

ΕΛΛΗΝΙΚΑ

ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΙΚΑ

ΧΡΟΝΙΚΑ

ΟΡΓΑΝΟ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Περιεχόμενα

ΠΡΩΤΟΤΥΠΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Η επίδραση του σακχαρώδη διαβήτη στην ποιότητα ζωής ασθενών με ρευματικά νοσήματα

Π. ΑΝΥΦΑΝΤΗ, Ε. ΓΚΑΛΙΑΓΚΟΥΣΗ, Θ. ΜΙΧΑΗΛΙΔΗΣ, Β. ΝΙΚΟΛΑΪΔΟΥ, Ε. ΓΑΒΡΙΗΛΑΚΗ,
Σ. ΔΟΥΜΑ, Α. ΤΣΑΠΑΣ

175

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ

Ανασκόπηση της κλινικής εμπειρίας από τη χρήση της υποδόριας σεμαγλουτίδης στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

Κ. ΚΩΤΣΑ, Β. ΤΣΙΜΙΧΟΔΗΜΟΣ

186

Προβληματισμοί στη θεραπευτική αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

Ε.Γ. ΒΟΥΡΛΙΩΤΑΚΗ, Ν.Κ. ΚΕΦΑΛΟΓΙΑΝΝΗΣ

200

Ο μεταβολισμός της γλυκόζης στον πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό και η επίδραση της παραθυρεοειδεκτομής: Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Β. ΑΝΤΩΝΟΠΟΥΛΟΥ, Ε. ΜΑΝΘΟΥ, Κ. ΚΩΤΣΑ

211

Οι ινσουλίνες υπερταχείας δράσης σε ενήλικες ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2: Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση

Γ. ΠΑΠΑΝΑΣΤΑΣΙΟΥ, Ι. ΑΥΤΕΡΙΝΟΣ, Θ. ΚΑΡΑΓΙΑΝΝΗΣ, Θ. ΜΙΧΑΗΛΙΔΗΣ, Α. ΛΙΑΚΟΣ, Μ. ΜΑΪΝΟΥ,
Α. ΤΣΑΠΑΣ, Ε. ΜΠΕΚΙΑΡΗ

222

ΠΡΟΣΕΧΕΙΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

232

HELLENIC DIABETOLOGICAL CHRONICLES

Hellenic Association for the Study and Education of Diabetes Mellitus
Volume 33, Number 3, 2020

ISSN 1106-3270

ΤΟΜΟΣ 33 – ΤΕΥΧΟΣ 3 – 2020

ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ

Τριμηνιαία έκδοση
της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης και Εκπαίδευσης για τον Σακχαρώδη Διαβήτη
(πρώην Δ.Ε.Β.Ε.)

Ιδιοκτήτης

Ελληνική Εταιρεία Μελέτης και Εκπαίδευσης για τον Σακχαρώδη Διαβήτη
Διαδικτυακός τόπος: <http://www.hasd.gr>

Εκτύπωση

UNIVERSITY STUDIO PRESS
Αρμενοπούλου 32, 546 35 – Θεσσαλονίκη, τηλ.: 2310 209 637 & 2310 209 837

ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Διευθυντής Σύνταξης: Απόστολος Γ. Τσάπας

Συντακτική Επιτροπή

Δημήτριος Σκούτας, Χρήστος Μανές, Καλλιόπη Κώτσα, Κυριάκος Καζάκος,
Τριαντάφυλλος Διδάγγελος, Ζήσης Κοντονίνας, Σπυρίδων Μπακατσέλος

Ειδικοί Σύμβουλοι Σύνταξης

Αβραμίδης Α., Αθυρος Β., Αναστασιάδης Κ., Αρσος Γ., Βακαλοπούλου Σ., Βασιλειάδης Θ.,
Βασιλειάδης Π., Βασιλικός Β., Βέβες Α., Γερμανίδης Γ., Γιουλεμέ Ο., Γιώβος Ι., Δαμιανίδης Γ.,
Δανιηλίδης Μ., Δεληγιάννης Α., Δημητριάδης Γ., Δημητριάδης Χ., Δούμα Σ., Δούμας Μ.,
Ευσταθιάδου Ζ., Ευστρατιάδης Γ., Ζαμπούλης Χ., Ζεμπεκάκης Π., Ζιάκας Α., Ζωγράφου Ι.,
Θανοπούλου Α., Καϊάφα Γ., Καλεβρόσoglou Ι., Καμπαρούδης Α., Καραγιάννης Α., Καραμάνος Δ.,
Καραμήτσος Θ., Καρατζίδου Κ., Καρβούνης Χ., Κεφαλογιάννης Ν., Κίτα Μ., Κίτσιος Κ., Κώτσος Α.,
Λαζαρίδης Α., Λιακόπουλος Β., Μαρμόπουλος Α., Μελιδώνης Α., Μεταλλίδης Σ., Μούσλεχ Ζ.,
Μπαλατσούκας Δ., Μυγδάλης Η., Μωραλίδης Ε., Πάγκαλος Ε., Παζαΐτου-Παναγιώτου Κ.,
Παπαγιάννη Α., Παπανικολάου Β., Περιφάνης Δ., Πετίδης Κ., Πυρπασοπούλου Α. Σαββόπουλος Χ.,
Σάιλερ Ν., Σαραφίδης Π., Στάγκου Μ., Τζατζάγου Γ., Τζιόμαλος Κ., Τουλής Δ., Τούντας Χ.,
Τρακατέλλη Χ., Τσαταλάς Κ., Τσατσούλης Α., Τσιρουκίδου Κ., Χατζημιλιτιάδης Σ.,
Χατζητόλιος Α., Χρηστάκης Ι., Χριστάκη Ε., Ψαρρής Π.

Διοικητικό Συμβούλιο

Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης και Εκπαίδευσης για τον Σακχαρώδη Διαβήτη

Πρόεδρος: Δημήτριος Σκούτας
Αντιπρόεδρος: Χρήστος Μανές
Γεν. Γραμματέας: Καλλιόπη Κώτσα
Ταμίας: Κυριάκος Καζάκος
Μέλη: Τριαντάφυλλος Διδάγγελος, Ζήσης Κοντονίνας,
Σπυρίδων Μπακατσέλος

Υπεύθυνος Τυπογραφείου

Λ.Α. Μιχάλης, Αρμενοπούλου 32, 546 35 – Θεσσαλονίκη, τηλ.: 2310 209 637

Γραφεία Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης και Εκπαίδευσης για τον Σακχαρώδη Διαβήτη,
Γ. Παπανδρέου 39, 546 36 – Θεσσαλονίκη
Τηλ.: 2310 250 034, Fax: 2310 250 084
E-mail: info@hasd.gr

Ετήσια συνδρομή: 10€

Η συντακτική επιτροπή δεν φέρει ευθύνη για οποιαδήποτε βλάβη ηθική ή σωματική προκληθεί από τη χρήση μεθόδων, προϊόντων ή εφαρμογή ιδεών που περιέχονται στις δημοσιεύσεις. Η έγκριση δημοσίευσης οποιασδήποτε μελέτης ή διαφημιστικού υλικού δεν σημαίνει αποδοχή των απόψεων του/της συγγραφέα ή της εταιρείας που διαφημίζει το προϊόν. Η ευθύνη αφορά στους/στις συγγραφείς ή στις διαφημιζόμενες εταιρείες.

