

Γλυκόζη πλάσματος 2 ωρών κατά τη δοκιμασία φόρτισης με γλυκόζη 75 γρ.  $\geq 200$  mg/dL

---

Τυχαία μέτρηση γλυκόζης πλάσματος  $\geq 200$  mg/dL σε ασθενή με τυπικά συμπτώματα υπεργλυκαιμίας

---

Νηστεία θεωρείται η μη πρόσληψη τροφής για τουλάχιστον 8 ώρες. Η φόρτιση γλυκόζης να γίνεται σύμφωνα με τις οδηγίες του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, δηλαδή με τη χορήγηση 75γρ. άνυδρης γλυκόζης διαλυμένης σε νερό. Η πολυουρία, η πολυδιψία, η πολυφαγία, η ανεξήγητη απώλεια βάρους, οι κράμπες κνημών και η εύκολη κόπωση αποτελούν συμπτώματα της υπεργλυκαιμίας. [1, 3]

Σύμφωνα με την ADA και τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ως τέταρτο κριτήριο για τη διάγνωση του ΣΔ αποτελεί η τιμή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c)  $>6,5\%$ . Ωστόσο, η μέτρησή της πρέπει να διενεργηθεί σε εργαστήριο πιστοποιημένο για έλεγχο ποιότητας και η μέθοδος που χρησιμοποιείται για τη μέτρησή της πρέπει να είναι προτυποποιημένη σύμφωνα με τα διεθνώς αποδεκτά κριτήρια. [2, 3]

Περιορισμοί στη χρήση της HbA1c για τη διάγνωση και παρακολούθηση του ΣΔ αποτελούν οι αιμοσφαιρινοπάθειες, η νεφρική ανεπάρκεια, η αιμολυτική αναιμία, η μεγάλη απώλεια αίματος, η λήψη σαλικυλικών ή βιταμινών κ.λπ. [1, 2, 3, 4]

### 1.4 Παράγοντες κινδύνου

Ο κίνδυνος εμφάνισης ΣΔ αυξάνεται με την ύπαρξη κοιλιακής παχυσαρκίας, την ηλικία, την έλλειψη σωματικής άσκησης, το κάπνισμα, τη συνύπαρξη αρτηριακής

υπέρτασης ή/και δυσλιπιδαιμίας και με το ιστορικό ΣΔ σε ένα ή περισσότερα μέλη της οικογένειας. [1, 5, 6, 7] Οι πάσχοντες από ΣΔ έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν επιπλοκές σε σύγκριση με τα υγιή άτομα. Η βελτίωση των τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου έχει συσχετισθεί με την πρόληψη των μικροαγγειακών και μακροαγγειακών επιπλοκών της νόσου, με αποτέλεσμα τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου και της ολικής θνητότητας. [8, 9]

Η μείωση του σωματικού βάρους και η σωματική άσκηση οφείλει να είναι το πρώτο βήμα στην αντιμετώπιση του ΣΔ. [8] Ο περιορισμός ή η διακοπή της κατανάλωσης αλκοόλ συσχετίζεται με βελτιωμένη ρύθμιση του ΣΔ. [10] Επιπρόσθετα, η διακοπή του καπνίσματος συμβάλλει καθοριστικά στη μείωση της θνησιμότητας, καθώς αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου. [11, 12]

#### **1.4.1 ΣΔ και υπέρταση**

Η συνύπαρξη αρτηριακής υπέρτασης και ΣΔ είναι πολύ συχνή. [13, 14] Η αύξηση της αρτηριακής πίεσης στα άτομα με ΣΔ οφείλεται σε αύξηση του όγκου παλμού και των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων που προκαλείται από την αγγειακή αναδιαμόρφωση, την υπεργλυκαιμία και την αντίσταση στην ινσουλίνη. [15, 16]

Ο αυστηρότερος έλεγχος της αρτηριακής υπέρτασης μειώνει τα καρδιαγγειακά επεισόδια και τον κίνδυνο των μικροαγγειακών επιπλοκών. [17] Σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές οδηγίες του 2013 για την αντιμετώπιση της υπέρτασης ο στόχος της θεραπείας της αρτηριακής πίεσης στα άτομα με ΣΔ ήταν για τη συστολική αρτηριακή

πίεση <140 mmHg και για τη διαστολική αρτηριακή πίεση <85 mmHg. [18] Στις πλέον πρόσφατες οδηγίες του 2018 προτείνεται ένα εύρος επιθυμητών τιμών ανάλογα με την ηλικία. Η τιμή στόχος της συστολικής αρτηριακής πίεσης για τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη που είναι μικρότερα των 65 ετών ορίζεται ως 120-130 mmHg, ενώ για τα άτομα άνω των 65 ετών ως 130-139 mmHg. Για όλους τους ασθενείς με διαβήτη, ανεξαρτήτως ηλικίας, η τιμή στόχος της διαστολικής αρτηριακής πίεσης ορίζεται <80 mmHg, αλλά όχι <70 mmHg. [19] Για την επίτευξη αυτών των στόχων πρέπει να δοθούν υγιεινοδιαιτητικές οδηγίες σε όλους τους ασθενείς και επιπρόσθετα φαρμακευτική παρέμβαση. [20]

Η ταυτόχρονη εντατική ρύθμιση του ΣΔ και της αρτηριακής υπέρτασης συσχετίζεται με μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. [21] Σε αυτό συνεισφέρουν και οι νεότερες κατηγορίες αντιδιαβητικών φαρμάκων, όπως οι αγωνιστές του υποδοχέα του πεπτιδίου που μοιάζει με την γλυκαγόνη-1 (GLP-1) και οι αναστολείς των συμμεταφορέων νατρίου-γλυκόζης τύπου 2 (SGLT2), φάρμακα που έχουν εκτός από αντιδιαβητική και αντιυπερτασική δράση. [22, 23]

#### **1.4.2 ΣΔ και δυσλιπιδαιμία**

Μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες (όπως η UKPDS, η NHANES και η SHIELD) έχουν δείξει ότι τα άτομα με ΣΔ εμφανίζουν με αυξημένη συχνότητα δυσλιπιδαιμία σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό. [5, 21, 24, 25] Η διαβητική δυσλιπιδαιμία χαρακτηρίζεται από τον συνδυασμό υψηλών τιμών τριγλυκεριδίων (TG) και χαμηλών τιμών χοληστερόλης των υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (HDL-C). [26] Η χοληστερόλη των λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDL-C) μπορεί να είναι



εντός φυσιολογικών ορίων ή ήπια αυξημένη. Ωστόσο, υπερέχουν οι μικρές πυκνές LDL που είναι κατεξοχήν αθηρογόνες. [26] Αυτή η τριάδα των διαταραχών των λιπιδίων συμβάλει καθοριστικά στην αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου στους διαβητικούς ασθενείς. [26]

Πρωτεύων θεραπευτικός στόχος στην αντιμετώπιση της διαβητικής δυσλιπιδαιμίας είναι η μείωση της LDL-C. Εφόσον τα TG είναι <400 mg/dL, η LDL-C υπολογίζεται από τον τύπο του Friedewald :  $LDL-C = \text{Ολική χοληστερόλη (TC)} - (\text{HDL-C}) - \text{TG}/5$ .

Σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές οδηγίες του 2016, σε όλους τους ασθενείς με ΣΔ άνω των 40 ετών αλλά και σε νεότερους που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο, συστήνεται έναρξη υπολιπιδαιμικού φαρμάκου. [27] Τα όρια-στόχοι υπολογίζονται με βάση την κατηγορία κινδύνου στην οποία ανήκει ο ασθενής, όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα. (Πίνακας 2)

**Πίνακας 2.** Κατηγορίες κινδύνου και στόχοι LDL-C

<b>ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΚΙΝΔΥΝΟΥ</b>	<b>ΑΣΘΕΝΕΙΣ</b>	<b>ΣΤΟΧΟΣ LDL-C</b>
<b>ΠΟΛΥ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ</b>	ΣΔ και βλάβη οργάνων στόχων ή παρουσία μείζονα παράγοντα κινδύνου, όπως το κάπνισμα ή δυσλιπιδαιμία ή αρτηριακή υπέρταση	LDL-C <70 mg/dL και μείωση τουλάχιστον 50%
<b>ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ</b>	Ασθενείς με ΣΔ χωρίς βλάβη οργάνων στόχων ή παρουσία μείζονα παράγοντα κινδύνου, όπως το κάπνισμα ή δυσλιπιδαιμία ή αρτηριακή υπέρταση	LDL-C <100 mg/dL και μείωση τουλάχιστον 50%

Μετά την επίτευξη του στόχου για την LDL-C, δευτερεύων θεραπευτικός στόχος είναι η μείωση της non-HDL-C, η οποία ορίζεται ως η διαφορά TC μείον HDL-C. Η μείωση της non-HDL-C επιτυγχάνεται είτε με την περαιτέρω μείωση της LDL-C είτε με τη μείωση των TG και την αύξηση της HDL-C. Επιθυμητός στόχος για την non-HDL-C είναι η τιμή στόχος για την LDL-C προσαυξανόμενη κατά 30 mg/dL. [26]

Για την επίτευξη των παραπάνω στόχων πρέπει να δοθούν υγιεινοδιαιτητικές οδηγίες και επιπρόσθετα φαρμακευτική παρέμβαση. Η βάση της υπολιπιδαιμικής θεραπείας είναι η χορήγηση υψηλής δόσης αποτελεσματικών στατινών. Σε περίπτωση μη επίτευξης των στόχων μπορεί να προστεθεί η χορήγηση εξετιμίμπης, φαινοφιμπράτης ή/και αναστολέων της PCSK9. [26]

## **1.5 Επιπλοκές του ΣΔ**

Οι επιπλοκές του ΣΔ χωρίζονται σε δύο κατηγορίες: τις μικροαγγειακές και τις μακροαγγειακές. Στις μικροαγγειακές επιπλοκές περιλαμβάνονται η διαβητική νεφροπάθεια, η διαβητική νευροπάθεια και η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, ενώ στις μακροαγγειακές επιπλοκές περιλαμβάνονται η στεφανιαία νόσος, τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και η περιφερική αγγειακή νόσος. [28]

Κατά τη στιγμή της διάγνωσης του ΣΔ τύπου 2 περίπου το 13% των ασθενών θα έχει υποστεί κάποια μακροαγγειακή επιπλοκή. [29] Μεγαλύτερο ποσοστό μπορεί να έχει ήδη και μικροαγγειακές επιπλοκές. Η αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας, της αρτηριακής υπέρτασης και της δυσλιπιδαιμίας θεωρούνται ουσιώδους σημασίας για την πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη των επιπλοκών της νόσου. [5, 25]

## **1.6 Θεραπεία του ΣΔ**

Η αρχική θεραπεία του ΣΔ περιλαμβάνει αλλαγές του τρόπου ζωής με υιοθέτηση υγιεινών διατροφικών συνηθειών και αυξημένης σωματικής δραστηριότητας. Ωστόσο, η μακροχρόνια συμμόρφωση με αυτές τις συστάσεις είναι πτωχή στην κλινική πράξη. Ταυτόχρονα με τα υγιεινοδισαιτητικά μέτρα συνιστάται η έναρξη φαρμακευτικής αγωγής. [30]

Στη θεραπευτική φαρέτρα του ο κλινικός ιατρός έχει πλέον πολλές θεραπευτικές επιλογές. [31, 32, 33, 34, 35, 36, 37] Τα φάρμακα αυτά ανήκουν σε 7 κατηγορίες: διγουανίδια, σουλφονουρίες, γλιταζόνες, αναστολείς του ενζύμου διπεπτυλ-πεπτιδάσης-4 (DPP-4), SGLT2 αναστολείς, GLP-1 αγωνιστές και ινσουλίνη. [30]

Ιδιαίτερη περίπτωση αποτελούν οι ηλικιωμένοι ασθενείς με ΣΔ, οι οποίοι χρειάζονται διαφορετική και προσεκτική αντιμετώπιση. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι οι διατροφικές συνήθειες και η φυσική δραστηριότητα αλλάζουν με την ηλικία. Η πιθανότητα ύπαρξης συννοσηροτήτων και πολυφαρμακίας είναι μεγάλη σε αυτές τις ηλικίες. Είναι σημαντικό να αξιολογούνται οι πιθανές αλληλεπιδράσεις των φαρμάκων έτσι ώστε να αποφεύγεται η υπογλυκαιμία. [38]

### **1.6.1 Αυτοέλεγχος ασθενών**

Ο ρόλος του ιατρού είναι να παρέχει την απαραίτητη ενημέρωση, να θέτει θεραπευτικούς στόχους με κίνητρα υλοποίησης και να δίνει πρόσβαση σε διάφορα μέσα για να μπορέσουν να επιτευχθούν οι στόχοι αυτοί. Ο ρόλος των ασθενών ωστόσο είναι εξίσου σημαντικός, καθώς ο έλεγχος για τη θεραπεία της

υπεργλυκαιμίας, η αντιμετώπιση των παραγόντων κινδύνου, καθώς επίσης και των επιπλοκών, εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τον ίδιο τον ασθενή.

Έτσι, είναι σημαντικό να γίνεται τακτική και σωστή λήψη της φαρμακευτικής αγωγής και αυτοέλεγχος των τιμών σακχάρου του τριχοειδικού αίματος με πιστοποιημένο ανακλασίμετρο. Η παρακολούθηση και η καταγραφή τους είναι ουσιώδους σημασίας για τη συνεχή βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου των ασθενών. Ο ιατρός έχοντας πρόσβαση σε αυτές τις πληροφορίες παρακολουθεί την πορεία των ασθενών και μπορεί να δώσει περαιτέρω συμβουλές και οδηγίες για τον καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο. [39, 40, 41, 42]

### **1.7 Πολυπαραγοντική αντιμετώπιση του ΣΔ**

Μεγάλο ποσοστό των ασθενών με ΣΔ έχουν πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου όπως κοιλιακή παχυσαρκία, αντίσταση στην ινσουλίνη, μη υγιεινό τρόπο διατροφής, κακή φυσική κατάσταση, αρτηριακή υπέρταση και δυσλιπιδαιμία. [43] Στόχος της ολοκληρωμένης αντιδιαβητικής θεραπείας είναι η μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου, των μικροαγγειακών επιπλοκών και της ολικής θνητότητας, καθώς και η βελτίωση της ποιότητας ζωής. Η επίτευξη αυτών των στόχων απαιτεί μία όχι μόνο γλυκοκεντρική, αλλά και πολυπαραγοντική παρέμβαση, η οποία περιλαμβάνει την ταυτόχρονη ρύθμιση της υπεργλυκαιμίας και των υπολοίπων νοσογόνων καταστάσεων και παραγόντων κινδύνου. [42, 43, 44, 45, 46, 47] Σημαντικό στοιχείο είναι η εξατομίκευση των στόχων και των παρεμβάσεων ανάλογα με τα χαρακτηριστικά του κάθε ασθενούς. [47]

Πολλές μελέτες έχουν γίνει προς αυτή την κατεύθυνση. Μελέτες παρέμβασης, όπως η ACCORD, η ADVANCE, η ADDITION και η VADT, έδειξαν μικρή μόνο μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων με εντατική ρύθμιση της γλυκόζης έναντι συνήθους ρύθμισης. Η επίδραση της εντατικής γλυκαιμικής ρύθμισης στις καρδιαγγειακές επιπλοκές πιθανώς εξαρτάται από τα χαρακτηριστικά των ασθενών, όπως η ηλικία, η διάρκεια του ΣΔ και η προηγούμενη ρύθμισή του, την παρουσία καρδιαγγειακής νόσου, τη συχνότητα των υπογλυκαιμιών, αλλά και από το είδος της χορηγούμενης αντιδιαβητικής αγωγής. [9, 25, 48, 49, 50, 51, 52] Η μελέτη αναφοράς ωστόσο για τα ευεργετικά αποτελέσματα από την πολυπαραγοντική αντιμετώπιση των ασθενών με ΣΔ2 είναι η μελέτη STENO2.

### **1.7.1 Η μελέτη STENO 2**

Στη μελέτη αυτή έλαβαν μέρος 160 άτομα με ΣΔ τύπου 2 και εμμένουσα μικροαλβουμινουρία. Οι ασθενείς χωρίστηκαν τυχαία σε δύο ομάδες, η μία εκ των οποίων έλαβε εντατική θεραπεία με συνδυασμό φαρμάκων και τροποποίηση της συμπεριφοράς βάσει των κατευθυντήριων οδηγιών της ADA, ενώ η άλλη συντηρητική πολυπαραγοντική αντιμετώπιση βάσει κατευθυντήριων οδηγιών της Δανέζικης Ιατρικής Εταιρίας. Η διάρκεια της αρχικής μελέτης παρέμβασης ήταν 7,8 έτη και ακολουθήθηκε από μία περίοδο 5,5 ετών παρατήρησης. [53] Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν ο θάνατος από οποιαδήποτε αιτία και το δευτερεύον ο θάνατος από καρδιαγγειακά αίτια, μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, χειρουργική ή διαδερμική στεφανιαία παράκαμψη, διαδερμική επαναγγείωση για περιφερική αθηροσκλήρωση και

ακρωτηριασμός εξαιτίας ισχαιμίας. Το τριτογενές καταληκτικό σημείο αφορούσε την επιδείνωση της διαβητικής νεφροπάθειας και την εμφάνιση ή εξέλιξη της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας και διαβητικής νευροπάθειας. [53, 54]

Στην αρχή της μελέτης οι δύο ομάδες δε διέφεραν μεταξύ τους. Σε σύγκριση με το τέλος της περιόδου παρατήρησης, δεν καταγράφηκε αξιόλογη μεταβολή στο βάρος και στην περιφέρεια μέσης μεταξύ των ομάδων, καθώς επίσης στη χρήση καπνού και την αθλητική δραστηριότητα. Μικρή αλλά σημαντική αλλαγή υπήρξε στην πρόσληψη υδατανθράκων και λίπους, όπου παρατηρήθηκε αύξηση και μείωση αντίστοιχα. Στο τέλος της περιόδου παρέμβασης, ωστόσο, οι δύο ομάδες διέφεραν σημαντικά στη ρύθμιση των παραγόντων κινδύνου. Η ομάδα της εντατικής παρέμβασης είχε καλύτερη HbA1c ( $7,9 \pm 1,2$  έναντι  $9,0 \pm 1,8\%$ ), TC ( $159 \pm 34$  έναντι  $216 \pm 50$  mg/dL), LDL-C ( $83 \pm 30$  έναντι  $126 \pm 36$  mg/dL), TG [ $115$  ( $35 - 514$ ) έναντι  $159$  ( $69 - 1931$ ) mg/dL], συστολική αρτηριακή πίεση ( $131 \pm 13$  έναντι  $146 \pm 18$  mmHg), διαστολική αρτηριακή πίεση ( $73 \pm 11$  έναντι  $78 \pm 10$  mmHg), και αλβουμινουρία [ $46$  ( $4 - 5593$ ) έναντι  $126$  ( $3 - 4778$ ) mg/24h] σε σύγκριση με την ομάδα της συντηρητικής αντιμετώπισης. [54] Στο τέλος της περιόδου παρέμβασης παρατηρήθηκε μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 50% όσον αφορά τα καρδιαγγειακά συμβάματα (24% έναντι 44% μεταξύ των ομάδων εντατικής παρέμβασης και συντηρητικής αντιμετώπισης αντίστοιχα,  $p=0,007$ ). Ο σχετικός κίνδυνος διαβητικής νεφροπάθειας ( $p=0,003$ ), αμφιβληστροειδοπάθειας ( $p=0,02$ ) και νευροπάθειας ( $p=0,002$ ) μειώθηκε κατά περίπου 60% στην ομάδα εντατικής παρέμβασης. [53, 54, 55]

Μετά το πέρας των 7,8 ετών ακολούθησε μία περίοδος παρατήρησης για 5,5 έτη. Η εντατική παρέμβαση διεκόπη και δόθηκαν σε όλους τους ασθενείς υγιεινοδιαιτητικές οδηγίες και συμβουλές για την πολυπαραγοντική παρέμβαση και τα ευεργετικά της αποτελέσματα. Στο τέλος της περιόδου παρατήρησης οι διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων είχαν ελαχιστοποιηθεί. Παρέμενε ωστόσο η υπεροχή στην ομάδα της εντατικής παρέμβασης σε όλους τους παράγοντες με εξαίρεση τη συστολική αρτηριακή πίεση όπου οι τιμές στις δύο ομάδες εξισορροπήθηκαν. Αναλυτικότερα, η αρχική ομάδα εντατικής παρέμβασης σε σύγκριση με την αρχική ομάδα συντηρητικής παρέμβασης είχε HbA1c ( $7,7 \pm 1,2$  έναντι  $8,0 \pm 1,4\%$ ), TC ( $147 \pm 34$  έναντι  $155 \pm 32$  mg/dL), LDL-C ( $71 \pm 29$  έναντι  $77 \pm 28$  mg/dL), TG [99 (29 - 1148) έναντι 148 (35 - 318) mg/dL], συστολική αρτηριακή πίεση ( $140 \pm 14$  έναντι  $146 \pm 18$  mmHg), διαστολική αρτηριακή πίεση ( $74 \pm 8$  έναντι  $73 \pm 7$  mmHg) και αλβουμινουρία [69 (5 - 2838) έναντι 75 (7 - 5363) mg/24h]. [53] Μετά από τα συνολικά 13,3 έτη της μελέτης παρατηρήθηκε μείωση κατά 20% του κινδύνου θανάτου από κάθε αιτία στην ομάδα εντατικής παρέμβασης έναντι της ομάδας της συμβατικής αντιμετώπισης ( $p=0,02$ ). Ο κίνδυνος θανάτου από καρδιαγγειακά επεισόδια μειώθηκε κατά 13% ( $p=0,06$ ), ενώ ο κίνδυνος για κάθε καρδιαγγειακό επεισόδιο μειώθηκε κατά 29% ( $p<0,001$ ) στην ομάδα εντατικής παρέμβασης έναντι της ομάδας συμβατικής αντιμετώπισης. Ο σχετικός κίνδυνος διαβητικής νεφροπάθειας ( $p=0,004$ ), διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας ( $p=0,01$ ) και αυτόνομης νευροπάθειας ( $p=0,004$ ) ήταν μειωμένος στην ομάδα εντατικής παρέμβασης, ενώ δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στην εμφάνιση περιφερικής νευροπάθειας. [54]

Η μελέτη αυτή δε σχεδιάστηκε για να αναδείξει ποια συγκεκριμένη παρέμβαση συνεισφέρει περισσότερο στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου. Χρησιμοποιώντας ωστόσο δεδομένα από τη μελέτη UKPDS έγινε ποσοτικός υπολογισμός αυτών των παραγόντων. Η μεγαλύτερη συνεισφορά στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου φαίνεται να συσχετίζεται με τη χορήγηση των υπολιπιδαιμικών και αντιυπερτασικών φαρμάκων, ακολουθούμενη από τα αντιδιαβητικά φάρμακα και το ακετυλοσαλικυλικό οξύ. [25, 53, 54]

Συμπερασματικά, η εντατικοποιημένη πολυπαραγοντική παρέμβαση σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 βελτιώνει τις μικροαγγειακές και μακροαγγειακές επιπλοκές, με αποτέλεσμα να μειώνεται ο καρδιαγγειακός κίνδυνος και η ολική θνητότητα. Το στοίχημα ωστόσο είναι να εφαρμοστεί η γνώση αυτή από τους επαγγελματίες υγείας στην κλινική πράξη σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες. [55, 56]

### **1.7.2 ADA 2018**

Στις πλέον πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της ADA τονίζεται η σημασία της ανθρωποκεντρικής και πολυπαραγοντικής φροντίδας. Στο Παράρτημα 1 παρατίθεται ο πίνακας που περιλαμβάνει τα στοιχεία για την ολοκληρωμένη ιατρική εκτίμηση του διαβητικού ασθενή κατά την αρχική και σε κάθε επόμενη επίσκεψη. [57] Στο Παράρτημα 2 παρατίθενται οι κατηγορίες διαβάθμισης της τεκμηρίωσης των συστάσεων κατά την ADA με βαθμό τεκμηρίωσης A, B, C, E. [1]

Το ιατρικό, οικογενειακό και κοινωνικό ιστορικό προσφέρουν πληροφορίες για το ΣΔ και τη μέχρι τώρα ρύθμισή του, τις συννοσηρότητες, όπως αρτηριακή υπέρταση και δυσλιπιδαιμία, την παρουσία μικροαγγειακών και μακροαγγειακών



επιπλοκών, την τακτική οφθαλμιατρική και οδοντιατρική εξέταση, τις διατροφικές συνήθειες, καθώς και τη συστηματική χρήση καπνού ή αλκοόλ. Επιπλέον, σημαντική κρίνεται η εμβολιαστική κάλυψη και η τακτική λήψη των φαρμακευτικών σκευασμάτων, καθώς επίσης και ο αυτοέλεγχος της γλυκαιμικής ρύθμισης, όπως και η αναζήτηση επεισοδίων υπογλυκαιμίας. [57]

Κατά τη φυσική εξέταση δε θα πρέπει να παραλείπεται η εξέταση του δέρματος και των ποδιών για αναζήτηση περιφερικής νευροπάθειας. Εργαστηριακός έλεγχος συστήνεται για κάθε έτος, με εξαίρεση τον έλεγχο της HbA1c που μπορεί να γίνεται ανά τρίμηνο, ενώ οι θεραπευτικοί στόχοι και η εκτίμηση του καρδιαγγειακού κινδύνου οφείλουν να σχεδιάζονται εκ νέου σε κάθε επίσκεψη. [57]

Ο αντιγριπικός εμβολιασμός συστήνεται για όλους τους διαβητικούς ασθενείς (C). Ο εμβολιασμός έναντι του πνευμονιόκοκκου πρέπει να γίνεται σε ασθενείς έως 64 ετών και να επαναλαμβάνεται μετά την ηλικία των 65 ετών (C), ενώ για την ηπατίτιδα Β συστήνεται εμβολιασμός με 3 δόσεις σε όλους τους ενήλικες ασθενείς με ΣΔ2 (C). [57]

Ο γενικός θεραπευτικός στόχος για τη HbA1c σε ενήλικες ασθενείς εκτός κύησης είναι HbA1c < 7,0% (A). Πιο αυστηρός στόχος (HbA1c < 6,5%) συστήνεται σε ασθενείς που δεν κινδυνεύουν από υπογλυκαιμία, με μικρή διάρκεια διαβήτη, μεγάλο προσδόκιμο επιβίωσης και αρνητικό καρδιαγγειακό ιστορικό (C). Λιγότερο αυστηρός έλεγχος (HbA1c < 8,0%) προτείνεται σε ασθενείς με σοβαρά επεισόδια υπογλυκαιμίας, μικρό προσδόκιμο ζωής και σοβαρές συννοσηρότητες (B). Οι γενικοί στόχοι για την πρωινή γλυκόζη νηστείας (μετρούμενη με το ανακλασίμετρο) είναι 80-

130 mg/dL και για την μεταγευματική γλυκόζη (1-2 ώρες μετά την έναρξη του γεύματος) <180 mg/dL. [58]