HELLENIC DIABETOLOGICAL CHRONICLES

**Quarterly Official Journal
of Hellenic Association for the Study and Education of Diabetes Mellitus**

Ownership

Hellenic Association for the Study and Education of Diabetes Mellitus
Website: <http://www.hasd.gr>

Printing by

UNIVERSITY STUDIO PRESS
32 Armenopoulou str., 546 35 – Thessaloniki, Greece tel. 2310 209 637 & 2310 209 837

Editor-in-Chief

Apostolos G. Tsapas

Editorial Board

Dimitrios Skoutas, Christos Manes, Kalliopi Kotsa, Kyriakos Kazakos,
Triantafyllos Didangelos, Zisis Kontoninas, Spyridon Bakatselos

Special Editing Advisers

Anastasiadis K., Arsos G., Athyros V., Avramidis A., Balatsoukas D., Chatzimiltiadis S., Chatzitoliou A.,
Christaki E., Christakis I., Damianidis G., Daniilidis M., Deligiannis A., Dimitriadis Ch., Dimitriadis G.,
Douma S., Doulmas M., Efstathiadou Z., Efstratiadis G., Germanidis G., Giouleme O., Giovos I.,
Kaiafa G., Kalevrosoglou I., Kamparoudis A., Karagiannis A., Karamanos D., Karamitsos Th.,
Karatzidou K., Karvounis Ch., Kefalogiannis N., Kita M., Kitsios K., Kotsa K., Lazaridis A., Liakopoulos
V., Mamopoulos A., Melidonis A., Metallidis S., Migdalis I., Mouslech Z., Moralidis E., Pangalos E.,
Papagianni A., Papanikolaou V., Pazaitou-Panagiotou K., Perifanis D., Petidis K., Psarris P.,
Pyrpasopoulou A., Sailer N., Sarafidis P., Savopoulos Ch., Stangou M., Thanopoulou A., Toulis D.,
Tountas Ch., Trakatelli C., Tsatalas K., Tsatsoulis A., Tsiroukidou K., Tzatzagou G., Tziomalos K.,
Vakalopoulou S., Vasileiadis Th., Vasileiadis P., Vasilikos V., Veves A., Zamboulis Ch.,
Zempekakis P., Ziakas A., Zografou I.

Executive Board of

Hellenic Association for the Study and Education of Diabetes Mellitus

President: D. Skoutas
Vice President: Chr. Manes
Gen. Secretary: K. Kotsa
Treasurer: K. Kazakos
Members: T. Didangelos, Z. Kontoninas, Sp. Bakatselos

Hellenic Association for the Study and Education of Diabetes Mellitus Office,
39 Papandreou Str., 546 46 Thessaloniki
Tel.: 0030 2310 250 034, Fax: 0030 2310 250 084
E-mail: info@hasd.gr

No responsibility is assumed by the Editorial board for any injury or damages from any use or operation of any methods, products, instructions or ideas contained in the material herein. The responsibility is assumed by the authors or the companies advertising their products.

ΟΔΗΓΙΕΣ ΠΡΟΣ ΤΟΥΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

Στα *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* της *Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης και Εκπαίδευσης για τον Σακχαρώδη Διαβήτη (ΕΛ.Ε.Μ.Ε.Δ.)* δημοσιεύονται εργασίες που έχουν διαβητολογικό ενδιαφέρον με κύριο σκοπό την ιατρική εκπαίδευση και επιμόρφωση ιατρών, νοσηλευτών και φοιτητών. Οι εργασίες που δημοσιεύονται ακολουθούν συγκεκριμένη δομή και ανήκουν σε ορισμένους τύπους άρθρων.

Όλα τα άρθρα πρέπει να συνοδεύονται στα *Ελληνικά* και *Αγγλικά* από τα ονόματα συγγραφέων, τον τίτλο του άρθρου, την περίληψη και τις λέξεις-κλειδιά. Εξαιρέση αποτελούν τα «Εκπαιδευτικά άρθρα» τα οποία δεν συνοδεύονται από περίληψη ούτε από βιβλιογραφία, καθώς και οι «Ενδιαφέρουσες δημοσιεύσεις».

ΕΙΔΗ ΑΡΘΡΩΝ ΠΟΥ ΔΗΜΟΣΙΕΥΟΝΤΑΙ ΣΤΟ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ

Άρθρα της σύνταξης: Γράφονται από τον διευθυντή σύνταξης του περιοδικού ή από άλλο πρόσωπο μετά από σχετική ανάθεση που του κάνει ο διευθυντής σύνταξης ή ο πρόεδρος ή το Δ.Σ. της ΕΛ.Ε.Μ.Ε.Δ. για τον Σακχαρώδη Διαβήτη με απόφασή του. Δεν υπερβαίνουν τις δυο σελίδες.

Ανασκοπήσεις: Γράφονται κατά προτίμηση από έναν/μία συγγραφέα, κατ' εξαίρεση από δύο ή τρεις, ιδίως όταν το θέμα απαιτεί συγγραφείς διαφορετικών ειδικοτήτων. Η έκταση του άρθρου πρέπει να είναι 15 έως 25 σελίδες στις οποίες περιλαμβάνονται η εικονογράφηση, η βιβλιογραφία και στα Ελληνικά και Αγγλικά: η περίληψη, οι λέξεις-κλειδιά, οι συγγραφείς και ο τίτλος του άρθρου.

Επίκαιρα θέματα: Το αντικείμενο των άρθρων της κατηγορίας αυτής μπορεί να είναι διαγνωστικού ή θεραπευτικού περιεχομένου ή και να αφορά οποιονδήποτε τομέα της ιατρικής επιστήμης. Γράφονται για να κάνουν ευρύτερα γνωστό ένα πρόσφατο επίτευγμα στον τομέα που έχουν επιλέξει οι συγγραφείς.

Η έκταση του άρθρου πρέπει να περιορίζεται σε 4-6 περίπου σελίδες με 10-15 βιβλιογραφικές παραπομπές.

Πρωτότυπες εργασίες: Έχουν κλινικό ή εργαστηριακό ή κλινικοεργαστηριακό περιεχόμενο. Το κείμενο περιλαμβάνει βραχεία εισαγωγή, όπου αναφέρεται ο σκοπός της εργασίας, περιγραφή του υλικού και των μεθόδων, έκθεση των αποτελεσμάτων, συζήτηση στην οποία περιλαμβάνονται και τα τελικά συμπεράσματα. Η περίληψη πρέπει να είναι αυτοτελής και να περιέχει

τον σκοπό της εργασίας, τις βασικές μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν, τα κύρια ευρήματα και τα σημαντικότερα συμπεράσματα. Η έκταση του άρθρου δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 14 σελίδες, μαζί με τη βιβλιογραφία.

Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις: Σ' αυτές παρουσιάζονται ενδιαφέρουσες ή σπάνιες περιπτώσεις με κλινικές εκδηλώσεις που περιγράφονται για πρώτη φορά, ή περιπτώσεις με ιδιαίτερη ατυπία, καθώς και άλλες στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν νέες διαγνωστικές ή θεραπευτικές μέθοδοι ή διατυπώνονται νέες απόψεις για την παθογένειά τους.

Έχουν έκταση έως 5 σελίδες και περιλαμβάνουν σύντομη εισαγωγή, περιγραφή της περιπτώσεως, πίνακες ή εικόνες (έως 4), τα κύρια εργαστηριακά ευρήματα, βραχύ σχόλιο-συζήτηση, περιορισμένη βιβλιογραφία (10-15 παραπομπές).

Επιστολές προς τη Σύνταξη: Περιέχουν κρίσεις για δημοσιευμένα άρθρα, παρατηρήσεις για ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων, κρίσεις για το περιοδικό κ.τ.λ. Η έκτασή τους δεν υπερβαίνει τις 400 λέξεις. Ο αριθμός των βιβλιογραφικών παραπομπών δεν πρέπει να υπερβαίνει τις οκτώ.

Εκπαιδευτικά άρθρα: Πρόκειται για σύντομα άρθρα (4-5 σελίδων) που αποσκοπούν στη βασική διαβητολογική εκπαίδευση νέων γιατρών ή φοιτητών. Δεν συνοδεύονται από περίληψη ούτε από βιβλιογραφία.

Ενδιαφέρουσες δημοσιεύσεις: Κατόπιν προσκλήσεως παρουσιάζονται αποτελέσματα ερευνών με ιδιαίτερο ενδιαφέρον, τα οποία έχουν προσφάτως δημοσιευτεί σε έγκριτα περιοδικά ή ανακοινώθηκαν σε μεγάλα συνέδρια.

ΤΡΟΠΟΣ ΥΠΟΒΟΛΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗΣ

Όλα τα άρθρα υποβάλλονται στο ηλεκτρονικό ταχυδρομείο της Εταιρείας (info@hasd.gr) ως συνημμένα αρχεία.

Μετά τον έλεγχο και εφόσον το άρθρο έχει γραφτεί σύμφωνα με τις οδηγίες που παρέχονται προς τους συγγραφείς, στέλνεται για ανεξάρτητη κρίση σε δύο αρμόδιους επιστημονικούς συμβούλους του περιοδικού (κριτές) χωρίς να φαίνονται τα ονόματα και η προέλευση της εργασίας.

Οι κρίσεις στη συνέχεια στέλνονται προς τους/τις συγγραφείς προκειμένου να γίνουν οι απαραίτητες τροποποιήσεις. Οι τελικές διορθώσεις που θα κάνει

ο/η συγγραφέας σύμφωνα με τις υποδείξεις των κριτών, πρέπει να είναι υπογραμμισμένες ώστε να διευκολυνθεί ο σχετικός έλεγχος. Στη συνέχεια το άρθρο παίρνει σειρά δημοσιεύσεως.

ΒΑΣΙΚΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

Η γραμματοσειρά του άρθρου πρέπει να είναι Calibri, το μέγεθος της γραμματοσειράς δώδεκα (12) και η απόσταση των σειρών πρέπει να είναι 1,5.

Οι σελίδες των άρθρων πρέπει να είναι αριθμημένες διαδοχικά, ξεκινώντας από τη σελίδα τίτλου.

Οι συγγραφείς πρέπει να διατηρούν στο αρχείο τους αντίγραφα όλων των στοιχείων των εργασιών (εργαστηριακές εξετάσεις, απεικονιστικές εξετάσεις, ηλεκτροκαρδιογραφήματα, πορίσματα βιοψιών κ.τ.λ.) τα οποία θα υποβάλλουν στον διευθυντή σύνταξης εφόσον τους ζητηθεί.

Κάθε άρθρο, ανάλογα με την κατηγορία στην οποία υπάγεται, πρέπει να ακολουθεί τους παρακάτω κανόνες και μορφή:

Πρώτη σελίδα – Σελίδα του τίτλου: Στη σελίδα αυτή αναγράφονται:

1) ο τίτλος του άρθρου, ο οποίος πρέπει να είναι κατά το δυνατόν σύντομος (όχι περισσότερες από 20 λέξεις) αλλά κατατοπιστικός,

2) το πρώτο όνομα, τα αρχικά του πατρικού (αν το επιθυμείτε), το επίθετο κάθε συγγραφέα και οι υψηλότεροι ακαδημαϊκοί τίτλοι (όχι ο τίτλος της θέσεως),

3) το όνομα των κλινικών, εργαστηρίων, τμημάτων ή και ιδρυμάτων στα οποία έγινε η εργασία,

4) το όνομα και η διεύθυνση του συγγραφέα που είναι υπεύθυνος για την αλληλογραφία, το e-mail και το τηλέφωνο επικοινωνίας του υπευθύνου σχετικά με την εργασία.

Δεύτερη σελίδα: Περιέχει την περίληψη στα Ελληνικά.

Οι ακόλουθες σελίδες περιέχουν το κείμενο της εργασίας με τον τύπο που ακολουθεί το περιοδικό.

Η τελευταία σελίδα περιέχει τον τίτλο και τα ονόματα του/των συγγραφέων, την Περίληψη στην αγγλική γλώσσα και τους πρόσθετους Όρους ευρετηρίου στην ελληνική και αγγλική γλώσσα. Η περίληψη δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 300 λέξεις και πρέπει να αναφέρει τον σκοπό της εργασίας, τη βασική μεθοδολογία (ασθενείς ή πειραματόζωα, παρατηρήσεις και αναλυτικές μεθόδους), τα κύρια ευρήματα (δώστε ειδικά στοιχεία και αναφέρετε αν τα ευρήματα είναι στατιστικά σημαντικά) και τα κύρια συμπεράσματα. Τονίστε τις νέες και σημαντικές πλευρές της μελέτης ή των παρατηρήσεων. Χρησιμοποιήστε μόνο αποδεκτές συντμήσεις.