Για τη διαχείριση της παχυσαρκίας πρέπει να μετράται και να καταγράφεται ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) (B). Συστήνεται δίαιτα, φυσική άσκηση και υποβοήθηση για αλλαγή της συμπεριφοράς του ατόμου (A). Σε μη επίτευξη του στόχου απώλειας βάρους, μπορεί να προταθεί αρχικά φαρμακοθεραπεία (A) και σε μη επίτευξη του στόχου, βαριατρική χειρουργική (A). [59]

Για τη φαρμακευτική θεραπεία του ΣΔ2 το φάρμακο εκλογής, εφόσον δεν αντενδείκνυται και είναι καλά ανεκτό, είναι η μετφορμίνη (A), σε συνδυασμό πάντα με δίαιτα και άσκηση. Η προσθήκη δεύτερου υπογλυκαιμικού παράγοντα είτε σε δισκίο είτε σε ενέσιμη μορφή γίνεται βάσει των κατευθυντήριων οδηγιών. [60]

Οι στόχοι για την αρτηριακή πίεση είναι συστολική αρτηριακή πίεση <140 mmHg και διαστολική αρτηριακή πίεση <90 mmHg (A). Σε άτομα υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου προτείνεται μείωση των ορίων σε συστολική αρτηριακή πίεση <130 mmHg και διαστολική αρτηριακή πίεση <80 mmHg, εφόσον μπορούν να επιτευχθούν χωρίς σημαντική επιβάρυνση (C). Αυτό επιτυγχάνεται με απώλεια βάρους, άσκηση και χορήγηση φαρμάκων που μειώνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, όπως οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, τα θειαζιδικά διουρητικά και οι αναστολείς των διαύλων ασβεστίου. [61]

Διόρθωση της δυσλιπιδαιμίας με αλλαγή στις διατροφικές συνήθειες και χορήγηση υπολιπιδαιμικών φαρμάκων συστήνεται σε όλους τους διαβητικούς

ασθενείς με αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο (A). Οι στόχοι για την LDL-C τίθενται βάσει του καρδιαγγειακού κινδύνου. [61]

Η χορήγηση ακετυλοσαλικυλικού οξέος προτείνεται στα πλαίσια της δευτερογενούς πρόληψης σε άτομα με διαβήτη και αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο (A). Σε περίπτωση δυσανεξίας προτείνεται η χορήγηση κλοπιδογρέλης (B). Το ακετυλοσαλικυλικό οξύ μπορεί να χορηγηθεί στα πλαίσια πρωτογενούς πρόληψης σε πάσχοντες από ΣΔ αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου, δηλαδή άνδρες και γυναίκες άνω των 50 ετών που έχουν τουλάχιστον έναν επιπλέον μείζονα παράγοντα κινδύνου (οικογενειακό ιστορικό πρώιμης καρδιαγγειακής αθηροσκληρωτικής νόσου, υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, κάπνισμα ή αλβουμινουρία) και δεν έχουν αυξημένο αιμορραγικό κίνδυνο. (C) [61]

Δεν συνίσταται προληπτικός έλεγχος για στεφανιαία νόσο σε ασυμπτωματικούς ασθενείς. Σε άτομα που παρουσιάζουν άτυπα καρδιακά συμπτώματα, σημεία και συμπτώματα συνυπάρχουσας αγγειακής νόσου, παροδικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, έμφραγμα, περιφερική αγγειακή νόσο ή ηλεκτροκαρδιογραφικές αλλοιώσεις, πιθανά πρέπει να γίνει έλεγχος για στεφανιαία νόσο (E). [61]

Σε ασθενείς με γνωστή αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο συστήνεται η χορήγηση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης ή αποκλειστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II για μείωση του κινδύνου (B), ενώ σε όσους έχουν υποστεί έμφραγμα του μυοκαρδίου συστήνεται χορήγηση β-αποκλειστών για τουλάχιστον 2 έτη μετά το συμβάν (B). Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και ΣΔ2 συστήνεται χορήγηση μετοφορμίνης εφόσον η νεφρική κάθαρση

είναι >30 mL/min (B). Σε ασθενείς με ΣΔ2 και εγκατεστημένη αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο είναι αναγκαίο η αντιδιαβητική θεραπεία να ξεκινά με αλλαγή του τρόπου ζωής, χορήγηση μετφορμίνης και προσθήκη, εφόσον είναι απαραίτητο, ενός αντιδιαβητικού παράγοντα με αποδεδειγμένη μείωση της καρδιαγγειακής θνητότητας και νοσηρότητας, όπως η λιραγλουτίδη και η εμπαγλιφλοζίνη (A) ή η καναγλιφλοζίνη (C). [61]

Η παρακολούθηση της αλβουμινουρίας πρέπει να γίνεται μία φορά το χρόνο σε ασθενείς με ΣΔ2 (B). Στόχος είναι η βελτιστοποίηση της γλυκαιμικής ρύθμισης και της ρύθμισης της αρτηριακής υπέρτασης ώστε να επιβραδυνθεί η εξέλιξη της διαβητικής νεφρικής νόσου (A). Σε παρουσία αλβουμινουρίας, ΣΔ και αρτηριακής υπέρτασης συστήνεται η χρήση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης ή αποκλειστών των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (A) με τακτική παρακολούθηση της κρεατινίνης και του καλίου (B). [62]

Η μείωση της πιθανότητας εμφάνισης ή εξέλιξης της αμφιβληστροειδοπάθειας είναι ανάλογη με τη ρύθμιση της αρτηριακής υπέρτασης και της υπεργλυκαιμίας (A). Άτομα με ΣΔ2 πρέπει να υπόκεινται σε οφθαλμολογικό έλεγχο με τη διάγνωση της νόσου και στη συνέχεια κάθε 1-2 έτη ανάλογα των ευρημάτων (B). Η θεραπεία σε περίπτωση ευρημάτων είναι επιβεβλημένη (A). [62]

Έλεγχος νευροπάθειας πρέπει να γίνεται σε κάθε άτομο που διαγιγνώσκεται με ΣΔ2 κατά τη διάγνωση και στη συνέχεια σε ετήσια βάση (B). Ο έλεγχος γίνεται με τη λήψη του ιστορικού, τη μέτρηση θερμοκρασίας των κάτω άκρων, τη χρήση μονοϊνιδίου και βιοδιαθεσίμετρου (B). Συμπτώματα και σημεία διαταραχών του αυτόνομου νευρικού συστήματος πρέπει να λαμβάνονται υπόψη σε ασθενείς με

μικροαγγειακές επιπλοκές (E). Η καλή γλυκαιμική ρύθμιση καθυστερεί την εξέλιξη της νευροπάθειας σε άτομα με ΣΔ2 (B), ενώ η πρεγκαμπαλίνη και η ντουλοξετίνη ενδείκνυνται ως αρχική θεραπεία για το νευροπαθητικό πόνο (A). [62]

Έλεγχος των κάτω άκρων για αναζήτηση παραγόντων κινδύνου για έλκη και ακρωτηριασμούς πρέπει να γίνεται τουλάχιστον μία φορά ετησίως (B), αν όχι σε κάθε επίσκεψη (C). Πρέπει να αξιολογούνται συμπτώματα νευροπάθειας και αγγειακής νόσου (B). Η εξέταση πρέπει να περιλαμβάνει επισκόπηση του δέρματος, αξιολόγηση ανατομικών δυσμορφιών, νευρολογική και αγγειακή εκτίμηση (B) και χρήση του κνημοβραχιόνιου δείκτη σε περίπτωση που οι αρτηρίες των ποδιών δεν είναι καλά ψηλαφητές (C). Σημαντική είναι η ενημέρωση για αυτοφροντίδα σε όλους τους διαβητικούς ασθενείς (B), η χρήση των ειδικών θεραπευτικών υποδημάτων όπου χρειάζεται (B) και η παραπομπή σε εξειδικευμένα άτομα για τη φροντίδα των κάτω άκρων όταν απαιτείται συνεχής παρακολούθηση (C). [62]

### **1.7.3 Πολυπαραγοντική αντιμετώπιση στην Ελλάδα**

Στην Ελλάδα έχουν γίνει 2 μεγάλες συγκριτικές μελέτες παρατήρησης με στόχο να συγκρίνουν τη γλυκαιμική ρύθμιση, τον έλεγχο των παραγόντων κινδύνου, τη χρήση διαφορετικών αντιδιαβητικών κατηγοριών και το κόστος αγωγής σε διαφορετικές χρονικές περιόδους. Η πρώτη μελέτη συνέκρινε την διαχείριση του ΣΔ2 τα έτη 1998 και 2006, ενώ η δεύτερη τα έτη 2006 και 2012, όταν είχε ήδη αρχίσει η οικονομική κρίση. Τα δεδομένα συγκεντρώθηκαν από 3 διαβητολογικά κέντρα, ένα στην περιοχή της Αθήνας και δύο στον Πειραιά. [63, 64]

Με την πάροδο των ετών φαίνεται μια συνεχής σταδιακή αύξηση του ΔΜΣ και μείωση του ποσοστού δυσλιπιδαιμίας, ενώ οι τιμές της αρτηριακής πίεσης και των δεικτών γλυκαιμίας αρχικά μειώθηκαν αισθητά και στη συνέχεια παρέμειναν σε παρόμοια επίπεδα. (Πίνακας 3) Τα ποσοστά επίτευξης στόχων για τη HbA1c <7% ήταν 31,6 έναντι 56,1 έναντι 53,9% για τις χρονιές 1998, 2006 και 2012, αντίστοιχα, ενώ για την LDL-C <100 mg/dL ήταν 10,4 έναντι 40,2 έναντι 60,4%, αντίστοιχα. Όσον αφορά τη συστολική αρτηριακή πίεση στην πρώτη μελέτη θεωρήθηκε τιμή στόχος <130 mmHg με ποσοστά επίτευξης 22,5 έναντι 35,5% για το 1998 και 2006, αντίστοιχα, ενώ για τη δεύτερη μελέτη θεωρήθηκε <140 mmHg με ποσοστά επίτευξης 59,7 έναντι 59,8% για το 2006 και το 2012, αντίστοιχα. [63, 64]

**Πίνακας 3.** Σύγκριση του προφίλ διαβητικών ασθενών για τα έτη 1998, 2006 και 2012 σε 3 διαβητολογικά κέντρα στην Ελλάδα

Έτος	1998*	2006*	2006*	2012*
A/A	805	938	938	1015
<b>ΔΜΣ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	29,3±5,0	30,4±5,3	29,9 [29,5-30,3]	30,6 [30,2-31,0]
<b>HbA1c (%)</b>	8,1±2,0	7,0±1,2	7,0 [6,9-7,1]	7,0 [7,0-7,1]
<b>ΣΑΠ (mmHg)</b>	139,3±17,9	134,9±18,7	135,4 [134,2-136,7]	134,4 [133,3-135,5]
<b>ΔΑΠ (mmHg)</b>	80,9±8,7	77,6±9,8	77,2 [76,6-77,9]	76,2 [75,5-76,8]
<b>LDL-C (mg/dL)</b>	150,6±42,5	112,0±34,7	120,0 [120,0-115,9]	96,5 [96,5-100,4]
<b>HDL-C (mg/dL)</b>	46,3±11,6	50,2±15,4	50,2 [46,3-50,2]	46,3 [46,3-50,2]
<b>TG (mg/dL)</b>	177±115	150±79	150 [141-150]	141 [132-141]

A/A: αριθμός ασθενών, \*μέσος όρος και τυπική απόκλιση, \*μέση τιμή με εύρος [95%]

Αναφορικά με τη φαρμακευτική αγωγή κατά τα έτη 1998, 2006 και 2012, αυξήθηκε η χορήγηση μετφορμίνης (43,2 έναντι 66,7 έναντι 80,4%) και μειώθηκε

αυτή των σουλφονουριών (55,8 έναντι 44,3 έναντι 26,6%) και της ακαρβόζης (24,7 έναντι 7,8 έναντι 2,2%). Ταυτόχρονα, παρατηρήθηκε αύξηση του συνδυασμού αντιδιαβητικών δισκίων, ενώ η χρήση της ινσουλίνης παρέμεινε αρχικά στα ίδια επίπεδα, με αύξηση της χρήσης της κατά το έτος 2012 (31,6 έναντι 32,6 έναντι 42,6%), έχοντας διαφορετική ωστόσο κατανομή μέσα στην ημέρα, καθώς υιοθετήθηκε το πολλαπλό σχήμα ενέσεων για το ΣΔ2 βάσει των νεότερων κατευθυντήριων οδηγιών. Το 2006 εντάχθηκαν στη θεραπευτική φαρέτρα οι γλιταζόνες και οι γλινίδες, ωστόσο μετά τον αρχικό ενθουσιασμό εκείνη την εποχή, υπήρξε σημαντική μείωση της χρήσης τους (17,0 έναντι 4,9% για τις γλιταζόνες και 12,5 έναντι 2,7% για τις γλινίδες τα έτη 2006 και 2012, αντίστοιχα). Ακολούθησε η είσοδος των ινκρετινών (DDP-4 αναστολείς 34,5% και GLP-1 αγωνιστές 3,8% το 2012) και των αναλόγων ινσουλίνης που κέρδισαν αμέσως έδαφος. Η χρήση της νεότερης κατηγορίας των αντιδιαβητικών φαρμάκων, των SGLT2 αναστολέων, ξεκίνησε το 2013, οπότε δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χρήση τους στη μελέτη αυτή. [63, 64]

Στις παραπάνω μελέτες παρατηρήθηκε σταδιακή αύξηση στη χρήση αντιυπερτασικών (48,8 έναντι 74,7 έναντι 84,4%) και υπολιπιδαιμικών (15,2 έναντι 61,2 έναντι 79,9%) φαρμάκων κατά τα έτη 1998, 2006 και 2012, αντίστοιχα. Ταυτόχρονα παρατηρήθηκε αύξηση 15% στο κόστος συνταγογράφησης, που πιθανόν οφείλεται στο αυξημένο κόστος των νεότερων αντιδιαβητικών φαρμάκων. [63, 64]

Μια άλλη μελέτη που έγινε το 2002 στην περιοχή της Σαλαμίνας κατά την ημέρα των εκλογών έδειξε ότι η επίπτωση ΣΔ στον ενήλικα πληθυσμό ήταν 8,2%.

Αναγνωρίστηκαν ως ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου η αυξημένη ηλικία, το άρρεν φύλο, το αυξημένο σωματικό βάρος, το ιστορικό διαβήτη στην οικογένεια, η αρτηριακή υπέρταση και το χαμηλό μορφωτικό επίπεδο στις γυναίκες. Η πιθανότητα εμφάνισης ΣΔ σε παχύσαρκα άτομα με οικογενειακό ιστορικό ΣΔ υπολογίστηκε 25 φορές μεγαλύτερη σε σύγκριση με άτομα φυσιολογικού βάρους χωρίς κληρονομικό ιστορικό ΣΔ. Συμπερασματικά, η παχυσαρκία θεωρήθηκε ο κύριος τροποποιήσιμος παράγοντας κινδύνου στον Ελληνικό πληθυσμό. [65]

Μια αντίστοιχη μελέτη έγινε στην περιοχή του Σαρωνικού το 2014 τη μέρα των εκλογών. Η επίπτωση του ΣΔ2 υπολογίστηκε σε 11,1%, της δυσλιπιδαιμίας (TC >240 mg/dL ή χρήση υπολιπιδαιμικού φαρμάκου) σε 23,8%, της αρτηριακής υπέρτασης 27,2%, του καπνίσματος 38,9% και της έλλειψης σωματικής άσκησης 43%. Οι παράγοντες αυτοί εμφανίζονταν πιο συχνά σε άτομα μεγαλύτερα των 50 ετών, ενώ η επίπτωση στεφανιαίας νόσου και εμφράγματος του μυοκαρδίου ήταν μεγαλύτερη στους άνδρες. [66]

Στη μελέτη «Ηρακλής» αναλύθηκε το κόστος διαχείρισης του ΣΔ2 στην Ελλάδα για μια περίοδο 10 ετών. Φάνηκε ότι το κόστος ήταν αυξημένο όταν δε ρυθμίζονταν επαρκώς ο ΣΔ, με το κόστος για την αντιμετώπιση των συννοσηροτήτων να αποτελεί περίπου το ήμισυ (48%) της δαπάνης, της φαρμακευτικής αγωγής το 35,9%, ενώ μόλις το 14,9% αφορούσε τη θεραπεία του ΣΔ αυτή καθαυτή. Παχύσαρκοι άνδρες και ασθενείς με ελλιπή εκπαίδευση ήταν οι ομάδες που εμφάνισαν το υψηλότερο κόστος θεραπείας. [67]

Σε μια άλλη μελέτη συγκεντρώθηκαν δεδομένα από το σύστημα ηλεκτρονικής συνταγογράφησης, βάση των κωδικών ICD-10 που χρησιμοποιήθηκαν, για να



υπολογισθεί ο επιπολασμός και τα θεραπευτικά πρότυπα του ΣΔ στη χώρα μας. Ο επιπολασμός υπολογίσθηκε σε 7% με το μεγαλύτερο ποσοστό να συγκεντρώνεται στις μεγαλύτερες ηλικίες (30,3% σε άτομα  $\geq 75$  ετών). Το πιο συχνά συνταγογραφούμενο αντιδιαβητικό φάρμακο ήταν η μετφορμίνη (77,4%) και ακολουθούσαν οι DPP-4 αναστολείς (44,8%) και οι σουλφονουλουρίες (34,5%), ενώ χορήγηση ινσουλίνης γινόταν στο 19,4% των ασθενών. [68]

Ο επιπολασμός του ΣΔ σε σχέση με καρδιακές παθήσεις και άλλες συννοσηρότητες μελετήθηκε σε ένα αντιπροσωπευτικό δείγμα του ενήλικα πληθυσμού της Ελλάδας σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό σε μία μελέτη της οποίας τα δεδομένα συλλέχθηκαν μετά από τηλεφωνική επικοινωνία. Υπολογίσθηκε ότι το 2010 ο επιπολασμός του ΣΔ στη χώρα μας ήταν 6,6%. Επιπλέον, ο επιπολασμός καρδιακών νοσημάτων μεταξύ των ατόμων με ΣΔ ήταν 2,7 φορές υψηλότερος σε σύγκριση με τα μη διαβητικά άτομα. Ασθένειες των πνευμόνων, των νεφρών, του ήπατος, του αίματος, καθώς και κακοήθειες παρατηρήθηκαν σε μεγαλύτερη συχνότητα σε άτομα με ΣΔ. [69]

Τέλος, «Η μελέτη της Κορινθίας» είναι μια μελέτη εν εξελίξει. Σκοπός της είναι να μελετήσει την επίδραση της περιβαλλοντικής μόλυνσης, του εδάφους και του αέρα, σε διάφορες αγροτικές και ημι-αγροτικές περιοχές του νομού Κορίνθου όσον αφορά την καρδιακή θνητότητα και θνησιμότητα. Η μελέτη αυτή αναμένεται να κρατήσει για 10 έτη με επανέλεγχο των ασθενών στην πενταετία. [70]

## **1.8 Κριτήρια επιλογής αγωγής**

Σήμερα έχουμε στην διάθεσή μας πολλές επιλογές στην αντιδιαβητική αγωγή, γεγονός που δημιουργεί προβληματισμό στους επαγγελματίες υγείας που ασχολούνται με την αντιμετώπιση του ΣΔ.

Η αποτελεσματικότητα των φαρμάκων, η επίδραση στο βάρος, ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας και η καρδιαγγειακή ασφάλεια είναι ορισμένες από τις παραμέτρους που πρέπει να αξιολογηθούν. [71] Επιπρόσθετα, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το κόστος, οι πιθανές παρενέργειες και ο μηχανισμός δράσης των φαρμάκων. Επίσης, οι συννοσηρότητες και η πολυφαρμακία επιβάλλουν την εκτίμηση πιθανών αλληλεπιδράσεων μεταξύ των διαφόρων φαρμάκων πριν από τη χορήγησή τους. Βέβαια, δεν πρέπει να παραβλέπεται η επιθυμία του ίδιου του ασθενή αναφορικά με το θεραπευτικό πλάνο. [72, 73, 74]

### **1.8.1 Η επιλογή της αγωγής – ADA 2018**

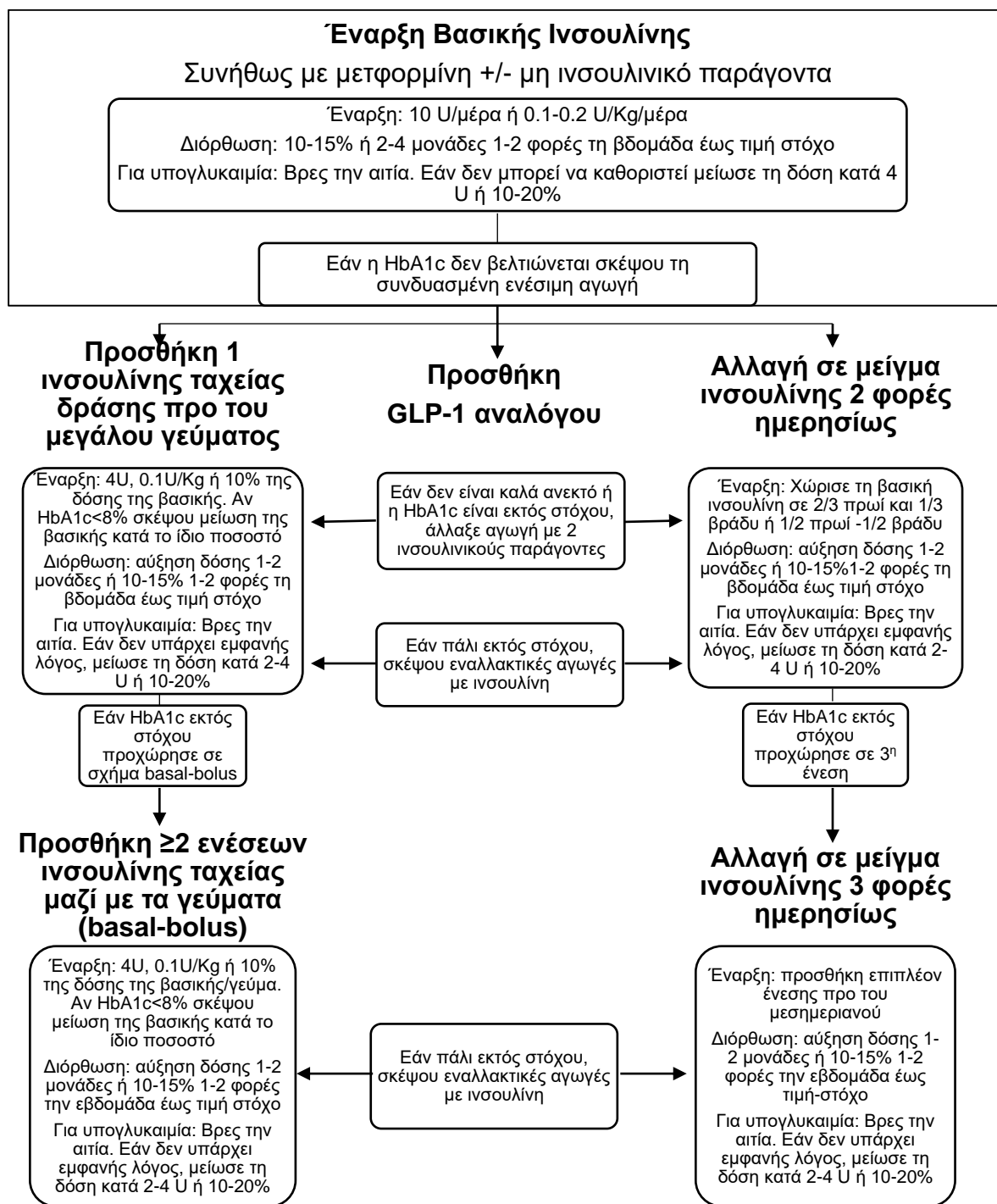
Στις κατευθυντήριες οδηγίες 2018 της ADA αναλύονται οι γενικές συστάσεις για τη θεραπεία του ΣΔ2. Κατά τη διάγνωση, πρέπει να δίνονται οδηγίες για την αλλαγή του τρόπου ζωής και να τίθενται οι στόχοι επίτευξης της HbA1c. Η φαρμακευτική θεραπεία ορίζεται με βάση την HbA1c του ασθενή. Στους Πίνακες 4 και 5 παρουσιάζεται ο θεραπευτικός αλγόριθμος για την αντιμετώπιση του ΣΔ2 με τη χορήγηση αντιδιαβητικών δισκίων και ενέσιμων παραγόντων σύμφωνα με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες της ADA 2018. [2, 60] Η αρχική θεραπεία είναι η μετφορμίνη. Σε μη επίτευξη ευγλυκαιμίας συστήνεται η προσθήκη ενός δεύτερου ή

και τρίτου παράγοντα εφόσον χρειασθεί. Η επιλογή γίνεται με βάση τα δεδομένα που παρουσιάζονται στον Πίνακα 6. [2, 60]

#### Πίνακας 4. Αντιδιαβητική θεραπεία σε ασθενείς με ΣΔ2 - Δισκία

<b>Μονοθεραπεία: Αλλαγή τρόπου ζωής + Μετφορμίνη</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• σκεφτείτε αν HbA1c &lt;9%</li><li>• έναρξη μετφορμίνης εφόσον δεν αντενδείκνυται</li><li>• HbA1c εντός στόχου μετά από 3 μήνες παρέμβασης; Ναι: Παρακολούθηση HbA1c κάθε 3-6 μήνες Όχι: Εκτίμηση συμπεριφοράς πρόσληψης του ασθενούς Σκέψου προσθήκη δεύτερου φαρμάκου</li></ul>
<b>Διπλή Θεραπεία : Αλλαγή τρόπου ζωής + Μετφορμίνη + 2ο φάρμακο</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• σκεφτείτε αν HbA1c ≥9%</li><li>• KAN; Ναι: Προσθήκη φαρμάκου που αποδεδειγμένα μειώνει ΚΑΚ και/ή τη θνητότητα Όχι: Προσθήκη δεύτερου φαρμάκου αφού λάβουμε υπόψη τις ιδιότητες του και τις ιδιαιτερότητες του ατόμου</li><li>• HbA1c εντός στόχου μετά από 3 μήνες παρέμβασης με 2πλή θεραπεία; Ναι: Παρακολούθηση HbA1c κάθε 3-6 μήνες Όχι: Εκτίμηση συμπεριφοράς πρόσληψης του ασθενούς Σκέψου προσθήκη τρίτου φαρμάκου</li></ul>
<b>Τριπλή Θεραπεία : Αλλαγή τρόπου ζωής + Μετφορμίνη + 2<sup>ο</sup> + 3<sup>ο</sup> φάρμακο</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Προσθήκη τρίτου φαρμάκου αφού λάβουμε υπόψη τις ιδιότητές του και τις ιδιαιτερότητες του ατόμου</li><li>• HbA1c εντός στόχου μετά από 3 μήνες παρέμβασης με 2πλή θεραπεία; Ναι: Παρακολούθηση HbA1c κάθε 3-6 μήνες Όχι: Εκτίμηση συμπεριφοράς πρόσληψης του ασθενούς Σκέψου προσθήκη συνδυασμένης ενέσιμης αγωγής</li></ul>
<b>Προσθήκη συνδυασμένης ενέσιμης αγωγής</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• HbA1c ≥10%, γλυκόζη αίματος ≥ 300 mg/dL ή ο ασθενής είναι συμπτωματικός</li></ul>