Κάτω από την περίληψη, σημειώστε και χαρακτηρίστε τρεις έως δέκα πρόσθετους όρους ευρετηρίου, οι οποίοι θα χρησιμοποιηθούν κατά την ετοιμασία του καταλόγου περιεχομένων. Χρησιμοποιήστε όρους οι οποίοι είναι γενικώς αποδεκτοί και χρησιμοποιούνται.

Πρωτότυπες εργασίες

Το κείμενο των κλινικών και πειραματικών εργασιών συνήθως διαρρέεται σε τμήματα με τις εξής επικεφαλίδες: *Εισαγωγή, Υλικό – Μέθοδοι, Αποτελέσματα και Συζήτηση*. Μεγάλα άρθρα θα χρειαστούν οπωσδήποτε να κατατιμηθούν σε τμήματα με καθορισμένο περιεχόμενο προκειμένου να παρουσιαστούν με σαφήνεια, ιδίως τα Αποτελέσματα και η Συζήτηση.

Εισαγωγή: Καθορίστε σαφώς τον σκοπό του άρθρου. Συνοψίστε τον αποχρώντα λόγο της συγγραφής της μελέτης ή της παρατήρησης. Δώστε τις αυστηρώς απαραίτητες βιβλιογραφίες και μην ανασκοπείτε το θέμα εκτενώς.

Υλικό – Μέθοδοι: Περιγράψτε με σαφήνεια τον τρόπο επιλογής του προς μελέτη υλικού (ασθενείς, πειραματόζωα και μάρτυρες). Περιγράψτε τις μεθόδους, τις συσκευές (όνομα και διεύθυνση του κατασκευαστή σε παρένθεση) και τις τεχνικές με αρκετές λεπτομέρειες, ώστε να επιτρέψετε σε άλλους συγγραφείς να αναπαράγουν τα αποτελέσματα. Δώστε βιβλιογραφία για καθιερωμένες μεθόδους, συμπεριλαμβανομένων και των στατιστικών μεθόδων που χρησιμοποιήθηκαν, καθώς και βιβλιογραφίες και βραχεία περιγραφή των μεθόδων, οι οποίες έχουν δημοσιευτεί αλλά δεν είναι γνωστές πολύ καλά. Περιγράψτε καινούριες ή ουσιαστικά τροποποιημένες μεθόδους, εξηγήστε τον λόγο που τις χρησιμοποιήσατε και κάντε μια εκτίμηση των περιορισμών τους.

Περιλάβετε τον αριθμό των παρατηρήσεων και, όταν κρίνεται απαραίτητο, τη στατιστική σημασία τους. Σε ειδικές περιπτώσεις είναι δυνατό να δοθούν λεπτομέρειες με τη μορφή πινάκων, ως παράρτημα, στο τέλος της εργασίας.

Αποτελέσματα: Παρουσιάστε τα αποτελέσματα σε μια λογική σειρά στο κείμενο, τους πίνακες και τα σχεδιαγράμματα. Μην επαναλαμβάνετε στο κείμενο τα στοιχεία που περιλαμβάνονται στους πίνακες ή τα σχεδιαγράμματα: τονίστε ή αναφερθείτε περιληπτικά μόνο στις σημαντικές παρατηρήσεις.

Συζήτηση: Τονίστε τις νέες και σημαντικές απόψεις που υποστηρίζονται από τη μελέτη και τα συμπεράσματα που προκύπτουν. Μην επαναλαμβάνετε λεπτομερώς τα δεδομένα που περιγράφονται στο κεφάλαιο των αποτελεσμάτων παρά μόνο τα κύρια ευρήματα κατά τη συζήτησή τους. Αναφερθείτε στη σημασία που έχουν τα ευρήματά σας, αξιολογώντας παράλληλα και τους περιορισμούς στην ερμηνεία τους και συσχετίστε τα με παρατηρήσεις που αναφέρονται σε άλλες ανάλογες μελέτες. Συνδέστε τα συμπεράσματα με τους στόχους της μελέτης, αλλά αποφύγετε να πάρετε θέση και να βγάλετε συμπεράσματα όταν δεν είναι τεκμηριωμένα και δεν υποστηρίζονται απόλυτα από τα δικά σας δεδομένα. Μην αναφέρετε συμπεράσματα άλλων συγγραφέων τα οποία όμως δεν προκύπτουν ως δεδομένα από την έρευνά σας.

Αποφεύγετε να δηλώνετε ή να διεκδικείτε προτε-

ραιότητα για εργασία η οποία δεν έχει ακόμη ολοκληρωθεί. Κάντε νέες υποθέσεις, όταν δικαιολογούνται, αλλά χαρακτηρίστε τις έτσι σαφώς. Προτάσεις και εισηγήσεις, όταν κρίνεται απαραίτητο, μπορούν να περιληφθούν.

Ακολουθήστε το σύστημα Vancouver στην παράθεση των βιβλιογραφικών αναφορών (λεπτομερής περιγραφή παρατίθεται παρακάτω).

Περιορισμοί – μειονεκτήματα. Αναφερθείτε σε μειονεκτήματα που θεωρείτε ότι έχει η εργασία σας, π.χ., μικρός αριθμός ασθενών, ετερογενές υλικό, μικρή διάρκεια παρακολούθησης κ.ο.κ.

Ευχαριστίες: Ευχαριστήστε μόνο τα πρόσωπα τα οποία έχουν ουσιαστική συμβολή στη μελέτη.

Λέξεις-κλειδιά: Γράψτε με προσοχή τις λέξεις-κλειδιά στην ελληνική και αγγλική γλώσσα ώστε να βοηθούν στην αναζήτηση σχετικών δημοσιεύσεων σε μια βάση δεδομένων (επισκεφθείτε την ηλεκτρονική βάση του περιοδικού <http://www.hasd.gr/default.aspx?catid=277>).

Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις

Πρέπει να διακρίνονται στην **περίληψη**, στην **εισαγωγή**, στην **περιγραφή της περίπτωσης** (ιστορικό, συμπτώματα προσέλευσης, εργαστηριακός έλεγχος, πορεία νόσου, διαγνωστική λογική, έκβαση) και στη **συζήτηση – συμπεράσματα**.

Ανασκοπήσεις

Ακολουθούν έναν επαγωγικό τρόπο παρουσίασης, με επιμέρους επικεφαλίδες, ώστε να διαβάζονται εύκολα. Πρέπει να περιλαμβάνουν πολλές βιβλιογραφικές παραπομπές (συνήθως άνω των πενήντα) και να καλύπτουν πλήρως το υπό πραγματέυση θέμα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Παραδείγματα τρόπου γραφής των βιβλιογραφιών (κατά το σύστημα Vancouver):

Βιβλιογραφίες: Αριθμήστε τις βιβλιογραφικές παραπομπές διαδοχικά, με τη σειρά με την οποία αναφέρονται στο κείμενο. Χρησιμοποιήστε για τις βιβλιογραφίες στο κείμενο, στους πίνακες και στις λεζάντες, αραβικούς αριθμούς σε εκθέτες (1,2,3 κ.τ.λ.) μετά την τελεία της πρότασης (π.χ. ... διαβητικής κετοξέωσης¹). Αν μια βιβλιογραφία επαναλαμβάνεται ισχύει ο αριθμός της πρώτης αναφοράς.

Οι τίτλοι των περιοδικών πρέπει να γράφονται κατά τον καθιερωμένο τρόπο για κάθε περιοδικό, σε συντομογραφία αν πρόκειται για λέξεις περισσότερες από μια (σύμφωνα με τον Index Medicus), π.χ., Diabet Med.

Προσπαθήστε να αποφύγετε τη χρησιμοποίηση περιλήψεων (abstracts) ως βιβλιογραφικών παραπομπών.

«Αδημοσίευτες παρατηρήσεις» μπορεί να χρησιμοποιηθούν κατ' εξαίρεση εφόσον έχουν ανακοινωθεί ή αποτέλεσαν τμήμα βιβλίου. Η «προσωπική επικοινωνία» δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ως βιβλιογραφία, αν και η παραπομπή σε γραπτή και όχι προφορική επικοινωνία μπορεί να αναφερθεί εμβόλιμα στο κείμενο (σε παρένθεση). Εργασίες οι οποίες έχουν γίνει δεκτές προς δημοσίευση, αλλά δεν δημοσιεύθηκαν ακόμη, μπορεί να αναφερθούν στη βιβλιογραφία. Στην περίπτωση αυτή σημειώστε το περιοδικό και τη φράση "in press" – «υπό δημοσίευση» (σε παρένθεση). Να μην αναφέρεται στις βιβλιογραφίες ο μήνας δημοσίευσης που συχνά παρέχεται στο pubmed. Αρχούν ο τόμος του περιοδικού, ο χρόνος και οι σελίδες του άρθρου. Η τελευταία σελίδα αναφέρεται συντετημημένα.

Άρθρα:

Τυπικό άρθρο περιοδικού (Γράψτε όλους τους συγγραφείς, εφόσον είναι έξι ή λιγότεροι· όταν είναι επτά ή περισσότεροι, αναφέρετε μόνο τους πρώτους τρεις και προσθέστε "et al." ή «και συν.» αν πρόκειται για ελληνική δημοσίευση):

You CH, Lee KY, Chey WY, Menguy R, et al. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. *Gastroenterology* 1980; 79: 311-4.

Ενσωματωμένος συγγραφέας σε ομάδα εργασίας:

Royal Marsden Hospital Bone-Marrow Transplantation Team. Failure of syngeneic bone marrow graft without preconditioning in posthepatitis marrow aplasia. *Lancet* 1977; 2: 242-4.

Χωρίς συγγραφέα:

Anonymous. Coffee drinking and cancer of the pancreas (Editorial). *Br Med J* 1981; 283: 628.

Συμπληρωματικό τεύχος περιοδικού:

Mastri AR. Neuropathy of diabetic neurogenic bladder. *Ann Intern Med* 1980; 92: (Suppl. 2): 316-8.

Βιβλία και άλλες μονογραφίες:

Με έναν συγγραφέα:

Eisen HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response. 5th ed. New York: Harper and Row, 1974: 406.

Εκδότης, πρόεδρος μιας ομάδας εργασίας ως συγγραφέας:

Dausset J, Colombani J, eds. Histocompatibility testing 1972. Copenhagen: Munksgaard, 1973: 12-8.

Κεφάλαιο σε βιβλίο:

Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, eds. Pathologic physiology; mechanisms of disease. Philadelphia: WB Saunders, 1974; 457-72.

Εργασία που περιέχεται σε τόμο πρακτικών:

DuPont B. Bone marrow transplantation in severe combined immunodeficiency with an unrelated MLC compatible donor. In: White HJ, Smith R, eds. Proceedings of the third annual meeting of the International Society for Experimental Hematology. Houston: International Society for Experimental Hematology, 1974; 44-6.

Μονογραφία σε μια σειρά εκδόσεων:

Hunninghake GW, Gadek JE, Szapiel SV, et al. The human alveolar macrophage. In: Harris CC, ed. Cultured human cells and tissues in biomedical research. New York: Academic Press, 1980; 54-6 (Stoner GD, ed. Methods and perspectives in cell biology; vol 1).

Δημοσίευση επιτροπής:

Ranofsky AL. Surgical operations in short-stay hospitals: Unit- ed States 1975. Hyattsville, Maryland: National Centre for Health Statistics, 1978; DHEW publication no. (PHS) 78-1785. (Vital and health statistics; series 13; no. 34).

Διδακτορική διατριβή:

Cairns RB. Infrared spectroscopic studies of solid oxygen. Berkeley, California: University of California, 1965. 156 pp. Dissertation.

Άλλα άρθρα

Άρθρο εφημερίδας:

Shaffer RA. Advances in chemistry are starting to unlock mysteries of the brain: discoveries could help cure alcoholism and insomnia, explain mental illness. How the messengers work. Wall Street Journal 1977 Aug 12: 1 (col 1), 10 (col 1).

Άρθρο μη ιατρικού περιοδικού:

Roueché B. Annals of medicine: the Santa Claus culture. The New Yorker 1971 Sept 4: 66-81.

Οδηγίες για πίνακες, σχήματα και εικόνες

Πίνακες: Κάθε πίνακας πρέπει να είναι πλήρης, μαζί με τη λεζάντα του και τις υποσημειώσεις στην ελληνική γλώσσα. Η λεζάντα πρέπει να αναγράφεται στο πάνω μέρος του πίνακα και να προηγείται η λέξη «Πίνακας» με τον σχετικό αριθμό του (αραβικοί αριθμοί και όχι λατινικοί). Μην υποβάλλετε τους πίνακες ως φωτογραφίες. Σημειώστε σε κάθε στήλη μια βραχεία ή συντεταγμένη επικεφαλίδα. Γράψτε τις επεξηγηματικές πληροφορίες ως υποσημείωση και όχι στον τίτλο. Εξηγήστε στις υποσημειώσεις όλες τις μη καθιερωμένες συ-

ντημίες που χρησιμοποιούνται σε κάθε πίνακα. Στις υποσημειώσεις χρησιμοποιήστε τα παρακάτω σύμβολα, με την εξής σειρά: *, **, +, ++, §, §§.