**Πίνακας 5.** Αντιδιαβητική θεραπεία σε ασθενείς με ΣΔ2 - Ενέσιμη αγωγή



**Πίνακας 6.** Ιδιότητες φαρμακευτικών ουσιών και χαρακτηριστικών των ασθενών που πρέπει να ληφθούν υπόψη πριν από την επιλογή της αγωγής σε άτομα με ΣΔ2

	Αποτ ελεσμ απικότ ητα	ΥΠΟΥ Λυκαι μία	Αλλαγή Βάρους	Καρδιαγγειακή Επίδραση		Κόστ ος	Χορήγ ση	Νεφρική Επίδραση		Επιπλέον Συστάσεις
				ASCVD	CHF			Πρόσδος ΔΝ	Δόση/Συστάσεις Χρήσης	
<b>Μετφορμίνη</b>	Υψηλή	Όχι	Ουδέτερο	Ενδεχόμενο όφελος	Ουδέτερο	Χαμηλό	Από του στόματος	Ουδέτερο	Αντένδειξη σε eGFR<30	Γαστρεντερικές παρενέργειες Πιθανή έλλειψη Β12
<b>SGLT2</b>	Μέτρια	Όχι	Απίωλεια	Όφελος: καναλιφοζίνη, εμππαλιφοζίνη	Όφελος: καναλιφοζίνη, εμππαλιφοζίνη	Υψηλό	Από του στόματος	Όφελος: καναλιφοζίνη, εμππαλιφοζίνη	Καναλιφοζίνη: όχι σύσταση σε eGFR<45 Δεπαλιφοζίνη: όχι σύσταση σε eGFR<60, αντένδειξη σε eGFR<30 Εμππαλιφοζίνη: αντένδειξη σε eGFR<30	Προειδοποίηση FDA: κίνδυνος ακρωτηριασμού (καναλιφοζίνη) Κίνδυνος καταμιάτων (καναλιφοζίνη) Κίνδυνος ΔΚΟ Λοιμώξεις ουροποιησυστηματικού Κίνδυνος μείωσης όγκου – Υπότασης Αύξηση LDL χοληστερόλης
<b>GLP1</b>	Υψηλή	Όχι	Απίωλεια	Ουδέτερο: Λισξενατιδία, εξενατιδία μακράς δράσης Όφελος: Λιραγλουτιδία	Ουδέτερο	Υψηλό	Υποδόρια ένεση	Όφελος: Λιραγλουτιδία	Εξενατιδία: όχι έναρξη σε eGFR<30 Λισξενατιδία: προσοχή σε eGFR<30 Αυξημένος κίνδυνος παρενεργειών σε ασθενείς με νεφρική βλάβη	Προειδοποίηση FDA: κίνδυνος καρκίνου θυρεοειδούς (λιραγλουτιδία, αλιμπιλουτιδία, ντουλιγλουτιδία, εξενατιδία μακράς δράσης) Συνήθεις γαστρεντερικές διαταραχές Επιπλοκές ενέσεων Κίνδυνος οξείας παγκρεατίτιδας
<b>DDP4</b>	Μέτρια	Όχι	Ουδέτερο	Ουδέτερο	Πιθανός κίνδυνος: σαξαγλιπτίνη, αλογλιπτίνη	Υψηλό	Από του στόματος	Ουδέτερο	Προσαρμογή δόσης, μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ΝΑ	Πιθανός κίνδυνος οξείας παγκρεατίτιδας Άλλος αρθρώσεων
<b>Γλιταζόνες</b>	Υψηλή	Όχι	Αύξηση	Πιθανό όφελος: πιogliταζόνη	Αυξημένος κίνδυνος	Χαμηλό	Από του στόματος	Ουδέτερο	Δε χρειάζεται προσαρμογή δόσης Δε συστήνεται σε ΝΑ λόγω πιθανής κατακράτησης υγρών	Προειδοποίηση FDA: συμφορητική ΚΑ (πιogliταζόνη, ροζιγλιταζόνη) Κατακράτηση υγρών (οιδημα, ΚΑ) Όφελος σε ΜΑΛΛΗ Κίνδυνος καταμιάτων Καρκίνος ουροδόχου κύστης (πιogliταζόνη) Αύξηση LDL χοληστερόλης (ροζιγλιταζόνη)
<b>Σουλφονουλι υρίες</b>	Υψηλή	Ναι	Αύξηση	Ουδέτερο	Ουδέτερο	Χαμηλό	Από του στόματος	Ουδέτερο	Γλυμιπουριδία: δε συστήνεται Γλιπιζίδη & γλιμεπιριδία: προσεκτική έναρξη για αποφυγή υπογλυκαιμίας	Ειδικές Προειδοποιήσεις του FDA για αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής θνητότητας που βασίζεται σε μελέτες μιας παλαιότερης σουλφονουλιυρίας (τολβουταμίδη)
<b>Ινσ ου λίη</b>	Πολύ υψηλή	Ναι	Αύξηση	Ουδέτερο	Ουδέτερο	Χαμηλό	Υποδόρια ένεση	Ουδέτερο	Απαιτούνται χαμηλότερες δόσεις σε μειωμένο eGFR, τιτλοποίηση ανά περίπτωση	Επιπλοκές ενέσεων Υψηλότερος κίνδυνος υπογλυκαιμίας με ανθρωπίνη ινσουλίνη (ΝΡΗ ή μείγματα) σε σχέση με τα ανάλογα
<b>Ανθρώ πινη</b>						Χαμηλό	Υποδόρια ένεση			
<b>Ανάλο γα</b>						Υψηλό	Υποδόρια ένεση			

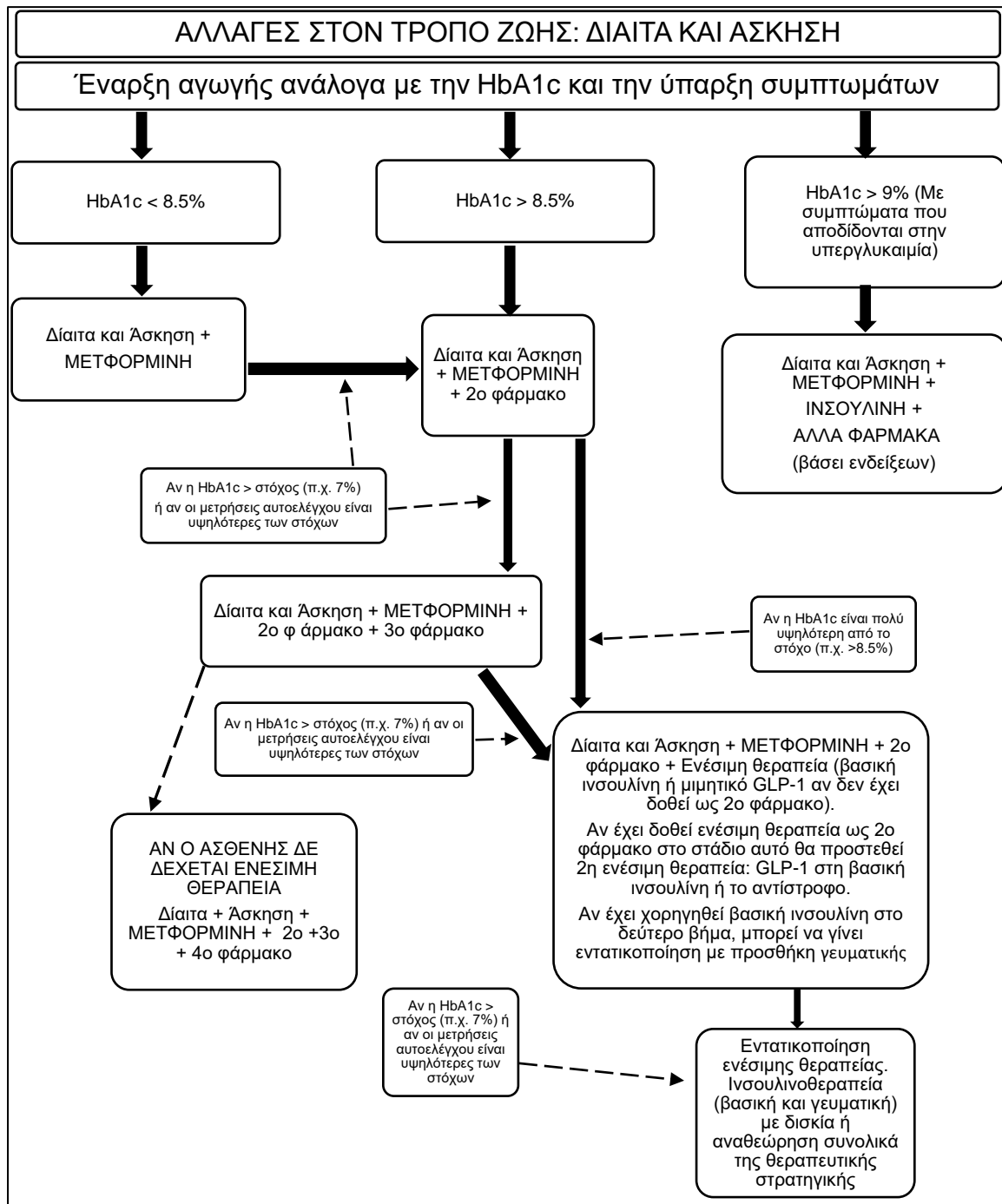
## Υποσημείωση Πίνακα

**ASCVD:** αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσος, **CHF:** χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, **ΔN:** διαβητική νεφροπάθεια, **eGFR:** υπολογιζόμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης, **B12:** Βιταμίνη B12, **FDA:** Food and Drug Administration, **ΔΚΟ:** διαβητική κετοξέωση, **ΚΑ:** καρδιακή ανεπάρκεια, **ΜΑΛΝΗ:** μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος

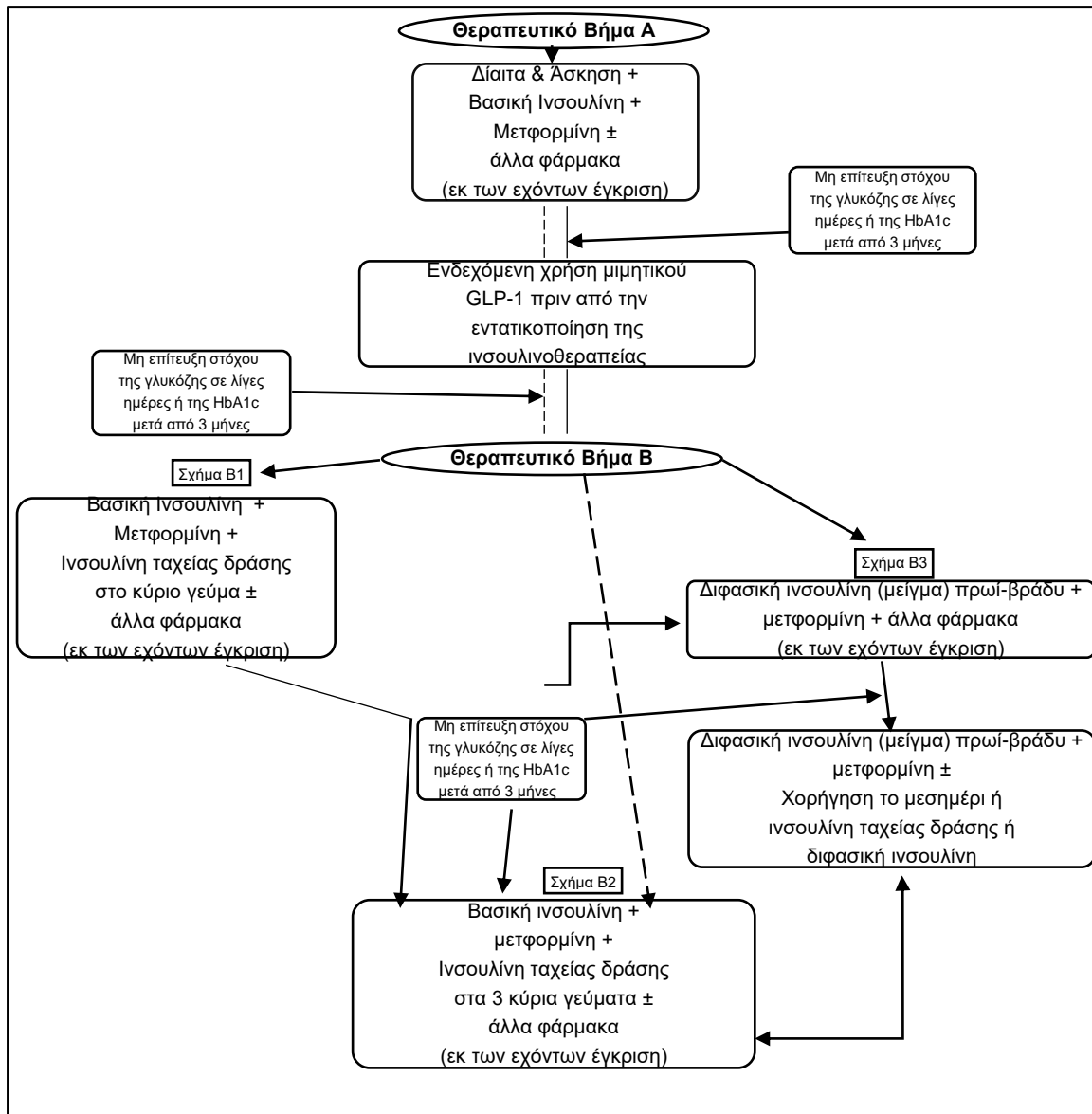
### 1.8.2 Η επιλογή της αγωγής – ΕΔΕ 2018

Οι Ελληνικές κατευθυντήριες οδηγίες 2018 ακολούθησαν αυτές της ADA. Βασική αρχή της θεραπείας του ΣΔ2 είναι ο καθορισμός και η υλοποίηση γλυκαιμικών στόχων. Όλοι οι θεραπευτικοί αλγόριθμοι ξεκινούν με δίαιτα, άσκηση και μετφορμίνη, και έπειτα διαχωρίζονται ανάλογα με την τιμή της HbA1c. Η προσθήκη δεύτερου και τρίτου υπογλυκαιμικού φαρμάκου πρέπει να γίνεται με βάση την αποτελεσματικότητά του, την ασφάλεια και των ανεπιθύμητων ενεργειών, του μηχανισμού δράσης, την πιθανότητα υπογλυκαιμίας, την επίδραση στο σωματικό βάρος και τις ευεργετικές επιδράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα. Επίσης, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η ύπαρξη νεφρικής δυσλειτουργίας, καρδιακής ή ηπατικής ανεπάρκειας, η ευκολία χορήγησης κάθε σκευάσματος, καθώς και το κόστος, τόσο για τον ασθενή όσο και για το σύστημα υγείας. Στα Διαγράμματα 1 και 2 παρουσιάζεται ο θεραπευτικός αλγόριθμος για την αντιμετώπιση του ΣΔ2 βάση των Ελληνικών Κατευθυντήριων Οδηγιών 2018. [1]

**Διάγραμμα 1.** Θεραπευτικός αλγόριθμος για την αντιμετώπιση του ΣΔ2 - ΕΔΕ 2018



**Διάγραμμα 2.** Έναρξη και εντατικοποίηση ινσουλινοθεραπείας στο ΣΔ2



Στον Πίνακα 7 παρουσιάζεται το επεξηγηματικό διάγραμμα αντιμετώπισης της υπεργλυκαιμίας στο ΣΔ2 βάσει οδηγιών ΕΔΕ 2018. [1]



Πίνακας 7.Επεξηγηματικό διάγραμμα αντιμετώπισης της υπεργλυκαιμίας στο ΣΔ2

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΣΔ2						
ΔΙΑΙΤΑ – ΑΣΚΗΣΗ – ΑΠΩΛΕΙΑ ΣΩΜΑΤΙΚΟΥ ΒΑΡΟΥΣ - ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ						
	<p><b>ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗ (MET)</b> Υψηλή (++++) Όχι</p> <p>Ουδέτερη μικρή μείωση ΓΕΣ διαταραχές, σπάνια γαλακτική οξέωση Πολύ χαμηλό Ναι (UKPDS)</p>					
<b>ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ</b> Αποτελεσματικότητα Υπογλυκαιμία Σωματικό Βάρος Ανεπιθύμητες ενέργειες Κόστος Καρδιαγγειακό όφελος	<b>ΣΟΥΛΦΟΝΥΛΟΥΡΙΑ (SU)</b> Υψηλή (++++) αλλά πρόσκαιρη Ναι Αύξηση Υπογλυκαιμίες	<b>ΠΙΟΓΛΙΤΑΖΟΝΗ (PIO)</b> Υψηλή (++++) και με διάρκεια Όχι Αύξηση Οιδήματα, κατάγματα, ΚΑ	<b>DPP-4</b> Μέτρια (++) Όχι Ουδέτερη Όχι σημαντικές	<b>SGLT2</b> Μέτρια (++) , μεγαλύτ. σε υψηλές HbA1c Όχι Μείωση Λοιμώξεις ουρογεν., αφυδάτωση Υψηλό Όφελος (εμπανλιφλοζίνη) (EMPAREG)	<b>GLP-1</b> Υψηλή διάρκεια Όχι Μείωση ΓΕΣ διαταραχές Πολύ υψηλό Όφελος (LEADER, SUSTAIN-6) ή ασφάλεια (ELIXA)	<b>ΒΑΣΙΚΗ INS (BI)</b> Υψηλή (++++) Ναι Αύξηση Υπογλυκαιμίες Παίρνει Ναι (ORIGIN)
<b>ΔΙΠΛΟΣ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ</b> Αποτελεσματικότητα Υπογλυκαιμία Σωματικό Βάρος Ανεπιθύμητες ενέργειες Κόστος Καρδιαγγειακή ασφάλεια	<b>ΣΟΥΛΦΟΝΥΛΟΥΡΙΑ (SU)</b> Υψηλή (++++) αλλά πρόσκαιρη Ναι Αύξηση Υπογλυκαιμίες	<b>ΠΙΟΓΛΙΤΑΖΟΝΗ (PIO)</b> Υψηλή (++++) και με διάρκεια Όχι Αύξηση Οιδήματα, κατάγματα, ΚΑ	<b>DPP-4</b> Μέτρια (++) Όχι Ουδέτερη Όχι σημαντικές	<b>SGLT2</b> Μέτρια (++) , μεγαλύτ. σε υψηλές HbA1c Όχι Μείωση Λοιμώξεις ουρογεν., αφυδάτωση Υψηλό Όφελος (εμπανλιφλοζίνη) (EMPAREG)	<b>GLP-1</b> Υψηλή διάρκεια Όχι Μείωση ΓΕΣ διαταραχές Πολύ υψηλό Όφελος (LEADER, SUSTAIN-6) ή ασφάλεια (ELIXA)	<b>ΒΑΣΙΚΗ INS (BI)</b> Υψηλή (++++) Ναι Αύξηση Υπογλυκαιμίες Παίρνει Ναι (ORIGIN)
<b>ΤΡΙΠΛΟΣ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ</b>	<b>MET + SU</b> + DPP-4 + PIO + SGLT2 + GLP-1 + BI	<b>MET + PIO</b> + SU + DPP-4 + SGLT2 (προσοχή δαπανλιφλοζίνη) + GLP-1 + BI	<b>MET + DPP-4</b> + SU + SGLT2 + PIO + BI	<b>MET + SGLT2</b> + SU + DPP-4 + PIO (όχι με δαπανλιφλοζίνη) + GLP-1 + BI	<b>MET + GLP-1 μίμητικά</b> + SU + PIO + SGLT2 + BI	<b>MET + BI</b> + SGLT-2 + DPP-4 + GLP-1 + PIO
<b>ΕΠΙ ΑΠΟΤΥΧΙΑΣ ΤΡΙΠΛΟΥ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΥ</b>	<p>Εάν λαμβάνει τριπλό συνδυασμό και δεν επιτυγχάνει τους στόχους απαιτείται η έναρξη ενέσιμης αγωγής, (BI ή GLP-1 μίμητικό μακράς δράσης). Διατηρούνται όσα από το στόματος δισκία έχουν ένδειξη συγχρόνησης εφόσον κριθούν απαραίτητα από το θεράποντα ιατρό.</p> <p>Εάν λαμβάνει BI μπορεί να προστεθεί GLP-1 μίμητικό ή γευματική ινσουλίνη ή να τεθεί σε έτοιμα μείγματα ινσουλίνης διατηρώντας μόνο τη μετφορμίνη.</p> <p>Εάν λαμβάνει GLP-1 μίμητικό μπορεί να προστεθεί BI.</p> <p>Αν ο ασθενής δεν επιθυμεί ενέσιμη αγωγή μπορεί να επιχειρηθεί προσθήκη επιπλέον από του στόματος φαρμάκου (π.χ. PIO, SGLT2)</p>					

**DPP-4:** αναστολείς του ενζύμου διπεπτιλ-πεπτιδάσης-4, **SGLT2:** αναστολείς συμμεταφορέων νατρίου-γλυκόζης τύπου 2, **GLP-1:** αγωνιστές του υποδοχέα του πεπτιδίου που μοιάζει με τη γλυκαγόνη-1, **ΓΕΣ:** γαστρεντερικές

### 1.8.3 Η επιλογή της αντιδιαβητικής αγωγής στην πράξη

Τα βασικά βήματα για τη σωστή αντιμετώπιση του ΣΔ2 είναι 4:η δίαιτα, η άσκηση, η παρακολούθηση των τιμών σακχάρου και η φαρμακευτική αγωγή. [75] Όλες οι νεότερες μελέτες υποστηρίζουν τη συνεργασία των επαγγελματιών υγείας και των ασθενών για την αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση του ΣΔ2. [76] Το ερώτημα ωστόσο που προκύπτει είναι τελικά με ποιον τρόπο οι επαγγελματίες υγείας επιλέγουν την ορθότερη αγωγή για τους ασθενείς τους.

Μία έρευνα της ιατρικής σχολής του Χάρβαρντ κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι επαγγελματίες υγείας εστιάζουν περισσότερο την προσοχή τους στην υγεία των ίδιων των ασθενών και στις συννοσηρότητες, καθώς και στα επίπεδα της HbA1c, ενώ δεν ακολουθούσαν κατά γράμμα τις κατευθυντήριες οδηγίες ή/και τους αλγόριθμους του νοσοκομείου. Γενικότερα φαίνεται ότι ποιοτικοί παράγοντες τους απασχολούσαν περισσότερο σε σχέση με ποσοτικούς. [77]

Σε άλλη μελέτη φάνηκε ότι όταν η απόφαση για την επιλογή της εκάστοτε θεραπείας γίνεται μετά από συζήτηση του ασθενή με τον επαγγελματία υγείας, λαμβάνοντας ταυτόχρονα υπόψη τις προτιμήσεις του ασθενή και τα ιατρικά δεδομένα, τότε ένα μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών θα πετύχει όλους τους θεραπευτικούς του στόχους. [78] Επιπλέον, σύμφωνα με τη μελέτη PROROK, η επιλογή τείνει να γίνεται με βάση την παθοφυσιολογία του ΣΔ2 και της στοχευμένης αντιδιαβητικής παρέμβασης. [79]

Αξίζει να σημειωθεί ότι δεδομένα για τα κριτήρια επιλογής των αντιδιαβητικών φαρμάκων από τους ιατρούς δεν υπάρχουν στη χώρα μας.

## 2. ΣΚΟΠΟΣ

Ο σκοπός της παρούσας διατριβής ήταν:

1. Η εκτίμηση του βαθμού επίτευξης των στόχων της αντιδιαβητικής αγωγής στους ασθενείς με ΣΔ2 που παρακολουθούνται σε ένα διαβητολογικό ιατρείο δευτεροβάθμιου νοσοκομείου της Αττικής.
2. Η εκτίμηση των κριτηρίων με τα οποία γίνονται οι αλλαγές της φαρμακευτικής αγωγής στην κλινική πράξη και εκείνων με τα οποία επιλέγεται ο αντιδιαβητικός παράγοντας.
3. Το αποτέλεσμα των θεραπευτικών αλλαγών 6 μήνες μετά την αρχική επίσκεψη του ασθενούς.

### 3. ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Πρόκειται για μία προοπτική μη παρεμβατική μελέτη παρατήρησης-καταγραφής που έλαβε χώρα στο Διαβητολογικό Ιατρείο του Γενικού Νοσοκομείου Μελισσίων «Αμαλία Φλέμιγκ». Το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από την Επιστημονική Επιτροπή του νοσοκομείου. Όλοι οι ασθενείς υπέγραψαν έντυπο γραπτής συγκατάθεσης ότι αποδέχονται να χρησιμοποιηθούν τα δεδομένα τους ανώνυμα για ανάλυση στα πλαίσια της παρούσας μελέτης (Παράρτημα 3). Τα έντυπα θα φυλάσσονται στο χώρο του ιατρείου για 2 έτη.

Στη μελέτη καταγράφηκαν διαδοχικοί ενήλικες ασθενείς με ΣΔ2 που παρακολουθούνταν στο διαβητολογικό ιατρείο τουλάχιστον από τριμήνου και λάμβαναν θεραπεία με δισκία ή δισκία σε συνδυασμό με ενέσιμη αγωγή.

Κριτήρια αποκλεισμού αποτέλεσαν οι ασθενείς με ΣΔ1, με ΣΔ2 υπό εντατικοποιημένο σχήμα ινσουλινοθεραπείας (basal-bolus) ή διαβήτη κύησης.

Καταγράφηκαν τα δεδομένα από 2 επισκέψεις στο ιατρείο: στους 0 και έως 6 μήνες μετά. Η καταγραφή έγινε με τη μορφή προφορικής συνέντευξης κατά τη διάρκεια της εξέτασης με την ταυτόχρονη συμπλήρωση ενός ερωτηματολογίου. Συμπληρωματικά δεδομένα ελήφθησαν από τις ατομικές καρτέλες των ασθενών. Το έντυπο καταγραφής παρατίθεται στο Παράρτημα 4.

Στην επίσκεψη 0 καταγράφηκαν τα δημογραφικά και ανθρωπομετρικά στοιχεία των ασθενών, καθώς και στοιχεία του ατομικού ιστορικού και της φαρμακευτικής αγωγής. Επιπρόσθετα, καταγράφηκαν οι τιμές των εργαστηριακών παραμέτρων που ήταν διαθέσιμες έως και 3 μήνες πριν.

Στην επόμενη επίσκεψη, εντός 6 μηνών από την πρώτη, καταγράφηκαν τα ανθρωπομετρικά στοιχεία, ο διαθέσιμος εργαστηριακός έλεγχος που είχε ζητηθεί και η αντιδιαβητική αγωγή που ελάμβαναν. Επιπρόσθετα, καταγράφηκε η εμφάνιση νέων

μικροαγγειακών ή μακροαγγειακών επιπλοκών και οι ανεπιθύμητες ενέργειες της φαρμακευτικής αγωγής. Σε περίπτωση αλλαγής της αντιδιαβητικής αγωγής, ο υπεύθυνος ιατρός συμπλήρωνε την αιτία της αλλαγής και το λόγο που επέλεξε τη συγκεκριμένη φαρμακευτική ουσία.