Εικόνες: Υποβάλλετε τις απαραίτητες εικόνες αριθμημένες (περιλαμβάνονται και τα σχήματα). Οι εικόνες πρέπει να αναφέρονται και στο κείμενο, ώστε να γνωρίζει ο υπεύθυνος σελιδοποίησης πού πρέπει να τοποθετηθούν. Τα γράμματα, οι αριθμοί και τα σύμβολα πρέπει να είναι σαφή, ομοιόμορφα και κατάλληλου μεγέθους έτσι ώστε, όταν σμικρυνθούν για τη δημοσίευση, να εξακολουθούν να παραμένουν ευανάγνωστα. Οι τίτλοι και οι λεπτομερείς επεξηγήσεις να γράφονται στις λεζάντες των εικόνων μετά την εικόνα (να είναι γραμμένα στο κάτω μέρος) και όχι πάνω στις ίδιες τις εικόνες, και πρέπει να είναι γραμμένα στην ελληνική γλώσσα εκτός από καθιερωμένους όρους σε σύντμηση, π.χ., HDL, TGF κ.τ.λ. Οι εικόνες πρέπει να υποβάλλονται ως χωριστά αρχεία εικόνων.

Μην χρησιμοποιείτε αυτούσια σχήματα ή εικόνες από ξένες δημοσιεύσεις γιατί τότε πρέπει να έχετε την άδεια του ξένου περιοδικού.

Αν υπάρχουν φωτογραφίες ατόμων, θα πρέπει είτε τα πρόσωπά τους να μην διακρίνονται ή να καλύπτονται με παχιά μαύρη επικάλυψη ή αν φαίνονται να συνοδεύονται από γραπτή άδεια των ασθενών για τη δημοσίευση των φωτογραφιών.

Αν μια φωτογραφία έχει δημοσιευθεί κάπου αλλού, σημειώστε στις ευχαριστίες την πηγή προέλευσης. Για όσες εικόνες απαιτείται άδεια από τον συγγραφέα/εκδότη πρέπει οι άδειες να επισυναφθούν στο άρθρο, εκτός και εάν είναι ελεύθερες για χρήση.

Λεζάντες των εικόνων: Οι λεζάντες των εικόνων μπαίνουν κάτω από την εικόνα (αντίθετα από ό,τι συμβαίνει στους πίνακες). Χρησιμοποιήστε για την αρίθμηση αραβικούς αριθμούς. Αν χρησιμοποιήσετε σύμβολα, βέλη, αριθμούς ή γράμματα για να χαρακτηρίσετε τμήματα των εικόνων, σημειώστε τα στο κάτω μέρος μετά την εικόνα και επεξηγήστε τα.

Η τήρηση των παραπάνω οδηγιών είναι απαραίτητη προϋπόθεση για τη δημοσίευση της εργασίας.

Πνευματικά δικαιώματα

Οι εργασίες που δημοσιεύονται στα *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* αποτελούν πνευματική ιδιοκτησία του συγγραφέα και του περιοδικού. Η δημοσίευση μιας εργασίας δεν συνεπάγεται αποδοχή των απόψεων των συγγραφέων από μέρους του περιοδικού.

Περιεχόμενα

ΠΡΩΤΟΤΥΠΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Η επίδραση του σακχαρώδη διαβήτη στην ποιότητα ζωής ασθενών με ρευματικά νοσήματα Π. ΑΝΥΦΑΝΤΗ, Ε. ΓΚΑΛΙΑΓΚΟΥΣΗ, Θ. ΜΙΧΑΗΛΙΔΗΣ, Β. ΝΙΚΟΛΑΪΔΟΥ, Ε. ΓΑΒΡΙΗΛΑΚΗ, Σ. ΔΟΥΜΑ, Α. ΤΣΑΠΑΣ	175
---	-----

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ

Ανασκόπηση της κλινικής εμπειρίας από τη χρήση της υποδόριας σεμαγλουτίδης στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 Κ. ΚΩΤΣΑ, Β. ΤΣΙΜΙΧΟΔΗΜΟΣ	186
---	-----

Προβληματισμοί στη θεραπευτική αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 Ε.Γ. ΒΟΥΡΛΙΩΤΑΚΗ, Ν.Κ. ΚΕΦΑΛΟΓΙΑΝΝΗΣ	200
--	-----

Ο μεταβολισμός της γλυκόζης στον πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό και η επίδραση της παραθυρεοειδεκτομής: Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας Β. ΑΝΤΩΝΟΠΟΥΛΟΥ, Ε. ΜΑΝΘΟΥ, Κ. ΚΩΤΣΑ	211
---	-----

Οι ινσουλίνες υπερταχείας δράσης σε ενήλικες ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2: Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση Γ. ΠΑΠΑΝΑΣΤΑΣΙΟΥ, Ι. ΑΥΓΕΡΙΝΟΣ, Θ. ΚΑΡΑΓΙΑΝΝΗΣ, Θ. ΜΙΧΑΗΛΙΔΗΣ, Α. ΛΙΑΚΟΣ, Μ. ΜΑΪΝΟΥ Α. ΤΣΑΠΑΣ, Ε. ΜΠΕΚΙΑΡΗ	222
---	-----

ΠΡΟΣΕΧΕΙΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ	232
---	-----

Contents

ORIGINAL ARTICLES

- The impact of diabetes mellitus on quality of life in patients with rheumatic diseases**
ANYFANTI P, GKALIAGKOUSI E, MICHAILIDIS T, NIKOLAIDOU B, GAVRIILAKI E,
DOUMA S, TSAPAS A. 175
-

REVIEWS

- Review of the clinical experience from the use of subcutaneous semaglutide for type 2 diabetes mellitus**
KOTSA K, TSIMIHODIMOS V. 186
-

- Concerns in the management of type 2 diabetes mellitus patients**
VOURLIOTAKI E.G., KEFALOGIANNIS N.C. 200
-

- Glucose metabolism in primary hyperparathyroidism and the effect of parathyroidectomy:
A literature review**
ANTONOPOULOU V, MANTHOU E, KOTSA K. 211
-

- Ultra-rapid-acting insulins for adults with type 1 and type 2 diabetes mellitus: A systematic review and
meta-analysis**
PAPANASTASIOU G, AVGERINOS I, KARAGIANNIS T, MICHAILIDIS T, LIAKOS A,
MAINOU M, TSAPAS A, BEKIARI E. 222
-

- FUTURE MEETINGS OF THE HELLENIC ASSOCIATION FOR THE STUDY AND
EDUCATION OF DIABETES MELLITUS 232**
-

Η επίδραση του σακχαρώδη διαβήτη στην ποιότητα ζωής ασθενών με ρευματικά νοσήματα

Π. Ανυφαντή¹
Ε. Γκαλιαγκούση²
Θ. Μιχαηλίδης¹
Β. Νικολαΐδου²
Ε. Γαβριηλάκη²
Σ. Δούμα²
Α. Τσάπας¹

Περίληψη

Τόσο οι χρόνιες ρευματικές παθήσεις όσο και ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) αποτελούν νοσήματα με αυξημένο επιπολασμό στον γενικό πληθυσμό και συνοδεύονται συχνά από φυσική αναπηρία και ψυχοσυναισθηματικές διαταραχές. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να εξεταστεί εάν η παρουσία ΣΔ επηρεάζει την ποιότητα ζωής και παραμέτρους της ψυχικής και σωματικής υγείας ασθενών με χρόνιες ρευματικές παθήσεις. Για τον λόγο αυτό χορηγήσαμε το πιστοποιημένο ερωτηματολόγιο αξιολόγησης της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής EuroQol 5D (EQ-5D), την κλίμακα άγχους Hamilton και την κλίμακα αυτοαξιολόγησης της κατάθλιψης Zung σε ασθενείς με χρόνια ρευματικά νοσήματα. Τα επίπεδα αναπηρίας, πόνου και ενεργότητας νόσου αξιολογήθηκαν με τον ειδικά διαμορφωμένο για τα ρευματικά νοσήματα δείκτη αναπηρίας HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire - Disability Index) και την οπτική αναλογική κλίμακα (visual analogue scale, VAS) πόνου και ενεργότητας, αντίστοιχα, από το παράρτημα του HAQ-DI. 176 ασθενείς συνολικά με χρόνια ρευματικά νοσήματα ηλικίας $63,5 \pm 11,5$ ετών, στην πλειοψηφία τους γυναίκες (77,8%), συμπλήρωσαν τα ερωτηματολόγια. Οι ασθενείς με ΣΔ (n=56) είχαν σημαντικά επηρεασμένη ποιότητα ζωής ($p < 0,001$) και μεγαλύτερο βαθμό αναπηρίας ($p < 0,001$), υποκειμενικής αντίληψης πόνου ($p = 0,004$) και ενεργότητας νόσου ($p = 0,003$) σε σύγκριση με τους μη πάσχοντες από ΣΔ (n=120). Επιπλέον, οι ασθενείς με ΣΔ συγκέντρωναν υψηλότερη βαθμολογία στην κλίμακα αυτοαξιολόγησης της κατάθλιψης Zung ($p < 0,001$), ενώ το 42,9% των ασθενών με ΣΔ παρουσίαζε κάποιο βαθμό αγχώδους συνδρομής έναντι 28,3% των ασθενών χωρίς ΣΔ ($p = 0,016$). Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, η παρουσία ΣΔ ($p = 0,014$) καθώς και τα αυξημένα επίπεδα άγχους ($p = 0,001$) και φυσικής αναπηρίας ($p < 0,001$) αναγνωρίστηκαν ως ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες επιδεινούμενης ποιότητας ζωής των ασθενών με ρευματικά νοσήματα. Συμπερασματικά, η παρουσία ΣΔ έχει αρνητικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής ασθενών με ρευματικά νοσήματα. Απαιτείται αυξημένη ευαισθητοποίηση και επαγρύπνηση των επαγγελματιών υγείας για την έγκαιρη διάγνωση των διαταραχών σωματικής και ψυχικής υγείας της συγκεκριμένης ομάδας ασθενών και τη λήψη μέτρων που αποσκοπούν στη βελτίωση της ποιότητας ζωής τους.

¹ Β' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, ΓΝΘ Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη

² Γ' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη

Εισαγωγή

Τα ρευματικά νοσήματα αποτελούν μία ετερογενή ομάδα εκφυλιστικών, αυτοάνοσων και χρονίως εξελισσόμενων διαταραχών και περιλαμβάνονται στις συχνότερες χρόνιες παθήσεις του πληθυσμού σε παγκόσμια κλίμακα, με συχνότητα που αυξάνεται ανάλογα με την ηλικία.¹ Ενδεικτικά, μόνο στις ΗΠΑ πάσχει από κάποια μορφή ρευματοπάθειας περίπου ένας στους 5 ενήλικες με βάση προηγηθείσα ιατρική διάγνωση, ενώ υπολογίζεται έως και 49% αύξηση της συχνότητας αυτής μέσα στα επόμενα 25 χρόνια, ως συνέπεια της σταθερής επιμήκυνσης του προσδόκιμου ζωής.² Παρότι οι ρευματικές παθήσεις ενδέχεται να διαφέρουν μεταξύ τους ως προς την αιτιοπαθογένεια και να εκδηλώνονται με ετερόκλητη κλινική εικόνα, συνοδεύονται από σοβαρές και επώδυνες επιπλοκές και ακολουθούν τυπικά πορεία εξάρσεων και υφέσεων. Ως αποτέλεσμα, εγκαθίσταται διαφόρων βαθμών αναπηρία που συχνά υπερβαίνει σε βαρύτητα ακόμα και την αναπηρία που σχετίζεται με τις καρδιακές παθήσεις.^{1,2} Η μακροχρόνια παρακολούθηση και θεραπεία, οι τακτικές νοσηλείες και η αποκατάσταση των ασθενών με χρόνια ρευματικά νοσήματα, ήδη από τα πιο παραγωγικά έτη της ζωής τους, συνοδεύονται από αξιοσημείωτη οικονομική επιβάρυνση των υπηρεσιών παροχής δημόσιας υγείας.⁴ Παράλληλα, ο αρνητικός αντίκτυπος αυτών των παθήσεων στην ποιότητα ζωής και την ψυχική υγεία των ασθενών αναδεικνύεται όλο και περισσότερο τα τελευταία χρόνια. Ως χρονίως πάσχοντες από παθήσεις μη ιάσιμες, εκφυλιστικές και εξελικτικές, με τυπικές εναλλαγές περιόδων εξάρσεων και υφέσεων, οι ασθενείς που πάσχουν από ρευματικές παθήσεις βιώνουν ψυχοσυναισθηματικές διαταραχές, ανικανότητα και επιδεινούμενη ποιότητα ζωής. Πρόσφατες μελέτες από τον ελλαδικό χώρο σε ικανό αριθμό ασθενών με ρευματικά νοσήματα έδειξαν υψηλά ποσοστά σαφώς υποθεραπευόμενης αγχώδους διαταραχής (37%), καταθλιπτικής συνδρομής (21,8%)⁵ και σεξουαλικής δυσλειτουργίας (68,6%),³ με συσχέτιση αυτών των καταστάσεων μεταξύ τους⁴ και αρνητικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής.⁵

Ένα άλλο μείζον πρόβλημα παγκόσμιας υγείας, με καταστροφικές επιπλοκές από τα όργανα-στόχους, αποτελεί ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ).