Το σωματικό βάρος μετρήθηκε σε χιλιόγραμμα με ακρίβεια ενός δεκαδικού ψηφίου χρησιμοποιώντας βαθμονομημένο ζυγό Detecto – Medic χωρίς παπούτσια και με ελαφρά ρούχα. Το ύψος μετρήθηκε σε όρθια θέση με ακρίβεια ενός εκατοστού με επιτοίχιο αναστημόμετρο χωρίς παπούτσια. Ο ΔΜΣ υπολογίστηκε για κάθε ασθενή ως το πηλίκο του βάρους σε χιλιόγραμμα προς το τετράγωνο του ύψους σε μέτρα με ακρίβεια ενός δεκαδικού ψηφίου. Η αρτηριακή πίεση μετρήθηκε με ηλεκτρονικό πιεσόμετρο Braun ExactFit 3 με ακρίβεια ενός δεκαδικού, σύμφωνα με τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρίας Υπέρτασης. Η γλυκόζη στο ιατρείο μετρήθηκε με το ανακλασίμετρο Accu–ChekAviva. Όλα τα παραπάνω ήταν διαθέσιμα στο ιατρείο και η χρήση τους γινόταν από το υπεύθυνο προσωπικό.

Ως αρτηριακή υπέρταση ορίστηκε η μέτρηση στο ιατρείο της συστολικής αρτηριακής πίεσης >140 mmHg ή της διαστολικής αρτηριακής πίεσης >90 mmHg, σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές Οδηγίες Υπέρτασης του 2013. [18]

Πάσχοντες από δυσλιπιδαιμία χαρακτηρίστηκαν οι ασθενείς που ήδη λάμβαναν κάποιον υπολιπιδαιμικό παράγοντα. [26] Σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές οδηγίες του 2016, ορίστηκε τιμή στόχος για την LDL-C <70 mg/dL και <100 mg/dL σε ασθενείς πολύ υψηλού κινδύνου και υψηλού κινδύνου, αντίστοιχα. Τιμή στόχος για τη non-HDL-C <100 mg/dL και <130 mg/dL σε ασθενείς πολύ υψηλού κινδύνου και υψηλού κινδύνου, αντίστοιχα, ενώ η τιμή στόχος ορίστηκε για τα TG <150 mg/dL. [27] Ως πολύ υψηλού κινδύνου ασθενείς χαρακτηρίστηκαν οι πάσχοντες από ΣΔ με βλάβη οργάνων στόχων ή παρουσία μείζονα παράγοντα κινδύνου, όπως το

κάπνισμα, η δυσλιπιδαιμία και η αρτηριακή υπέρταση. Ως υψηλού κινδύνου ασθενείς χαρακτηρίσθηκαν οι πάσχοντες από ΣΔ χωρίς βλάβη οργάνων στόχων ή μείζονα παράγοντα κινδύνου. [27]

Ο έλεγχος για τη διαβητική νευροπάθεια γινόταν στο ιατρείο με χρήση μονοϊνιδίου 10g και βιοδιαθεσιόμετρου από το ιατρικό και εξειδικευμένο προσωπικό. Η απώλεια της αίσθησης της εφαρμοζόμενης πίεσης με το μονοϊνίδιο ή αποτέλεσμα μεγαλύτερο των 25 Volts στο βιοδιαθεσιόμετρο, όριζε την παρουσία διαβητικής νευροπάθειας. [80]

Η διάγνωση της αμφιβληστροειδοπάθειας γινόταν από τους οφθαλμιάτρους που παρακολουθούσαν τους ασθενείς μετά από έλεγχο του βυθού του οφθαλμού, όπου ενημέρωναν με γραπτή γνωμάτευση για την παρουσία ή όχι βλαβών διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας. [81]

Η διαβητική νεφροπάθεια ορίσθηκε ως η παρουσία αλβουμίνης >300 mg στα ούρα 24ώρου ή/και υπολογιζόμενη σπειραματική διήθηση (eGFR <60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>). [82]

Η μακροαγγειοπάθεια στο ΣΔ χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση αθηροσκληρυντικών αλλοιώσεων στις αρτηρίες μεγάλου διαμετρήματος, δηλαδή στις στεφανιαίες, στις καρωτίδες, στις εγκεφαλικές και σε εκείνες των κάτω άκρων. Προσβολή αυτών των αρτηριών οδηγεί σε στεφανιαία νόσο, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και περιφερική αρτηριακή νόσο. Τόσο οι αλλοιώσεις αυτές όσο και τα κλινικά τους επακόλουθα περιλαμβάνονται στο γενικό όρο καρδιαγγειακή νόσος. [83]

#### 4. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Το τεστ Kolmogorov-Smirnov χρησιμοποιήθηκε για τον έλεγχο της κανονικότητας των κατανομών. Οι τιμές εκφράζονται ως μέση τιμή  $\pm$  σταθερή απόκλιση (SD). Οι διαφορές των τιμών για κάθε παράμετρο εκτιμήθηκαν με τη χρησιμοποίηση του paired t-test για τις κανονικές μεταβλητές και του Wilcoxon test για τις μη κανονικές μεταβλητές. Οι διαφορές στα ποσοστά εκτιμήθηκαν με το τεστ  $\chi^2$ . Οι συσχετίσεις μεταξύ των μεταβλητών της μελέτης εκτιμήθηκαν με τη χρησιμοποίηση του Pearson-correlation coefficient και του Kendall's tau-c για τις κανονικές και μη-κανονικές μεταβλητές, αντίστοιχα. Ως όριο στατιστικής σημαντικότητας θεωρήθηκε το  $p < 0,05$ . Όλες οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με το πρόγραμμα SPSS 25.0.

Οι παράμετροι που αξιολογήθηκαν ήταν οι ακόλουθες:

1. Κάπνισμα.
2. Αλκοόλ.
3. Εμβολιαστική κάλυψη.
4. Ετήσια βυθοσκόπηση.
5. Ετήσιος έλεγχος για περιφερική νευροπάθεια.
6. Ποσοστό παρουσίας μικροαγγειακών και μακροαγγειακών επιπλοκών.
7. Συχνότητα αυτοελέγχου.
8. Δείκτης μάζας σώματος κατά την αρχική επίσκεψη της μελέτης και μετά από 6 μήνες παρακολούθησης.
9. Ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης κατά την αρχική επίσκεψη της μελέτης και μετά από 6 μήνες παρακολούθησης. Τιμή στόχος ήταν για τη συστολική αρτηριακή πίεση  $< 140$  mmHg και για τη διαστολική αρτηριακή πίεση  $< 85$

mmHg σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες κατά το χρονικό διάστημα που διενεργήθηκε η μελέτη.

10. Γλυκαιμική ρύθμιση κατά την αρχική επίσκεψη της μελέτης και μετά από 6 μήνες παρακολούθησης. Τιμή στόχος ήταν για τη HbA1c <7%, για την πρωινή μέτρηση σακχάρου νηστείας με το ανακλασίμετρο (DXT) <130 mg/dL και για την πρωινή μέτρηση γλυκόζης στο βιοχημικό εργαστήριο (BGN) <130 mg/dL.
11. Ρύθμιση των λιπιδαιμικών παραμέτρων κατά την αρχική επίσκεψη της μελέτης και μετά από 6 μήνες παρακολούθησης. Τιμή στόχος ήταν για την LDL-C <70 mg/dL και <100 mg/dL σε ασθενείς πολύ υψηλού κινδύνου και υψηλού κινδύνου, αντίστοιχα. Τιμή στόχος ήταν για τη non-HDL-C <100 mg/dL και <130 mg/dL σε ασθενείς πολύ υψηλού κινδύνου και υψηλού κινδύνου, αντίστοιχα. Τιμή στόχος για τα TG ήταν <150 mg/dL.
12. Κριτήρια αλλαγής και επιλογής της νέας της φαρμακευτικής αγωγής.



## 5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### 5.1 Αποτελέσματα κατά την πρώτη επίσκεψη στο ιατρείο

#### 5.1.1 Ανθρωπομετρικά και κλινικά χαρακτηριστικά

Στη μελέτη καταγράφηκαν συνολικά 175 ασθενείς, 96 άνδρες και 79 γυναίκες. Τα βασικά ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των ασθενών παρουσιάζονται στον Πίνακα 8. Ο μέσος όρος ηλικίας τους ήταν  $66,6 \pm 10,6$  έτη και η μέση διάρκεια διαβήτη  $12,5 \pm 8,6$  έτη. Ποσοστό 20,6% ήταν ενεργοί καπνιστές με σημαντική υπεροχή των ανδρών (27,1%), 13,1% του συνόλου είχαν διακόψει το κάπνισμα, ενώ 66,3% δεν είχαν καπνίσει ποτέ. Το 24,6% των ασθενών κατανάλωνε συστηματικά αλκοόλ, με τους άνδρες να εμφανίζουν ποσοστό 31,3%, εκ των οποίων ο 1 στους 3 κατανάλωνε πάνω από 3 ποτήρια την εβδομάδα.

Σε εμβολιασμό για πνευμονιόκοκκο είχε υποβληθεί το 44,6% των ασθενών, ενώ σε τακτικό ετήσιο αντιγριπικό εμβολιασμό το 54,9%.

Ποσοστό 65,8% των γυναικών υποβάλλονταν σε ετήσιο οφθαλμολογικό έλεγχο με βυθοσκόπηση, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό για τους άνδρες ήταν 46,9%. Σε έλεγχο διαβητικής νευροπάθειας στα κάτω άκρα είχε υποβληθεί μόλις το 22,3% των ασθενών.

Ποσοστό 66,3% λάμβανε ταυτόχρονα φαρμακευτική αγωγή για αρτηριακή υπέρταση και 56,6% για δυσλιπιδαιμία. Οι ασθενείς ανήκαν κατά 92,5% στις κατηγορίες των υπέρβαρων και παχύσαρκων ατόμων σύμφωνα με το ΔΜΣ ( $32,8 \pm 6,2$  kg/m<sup>2</sup>) κατά την πρώτη επίσκεψή τους στο ιατρείο και είχαν μέση τιμή συστολικής αρτηριακής πίεσης  $126,6 \pm 20,0$  mmHg και διαστολικής αρτηριακής πίεσης  $68,2 \pm 10,1$  mmHg. (Πίνακας 9)

**Πίνακας 8.** Ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης (N=175)

Ανθρωπομετρικά Χαρακτηριστικά	Σύνολο	Άντρες	Γυναίκες	p
Ασθενείς	175	96	79	-
Ηλικία	66,6 ± 10,6	66,0 ± 10,1	67,4 ± 11,2	NS
Έτη ΣΔ	12,5 ± 8,6	12,0 ± 9,0	13,1 ± 8,1	NS
<b>Κάπνισμα (%)</b>				
• Όχι	66,3	59,4	74,7	0,033
• Παλαιός καπνιστής	13,1	13,5	12,7	0,033
• Ενεργός καπνιστής	20,6	27,1	12,7	0,019
<b>Αλκοόλ (%)</b>				
• Όχι	75,4	68,8	83,5	0,024
• 1-2 ποτήρια/εβδομάδα	16,6	18,8	13,9	NS
• >3 ποτήρια/εβδομάδα	8,0	12,5	2,5	0,016
<b>Εμβολιασμοί (%)</b>				
• Πνευμονιόκοκκου	44,6	40,6	49,4	NS
• Γρίπης	54,9	55,2	54,4	NS
<b>Βυθοσκόπηση (%)</b>				
• Όχι	11,4	15,6	6,3	NS
• Κάθε έτος	55,4	46,9	65,8	0,012
• >1 έτος	33,1	37,5	27,8	NS
Έλεγχος για νευροπάθεια (%)	22,3	19,8	25,3	NS
Αγωγή για Αρτηριακή Υπέρταση (%)	66,3	64,6	68,4	NS
Αγωγή για Δυσλιπιδαιμία (%)	56,6	55,2	58,2	NS
<b>Μικροαγγειακές Επιπλοκές (%)</b>				
• Διαβητική Νεφροπάθεια	4,0	2,1	6,3	NS
• Διαβητική Νευροπάθεια	8,6	6,3	11,4	NS
• Διαβητική Αμφιβληστροειδοπάθεια	11,4	11,5	11,4	NS
<b>Μακροαγγειακές Επιπλοκές (%)</b>				
• ΑΕΕ	5,7	8,3	2,5	NS
• ΟΕΜ/ΣΝ	14,9	25,0	2,5	<0,05
• ΠΑΝ	4,0	7,3	0	<0,05
<b>Συχνότητα Μετρήσεων με ανακλασίμετρο (%)</b>				
• Ποτέ	1,7	3,1	0	NS
• 1-2 φορές/μέρα	51,4	49,0	54,4	NS
• ≥3 φορές/μέρα	13,7	11,5	16,5	NS
• 3-6 φορές/εβδομάδα	17,1	19,8	13,9	NS
• ≤3 φορές/εβδομάδα	16,0	16,7	15,2	NS
Προσκόμιση μετρήσεων στο ιατρείο (%)	36,0	35,4	36,7	NS

ΣΔ: σακχαρώδης διαβήτης, ΑΕΕ: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, ΟΕΜ/ΣΝ: οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου/στεφανιαία νόσος, ΠΑΝ: περιφερική αγγειακή νόσος

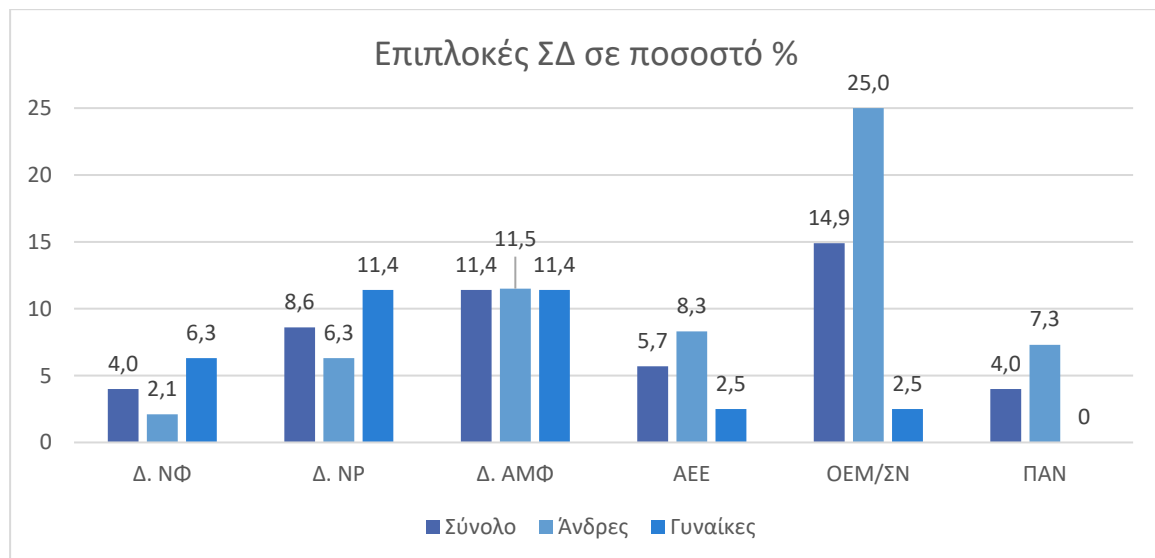
**Πίνακας 9.** Κλινικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης (N=175)

Κλινικά χαρακτηριστικά	Σύνολο	Άνδρες	Γυναίκες	p
<b>Αρτηριακή Πίεση (mmHg)</b>				
• ΣΑΠ	126,6 ±20,0	127,9 ± 20,9	125,1 ±18,9	NS
• ΔΑΠ	68,2 ± 10,1	69,6 ± 9,9	66,5 ± 10,1	NS
<b>ΔΜΣ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	32,8 ± 6,2	32,4 ± 5,3	33,2± 7,1	NS

ΣΑΠ: συστολική αρτηριακή πίεση, ΔΑΠ: διαστολική αρτηριακή πίεση, ΔΜΣ: δείκτης μάζας σώματος

Το 25% των ανδρών έπασχε από στεφανιαία νόσο, το 11,4% των γυναικών από διαβητική νεφροπάθεια και το 11,4% του συνόλου από διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια. (Γράφημα 1)

**Γράφημα 1.** Επιπλοκές ΣΔ κατά την πρώτη επίσκεψη



**Δ.ΝΦ:** διαβητική νεφροπάθεια, **Δ.ΝΡ:** διαβητική νευροπάθεια, **Δ.ΑΜΦ:** διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, **ΑΕΕ:** αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, **ΟΕΜ/ΣΝ:** οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου/στεφανιαία νόσος, **ΠΑΝ:** περιφερική αγγειακή νόσος

### 5.1.2 Γλυκαιμικό προφίλ ασθενών

Κατά την αρχική επίσκεψη παρατηρήθηκε γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη  $7,1 \pm 1,4\%$ , μετρούμενο σάκχαρο στο σπίτι με το ανακλασίμετρο  $124,7 \pm 29,3$  mg/dL και πρωινό σάκχαρο νηστείας μετρούμενο στο βιοχημικό εργαστήριο  $123,7 \pm 46,6$  mg/dL. Συγκρίνοντας τα δύο φύλα, φάνηκε ότι οι γυναίκες είχαν χειρότερη ρύθμιση

από τους άνδρες όσον αφορά τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, ενώ στους υπόλοιπους γλυκαιμικούς δείκτες δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές. (Πίνακας 10)

**Πίνακας 10.** Γλυκαιμικό προφίλ του πληθυσμού της μελέτης (N=175)

Γλυκαιμικό Προφίλ	Σύνολο	Άνδρες	Γυναίκες	p
HbA1c (%)	7,1 ± 1,4	6,9 ± 1,3	7,4 ± 1,4	0,023
BGN (mg/dL)	123,7 ± 46,6	123,2 ± 46,2	124,3 ± 47,5	NS
DXT (mg/dL)	124,7 ± 29,3	121,1 ± 22,9	129,5 ± 35,7	NS

**HbA1c:** γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνηA1c, **BGN:** γλυκόζη νηστείας στο βιοχημικό έλεγχο, **DXT:** τιμή σακχάρου μετρούμενη με ανακλασίμετρο

### 5.1.3 Λιπιδαιμικό προφίλ ασθενών

Στην καταγραφή του λιπιδαιμικού προφίλ που έγινε κατά την πρώτη επίσκεψη παρατηρήθηκαν LDL-C 97,9 ± 29,6 mg/dL, non-HDL-C 128,4 ± 34,8 mg/dL και TGs 157,3 ± 86,2 mg/dL. Οι διαφορές μεταξύ ανδρών και γυναικών ήταν αριθμητικά μικρές. Ωστόσο, η διαφορά για τις τιμές της HDL-C ήταν σημαντική. Ο Πίνακας 11 που ακολουθεί περιλαμβάνει τις τιμές των λιπιδαιμικών παραμέτρων κατά την πρώτη επίσκεψη.

**Πίνακας 11.** Λιπιδαιμικό προφίλ του πληθυσμού της μελέτης. (N=175)

Λιπιδαιμικό προφίλ	Σύνολο	Άνδρες	Γυναίκες	p
TC (mg/dL)	174,6 ± 32,7	171,0 ± 33,1	178,9 ± 31,8	NS
LDL-C (mg/dL)	97,9 ± 29,6	99,7 ± 30,2	95,8 ± 28,9	NS
HDL-C (mg/dL)	45,3 ± 16,3	41,2 ± 11,0	50,4 ± 20,1	<0,05
TGs (mg/dL)	157,3 ± 86,2	156,1 ± 81,8	158,8 ± 91,7	NS
non-HDL-C (mg/dL)	128,4 ± 34,8	129,1 ± 33,3	127,4 ± 36,9	NS

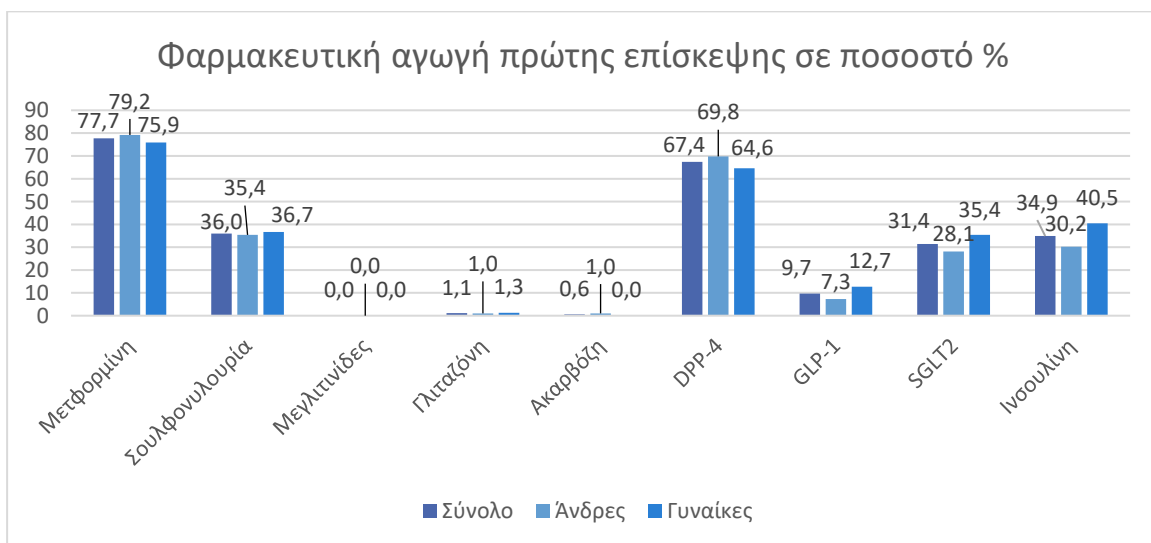
**TC:** ολική χοληστερόλη, **LDL-C:** χοληστερόλη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών, **HDL-C:** χοληστερόλη υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών, **TGs:** τριγλυκερίδια, **non-HDL-C:** TC-(HDL-C)

### 5.1.4 Φαρμακευτική αγωγή ασθενών

Το συχνότερα χρησιμοποιούμενο αντιδιαβητικό φάρμακο ήταν η μετφορμίνη (77,7%) και ακολουθούσαν οι DPP-4 αναστολείς (67,4%), οι σουλφονουλourίες

(36,0%), η ινσουλίνη και τα ανάλογα ινσουλίνης (34,9%), οι SGLT2 αναστολείς (31,4%) και οι GLP-1 αγωνιστές (9,7%) (Γράφημα 2). Οι μισοί περίπου ασθενείς (51,4%) έκαναν μετρήσεις με το ανακλασίμετρο 1-2 φορές τη μέρα, αλλά μόλις το 36% του συνόλου προσκόμιζε τις μετρήσεις αυτές στο ιατρείο κατά την επίσκεψή τους. (Γράφημα 3)

**Γράφημα 2.** Φαρμακευτική αγωγή κατά την πρώτη επίσκεψη σε ποσοστό %



**DPP-4:** αναστολείς της διπεπτυλ-πεπτιδάσης-4, **GLP-1:** γλυκαγονόμορφο πεπτιδίιο-1, **SGLT2:** Αναστολείς συμμεταφορέων νατρίου-γλυκόζης τύπου 2

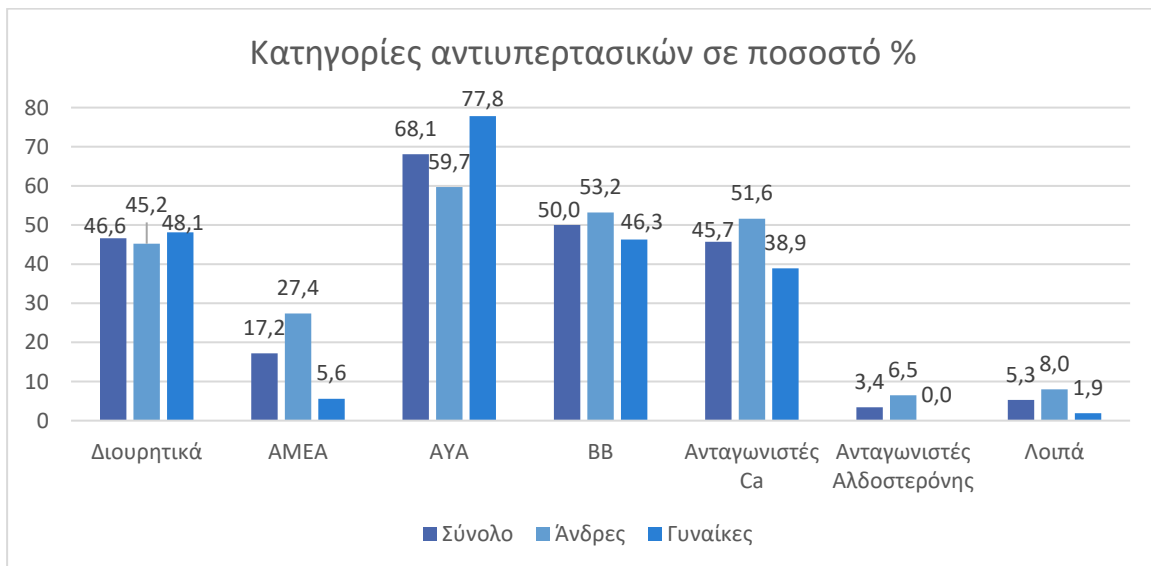
**Γράφημα 3.** Συχνότητα μετρήσεων με το ανακλασίμετρο (%)



Από το 66,3% υπό αγωγή για αρτηριακή υπέρταση, το 68,1% ελάμβανε κάποιο φάρμακο από την κατηγορία των ανταγωνιστών υποδοχέων αγγειοτενσίνης II

και ακολουθούσαν οι β-αποκλειστές με ποσοστό 50%, τα διουρητικά με ποσοστό 46,6%, οι ανταγωνιστές ασβεστίου με ποσοστό 45,7% και οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης με ποσοστό 17,2% (Γράφημα 4)

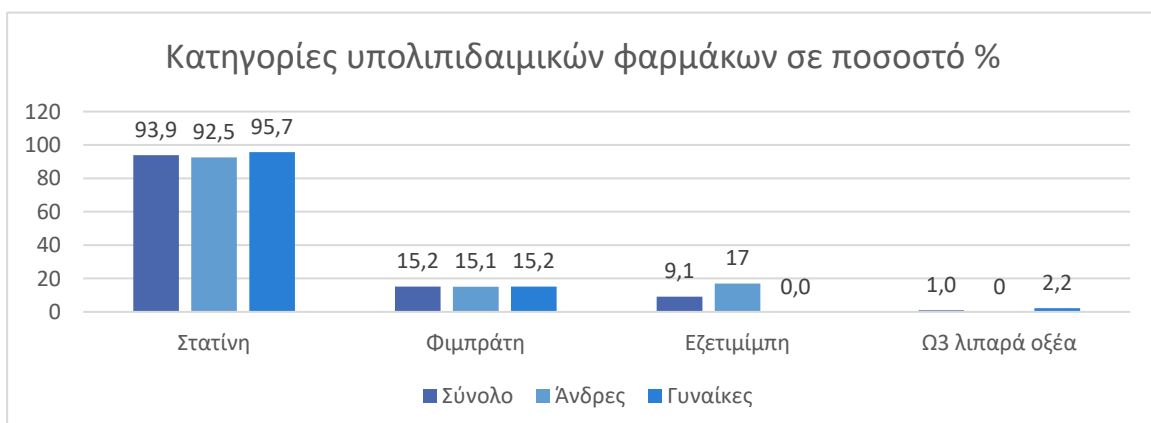
**Γράφημα 4.** Χρήση αντιυπερτασικών φαρμάκων στον πληθυσμό της μελέτης που ελάμβανε αντιυπερτασική αγωγή (66,3%) σε ποσοστό %



**ΑΜΕΑ:** αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, **ΑΥΑ:** ανταγωνιστές υποδοχένων αγγειοτενσίνης II, **ΒΒ:** β-αποκλειστές, **Λοιπά:** κεντρικώς δρώντα, νιτρώδη, διγοξίνη, ιβαμπραδίνη

Από το 56,6% των ασθενών που λάμβαναν υπολιπιδαιμική αγωγή, το 93,9% λάμβανε στατίνη, 15,2% φιμπράτη, 9,1% εξετιμίμπη και 1,0% ω3 λιπαρά οξέα. (Γράφημα 5)

**Γράφημα 5.** Κατηγορίες υπολιπιδαιμικών φαρμάκων στον πληθυσμό της μελέτης που ελάμβανε υπολιπιδαιμική αγωγή (56,6%) σε ποσοστό %



## **5.2 Αποτελέσματα κατά τη δεύτερη επίσκεψη στο ιατρείο – Συγκριτικός έλεγχος**

Από το σύνολο των ασθενών (175), οι 157 (89,7%) προσήλθαν για επανέλεγχο στο ιατρείο εντός 6 μηνών από την πρώτη επίσκεψη, 86 άνδρες (89,5%) και 71 γυναίκες (89,8%). Οι υπόλοιποι 18 (10,3%) ελέγχθηκαν ως προς τα βασικά τους χαρακτηριστικά σε σύγκριση με τους 157 που προσήλθαν για δεύτερη επίσκεψη στο ιατρείο και δε βρέθηκαν σημαντικές διαφορές (τα δεδομένα δε φαίνονται).

Στους ασθενείς που προσήλθαν για επανέλεγχο (N=157) έγινε σύγκριση των εργαστηριακών παραμέτρων, καθώς και των τιμών συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης και ΔΜΣ με τα αρχικά επίπεδα 6 μήνες πριν. Επιπλέον, έγινε καταγραφή των μεταβολών της αντιδιαβητικής αγωγής και σημειώθηκαν τα αίτια της αλλαγής και τα κριτήρια που οδήγησαν στην επιλογή της νέας αγωγής.

### **5.2.1 Κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών**

Η συστολική αρτηριακή πίεση του συνόλου των ασθενών βρέθηκε σημαντικά αυξημένη [ $129,9 \pm 21,3$  έναντι  $126,1 \pm 19,6$  mmHg στη δεύτερη και πρώτη επίσκεψη, αντίστοιχα ( $p=0,047$ )]. (Πίνακας 12) Η μεταβολή αυτή παρατηρήθηκε στις τιμές των γυναικών, ενώ η συστολική αρτηριακή πίεση των ανδρών παρέμεινε σταθερή. (Πίνακας 13)

Για την διαστολική αρτηριακή πίεση δεν παρατηρήθηκε ιδιαίτερη μεταβολή ούτε στο σύνολο του πληθυσμού αλλά ούτε και στη σύγκριση μεταξύ των δύο φύλων ( $p=NS$  για όλες τις τιμές). (Πίνακες 12 & 13)

Τέλος, ο ΔΜΣ μειώθηκε σημαντικά μεταξύ των 2 επισκέψεων ( $p=0,022$ ). (Πίνακας 12)

**Πίνακας 12.** Κλινικά χαρακτηριστικά του δείγματος (N=157) στις 2 επισκέψεις

Κλινικά χαρακτηριστικά δείγματος	1η Επίσκεψη	2η Επίσκεψη	p
<b>ΑΠ (mmHg)</b>			
• ΣΑΠ	126,1 ± 19,6	129,9 ± 21,3	0,047
• ΔΑΠ	67,6 ± 9,8	66,4 ± 10,8	NS
<b>ΔΜΣ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	32,8 ± 6,3	32,6 ± 6,3	0,022

ΣΑΠ: συστολική αρτηριακή πίεση, ΔΑΠ: διαστολική αρτηριακή πίεση, ΔΜΣ: δείκτης μάζας σώματος

**Πίνακας 13.** Κλινικά χαρακτηριστικά ανδρών (N=86) και γυναικών (N=71) στις 2 επισκέψεις

Κλινικά χαρακτηριστικά	Ανδρών			Γυναικών		
	1 <sup>η</sup> Επίσκεψη	2 <sup>η</sup> Επίσκεψη	p	1 <sup>η</sup> Επίσκεψη	2 <sup>η</sup> Επίσκεψη	p
<b>ΑΠ (mmHg)</b>						
• ΣΑΠ	126,8 ± 20,6	126,1 ± 17,7	NS	125,4 ± 18,5	134,3 ± 24	0,002
• ΔΑΠ	68,8 ± 9,4	66,2 ± 10,8	NS	66,3 ± 10,1	66,7 ± 10,8	NS
<b>ΔΜΣ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	32,4 ± 5,4	32,1 ± 5,6	NS	33,2 ± 7,1	33,0 ± 7,0	NS

ΣΑΠ: συστολική αρτηριακή πίεση, ΔΑΠ: διαστολική αρτηριακή πίεση, ΔΜΣ: δείκτης μάζας σώματος

## 5.2.2 Γλυκαιμικό προφίλ των ασθενών

Αναφορικά με τον γλυκαιμικό έλεγχο στους 6 μήνες παρατηρήθηκε μια οριακή βελτίωση σε σύγκριση με την αρχική επίσκεψη, αντίστοιχα, στη ρύθμιση της HbA1c ( $6,8 \pm 1,0\%$  έναντι  $7,1 \pm 1,3\%$ ,  $p=0,056$ ). Ωστόσο, στις βιοχημικές μετρήσεις σακχάρου νηστείας παρατηρήθηκε μικρή αλλά σημαντική αύξηση των τιμών ( $127,0 \pm 37,8$  έναντι  $122,5 \pm 43,1$  mg/dL,  $p=0,005$ ) στο σύνολο του πληθυσμού (N=157), χωρίς ωστόσο αυτό να παρατηρηθεί με τη γλυκόζη μετρούμενη με το ανακλασίμετρο. (Πίνακας 14) Οι μεταβολές ήταν παρόμοιες και στα 2 φύλα. (Πίνακας 15)

**Πίνακας 14.** Γλυκαιμικό προφίλ δείγματος (N=157) στις 2 επισκέψεις

Γλυκαιμικό προφίλ δείγματος	1 <sup>η</sup> Επίσκεψη	2 <sup>η</sup> Επίσκεψη	p
<b>HbA1c (%)</b>	7,1 ± 1,3	6,8 ± 1,0	0,056
<b>BGN (mg/dL)</b>	122,5 ± 43,1	127,0 ± 37,8	0,005
<b>DXT (mg/dL)</b>	125,0 ± 29,9	123,0 ± 24,4	NS

HbA1c: γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη A1c, BGN: βιοχημική γλυκόζη νηστείας, DXT: τιμή σακχάρου μετρούμενη με ανακλασίμετρο



**Πίνακας 15.** Γλυκαιμικό προφίλ ανδρών (N=86) και γυναικών (N=71) στις 2 επισκέψεις

Γλυκαιμικό προφίλ	Ανδρών			Γυναικών		
	1 <sup>η</sup> Επίσκεψη	2 <sup>η</sup> Επίσκεψη	ρ	1 <sup>η</sup> Επίσκεψη	2 <sup>η</sup> Επίσκεψη	ρ
<b>HbA1c (%)</b>	7,0 ± 1,3	6,8 ± 0,9	NS	7,4 ± 1,3	6,9 ± 1,1	0,024
<b>BGN (mg/dL)</b>	123,6 ± 48,1	125,8 ± 32,3	0,049	121,1 ± 36,8	128,7 ± 45,5	0,041
<b>DXT (mg/dL)</b>	122,5 ± 23,1	124,6 ± 27,0	NS	128,2 ± 36,8	121,0 ± 36,8	NS

**HbA1c:** γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη A1c, **BGN:** βιοχημική γλυκόζη νηστείας, **DXT:** τιμή σακχάρου μετρούμενη με ανακλασίμετρο

### 5.2.3 Λιπιδαιμικό προφίλ ασθενών

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές μεταξύ της δεύτερης και πρώτης επίσκεψης αντίστοιχα στις τιμές της TC (181,2 ± 39,1 έναντι 174,1 ± 32,6 mg/dL, ρ=NS), της LDL-C (101,8 ± 32,8 έναντι 97,2 ± 29,5 mg/dL, ρ=NS) και των TGs (152,1 ± 77,8 έναντι 155,0 ± 80,3 mg/dL, ρ=NS). Ωστόσο, παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της HDL-C (48,4 ± 16,6 έναντι 45,4 ± 16,9 mg/dL, ρ=0,01). (Πίνακας 16) Αυτή η αύξηση της HDL-C παρατηρήθηκε κυρίως στους άνδρες. (Πίνακας 17)

**Πίνακας 16.** Λιπιδαιμικό προφίλ του δείγματος (N=157) στις 2 επισκέψεις

Λιπιδαιμικό προφίλ δείγματος	1 <sup>η</sup> Επίσκεψη	2 <sup>η</sup> Επίσκεψη	ρ
<b>TC (mg/dL)</b>	174,1 ± 32,6	181,2 ± 39,1	NS
<b>LDL-C (mg/dL)</b>	97,2 ± 29,5	101,8 ± 32,8	NS
<b>HDL-C (mg/dL)</b>	45,4 ± 16,9	48,4 ± 16,6	0,010
<b>TGs (mg/dL)</b>	155 ± 80,3	152,1 ± 77,8	NS
<b>non-HDL-C (mg/dL)</b>	127,5 ± 34,5	132,4 ± 40,5	NS

**TC:** ολική χοληστερόλη, **LDL-C:** χοληστερόλη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών, **HDL-C:** χοληστερόλη υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών, **TGs:** τριγλυκερίδια, **non-HDL-C:** TC-(HDL-C)

**Πίνακας 17.** Λιπιδαιμικό προφίλ ανδρών (N=86) και γυναικών (N=71) στις 2 επισκέψεις

Λιπιδαιμικό προφίλ	Ανδρών			Γυναικών		
	1 <sup>η</sup> Επίσκεψη	2 <sup>η</sup> Επίσκεψη	ρ	1 <sup>η</sup> Επίσκεψη	2 <sup>η</sup> Επίσκεψη	ρ
<b>TC (mg/dL)</b>	170,6 ± 33,1	177,3 ± 42,6	NS	178,2 ± 31,8	186,2 ± 33,9	NS
<b>LDL-C (mg/dL)</b>	99,5 ± 29,9	100,4 ± 33,3	NS	94,3 ± 28,9	103,4 ± 32,4	NS
<b>HDL-C (mg/dL)</b>	40,6 ± 11,1	44,2 ± 13,6	0,013	51,6 ± 20,8	53,7 ± 18,6	NS
<b>TGs (mg/dL)</b>	157,0 ± 83,3	155,9 ± 81,2	NS	152,6 ± 77,0	147,2 ± 73,6	NS
<b>non-HDL-C (mg/dL)</b>	129,1 ± 33,0	132,9 ± 43,0	NS	125,4 ± 36,5	131,7 ± 37,3	NS

**TC:** ολική χοληστερόλη, **LDL-C:** χοληστερόλη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών, **HDL-C:** χοληστερόλη υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών, **TGs:** τριγλυκερίδια, **non-HDL-C:** TC-(HDL-C)

## 5.2.4 Φαρμακευτική αγωγή

Όσον αφορά την αντιδιαβητική αγωγή, αλλαγή έγινε σε 72 από τους 157 ασθενείς (46%). Η μεγαλύτερη αύξηση παρατηρήθηκε στη χρήση των SGLT2 αναστολέων (7,7%), των DPP-4 αναστολέων (3,9%), της μετφορμίνης (1,3%) και της ινσουλίνης (0,9%), ενώ μικρή μείωση (1,2%) παρουσίασε η χρήση GLP-1 αγωνιστών. (Γράφημα 6, Πίνακας 18)

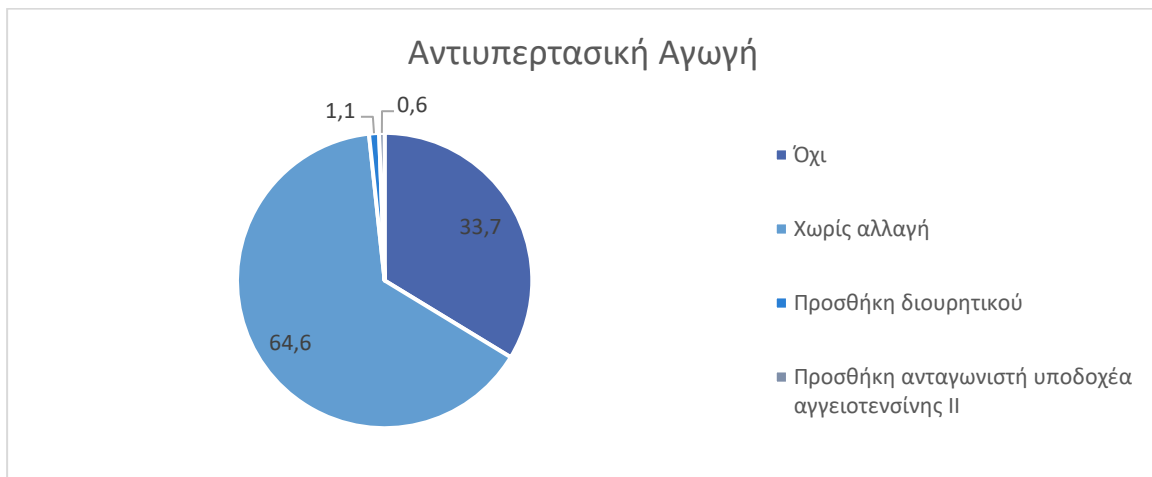
**Γράφημα 6.** Μεταβολή της αντιδιαβητικής αγωγής ανά κατηγορίες φαρμάκων κατά την παρακολούθηση των ασθενών σε ποσοστό %



**DPP-4:** αναστολείς της διπεπτιλ-πεπτιδάσης-4, **GLP-1:** γλυκαγονόμορφο πεπτιδίο-1, **SGLT2:** Αναστολείς συμμεταφορέων νατρίου-γλυκόζης τύπου 2

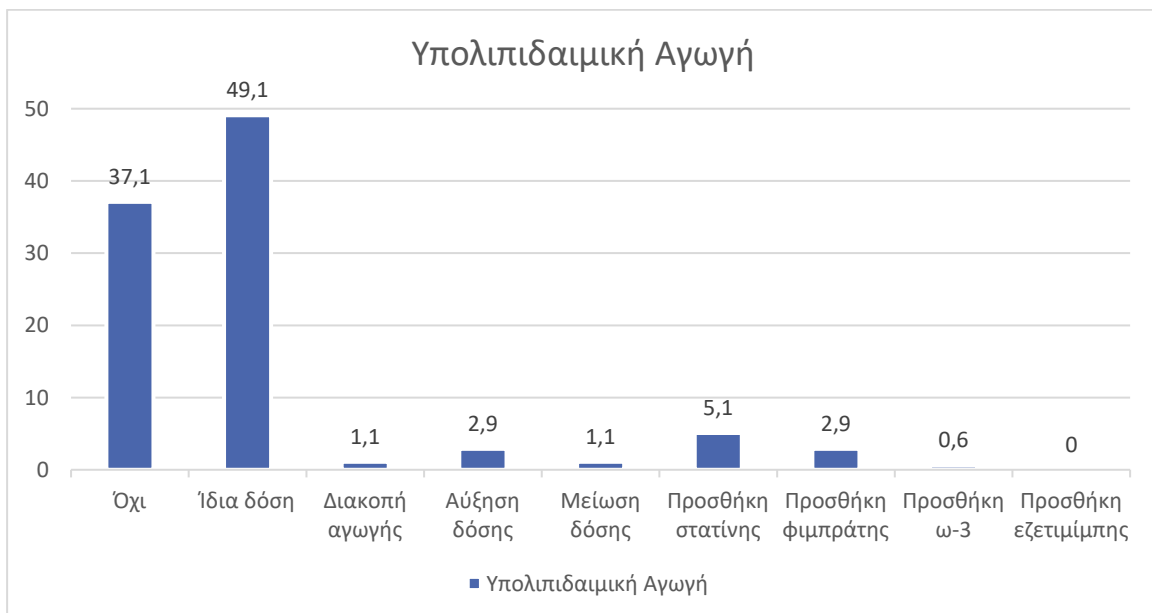
Αλλαγή της αντιυπερτασικής αγωγής έγινε στο 1,7% του συνόλου των ασθενών και αφορούσε προσθήκη διουρητικού (1,1%) ή ανταγωνιστή του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης II (0,6%), διατηρώντας ωστόσο το ποσοστό χρήσης αντιυπερτασικών σκευασμάτων αμετάβλητο (65%). (Γράφημα 7)

**Γράφημα 7.** Αλλαγές αντιυπερτασικής αγωγής



Αλλαγή της υπολιπιδαιμικής αγωγής επήλθε στο 13,7% των ασθενών, με πιο συχνή την προσθήκη στατίνης (5,1%), ενώ παρατηρήθηκε αύξηση στη χορήγηση υπολιπιδαιμικών φαρμάκων κατά 5,7%. (Γράφημα 8)

**Γράφημα 8.** Αλλαγές της υπολιπιδαιμικής αγωγής

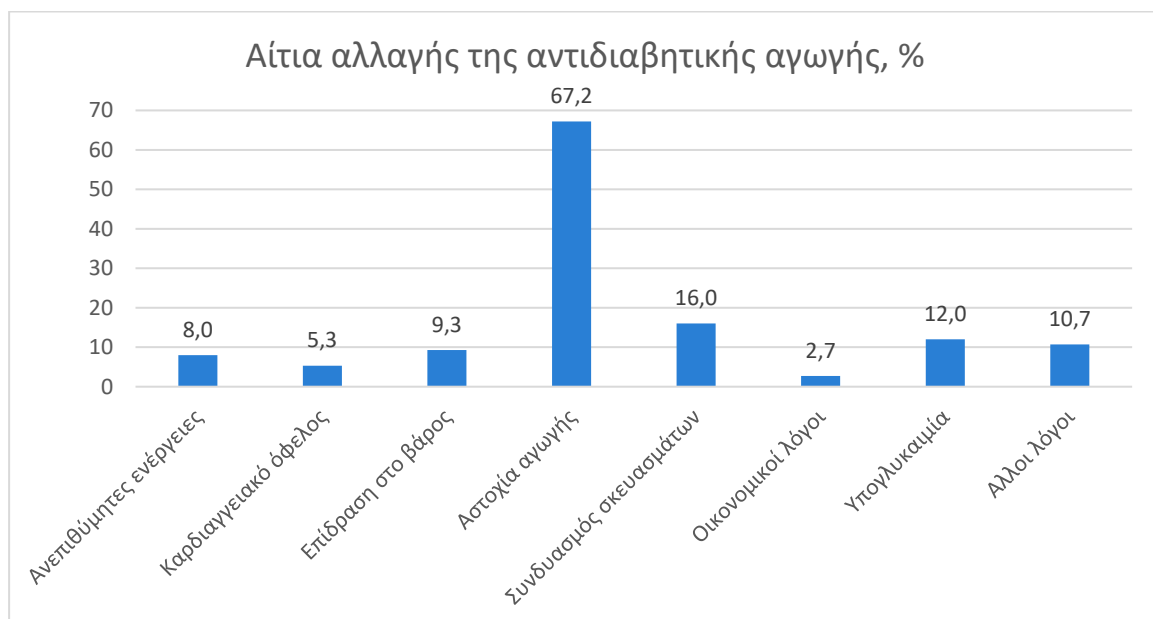


**Πίνακας 18.** Φαρμακευτική αγωγή κατά την 1η και τη 2η επίσκεψη

Φαρμακευτική Αγωγή (%)	1 <sup>η</sup> Επίσκεψη	2 <sup>η</sup> Επίσκεψη	ρ
Μετφορμίνη	78,3	79,6	<0,05
Σουλφονουρία	36,3	36,9	<0,05
Μεγλιτινίδες	0	0	-
Γλιταζόνη	1,3	1,9	<0,05
Ακαρβόζη	0,6	0	-
DPP-4 αναστολείς	66,2	70,1	<0,05
GLP-1 αγωνιστές	10,8	9,6	<0,05
SGLT-2 αναστολείς	31,8	39,5	<0,05
Ινσουλίνη	35,7	36,9	<0,05
Αντιυπερτασική αγωγή	65,0	65,0	<0,05
Υπολιπιδαιμική αγωγή	56,1	61,8	<0,05

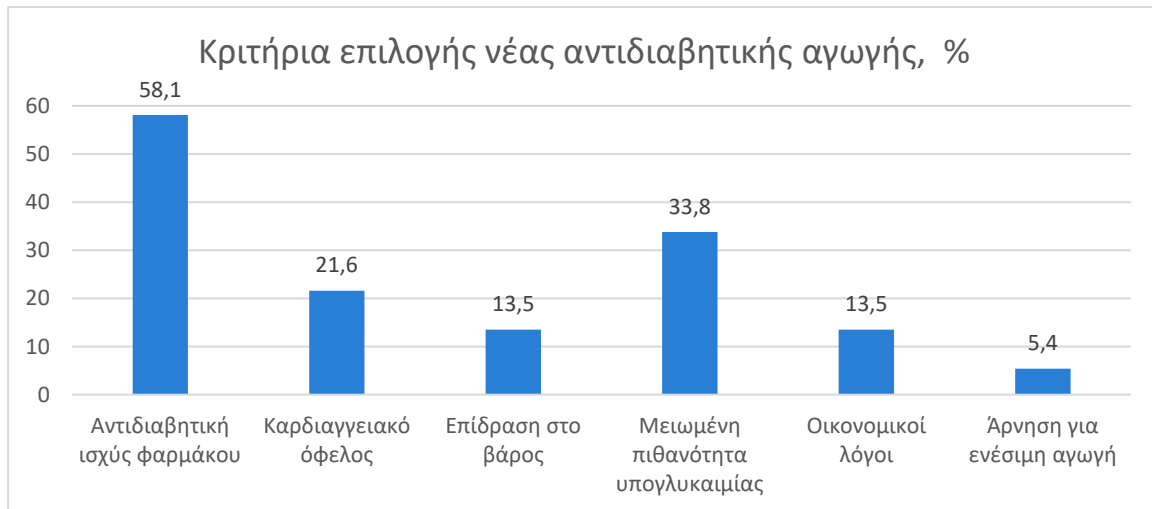
Η αστοχία αγωγής, δηλαδή η μη επίτευξη των γλυκαιμικών στόχων με την τρέχουσα αγωγή, ήταν η αιτία αλλαγής της αντιδιαβητικής αγωγής στην πλειονότητα των περιπτώσεων (67,2%). Ακολουθεί με ποσοστό 16% η αλλαγή αγωγής με χορήγηση συνδυασμού σκευασμάτων. (Γράφημα 9)

**Γράφημα 9.** Αίτια αλλαγής της αντιδιαβητικής αγωγής



Στα κριτήρια επιλογής της φαρμακευτικής αγωγής από τον ιατρό πρωταρχικό ρόλο παίζει η αντιδιαβητική ισχύς του φαρμάκου (58,1%) και ακολουθεί η μειωμένη πιθανότητα για υπογλυκαιμία (33,8%). (Γράφημα 10)

**Γράφημα 10.**Κριτήρια επιλογής νέας αντιδιαβητικής αγωγής



### 5.2.5 Ποσοστά εκπλήρωσης τιμών-στόχων

Ο πληθυσμός της μελέτης ελέγχθηκε ως προς το βαθμό επίτευξης των τιμών-στόχων, τόσο στην πρώτη όσο και στη δεύτερη επίσκεψη, όπως ορίζονται από τις κατευθυντήριες οδηγίες της ΕΔΕ 2018. (Πίνακας 19)

Για τις επιθυμητές τιμές-στόχους των λιπιδίων έγινε διαχωρισμός με βάση την κατηγορία κινδύνου κάθε ασθενή. Ως ασθενείς πολύ υψηλού κινδύνου κατηγοριοποιήθηκαν οι ασθενείς που εμφάνιζαν μικροαγγειακή ή μακροαγγειακή επιπλοκή της νόσου, οι ενεργοί καπνιστές και οι πάσχοντες από αρτηριακή υπέρταση ή δυσλιπιδαιμία. Αποτελούσαν την πλειονότητα του δείγματός μας με ποσοστό 91,1%. Οι υπόλοιποι εντάχθηκαν στην κατηγορία υψηλού κινδύνου.

Η μεγαλύτερη βελτίωση όσον αφορά την επίτευξη των στόχων στο σύνολο του πληθυσμού παρατηρήθηκε στην τιμή του DXT νηστείας, η οποία είναι ομοιόμορφα κατανομημένη σε άνδρες και γυναίκες και ακολουθεί η βελτίωση των τιμών της non-

HDL-C σε ασθενείς πολύ υψηλού κινδύνου, με αντίστοιχη ομοιόμορφη κατανομή στα δύο φύλα. Ακολουθεί η βελτίωση στην τιμή των TG, της LDL-C σε ασθενείς πολύ υψηλού κινδύνου, της HbA1c και του ΔΜΣ. (Πίνακας 19)

**Πίνακας 19.** Ποσοστό (%) επίτευξης των τιμών-στόχων στον πληθυσμό (N=157) σύμφωνα με τις οδηγίες ΕΔΕ 2018

Ποσοστά επίτευξης τιμών στόχων, % στο σύνολο του πληθυσμού	Επίσκεψη 1	Επίσκεψη 2	p
<b>ΔΜΣ &lt;25 Kg/m<sup>2</sup></b>	8,4	9,2	<0,05
<b>ΣΑΠ &lt;140 mmHg</b>	85,8	82,3	<0,05
<b>ΔΑΠ &lt;85 mmHg</b>	97,2	94,3	NS
<b>ΑΠ &lt;140/85 mmHg</b>	84,8	81,1	NS
<b>HbA1c &lt;7%</b>	61,2	62,1	<0,05
<b>DXT νηστείας &lt;130 mg/dL</b>	66,4	73,6	<0,05
<b>Γλυκόζη νηστείας στο βιοχημικό εργαστήριο &lt;130 mg/dL</b>	73,1	65,7	<0,05
<b>LDL-C &lt;70 mg/dL σε πολύ υψηλού κινδύνου ασθενείς*</b>	17,2	18,4	<0,05
<b>LDL-C &lt;100 mg/dL σε υψηλού κινδύνου ασθενείς*</b>	28,6	42,9	NS
<b>Non-HDL-C &lt;100 mg/dL σε πολύ υψηλού κινδύνου ασθενείς*</b>	15,4	20,9	<0,05
<b>Non-HDL-C &lt;130 mg/dL σε υψηλού κινδύνου ασθενείς*</b>	28,6	57,1	NS
<b>TGs &lt;150 mg/dL</b>	53,9	55,9	<0,05

**ΔΜΣ:** Δείκτης Μάζας Σώματος, **ΣΑΠ:** συστολική αρτηριακή πίεση, **ΔΑΠ:** διαστολική αρτηριακή πίεση, **ΑΠ:** αρτηριακή πίεση, **HbA1c:** γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη A1c, **DXT:** γλυκόζη μετρημένη με το ανακλασίμετρο, **LDL-C:** χοληστερόλη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών, **TGs:** τριγλυκερίδια, **non-HDL-C:** TC-(HDL-C), \*:N=143, \*:N=14

Στους άνδρες είναι αξιοσημείωτη η βελτίωση των τιμών της συστολικής αρτηριακής πίεσης, της non-HDL-C σε ασθενείς πολύ υψηλού κινδύνου και του DXTνηστείας και ακολουθούν με διαφορά οι τιμές του ΔΜΣ και των TGs. (Πίνακας 20)

**Πίνακας 20.** Ποσοστό (%) επίτευξης των τιμών-στόχων στους άνδρες (N=86) σύμφωνα με τις οδηγίες ΕΔΕ 2018

Ποσοστά επίτευξης τιμών στόχων, % στους άνδρες	Επίσκεψη 1	Επίσκεψη 2	p
BM I<25 Kg/m <sup>2</sup>	6,1	9,1	<0,05
ΣΑΠ <140 mmHg	82,4	89,2	<0,05
ΔΑΠ <85 mmHg	95,9	95,9	NS
ΑΠ <140/85 mmHg	81,1	86,5	NS
HbA1c <7%	66,2	64,6	<0,05
DXT νηστείας <130 mg/dL	67,2	72,1	<0,05
Γλυκόζη νηστείας στο βιοχημικό εργαστήριο <130 mg/dL	73,8	66,7	<0,05
LDL-C <70 mg/dL σε πολύ υψηλού κινδύνου ασθενείς*	16,3	20,4	NS
LDL-C <100 mg/dL σε υψηλού κινδύνου ασθενείς*	20,0	40,0	NS
Non-HDL-C <100 mg/dL σε πολύ υψηλού κινδύνου ασθενείς*	15,1	20,8	<0,05
Non-HDL-C <130 mg/dL σε υψηλού κινδύνου ασθενείς*	20,0	60,0	NS
TGs <150 mg/dL	51,7	53,4	<0,05

**ΔΜΣ:** Δείκτης Μάζας Σώματος, **ΣΑΠ:** συστολική αρτηριακή πίεση, **ΔΑΠ:** διαστολική αρτηριακή πίεση, **ΑΠ:** αρτηριακή πίεση, **HbA1c:** γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη A1c, **DXT:** γλυκόζη μετρημένη με το ανακλασίμετρο, **LDL-C:** χοληστερόλη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών, **TGs:** τριγλυκερίδια, **non-HDL-C:** TC-(HDL-C), \*:N=75, \*:N=11

Στις γυναίκες παρατηρήθηκε αντίστοιχη μείωση στην τιμή των DXΤ με οριακή σημαντικότητα και ακολουθεί εκείνη της non-HDL-C σε πολύ υψηλού κινδύνου ασθενείς, της HbA1c και τέλος των TG. (Πίνακας 21)

**Πίνακας 21.** Ποσοστό (%) επίτευξης των τιμών-στόχων στις γυναίκες (N=71) σύμφωνα με τις οδηγίες ΕΔΕ 2018

Ποσοστά επίτευξης τιμών στόχων, % στις γυναίκες	Επίσκεψη 1	Επίσκεψη 2	p
<b>BMI &lt; 25Kg/m<sup>2</sup></b>	10,8	9,2	<0,05
<b>ΣΑΠ &lt;140 mmHg</b>	89,6	74,6	<0,05
<b>ΔΑΠ &lt;85 mmHg</b>	98,5	92,5	NS
<b>ΑΠ &lt;140/85 mmHg</b>	88,1	73,1	NS
<b>HbA1c &lt; 7%</b>	54,9	58,8	<0,05
<b>DXΤ νηστείας &lt;130 mg/dL</b>	65,3	75,5	<0,05
<b>Γλυκόζη νηστείας στο βιοχημικό εργαστήριο &lt;130 mg/dL</b>	72,0	64,0	<0,05
<b>LDL-C &lt;70 mg/dL σε πολύ υψηλού κινδύνου ασθενείς*</b>	18,4	15,8	<0,05
<b>LDL-C &lt;100 mg/dL σε υψηλού κινδύνου ασθενείς*</b>	50,0	50,0	NS
<b>Non-HDL-C &lt;100 mg/dL σε πολύ υψηλού κινδύνου ασθενείς*</b>	18,4	23,7	<0,05
<b>Non-HDL-C &lt;130 mg/dL σε υψηλού κινδύνου ασθενείς*</b>	50,0	50,0	NS
<b>TGs &lt;150 mg/dL</b>	56,8	59,1	<0,05

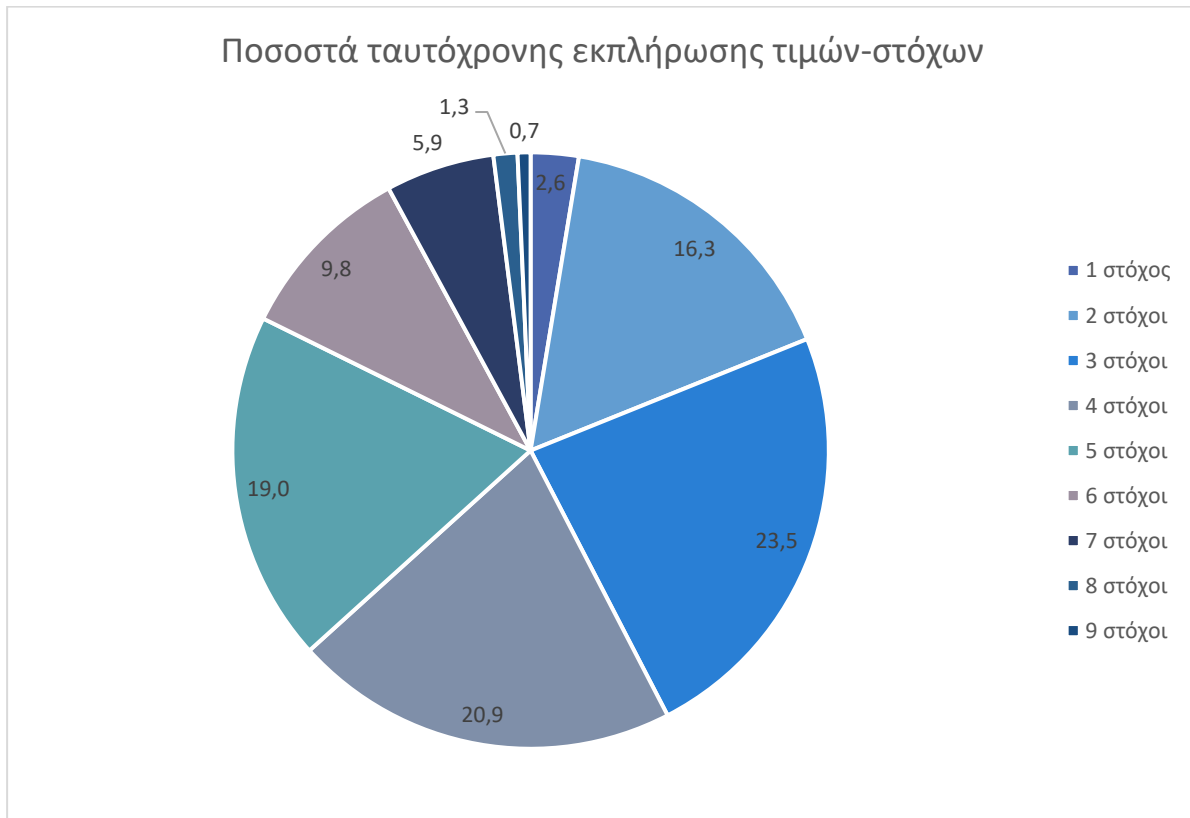
**ΔΜΣ:** Δείκτης Μάζας Σώματος, **ΣΑΠ:** συστολική αρτηριακή πίεση, **ΔΑΠ:** διαστολική αρτηριακή πίεση, **ΑΠ:** αρτηριακή πίεση, **HbA1c:** γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη A1c, **DXΤ:** γλυκόζη μετρημένη με το ανακλασίμετρο, **LDL-C:** χοληστερόλη χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών, **TGs:** τριγλυκερίδια, **non-HDL-C:** TC-(HDL-C), \*:N=68, \*:N=3

Αξίζει να σημειωθεί ότι οι άνδρες βελτίωσαν 5 από τις 9 τιμές-στόχους (υπολογίζοντας ως ξεχωριστούς στόχους τη συστολική και διαστολική πίεση), ενώ οι



γυναίκες 4/9 και ότι μόνο ένας ασθενής βρέθηκε να έχει πετύχει ταυτόχρονα όλους τους επιθυμητούς στόχους κατά τη δεύτερη επίσκεψη (0,7%). Ποσοστό 23,5% του συνόλου πέτυχε ταυτόχρονα 3 τιμές-στόχους, ποσοστό 20,9% πέτυχε 4 και ποσοστό 19% 5 τιμές στόχους. (Γράφημα 11)

**Γράφημα 11.** Ποσοστά % ταυτόχρονης εκπλήρωσης τιμών στόχων στον πληθυσμό (N=157)



## 6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Όλες οι μελέτες που έχουν γίνει, στον Ελλαδικό χώρο και παγκόσμια, έχουν δείξει ότι για τη σωστή διαχείρισή του διαβήτη χρειάζεται ταυτόχρονη αντιμετώπιση όλων των παραγόντων κινδύνου ώστε να περιοριστούν οι επιπλοκές. [8, 9] Μελέτη σταθμός θεωρείται η μελέτη STENO 2, η οποία έδειξε ότι σε ασθενείς με ΣΔ2 η εντατική παρέμβαση με πολλαπλή φαρμακευτική αγωγή και η αλλαγή του τρόπου ζωής βελτιώνει τις αγγειακές επιπλοκές και τα ποσοστά θανάτου από κάθε αιτία και από καρδιαγγειακά επεισόδια. [53, 54]

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να αποτυπωθεί ο βαθμός επιτυχίας της πολυπαραγοντικής ρύθμισης σε ένα διαβητολογικό ιατρείο ενός Γενικού Νοσοκομείου των Αθηνών. Αυτό απεικονίζεται στα ποσοστά ταυτόχρονης εκπλήρωσης των επιθυμητών τιμών στόχων μετά από τη συνηθισμένη παρέμβαση των επιστημόνων υγείας. Ο πιο καλά ρυθμιζόμενος παράγοντας βρέθηκε να είναι η αρτηριακή πίεση και ακολουθούσαν σε σειρά οι γλυκαιμικοί και οι λιπιδαιμικοί δείκτες

### 6.1 Συζήτηση για τα αποτελέσματα της πρώτης επίσκεψης

#### 6.1.1 Ανθρωπομετρικά και κλινικά χαρακτηριστικά

Στην μελέτη αρχικά συμπεριλήφθηκαν 175 ασθενείς, 96 άνδρες και 79 γυναίκες με μέση ηλικία τα  $66,6 \pm 10,6$  έτη. (Πίνακας 8) Οι άνδρες ασθενείς είχαν μικρότερη μέση ηλικία σε σύγκριση με τις γυναίκες ( $66,0 \pm 9,0$  έναντι  $67,4 \pm 11,2$ , αντίστοιχα) και λιγότερη χρονική διάρκεια ΣΔ ( $12,0 \pm 9,0$  έναντι  $13,1 \pm 8,1$  έτη, αντίστοιχα). Τα 2/3 του συνόλου δεν είχαν καπνίσει ποτέ, ενώ τα 3/4 δεν κατανάλωναν συστηματικά αλκοόλ. Ο ανδρικός πληθυσμός ήταν εκείνος που υπερτερούσε στη χρήση καπνού (27,1%) και αλκοόλ (12,5%) σε σύγκριση με το γυναικείο, όπου τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 12,7% και 2,5%, αντίστοιχα. Στους

Δανούς ασθενείς με ΣΔ2 που συμμετείχαν στη μελέτη STENO2, 25 χρόνια πριν, το ποσοστό καπνίσματος ήταν ιδιαίτερος αυξημένο. Πιο συγκεκριμένα το 40% των ατόμων που εντάχθηκαν στην ομάδα εντατικής παρέμβασης και το 35% εκείνων της συμβατικής θεραπείας, ήταν ενεργοί καπνιστές. Στο τέλος ωστόσο της μελέτης, δηλαδή 13,3 έτη μετά, τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 22% και 18%. [53, 64] Επιπλέον, σε καταγραφική μελέτη του 2014 από την περιοχή της Αττικής, το ποσοστό ενεργού καπνίσματος μεταξύ των ατόμων με ΣΔ2 ήταν 36,6%. [84] Στις κατευθυντήριες οδηγίες που εκδίδονται κάθε έτος, τονίζεται η σημασία της διακοπής χρήσης καπνού και αλκοόλ. [26, 57]

Περίπου ο μισός πληθυσμός της μελέτης είχε υποβληθεί σε αντιγριπικό και αντιπνευμονιοκοκκικό εμβολιασμό. (Πίνακας 8) Μεγαλύτερο ήταν το ποσοστό των γυναικών που είχε υποβληθεί σε εμβολιασμό έναντι του πνευμονιόκοκκου σε σύγκριση με εκείνο των ανδρών (49,4% έναντι 40,6% αντίστοιχα), ενώ τα ποσοστά για τον αντιγριπικό εμβολιασμό ήταν συγκρίσιμα μεταξύ των δύο φύλων. Ωστόσο, παρατηρούμε ότι σχεδόν ο μισός πληθυσμός των διαβητικών ασθενών δεν έχει εμβολιασθεί, όπως θα όφειλε σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες. [57] Προηγούμενες μελέτες είχαν δείξει καλύτερα ποσοστά εμβολιασμού έναντι της γρίπης (67,5%) αλλά χειρότερα έναντι του πνευμονιόκοκκου (23,3%). Οι άνδρες υποστήριζαν ότι δεν κινδύνευαν και αρνούσαν τον εμβολιασμό, ενώ οι γυναίκες εξέφραζαν φόβο για τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες. [85] Στην Ελλάδα τα ποσοστά εμβολιασμού για γρίπη και για πνευμονιόκοκκο ήταν 62,1% και 16,1% αντίστοιχα, σε μία καταγραφή του 2003, με τους άνδρες να εμβολιάζονται για γρίπη σε ποσοστό 59,9% και για πνευμονιόκοκκο σε ποσοστό 17,6%, ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά των γυναικών ήταν 64,6% και 14,3%. [85] Στην ίδια μελέτη αναφέρεται ότι το 68% των ατόμων που δεν εμβολιάστηκαν για τη γρίπη και το 90% εκείνων που

δεν εμβολιάσθηκαν για τον πνευμονιόκοκκο δεν είχαν επίγνωση της χρησιμότητας των εμβολιασμών. [86] Οι εμβολιασμοί ωστόσο επιβάλλεται να γίνονται, ιδίως στα άτομα με ΣΔ τα οποία εξ ορισμού είναι πιο ευπαθή. [57]

Όσον αφορά τον ετήσιο έλεγχο για βυθοσκόπηση, μόνο το 55,4% των ασθενών είχε υποβληθεί κατά το τρέχον και το προηγούμενο έτος. (Πίνακας 8) Αξίζει να σημειωθεί ότι ο γυναικείος πληθυσμός επισκέπτεται πιο συχνά τον οφθαλμίατρο με ποσοστό 65,8% σε σύγκριση με το αντίστοιχο 46,9% των ανδρών. Παρόμοιο ποσοστό (70,5%) παρατηρείται σε μελέτη που έγινε σε Σουηδούς, αλλά αφορά και τα δύο φύλα. Ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι όλοι σχεδόν οι Σουηδοί ασθενείς ανέφεραν ότι γνώριζαν τις οφθαλμικές επιπλοκές του διαβήτη. [87] Οι κατευθυντήριες οδηγίες της ΕΔΕ 2018 συστήνουν η πρώτη βυθοσκόπηση να γίνεται κατά τη διάγνωση σε άτομα με ΣΔ2 και σε περίπτωση μη ύπαρξης παθολογικών ευρημάτων να επαναλαμβάνεται κάθε έτος. Σκοπός είναι η όσο το δυνατόν πρώιμη διάγνωση και αντιμετώπιση των βλαβών, καθώς η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια οδηγεί σε τύφλωση σε ποσοστό 6%. [81]

Σε ετήσιο έλεγχο για νευροπάθεια στα κάτω άκρα είχε υποβληθεί μόλις το 22,3% των ασθενών που παρακολουθούνταν στο Διαβητολογικό Ιατρείο. (Πίνακας 8) Μία πρόσφατη μελέτη που διενεργήθηκε στο Ηνωμένο Βασίλειο έδειξε ότι το 81,1% των ασθενών που υποβάλλονταν σε ετήσιο οφθαλμολογικό έλεγχο ανέφεραν ότι είχαν υποβληθεί σε έλεγχο νευροπάθειας στα κάτω άκρα, αλλά μόλις στο 18,9% των ασθενών ήταν πραγματικά καταγεγραμμένος ο έλεγχος. [88] Η σύσταση από τις κατευθυντήριες οδηγίες είναι η εξέταση των κάτω άκρων κατά τη διάγνωση του ΣΔ2 και έπειτα να επαναλαμβάνεται κάθε έτος, καθώς τα συμπτώματα της περιφερικής νευροπάθειας είναι συνήθως απόντα ή ήπια. Αποτέλεσμα της μη συμμόρφωσης στις

οδηγίες είναι η καθυστερημένη διάγνωση της πάθησης, συνήθως με την εμφάνιση ελκών, τα οποία είναι αποτέλεσμα της απώλειας της αισθητικότητας. [80]

Αναφορικά με την παρουσία αρτηριακής υπέρτασης ή δυσλιπιδαιμίας η μελέτη έδειξε ότι το ποσοστό και στα δύο φύλα ξεπερνάει το 50% (66,3% παρουσία υπέρτασης και 56,6% παρουσία δυσλιπιδαιμίας, στο σύνολο του δείγματος) (Πίνακας 8). Λαμβάνοντας υπόψη ωστόσο τις τιμές της συστολικής και διαστολικής πίεσης που μετρήθηκαν στο ιατρείο, ανακαλύφθηκαν 12 άτομα με παθολογικές τιμές, τα οποία δεν λάμβαναν αντιυπερτασική αγωγή (6,9%). Κάνοντας τον αντίστοιχο υπολογισμό με τις τιμές LDL-C και τη χρήση υπολιπιδαιμικής αγωγής, βρέθηκαν 50 ασθενείς (28,6%) με παθολογικές τιμές LDL-C χωρίς αγωγή. Υπολογίζοντας λοιπόν και εκείνους τους ασθενείς που θα έπρεπε να λαμβάνουν αγωγή, τα αντίστοιχα ποσοστά παρουσίας αρτηριακής υπέρτασης και δυσλιπιδαιμίας μεταβάλλονται σε 73,2% και 85,2% αντίστοιχα. Πρέπει όμως να επισημανθεί ότι, βάσει των Ευρωπαϊκών οδηγιών του 2016, θα έπρεπε σχεδόν όλοι οι ασθενείς του δείγματός μας (98,9%) να λαμβάνουν υπολιπιδαιμική αγωγή, καθώς μόνο 2 ασθενείς (1,1%) ήταν μικρότεροι των 40 ετών, χωρίς να έχουν άλλους παράγοντες κινδύνου και με LDL-C <100 mg/dL. [27] Δηλαδή το 42,3% των ασθενών του δείγματός μας δε λαμβάνει υπολιπιδαιμικό παράγοντα ως θα όφειλε βάσει οδηγιών. Σε καταγραφή του 2012 σε μελέτη από τον Ελλαδικό χώρο τα ποσοστά νόσησης από αρτηριακή υπέρταση και από δυσλιπιδαιμία έφταναν το 84,4% και 79,9% αντίστοιχα. [64]

Η πιο συχνή μικροαγγειακή επιπλοκή ήταν η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (11,4%) με την ίδια συχνότητα και στα δύο φύλα, ενώ η συχνότερη μακροαγγειακή επιπλοκή ήταν η στεφανιαία νόσος (14,9%), με τους άνδρες να την εμφανίζουν συχνότερα (25%) σε σύγκριση με τις γυναίκες (2,5%) (Πίνακας 8, Γράφημα 1). Σε μια πιο πρόσφατη μελέτη από τον Ελλαδικό χώρο

παρατηρήθηκαν αντίστοιχα ποσοστά εμφάνισης στεφανιαίας νόσου (14,2%), αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (4,0%), περιφερικής αγγειακής νόσου (4,5%), διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας (9,5%), διαβητικής νευροπάθειας (4,9%) και διαβητικής νεφροπάθειας (4,6%). [84] Σε αντίστοιχη επιδημιολογική μελέτη που έγινε στη Σουηδία μόλις το 2,1% του συνόλου έπασχε από διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, ενώ από στεφανιαία νόσο το αντίστοιχο ποσοστό έφτανε το 21,7%, με τους άνδρες να υπερτερούν (29,5%). [89]

Οι μισοί περίπου ασθενείς (51,4%) μετρούσαν τη γλυκόζη με το ανακλασίμετρο 1-2 φορές την ημέρα αλλά υπήρξε και ένα 3,1% των ανδρών που δεν έκανε ποτέ μετρήσεις. (Πίνακας 8, Γράφημα 3) Καταγράφηκε ποσοστό 70,9% των γυναικών οι οποίες έκαναν μετρήσεις κάθε μέρα, από μία έως περισσότερες από 3 φορές, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό των ανδρών ήταν 60,5%. Σε μια μελέτη ανάλυσης της συμπεριφοράς των ενηλίκων με ΣΔ2 στην Ελλάδα το 2014, καταγράφηκε ποσοστό 7,3% το οποίο δεν είχε κάνει ποτέ μετρήσεις με το ανακλασίμετρο, 36,7% που το χρησιμοποιούσε 1-3 φορές τη βδομάδα, 28,8% 4-6 φορές τη βδομάδα και 27,1% κάθε μέρα. [90] Μόνο το 36% των ασθενών προσκόμιζε το καταγραφικό έντυπο των μετρήσεων αυτών στο ιατρείο για να αξιολογηθεί από τον ιατρό κατά τη διάρκεια της επίσκεψης. (Πίνακας 8) Γενικά, φαίνεται ότι υπάρχει μια επαγρύπνηση των ασθενών να υποβάλλονται σε μετρήσεις με το ανακλασίμετρο και να ελέγχουν τις τιμές σακχάρου. Ωστόσο, λίγοι ασθενείς αξιολογούν ότι αυτές οι μετρήσεις είναι απαραίτητες στον επαγγελματία υγείας για να παρακολουθεί τη ρύθμισή τους και να βελτιώσει την αντιδιαβητική τους αγωγή. Σύμφωνα με τις οδηγίες της ΕΔΕ 2018 στους ασθενείς με ΣΔ2 που βρίσκονται υπό αγωγή μόνο με δισκία συνίστανται τουλάχιστον 3 μετρήσεις την εβδομάδα και σε εναλλασσόμενες χρονικές στιγμές. Στους ασθενείς που λαμβάνουν βασική ινσουλίνη συστήνεται καθημερινή μέτρηση

της πρωινής γλυκόζης νηστείας, ενώ σε εκείνους που ακολουθούν εντατικοποιημένο σχήμα με ινσουλίνη ταχείας δράσης και βασικής, 3-7 μετρήσεις ημερησίως. [91]

Κατά την πρώτη επίσκεψη το σύνολο των ασθενών είχε μέση τιμή συστολικής αρτηριακής πίεσης  $126,6 \pm 20,0$  mmHg και διαστολικής  $68,2 \pm 10,1$  mmHg χωρίς να παρατηρηθεί ιδιαίτερη διαφορά μεταξύ των 2 φύλων. (Πίνακας 9) Το 85,1% των ασθενών είχαν συστολική πίεση εντός φυσιολογικών ορίων τιμών-στόχων, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό από τη μελέτη του 2012 ήταν 59,8%. Η τιμή στόχος για τη συστολική αρτηριακή πίεση ήταν και για τις δύο μελέτες  $<140$  mmHg. [63] Οι νέες οδηγίες για την αρτηριακή υπέρταση που δημοσιεύθηκαν το 2018 έγιναν πιο αυστηρές θέτοντας στόχο για τη συστολική αρτηριακή πίεση 120-130 mmHg για άτομα μικρότερα των 65 ετών και 130-140 mmHg για τα μεγαλύτερα, ενώ για τη διαστολική αρτηριακή πίεση τέθηκαν τα όρια 70-80 mmHg. [19]

Ο ΔΜΣ ήταν αυξημένος ( $32,8 \pm 6,2$  kg/m<sup>2</sup>) με το μεγαλύτερο ποσοστό των ατόμων (92,5%) να ανήκουν στις κατηγορίες των υπέρβαρων και των παχύσαρκων, ενώ με μόλις το 7,5% είχε τον επιθυμητό ΔΜΣ. (Πίνακας 9) Σε 2 διαφορετικές μελέτες του 2014 καταγράφηκαν τιμές του ΔΜΣ  $31,5 \pm 7,1$  kg/m<sup>2</sup> [84] και  $30,1 \pm 5,4$  kg/m<sup>2</sup> [90] στο σύνολο των ασθενών. Παρατηρείται δηλαδή μία σταδιακή αύξηση των τιμών του ΔΜΣ. Στις κατευθυντήριες οδηγίες δίδεται έμφαση στη μείωση του σωματικού βάρους. Η μείωση ωστόσο του βάρους είναι αρκετά δύσκολη, ιδίως στις μεγαλύτερες ηλικίες, κυρίως διότι απαιτείται ριζική αλλαγή διατροφικών συνηθειών και ένταξη άσκησης στην καθημερινή ζωή. [92]

### **6.1.2 Γλυκαιμικό προφίλ ασθενών**

Η γλυκαιμική ρύθμιση των ασθενών φαίνεται να βρίσκεται σε σχετικά καλά επίπεδα με τιμές γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, γλυκόζης μετρούμενης με το

ανακλασίμετρο και μετρούμενης στο βιοχημικό εργαστήριο να είναι  $7,1 \pm 1,4\%$ ,  $124,7 \pm 29,3$  mg/dL και  $123,7 \pm 46,6$  mg/dL, αντίστοιχα. (Πίνακας 10) Επιπλέον, συγκρίνοντας τα δύο φύλα, φάνηκε ότι οι άνδρες είχαν καλύτερη ρύθμιση από τις γυναίκες όσον αφορά τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη ( $p < 0,05$ ), ενώ στους υπόλοιπους γλυκαιμικούς δείκτες δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές, ενώ σε μια μελέτη του 2014 οι αντίστοιχες τιμές της HbA1c για το σύνολο του πληθυσμού, τους άνδρες και τις γυναίκες ήταν  $7,6 \pm 1,4\%$ ,  $7,6 \pm 1,6\%$  και  $7,5 \pm 1,2\%$ , αντίστοιχα. [89]

### 6.1.3 Λιπιδαιμικό προφίλ ασθενών

Από το σύνολο του δείγματός μας βρέθηκε ότι μόλις το 56,6% λάμβανε φαρμακευτική υπολιπιδαιμική αγωγή ενώ το 92% του συνόλου υπολογίσθηκε ότι άνηκε στους ασθενείς πολύ υψηλού κινδύνου. (Πίνακας 8) Σε αντίστοιχη μελέτη του 2012 το ποσοστό χρήσης υπολιπιδαιμικής αγωγής έφτανε το 79,9%. [64] Όπως έχει όμως ήδη αναφερθεί, βάσει των Ευρωπαϊκών οδηγιών του 2016, θα έπρεπε σχεδόν όλοι οι ασθενείς του δείγματός μας (98,9%) να λαμβάνουν υπολιπιδαιμική αγωγή, καθώς μόνο 2 ασθενείς (1,1%) ήταν μικρότεροι των 40 ετών, χωρίς να έχουν άλλους παράγοντες κινδύνου και με LDL-C  $< 100$  mg/dL, οπότε να δικαιολογείται η μη λήψη στατίνης. [27] Ακόμη και διεθνώς ωστόσο παρατηρείται υστέρηση στη χορήγηση στατινών, καθώς σε μελέτη που αφορούσε διαβητικούς ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο, όπου βάσει οδηγιών θα έπρεπε όλοι να λαμβάνουν στατίνη, βρέθηκε ότι το ποσοστό ήταν 85,8%. [9]

Όσον αφορά τα δύο φύλα, όλοι οι λιπιδαιμικοί δείκτες κυμαίνονταν στα ίδια επίπεδα, με εξαίρεση την HDL-C που ήταν υψηλότερη στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες ( $50,4 \pm 20,1$  mg/dL έναντι  $41,2 \pm 11,0$  mg/dL, αντίστοιχα,  $p < 0,05$ ). (Πίνακας 11)



#### 6.1.4 Φαρμακευτική αγωγή ασθενών

Το συχνότερα χρησιμοποιούμενο αντιδιαβητικό φάρμακο ήταν η μετφορμίνη (77,7%) και ακολουθούσαν οι DPP-4 αναστολείς (67,4%), οι σουλφονουλουρίες (36,0%), η ινσουλίνη και τα ανάλογα ινσουλίνης (34,9%), οι SGLT2 αναστολείς (31,4%) και οι GLP-1 αγωνιστές (9,7%). (Γράφημα 2) Τα αντίστοιχα ποσοστά από δεδομένα μελέτης του 2012, είναι για τη μετφορμίνη 80,4%, τους DPP-4 αναστολείς 34,5%, τις σουλφονουλουρίες 26,6%, την ινσουλίνη 42,6% και τα GLP-1 ανάλογα 3,8% [64], ενώ από τη μελέτη του 2016 τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 77,4% για τη μετφορμίνη, 44,8% για τους DPP-4 αναστολείς, 34,5% για τις σουλφονουλουρίες και 19,4% για την ινσουλίνη. [68] Τα ποσοστά χορήγησης GLP-1 αγωνιστών, SGLT2 αναστολέων και γλινιδών υπολογίσθηκαν μαζί και αποτελούσαν το 4,6%. [64, 68] Σε σύγκριση με την πιο πρόσφατη μελέτη του 2016, παρατηρούμε μία σημαντική αύξηση στη χορήγηση των DPP-4 και SGLT2 αναστολέων, ενώ μικρότερη αύξηση παρατηρείται στη χορήγηση των υπολοίπων κατηγοριών. Όσον αφορά την παρατηρούμενη διατήρηση του ποσοστού των σουλφονουλουριών, ενδεχόμενα οφείλεται στο χαμηλό κόστος και στην υψηλή τους αντιδιαβητική ισχύ ενώ αντίστοιχα η διατήρηση χρήσης της μετφορμίνης οφείλεται στην επιλογή της ως πρώτο αντιδιαβητικό φάρμακο. Η χορήγηση θειαζολινεδιονών, γλινιδών και ακαρβόζης έχει σχεδόν πλέον εξαφανισθεί στην παρούσα μελέτη με ποσοστά 1,0, 0,0 και 0,6%, ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά στη μελέτη 2012 ήταν 4,9, 2,7 και 2,2%, ενώ σε εκείνη του 2016 καταγράφεται χρήση θειαζολινεδιονών 6,3% και ακαρβόζης 0,6%. [64, 68]

Το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο αντιυπερτασικό, στο 66,3% των ασθενών που λάμβαναν αγωγή, ήταν οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, και ακολουθούσαν οι β-αποκλειστές, τα διουρητικά και οι αναστολείς του

μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, με τη χρήση των τελευταίων να γίνεται σχεδόν εξ ολοκλήρου από τους άνδρες. (Γράφημα 4)

Από το 56,6% των ασθενών που λάμβαναν αγωγή για τη δυσλιπιδαιμία, η πλειοψηφία (93,9%) λάμβανε στατίνη, ενώ χορήγηση εξετιμίμπης παρατηρήθηκε αποκλειστικά στους άνδρες (9,1%). (Γράφημα5)

## **6.2 Συζήτηση για τα αποτελέσματα της δεύτερης επίσκεψης – Σύγκριση με την πρώτη επίσκεψη**

Οι ασθενείς εκτιμήθηκαν στο ιατρείο εντός 6 μηνών από την πρώτη επίσκεψη και καταγράφηκαν εκ νέου τα κλινικά τους χαρακτηριστικά, το γλυκαιμικό και λιπιδαιμικό προφίλ, η φαρμακευτική τους αγωγή και οι αλλαγές σε αυτή. Έτσι, κατέστη δυνατή η σύγκριση των δεδομένων από τις 2 επισκέψεις, ώστε να μπορούμε να διακρίνουμε την πιθανή μεταβολή στην εκπλήρωση των τιμών-στόχων μετά από τη συνηθισμένη παρέμβαση που λαμβάνει χώρα σε ένα διαβητολογικό ιατρείο.

### **6.2.1 Κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών**

Κατά τη δεύτερη επίσκεψη παρατηρείται μια οριακή αύξηση των τιμών της συστολικής πίεσης στο σύνολο του πληθυσμού ( $129,9 \pm 21,3$  έναντι  $126,1 \pm 19,6$  mmHg, για τη δεύτερη και πρώτη επίσκεψη αντίστοιχα,  $p=0,047$ ) (Πίνακας 12) η οποία παρατηρείται αποκλειστικά στις γυναίκες ( $134,3 \pm 24,0$  έναντι  $125,4 \pm 18,5$  mmHg για τη δεύτερη και την πρώτη επίσκεψη αντίστοιχα,  $p<0,05$ ) (Πίνακας 13). Στη μελέτη του Λιάτη και συν. παρατηρούμε τη μέση τιμή της συστολικής αρτηριακής πίεσης να παίρνει τιμές  $134,4$  ( $133,3 - 135,5$ ) mmHg (Πίνακας 3). [64] Στις νεότερες οδηγίες του 2018 για τη ρύθμιση της αρτηριακής υπέρτασης στους διαβητικούς ασθενείς συστήνεται έναρξη αγωγής με συνδυασμό αντιυπερτασικών δισκίων.

Συγκεκριμένα προτείνεται ένα φάρμακο με δράση στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, σε συνδυασμό με έναν αναστολέα ασβεστίου ή ένα θειαζιδικό διουρητικό (Α). [18, 61]

Ο ΔΜΣ φαίνεται να μειώνεται κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης ( $32,6 \pm 6,3$  έναντι  $32,8 \pm 6,3$   $\text{kg/m}^2$  κατά τη δεύτερη και πρώτη επίσκεψη αντίστοιχα,  $p=0,022$ ). (Πίνακας 12) Στη μελέτη του Λιάτη και συν. η μέση τιμή του ΔΜΣ ήταν  $30,6$  ( $30,2 - 31,0$ )  $\text{kg/m}^2$  (Πίνακας 3). [64] Παρατηρήθηκε δηλαδή μια διαφορά κατά περίπου  $+3$   $\text{kg/m}^2$  του ΔΜΣ κατά τη διάρκεια 4 ετών, ενώ στόχος επιθυμητού ΔΜΣ σε αμφότερες τις μελέτες ήταν  $<25$   $\text{kg/m}^2$ .

### **6.2.2 Γλυκαιμικό προφίλ ασθενών**

Όσον αφορά τις τιμές της HbA1c στο σύνολο του πληθυσμού παρατηρούμε μια ήπια μείωση ( $6,8 \pm 1,0$  έναντι  $7,1 \pm 1,3\%$  κατά τη δεύτερη και πρώτη επίσκεψη αντίστοιχα,  $p=NS$ ) η οποία ωστόσο ήταν σημαντική μόνο στις γυναίκες ( $6,9 \pm 1,1$  έναντι  $7,4 \pm 1,3\%$  κατά τη δεύτερη και την πρώτη επίσκεψη αντίστοιχα,  $p=0,024$ ) (Πίνακες 14 & 15). Αντίθετα, φαίνεται να υπάρχει μια μικρή αύξηση στις τιμές της γλυκόζης που μετρήθηκαν στο βιοχημικό εργαστήριο για το σύνολο του πληθυσμού ( $127,0 \pm 37,8$  έναντι  $122,5 \pm 43,1$   $\text{mg/dL}$ ,  $p<0,05$ ) (Πίνακας 14). Ο έλεγχος των τιμών σακχάρου με το ανακλασίμετρο δε φαίνεται να έχει αξιοσημείωτες αλλαγές (Πίνακες 14 & 15). Η παρατηρούμενη βελτίωση των τιμών της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης πιθανά αντικατοπτρίζει τη μείωση των μεταγευματικών τιμών του σακχάρου που δύναται να προκάλεσαν οι αλλαγές της αντιδιαβητικής αγωγής που έγιναν περίπου στους μισούς ασθενείς. Στη μελέτη του Λιάτη και συν. δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στη μεταβολή της HbA1c ( $p=0,7$ ), αν και η σύγκριση έγινε με δείγμα 6

χρόνια μετά (Πίνακας 3). [64] Παρατηρείται δηλαδή μια στασιμότητα στη ρύθμιση της γλυκαιμίας με την πάροδο των ετών.

### **6.2.3 Λιπιδαιμικό προφίλ ασθενών**

Στη διάρκεια των 6 μηνών της παρακολούθησης η ρύθμιση των λιπιδίων φαίνεται να βρίσκεται στα ίδια επίπεδα χωρίς σημαντικές αλλαγές. Ο μοναδικός δείκτης που επηρεάστηκε θετικά ήταν εκείνος της HDL-C ( $45,4 \pm 16,9$  έναντι  $48,4 \pm 16,6$  mg/dL στο σύνολο του πληθυσμού, κατά τη δεύτερη και την πρώτη επίσκεψη, αντίστοιχα,  $p=0,01$ ) (Πίνακας 16). Η βελτίωση αυτή παρατηρήθηκε αποκλειστικά στους άνδρες (Πίνακας 17). Αυτή η μεταβολή μπορεί να οφείλεται στη μικρή απώλεια βάρους που καταγράφηκε στον ανδρικό πληθυσμό, χωρίς όμως να είναι στατιστικά σημαντική, ή ακόμη και σε αύξηση της σωματικής δραστηριότητάς τους μετά από την παρότρυνση των ιατρών κατά την επίσκεψη στο ιατρείο.

### **6.2.4 Φαρμακευτική αγωγή ασθενών**

Αλλαγή στην αντιδιαβητική αγωγή παρατηρήθηκε στο 46% των ασθενών. Η μεγαλύτερη αύξηση αφορούσε την κατηγορία των SGLT2 αναστολέων (7,7%) (Γράφημα 6). Ακολουθούσαν οι DPP-4 αναστολείς, η ινσουλίνη και η μετφορμίνη. Στο 1,2% των ασθενών διακόπηκε η αγωγή με GLP-1 αγωνιστές και στο 0,6% η χρήση ακαρβόζης (Πίνακας 18). Συγκρίνοντας τα ποσοστά αυτά με τη μελέτη του Λιάτη και συν. παρατηρούμε μεγαλύτερη συχνότητα χορήγησης DPP-4 αναστολέων (34,5%), καθώς αποτελεί μια νέα κατηγορία φαρμάκων η οποία δεν ήταν σε κυκλοφορία το 2006. [64]

Μελέτες όσον αφορά τα αίτια αλλαγής της ΣΔ αγωγής ή τα κριτήρια επιλογής της νέας αντιδιαβητικής αγωγής δεν υπάρχουν στον Ελλαδικό χώρο. Στην παρούσα

μελέτη βρέθηκε ότι η πρώτη, με μεγάλη διαφορά, αιτία αλλαγής της αντιδιαβητικής αγωγής, ήταν η αστοχία της αγωγής (67,2%) (Γράφημα 9). Δεύτερη αιτία με ποσοστό 16% αποτελεί η χρήση έτοιμων συνδυασμών των φαρμάκων που ήδη ελάμβαναν οι ασθενείς. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να μειωθεί ο αριθμός των δισκίων καθημερινής χορήγησης ώστε να αυξηθεί η συμμόρφωση με τη θεραπεία. Με μικρότερα ποσοστά ακολουθούν η πιθανότητα υπογλυκαιμίας και η επίδραση στο βάρος. Σημαντικό κριτήριο για το γιατρό στην επιλογή του αντιδιαβητικού παράγοντα φαίνεται να είναι η αντιδιαβητική ισχύς του φαρμάκου (58,1%) και ακολουθεί η μείωση της πιθανότητας εμφάνισης υπογλυκαιμίας (33,8%) και το καρδιαγγειακό όφελος (21,6%) (Γράφημα 10).

#### **6.2.5 Ποσοστά εκπλήρωσης τιμών στόχων**

Την παρούσα μελέτη αυτή το 62,1% των ασθενών πέτυχε στόχο HbA1c <7%, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό επιτυχίας στη μελέτη του Λιάτη και συν. για το 2012 ήταν 53,9% (Πίνακας 19). [64] Παρατηρούμε δηλαδή μία αύξηση στην ικανοποιητική ρύθμιση του ΣΔ2. Τα τελευταία χρόνια νέοι αντιδιαβητικοί παράγοντες έκαναν την εμφάνισή τους με ικανοποιητική αντιδιαβητική ισχύ και ασφάλεια.

Ο αριθμός των ασθενών με συστολική αρτηριακή πίεση <140 mmHg αν και μειώθηκε κατά τη δεύτερη επίσκεψη, διατήρησε ένα ποσοστό εντός στόχου >80% (Πίνακας 19). Το αντίστοιχο ποσοστό που καταγράφεται στη μελέτη του Λιάτη και συν. είναι περίπου 60%. [64] Μία εξήγηση για αυτή τη διαφορά ίσως αποτελεί η υιοθέτηση από τους επαγγελματίες υγείας της πολυπαραγοντικής αντιμετώπισης για τους ασθενείς με ΣΔ2 σύμφωνα με μελέτες όπως η STENO2, η UKPDS, η ACCORD, η VADT και η ADDITION. [25, 44, 50, 52, 53, 54, 56, 93]

Ο βαθμός επίτευξης των στόχων της LDL-C για τους ασθενείς πολύ υψηλού (στόχος LDL-C <70 mg/dL) και υψηλού (στόχος LDL-C <100 mg/dL) κινδύνου ήταν 17,2 και 28,6%, αντίστοιχα, ποσοστά ιδιαίτερα χαμηλά (Πίνακας 19). Σύμφωνα με τα δεδομένα της μελέτης του 2012, το 60,4% των ασθενών είχε LDL-C <100 mg/dL. [64] Από το διεθνή χώρο ωστόσο, σε μελέτη που αφορούσε διαβητικούς ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο το αντίστοιχο ποσοστό LDL-C <70 mg/dL ήταν 45,4%. [9]

## 7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σύμφωνα με τις παραμέτρους που αξιολογήθηκαν καταλήξαμε στα εξής συμπεράσματα:

1. Το 1/5 των ατόμων είναι ενεργοί καπνιστές.
2. Τα 3/4 δεν έρχονται καθόλου σε επαφή με το αλκοόλ.
3. Το 44,6% έχει εμβολιασθεί για τον πνευμονιόκοκκο.
4. Το 54,9% έχει εμβολιασθεί για τη γρίπη.
5. Το 55,4% υπόκεινται σε ετήσια βυθοσκόπηση.
6. Μόνο το 22,3% ελέγχεται κάθε έτος για περιφερική νευροπάθεια.
7. Τα ποσοστά μικροαγγειακών και μακροαγγειακών επιπλοκών είναι υψηλά, με την παρουσία διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας σε ποσοστό 11,4% και της στεφανιαίας νόσου σε ποσοστό 14,9%.
8. Τακτική συχνότητα αυτοελέγχου.
9. Σχεδόν όλοι οι ασθενείς είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι.
10. Σχετικά καλή η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης.
11. Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη <7% στο 62,1% δείχνει ότι υπάρχουν αρκετά περιθώρια βελτίωσης της γλυκαιμικής ρύθμισης.
12. Χρήση υπολιπιδαιμικών φαρμάκων μόνο στο 55,6% των ασθενών ενώ έπρεπε να λαμβάνουν σχεδόν όλοι. Πολύ λίγοι πετυχαίνουν τις τιμές στόχους.
13. Η αστοχία αγωγής είναι η πρώτη αιτία αλλαγής της αγωγής.
14. Η αντιδιαβητική ισχύς του φαρμάκου είναι το κύριο κριτήριο επιλογής της νέας αντιδιαβητικής αγωγής.
15. Ελάχιστοι ασθενείς πετυχαίνουν ταυτόχρονα όλους τους στόχους.

Επομένως, απαιτείται εντατικοποίηση των προσπαθειών των επαγγελματιών υγείας, ώστε η πλειοψηφία των διαβητικών ασθενών να επιτύχει βέλτιστη μεταβολική ρύθμιση και να υποβάλλεται στους ενδεδειγμένους προληπτικούς ελέγχους και εμβολιασμούς.



## 8. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

### Παράρτημα 1. Στοιχεία εκτίμησης διαβητικού ασθενούς στην αρχική και σε κάθε επίσκεψη

		ΑΡΧΙΚΗ ΕΠΙΣΚΕΨΗ	ΚΑΘΕ ΕΠΟΜΕΝΗ ΕΠΙΣΚΕΨΗ	ΕΤΗΣΙΑ ΕΠΙΣΚΕΨΗ
ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΟ ΙΑΤΡΙΚΟ & ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ	<b>Διαβητολογικό Ιστορικό</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Χαρακτηριστικά κατά την έναρξη (π.χ. ηλικία, συμπτώματα)</li> <li>Ανασκόπηση παλαιότερων θεραπειών και ανταπόκρισης</li> <li>Αξιολόγησε τη συχνότητα, την αιτία και τη σοβαρότητα παλαιότερων νοσηλειών</li> </ul>	✓ ✓ ✓		
	<b>Οικογενειακό Ιστορικό</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Οικογενειακό Ιστορικό ΣΔ σε συγγενείς 1<sup>ου</sup> βαθμού</li> <li>Οικογενειακό Ιστορικό αυτοάνοσου νοσήματος</li> </ul>	✓ ✓		
	<b>Ατομικό Ιστορικό Επιπλοκών και συχνών Συννοσηροτήτων</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Μικρο και μακρο-αγγειακές</li> <li>Κοινές συννοσηρότητες</li> <li>Παρουσία αιμοσφαιρινοπάθειας ή αναιμίας</li> <li>Υψηλή ΑΠ ή δυσλιπιδαιμία</li> <li>Τελευταίος οδοντιατρικός έλεγχος</li> <li>Τελευταίος ενδεδειγμένος οφθαλμιατρικός έλεγχος</li> <li>Επισκέψεις σε ειδικούς</li> </ul>	✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓	✓	✓ ✓ ✓
	<b>Ιστορικό Μεσοδιαστήματος</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Αλλαγές σε ατομικό/οικογενειακό ιστορικό από την τελευταία επίσκεψη</li> </ul>		✓	✓
ΚΟΙΝΩΝΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ	<b>Αξιολόγηση Συμπεριφοράς και Τρόπου Ζωής</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Πρότυπα διατροφής και ιστορικό βάρους</li> <li>Πρότυπο ύπνου και φυσική δραστηριότητα</li> <li>Οικειότητα στη μέτρηση υδατανθράκων σε ΣΔ1</li> <li>Κάπνισμα, αλκοόλ και χρήση ουσιών</li> <li>Αναγνώριση υπάρχουσας κοινωνικής στήριξης</li> </ul>	✓ ✓ ✓ ✓ ✓	✓ ✓	✓ ✓
	<b>Ιστορικό Μεσοδιαστήματος</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Αλλαγές στο κοινωνικό ιστορικό από την τελευταία επίσκεψη</li> </ul>		✓	✓
ΦΑΡΜΑΚΑ & ΕΜΒΟΛΙΑ	<ul style="list-style-type: none"> <li>Συμπεριφορά πρόσληψης φαρμάκων</li> <li>Δυσανεξία ή παρενέργειες</li> <li>Συμπληρωματική ή εναλλακτική χρήση φαρμάκων</li> <li>Ιστορικό και ανάγκη για εμβολιασμό</li> </ul>	✓ ✓ ✓ ✓	✓ ✓ ✓	✓ ✓ ✓ ✓
ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ	<ul style="list-style-type: none"> <li>Εκτίμησε τη χρήση εφαρμογών υγείας, διαδικτυακής μάθησης κ.λπ.</li> <li>Παρακολούθηση της γλυκόζης (ανακλασίμετρο, συνεχής καταγραφή): αποτελέσματα και χρήση των στοιχείων</li> <li>Επιθεώρησε τις ρυθμίσεις της αντλίας ινσουλίνης</li> </ul>	✓ ✓ ✓	✓ ✓	✓ ✓ ✓
ΒΑΘΜΟΛΟΓΗΣΗ	<b>Ψυχολογική Κατάσταση</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Έλεγχος για κατάθλιψη, άγχος και διατροφικές διαταραχές: παραπομπή σε ειδικό για επιπλέον αξιολόγηση ή παρέμβαση</li> <li>Εξέτασε ενδεχόμενη βοήθεια για γνωστική δυσλειτουργία</li> </ul>	✓ ✓		✓ ✓
	<b>Αυτοδιαχείριση Διαβήτη, εκπαίδευση και υποστήριξη</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ιστορικό επισκέψεων από διαιτολόγο/διαβητολόγο</li> <li>Εκτίμηση φραγμών στην αυτοδιαχείριση του διαβήτη</li> <li>Προσέφερε ή απευθύνσου σε τοπικούς πόρους και υποστήριξε όπου και όπως χρειάζεται</li> </ul>	✓ ✓ ✓	✓ ✓	✓ ✓ ✓
	<b>Υπογλυκαιμία</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Χρονική στιγμή του επεισοδίου, επαγρύπνηση, συχνότητα και αιτία</li> </ul>	✓	✓	✓

	<b>Προγραμματισμός Κύησης</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Για γυναίκες με αναπαραγωγική ικανότητα, αναθεώρησε την ανάγκη για αντισύλληψη και προγραμμάτισε την κύηση</li> </ul>	✓	✓	✓
ΦΥΣΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ύψος, βάρος, BMI, ανάπτυξη σε παιδιά και εφήβους</li> <li>• ΑΠ</li> <li>• Μετρήσεις για ορθοστατική υπόταση (όπου χρειάζεται)</li> <li>• Βυθοσκόπηση</li> <li>• Έλεγχος θυρεοειδούς</li> <li>• Εξέταση δέρματος (μελανίζουσα ακάνθωση, λιποδυστροφία, σημεία ενέσεων)</li> <li>• Ενδεδειγμένη εξέταση των κάτω άκρων <ul style="list-style-type: none"> <li>- Επισκόπηση (ακεραιότητα του δέρματος, παρουσία κάλων ή ελκών, παραμόρφωση του άκρου, νύχια)</li> <li>- Έλεγχος για ΠΑΝ (περιφερικός σφυγμός, σφυροβραχιόνιος δείκτης αν επηρεασμένος)</li> <li>- Θερμοκρασία, δονήσεις με βιοδιαθεσίμετρο, έλεγχος με μονοϊνίδιο 10γρ</li> </ul> </li> </ul>	✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓	✓ ✓ ✓ ✓	✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA1c, εφόσον δεν υπάρχει τιμή το τελευταίο 3μηνο</li> <li>• Εάν δεν έχουν εξετασθεί ή δεν είναι διαθέσιμα το τελευταίο έτος <ul style="list-style-type: none"> <li>- Λιπίδια (ολική χοληστερόλη, HDL, LDL, TG)</li> <li>- Ηπατικές δοκιμασίες</li> <li>- Έλεγχος αλβουμινουρίας</li> <li>- Κρεατινίνη αίματος και eGFR</li> <li>- TSH σε ΣΔ1</li> <li>- Βιταμίνη Β12 σε χρήση μεθορφίνης (εφόσον χρειάζεται)</li> <li>- Επίπεδα καλίου στο αίμα σε ασθενείς που λαμβάνουν ΑΜΕΑ, ΑΥΑ ή διουρητικά</li> </ul> </li> </ul>	✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓	✓	✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓
ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ & ΠΛΑΝΟ	<b>Καθορισμός στόχου</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Όρισε στόχο για την HbA1c και τη συχνότητα ελέγχου</li> <li>• Σε διάγνωση υπέρτασης θέσε στόχο για την ΑΠ</li> <li>• Ενσωμάτωσε νέα μέλη στην ομάδα φροντίδας εφόσον χρειάζεται</li> <li>• Εκπαίδευση στο διαβήτη και υποστήριξη αυτοελέγχου</li> </ul>	✓ ✓ ✓ ✓	✓ ✓ ✓	✓ ✓ ✓ ✓
	<b>Εκτίμηση ΚΑΚ και σταδίου ΧΝΝ</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ιστορικό αθηροσκληρωτικής ΚΑΝ</li> <li>• Παρουσία παραγόντων κινδύνου για αθηροσκληρωτική ΚΑΝ</li> <li>• Σταδιοποίηση της ΧΝΝ</li> </ul>	✓ ✓ ✓	✓ ✓ ✓	✓ ✓ ✓
	<b>Θεραπευτικό πλάνο</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Αλλαγή του τρόπου ζωής</li> <li>• Φαρμακευτική θεραπεία</li> <li>• Παραπομπή σε ειδικούς (διαιτολόγο, εκπαιδευτή για το διαβήτη) εφόσον χρειάζεται</li> <li>• Χρήση μετρητών σακχάρου και συσκευών χορήγησης ινσουλίνης</li> </ul>	✓ ✓ ✓ ✓	✓ ✓ ✓ ✓	✓ ✓ ✓ ✓

## Παράρτημα 2. Κατηγορίες διαβάθμισης της τεκμηρίωσης των συστάσεων κατά την ADA

<b>Βαθμός τεκμηρίωσης</b>	<b>Δεδομένα στα οποία βασίζεται η τεκμηρίωση</b>
<b>A</b>	<p>Η τεκμηρίωση βασίζεται στα αποτελέσματα καλά σχεδιασμένων και εκτελεσμένων, τυχαιοποιημένων, πολυκεντρικών, ελεγχόμενων κλινικών μελετών, με επαρκή στατιστική δύναμη για τη σύγκριση των καταληκτικών σημείων ή στη μετα-ανάλυση τέτοιων μελετών, επιλεγμένων με βάση προκαθορισμένα κριτήρια.</p> <p>Οδηγίες με βαθμό τεκμηρίωσης A είναι πολύ πιθανό να βελτιώσουν μια συγκεκριμένη έκβαση και είναι ελάχιστα πιθανό να αλλάξουν με βάση αποτελέσματα μεταγενέστερων μελετών.</p>
<b>B</b>	<p>Η τεκμηρίωση βασίζεται στα αποτελέσματα προοπτικών μελετών επί ομάδων (cohort studies), μετα-αναλύσεις τέτοιων μελετών ή μελετών ομάδων ασθενών και μαρτύρων (case-control studies).</p> <p>Οι οδηγίες αυτές ενδέχεται να αλλάξουν από τα αποτελέσματα μεταγενέστερων μελετών.</p>
<b>C</b>	<p>Η τεκμηρίωση βασίζεται στα αποτελέσματα μελετών που δεν περιλαμβάνουν ομάδα ελέγχου, μελετών παρατήρησης ή και από αναφορές περιπτώσεων (case reports).</p> <p>Οι οδηγίες αυτές πιθανότατα θα μεταβληθούν στο μέλλον, με βάση αποτελέσματα μεταγενέστερων μελετών.</p>
<b>E</b>	<p>Εκφράζουν την ομόφωνη γνώμη ομάδας «ειδικών» (consensus) για θέματα για τα οποία δεν υπάρχει επαρκής τεκμηρίωση από κλινικές μελέτες ή τα δεδομένα είναι αλληλοσυγκρουόμενα.</p> <p>Οι γνώμες αυτές πολλάκις διαφέρουν όταν προέρχονται από διαφορετικά consensus.</p>

### Παράρτημα 3. Έντυπο συγκατάθεσης

## ΕΓΓΡΑΦΟ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΓΙΑ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

### ΙΔΡΥΜΑΤΑ

ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΤΤΙΚΗΣ «ΣΙΣΜΑΝΟΓΛΕΙΟ-ΑΜΑΛΙΑ ΦΛΕΜΙΓΚ», ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑΚΗ ΜΟΝΑΔΑ ΑΜΑΛΙΑ ΦΛΕΜΙΓΚ,

ΤΑΚΤΙΚΟ ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΙΚΟ ΙΑΤΡΕΙΟ

### ΤΙΤΛΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

«ΑΠΟΤΥΠΩΣΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ, ΓΛΥΚΑΙΜΙΚΗΣ ΡΥΘΜΙΣΗΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΕ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΤΥΠΟΥ 2 ΠΟΥ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΟΥΝΤΑΙ ΣΕ ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΙΚΟ ΙΑΤΡΕΙΟ ΚΑΙ Η ΜΕΤΑΒΟΛΗ ΤΟΥΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ 3 ΜΗΝΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ»

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σας καλούμε να λάβετε μέρος σε μια μελέτη του Διαβητολογικού Ιατρείου του Γενικού Νοσοκομείου Μελισσίων «Αμαλία Φλέμιγκ».

Αρχικά σας γνωστοποιούμε ότι η μελέτη είναι εθελοντική και μπορείτε να μη συμμετάσχετε ή να αποσυρθείτε από αυτή ανά πάσα στιγμή. Σε κάθε περίπτωση δεν θα χάσετε κανένα από τα δικαιώματά σας σε ό,τι αφορά την ιατρική σας περίθαλψη. Η μελέτη θα εμπλουτίσει τις γνώσεις μας ώστε να βοηθήσουμε και άλλους ασθενείς με το ίδιο πρόβλημα. Πριν αποφασίσετε να λάβετε μέρος στη μελέτη παρακαλούμε να συζητήσετε μαζί μας οποιαδήποτε απορία σας.

### ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Ο σκοπός αυτής της μελέτης είναι να συλλεγούν περισσότερα στοιχεία για τη γλυκαιμική ρύθμιση και τη συμμόρφωση των διαβητικών ασθενών στην τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου.

### ΜΕΘΟΔΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Στη μελέτη θα συμπεριληφθούν ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 υπό αγωγή. Στη μελέτη θα καταγραφούν τα ιατρικά δεδομένα των ασθενών στην αρχική επίσκεψη, καθώς και 3 μήνες αργότερα. Τα αποτελέσματα της μελέτης πρόκειται να δημοσιευθούν σε ιατρικά περιοδικά ή/και επιστημονικά συνέδρια, χωρίς να κατονομάζονται τα άτομα που συμμετείχαν. Σημειώνεται ότι με κανένα τρόπο δεν τίθεται σε κίνδυνο η υγεία του ασθενή που συμμετέχει στη μελέτη.

### ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

Ο υπογεγραμμένος ασθενής ..... δηλώνω υπεύθυνα ότι ενημερώθηκα πλήρως από τον ιατρό κ. ...Παππά Ευθυμία..... σε ό,τι αφορά τη σκοπιμότητα της παρούσας μελέτης στην οποία θα λάβω μέρος και δίνω τη συγκατάθεσή μου να συμμετάσχω σε αυτή.

Ημερομηνία

Όνομα ολογράφως του ασθενούς

Υπογραφή ασθενούς

Ημερομηνία

Όνομα ολογράφως του ερευνητή

Υπογραφή ερευνητή

**Παράρτημα 4.** Έντυπο καταγραφής

**ΕΝΤΥΠΟ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ:

ΑΜ:

ΑΜΚΑ:

ΤΗΛΕΦΩΝΟ:

ΕΤΟΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ:

ΕΤΟΣ ΕΝΑΡΞΗΣ ΣΔ:

ΗΜ. Α' ΕΠΙΣΚΕΨΗΣ:

ΗΜ.Β' ΕΠΙΣΚΕΨΗΣ:

**ΚΑΠΝΙΣΜΑ:** ΝΑΙ                      ΟΧΙ                      ΕΤΗ                      ΠΟΣΟΤΗΤΑ

**ΑΛΚΟΟΛ:**                      ΠΟΤΗΡΙ(Α) / ΜΕΡΑ-ΒΔΟΜΑΔΑ-ΜΗΝΑ

**ΒΥΘΟΣΚΟΠΗΣΗ:**                      ΑΝΑ ΕΤΟΣ                      >ΑΠΟ ΕΤΟΣ                      ΤΕΛΕΥΤΑΙΑ:

**ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ ΓΙΑ ΠΝΕΥΜΟΝΙΟΚΟΚΚΟ:**                      ΝΑΙ                      ΟΧΙ

**ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ ΓΙΑ ΓΡΙΠΠΗ:**                      ΝΑΙ                      ΟΧΙ

**ΒΑΡΟΣ:**                      Α'                      Β'                      **ΥΨΟΣ:**

**ΑΠ:**                      Α'                      Β'

**ΜΙΚΡΟΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ:**                      ΝΕΦΡΟ                      ΝΕΥΡΟ                      ΟΦΘΑΛΜΟ

**ΜΑΚΡΟΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ:**                      ΑΕΕ                      ΟΕΜ                      ΠΑΝ

**ΕΛΕΓΧΟΣ ΓΙΑ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ:**                      ΝΑΙ                      ΟΧΙ

**ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ:**

T=0    T=1    T=2    T=3

HbA1c:                      Α'                      Β'

DXTv:                      Α'                      Β'

Σ β/χ v:                      Α'                      Β'

**ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗ ΑΓΩΓΗ:**

**ΥΠΟΛΙΠΙΔΑΙΜΙΚΗ ΑΓΩΓΗ:**

<b>TCHOL:</b>	A'	B'
<b>LDL -C:</b>	A'	B'
<b>TRG:</b>	A'	B'
<b>HDL-C:</b>	A'	B'
<b>non-HDL-C:</b>	A'	B'

**ΑΙΤΙΑ ΑΛΛΑΓΗΣ ΤΗΣ ΣΔ ΑΓΩΓΗΣ:** 1) ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

- 2) ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΟΦΕΛΟΣ
- 3) ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΟ ΒΑΡΟΣ
- 4) ΑΣΤΟΧΙΑ ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΗΣ ΑΓΩΓΗΣ
- 5) ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΩΝ
- 6) ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΟΙ ΛΟΓΟΙ
- 7) ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑ
- 8) ΑΛΛΟΙ ΛΟΓΟΙ

**ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΠΙΛΟΓΗΣ ΤΗΣ ΝΕΑΣ ΑΓΩΓΗΣ:** 1) ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΙΣΧΥΣ ΦΑΡΜΑΚΟΥ

- 2) ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΟΦΕΛΟΣ
- 3) ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΟ ΒΑΡΟΣ
- 4) ΜΕΙΩΜΕΝΗ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑ «ΥΠΟ»
- 5) ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΟΙ ΛΟΓΟΙ
- 6) ΑΡΝΗΣΗ ΓΙΑ ΕΝΕΣΙΜΗ ΑΓΩΓΗ

**ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΔΧΤ:** 1) 1-2 ΦΟΡΕΣ ΤΗ ΜΕΡΑ

- 2) 3 Η΄ ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΕΣ ΦΟΡΕΣ ΤΗ ΜΕΡΑ
- 3) 3-6 ΦΟΡΕΣ ΤΗ ΒΔΟΜΑΔΑ
- 4) < 3 ΦΟΡΕΣ ΤΗ ΒΔΟΜΑΔΑ

**ΠΡΟΣΚΟΜΙΣΗ ΜΕΤΡΗΣΕΩΝ ΔΧΤ ΣΤΟ ΙΑΤΡΕΙΟ:** ΝΑΙ                      ΟΧΙ

**ΠΑΛΑΙΟΤΕΡΕΣ ΤΙΜΕΣ HbA1c ΕΝΤΟΣ ΣΤΟΧΟΥ (<7%)**

## 9. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] Ελληνική Διαβητολογική Εταιρία. Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη Διαχείριση του Διαβητικού Ασθενούς. 2018; 1-8.
- [2] American Diabetes Assosiation. Classifiacation and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care 2018; 41(1):13-27.
- [3] HEARTS. Technical package for cardiovascular disease management in primary health care: evidence-based treatment protocols. Geneva: World Health Organization; 2018 (WHO/NMH/NVI/18.2). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- [4] American Diabetes Assosiation. Summary of Revisions: Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 2018 Jan; 41(1):4-6.
- [5] N. Zhang, X. Yang, X. Zhu, *et al.* Type 2 diabetes mellitus unawareness, prevalence, trends and risk factors: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999–2010. J Int Mes Res 2017 Apr; 45(2):594-609.
- [6] T. Wang, R. Zhang, X. Ma, *et al.* Casual Association of Overall Obesity and Abdominal Obesity with Type 2 Diabetes: A Mendelian Randomization Analysis. Obesity 2018 May; 26(5):934-942.
- [7] V. Bellou, L. Belbasis, I. Tzoulaki, *et al.* Risk factors for type 2 diabetes mellitus: An exposure-wide umbrella review of meta-analyses. PLoS One 2018 Mar 20; 13(3) : e0194127.
- [8] V. Kotsis, K. Tsioufis, C. Antza, *et al.* Obesity and cardiovascular risk: a call for action from the European Society of Hypertension Working Group of Obesity, Diabetes and the High-risk Patient and European Association for the Study of Obesity. J Hypertens 2018 Jul; 36(7):1441-1455.
- [9] N. Pagidipati, A. Navar, K. Pieper, *et al.* Secondary Prevention of Cardiovascular Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: International Insights From the TECOS Trial (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes With Sitagliptin). Circulation 2017 Sep 26; 136(13):1193-1203.
- [10] P. Engler, S. Ramsey, R. Smith, *et al.* Alcohol use of diabetes patients: the need for assessment and intervention. Acta Diabetol 2013 Apr; 50(2):93-99.
- [11] E. Ford, A. Malarcher, W. Herman, *et al.* Diabetes mellitus and Cigarette smoking. Findings from the 1989 National Health Interview Survey. Diabetes Care 1994 Jul; 17(7):688-92.
- [12] H. Xu, J. Suo, J. Lian. Cigarette smoking and risk of albuminuria in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of observaational studies. Int Urol Nephrol 2018 May; 50(5):911-922.
- [13] Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. JAMA 1982 Sep 24; 248(12):1465-77.

- [14] S. Yandrapalli, S. Pal, C. Nabors, *et al.* Drug treatment of hypertension in older patients with diabetes mellitus. *Expert Opin Pharmacother* 2018 May; 19(7):633-642.
- [15] M. Ohishi. Hypertension with diabetes mellitus: physiology and pathology. *Hypertens Res* 2018; 41:389–393.
- [16] L. Cloutier, M. Lamarre-Cliché. Hypertension in Adults With Type 2 Diabetes: A Review of Blood Pressure Measurement Methods, Targets and Therapy. *Can J Diabetes* 2018 Apr; 42(2):188-195.
- [17] E. Wan, E. Yu, W. Chin, *et al.* Effect of Achieved Systolic Blood Pressure on Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Population-Based Retrospective Cohort Study. *Diabetes Care* 2018 Jun; 41(6):1134-1141.
- [18] Ελληνική Εταιρία Υπέρτασης. Κατευθυντήριες Οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρίας Υπέρτασης (ESH) και της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας (ESC) για τη διαχείριση της Αρτηριακής Υπέρτασης. 2013; 92-94.
- [19] Williams B, Mancia G, Spiering W, *et al.* 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018 Sep 1; 39(33):3021-3104.
- [20] Ελληνική Διαβητολογική Εταιρία. Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη Διαχείριση του Διαβητικού Ασθενούς. 2018; 97-100.
- [21] Rury R. Holman, F.R.C.P., Sanjoy K. Paul, *et al.* Long-Term Follow-up after Tight Control of Blood Pressure in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359:1565-1576.
- [22] V. Mamakou, I. Eleftheriadou, N. Katsiki, *et al.* Antidiabetic Drugs as Antihypertensives: New Data on the Horizon. *Curr Vasc Pharmacol* 2017; 16(1):70-78.
- [23] D. Khangura, L. Kurukulasuriya, A. Whaley-Connell, *et al.* Diabetes and Hypertension: Clinical Update. *Am J Hypertens* 2018 Apr 13; 31(5):515-521.
- [24] H. E. Bays, D. D. Bazata, N. G. Clark, *et al.* Prevalence of self-reported diagnosis of diabetes mellitus and associated risk factors in a national survey in the US population: SHIELD (Study to Help Improve Early evaluation and management of risk factors Leading to Diabetes). *BMC Public Health* 2007; 7:277.
- [25] I. M. Stratton, A. I. Alder, H. A. W. Neil, *et al.* Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321:405-412.
- [26] Ελληνική Διαβητολογική Εταιρία. Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη Διαχείριση του Διαβητικού Ασθενούς. 2018; 91-96.
- [27] M. Piepoli, A. Hoes, S. Agewall, *et al.* 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016 Aug 1; 37(29):2315-2381.



- [28] Ελληνική Διαβητολογική Εταιρία. Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη Διαχείριση του Διαβητικού Ασθενούς. 2018; 13-16.
- [29] M. Kosiborod, M. Cavender, A. Fu, *et al.* Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation* 2017 Jul 18; 136(3):249-259.
- [30] Ελληνική Διαβητολογική Εταιρία. Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη Διαχείριση του Διαβητικού Ασθενούς. 2018; 31-38.
- [31] S. Bolen, L. Feldman, J. Vassy, *et al.* Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2007 Sep 18; 147(6):386-99.
- [32] B. Zinman, C. Wanner, J. Lachin, *et al.* Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:2117-2128.
- [33] J. B. Green, A. Bethel, P. Armsrong, *et al.* Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:232-242.
- [34] K. B. Filion, L. Azoulay, R. W. Platt, *et al.* A Multicenter Observational Study of Incretin-based Drugs and Heart Failure. *N Engl J Med* 2016; 374:1145-1154.
- [35] S. P. Marso, G. H. Daniels, K. Brown-Frandsen, *et al.* Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375:311-322.
- [36] W. N. Kernan, C. M. Viscoli, K. L. Furie, *et al.* Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med* 2016; 374:1321-1331.
- [37] D. Li, W. Shi, T. Wang, *et al.* SGLT2 inhibitor plus DPP-4 inhibitor as combination therapy for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20(8):1972-1976.
- [38] G. Sesti, I. R. Antonelli, E. Bonora, *et al.* Management of diabetes in older adults. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2018 Mar; 28(3):206-218.
- [39] L. Larun, I. Kirkehei, O. Rygh, *et al.* Use of Structured Data Collection for Diabetes Care in General Practice: A Systematic Review. *NIPH Systematic Reviews: Executive Summaries* 2016; 2016-2021.
- [40] E. Nyenwe, T. Jerkins, G. Umpierrez, *et al.* Management of type 2 diabetes: evolving strategies for the treatment of patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 2011 Jan; 60(1):1-23.
- [41] R. E. Glasgow, M. Peeples, S. E. Skovlund. Where Is the Patient in Diabetes Performance Measures? The case for including patient-centered and self-management measures. *Diabetes Care* 2008 May; 31(5):1046-1050.
- [42] D. M. Nathan, J. B. Buse, M. B. Davidson, *et al.* Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. *Diabetes Care* 2009 Jan; 32(1): 193-203.

- [43] J. Colwell. Multifactorial aspects of the treatment of the type II diabetic patient. *Metabolism* 1997 Dec; 46(12 Suppl 1):1-4.
- [44] P. Gaede, O. Pedersen. Multi-targeted and aggressive treatment of patients with type 2 diabetes at high risk: what are we waiting for? *Horm Metab Res* 2005; 37:76-82.
- [45] Q. Shi, S. Liu, M. Krousel-Wood, *et al.* Long-term outcomes associated with triple-goal achievement in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). *Diabetes Res Clin Pract* 2018 Jun; 140:45-54.
- [46] S. Rajpathak, V. Aggarwal, F. Hu. Multifactorial intervention to reduce cardiovascular events in type 2 diabetes. *Curr Diab Rep* 2010 Feb; 10(1):16-23.
- [47] S. Dodds. The How -To fo r Type 2, An Overview of Diagnosis and Management of Type 2 Diabetes Mellitus. *Nurs Clin N Am* 2017 Dec; 52(4):513-522.
- [48] F. Giorgino, A. Leonardini, L. Laviola. Cardiovascular disease and glycemic control in type 2 diabetes: now that the dust is settling from large clinical trials. *Ann N Y Acad Sci* 2013 Apr; 1281:36-50.
- [49] The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2560-2572.
- [50] W. Duckworth, C. Abraira, T. Moritz, *et al.* Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360(2):129-139.
- [51] The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329(14):977-986.
- [52] P. Janssen , K. Gorter, R. Stolk, *et al.* Randomised controlled trial of intensive multifactorial treatment for cardiovascular risk in patients with screen-detected type 2 diabetes: 1-year data from the ADDITION Netherlands study. *Br J Gen Pract* 2009 Jan; 59(558):43-8.
- [53] P. Gaede, H. Lund-Andersen, H.-H. Parving, *et al.* Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(6):580-591.
- [54] P. Gæde, P. Vedel, N. Larsen, *et al.* Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348(5):383-393.
- [55] O. Pedersen, P. Gaede. Intensified multifactorial intervention and cardiovascular outcome in type 2 diabetes: the Steno-2 study. *Metabolism* 2003 Aug; 52(8 Suppl 1):19-23.
- [56] P. Gaede, O. Pedersen. Intensive integrated therapy of type 2 diabetes: implications for long-term prognosis. *Diabetes* 2004 Dec; 53(3):39-47.
- [57] American Diabetes Association. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities Standards of mediactal care in diabetes. *Diabetes Care* 2018 Jan; 41(1): 28-37.

- [58] American Diabetes Association. Glycemic targets - Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2018 Jan; 41(1):55-64.
- [59] American Diabetes Association. Obesity Management for the Treatment of Type 2 Diabetes - Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2018 Jan; 41(1):65-72.
- [60] American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment : Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2018 Jan; 41(1):73-85.
- [61] American Diabetes Association. Cardiovascular Disease and Risk Management : Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2018 Jan; 41(1):86-104.
- [62] American Diabetes Association. Microvascular Complications and foot Care : Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2018 Jan; 41(1):105-118.
- [63] S. Liatis, P. Thomakos, S. Papaoikonomou, *et al.* Trends in the management of type 2 diabetes and its prescription drug costs in Greece (1998 & 2006). *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009 Oct; 117(9):505-10.
- [64] S. Liatis, S. Papaoikonomou, A. Ganotopoulou, *et al.* Management of type 2 diabetes and its prescription drug cost before and during the economic crisis in Greece: an observational study. *BMC Endocr Disord* 2014 Mar 5;14:23.
- [65] A. Gikas, A. Sotiropoulos, D. Panagiotakos, *et al.* Prevalence, and associated risk factors, of self-reported diabetes mellitus in a sample of adult urban population in Greece: MEDICAL Exit Poll Research in Salamis (MEDICAL EXPRESS 2002). *BMC Public Health* 2004; 4:2.
- [66] A. Gikas, V. Lambadiari, A. Sotiropoulos, *et al.* «Prevalence of Major Cardiovascular Risk Factors and Coronary Heart Disease in a Sample of Greek Adults: The Saronikos Study. *Open Cardiovasc Med J* 2016 May 24;10:69-80.
- [67] I. Migdalis, G. Rombopoulos, M. Hatzikou, *et al.* The Cost of Managing Type 2 Diabetes Mellitus in Greece: A Retrospective Analysis of 10-Year Patient Level Data “The HERCULES Study”. *Int J Endocrinol* 2015; Article ID 520759, 7 pages.
- [68] S. Liatis, G. Dafoulas, C. Kani, *et al.* The prevalence and treatment patterns of diabetes in the Greek population based on real-world data from the nation-wide prescription database. *Diabetes Res Clin Pract* 2016 Aug; 118:162-7.
- [69] A. Tentolouris, I. Eleftheriadou, K. Athanasakis, *et al.* Prevalence of diabetes mellitus as well as cardiac and other main comorbidities in a representative sample of the adult Greek population in comparison with the general population. *Hellenic J Cardiol* 2018 May 3. pii: S1109-9666(18)30038-1.
- [70] E. Oikonomou, G. Lazaros, G. Georgiopoulos, *et al.* Environment and cardiovascular disease: rationale of the Corinthia study. *Hellenic J Cardiol* 2016 May - Jun;57(3):194-197.
- [71] B. Gallwitz. Type 2 diabetes--criteria for the selection of the antidiabetic drug. *Dtsch Med Wochenschr* 2016 Feb;141(4):285-8.

- [72] S. Halimi. Management of type 2 diabetes: new or previous agents, how to choose? *Presse Med* 2013 May;42(5):861-70.
- [73] S. Kahn , S. Haffner, M. Heise, *et al.* Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355(23):2427-2443.
- [74] F. Lavernia, S. E. Adkins, J. H. Shubrook. Use of oral combination therapy for type 2 diabetes in primary care: Meeting individualized patient goals. *Postgrad Med* 2015; 127(8):808-17.
- [75] Y. G. Tamer. Application of Clinical Judgment and Guidelines to Achieving Glycemic Goals in Type 2 Diabetes: Focus on Pharmacologic Therapy. *Postgrad Med* 2014 May; 126(3):95-106.
- [76] S. Cornell, J. D'Souza. Pharmacotherapy considerations in diabetes and obesity: setting patients up for success. *Postgrad Med* 2014 Mar;126(2):100-9.
- [77] R. W. Grant, D. J. Wexler, A. J. Watson, *et al.* How doctors choose medications to treat type 2 diabetes: a national survey of specialists and academic generalists. *Diabetes Care* 2007 Jun; 30(6):1448-1453.
- [78] Den Ouden H, Vos RC, Rutten G.E.H.M. Effectiveness of shared goal setting and decision making to achieve treatment targets in type 2 diabetes patients: A cluster-randomized trial (OPTIMAL). *Health Expect* 2017 Oct;20(5):1172-1180.
- [79] D. Žďarská, P. Piřhová, T. Pavlík, *et al.* Do diabetologists choose a therapy rationally? Basic results of the PROROK project. *Vnitr Lek* 2015 Apr;61(4):295-300.
- [80] Ελληνική Διαβητολογική Εταιρία. Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη Διαχείριση του Διαβητικού Ασθενούς. 2018; 131-140.
- [81] Ελληνική Διαβητολογική Εταιρία. Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη Διαχείριση του Διαβητικού Ασθενούς. 2018; 111-112.
- [82] Ελληνική Διαβητολογική Εταιρία. Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη Διαχείριση του Διαβητικού Ασθενούς. 2018; 101-104.
- [83] Ελληνική Διαβητολογική Εταιρία. Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη Διαχείριση του Διαβητικού Ασθενούς. 2018; 113-114.
- [84] A. Papazafiropoulou, F. Bakomitrou, A. Trikallinou, *et al.* Diabetes-dependent quality of life (ADDQOL) and affecting factors in patients with diabetes mellitus type 2 in Greece. *BMC Res Notes* 2015; 8:786.
- [85] R. Jiménez-Garcia, A. Lopez-de-Andres, V. Hernandez-Barrera, *et al.* Influenza vaccination in people with type 2 diabetes, coverage, predictors of uptake, and perceptions. Result of the MADIABETES cohort a 7years follow up study. *Vaccine* 2017 Jan 3; 35(1):101-108.
- [86] A. Sotiropoulos, P. Merkouris, A. Gikas, *et al.* Influenza and pneumococcal vaccination rates among Greek diabetic patients in primary care. *Diabet Med* 2005 Jan; 22(1):110-111.

- [87] L. Konstantinidis, T. Carron, E. de Ancos, *et al.* Awareness and practices regarding eye diseases among patients with diabetes: a cross sectional analysis of the CoDiab-VD cohort. *BMC Endocr Disord* 2017 Sep; 17(1):56.
- [88] O. Binns-Hall, D. Selvarajah, D. Sanger, *et al.* One-stop microvascular screening service: an effective model for the early detection of diabetic peripheral neuropathy and the high-risk foot. *Diabet Med* 2018 Jul;35(7):887-894.
- [89] A. Kiadaliri, U. Gerdtham, B. Eliasson, *et al.* Health utilities of type 2 diabetes-related complications: a cross-sectional study in Sweden. *Int J Environ Res Public Health* 2014 May; 11(5): 4939–4952.
- [90] M. Chourdakis, V. Kontogiannis, K. Malachas, *et al.* Self-Care Behaviors of Adults with Type 2 Diabetes Mellitus in Greece. *J Community Health* 2014 Oct; 39(5):972-9.
- [91] Ελληνική Διαβητολογική Εταιρία. Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη Διαχείριση του Διαβητικού Ασθενούς. 2018; 57-60.
- [92] Ελληνική Διαβητολογική Εταιρία. Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη Διαχείριση του Διαβητικού Ασθενούς. 2018; 17-26.
- [93] The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2545-2559.