Συγκαταλέγεται στις δέκα συνηθέστερες αιτίες θανάτου στους ενήλικες⁶ και αποτελεί κυρίαρχη αιτία καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας, τύφλωσης και χρόνιας νεφρικής νόσου τελικού σταδίου.⁷ Η συχνότητά του έχει αγγίξει ανησυχητικά επίπεδα, καθώς υπολογίζεται ότι 9,3% του παγκόσμιου πληθυσμού, ή αλλιώς σχεδόν μισό δισεκατομμύριο ενήλικες ηλικίας 20-79 ετών σε παγκόσμια κλίμακα, πάσχουν από τη νόσο.⁸ Με δεδομένες τις αυξητικές τάσεις που παρατηρούνται στον επιπολασμό τόσο του ΣΔ όσο και των ρευματικών παθήσεων, είναι αναμενόμενο ότι θα συνυπάρχουν σε ολόένα και μεγαλύτερη μερίδα του πληθυσμού. Είναι άλλωστε γνωστό ότι ασθενείς με ρευματικά νοσήματα αυτοάνοσης αρχής (για παράδειγμα, ρευματοειδής και ψωριασική αρθρίτιδα, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος) ή και όχι (οστεοαρθρίτιδα), παρουσιάζουν αυξημένο επιπολασμό παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως αρτηριακή υπέρταση και ΣΔ.^{9,10} Εκτός από τις γνωστές καταστροφικές επιπλοκές του ΣΔ στα διάφορα συστήματα του οργανισμού, η παρουσία ΣΔ στον γενικό πληθυσμό επιφέρει σημαντική επιβάρυνση στην ποιότητα ζωής και συσχετίζεται με ψυχοσυναισθηματικές διαταραχές και εναλλαγές στη διάθεση που προδιαθέτουν σε καταθλιπτική σημειολογία.¹¹ Ωστόσο, δεν είναι ακόμα επαρκώς μελετημένη η επίδραση του ΣΔ στην ψυχική υγεία και την ποιότητα ζωής ασθενών που πάσχουν από άλλα χρόνια νοσήματα, όπως οι ρευματικές παθήσεις που χαρακτηριστικά συνοδεύονται από χρόνια αναπηρία, ψυχοσυναισθηματικές διαταραχές και επηρεασμένη ποιότητα ζωής.

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να εξεταστεί εάν και σε ποιο βαθμό η παρουσία ΣΔ επηρεάζει την ποιότητα ζωής και παραμέτρους της ψυχικής και σωματικής υγείας ασθενών που πάσχουν από χρόνιες ρευματικές παθήσεις.

Μεθοδολογία

Στη μελέτη συμμετείχαν διαδοχικοί ασθενείς με ΣΔ που προσήλθαν στο Εξωτερικό Ιατρείο του Ρευματολογικού Τμήματος του Ιπποκρατείου Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης σε χρονικό διάστημα έξι μηνών (Ιανουάριος-Ιούνιος 2011). Οι ασθενείς με ΣΔ αντιστοιχίστηκαν σε αναλογία 1:2 με ρευματολογικούς ασθενείς χωρίς ΣΔ (μάρτυρες)

με βάση την ηλικία, το φύλο, τη ρευματική πάθηση και τα επίπεδα αρτηριακής πίεσης ιατρείου. Κριτήρια αποκλεισμού ήταν η αδυναμία κατανόησης και υπογραφής του εντύπου ενημέρωσης και συγκατάθεσης, η παρουσία ενεργού κακοήθους νόσου ή άλλης νοσηρής κατάστασης με κακή πρόγνωση και το ιστορικό πρόσφατου καρδιαγγειακού επεισοδίου (έμφραγμα του μυοκαρδίου, ασταθής στηθάγχη, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) εντός του τελευταίου δμήνου. Το πρωτόκολλο διενεργήθηκε σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες και τις αρχές της διακήρυξης του Ελσίνκι. Καταγράφηκαν η ηλικία, τα χρόνια ή παλαιότερα νοσήματα, οι καπνιστικές συνήθειες και η φαρμακευτική αγωγή που ελάμβαναν οι συμμετέχοντες. Σε κάθε ασθενή μετρήθηκε το βάρος (kg), το ύψος (m) και υπολογίστηκε ο δείκτης μάζας σώματος (body mass index, BMI). Η αρτηριακή πίεση μετρήθηκε σε καθιστή θέση, σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες,¹² μετά από τουλάχιστον 10 λεπτά ηρεμίας. Η αρτηριακή υπέρταση ορίστηκε βάσει διεθνών οδηγιών ως συστολική και/ή διαστολική πίεση ιατρείου $\geq 140/90$ mmHg και/ή λήψη αντιυπερτασικής αγωγής.¹⁵ Η διάγνωση του ΣΔ βασίστηκε στη λήψη αντιδιαβητικής αγωγής ή/και στη διαπίστωση τιμών γλυκόζης νηστείας ≥ 126 mg/dl σε δύο διαφορετικά στιγμιότυπα.¹³ Η καρδιαγγειακή νόσος ορίστηκε με βάση την ύπαρξη ατομικού ιστορικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, σταθερής ή ασταθούς στηθάγχης, ή εμφράγματος του μυοκαρδίου. Με βάση προηγούμενη μελέτη η οποία αξιολόγησε την ποιότητα ζωής σε 60 ασθενείς με ΣΔ και ισάριθμο αριθμό ατόμων χωρίς ΣΔ,¹⁴ το απαιτούμενο μέγεθος δείγματος υπολογίστηκε σε 142 άτομα συνολικά, εκ των οποίων 47 ασθενείς με ΣΔ και 95 συμμετέχοντες χωρίς ΣΔ ($p=0,05$, $power=90\%$).¹⁴

– Ειδικά ερωτηματολόγια

Όλοι οι συμμετέχοντες συμπλήρωσαν ειδικά ερωτηματολόγια τα οποία έχουν μεταφραστεί και σταθμιστεί για την ελληνική γλώσσα, με τη βοήθεια, όποτε υπήρξε αναγκαίο, ενός επαγγελματία υγείας (ΠΑ). Συγκεκριμένα, χρησιμοποιήθηκαν:

1) Το ευρωπαϊκό ερωτηματολόγιο αξιολόγησης της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής EuroQol 5D (EQ-5D). Το EQ-5D καλύπτει 5 τομείς: κινητικότητα, αυτοεξυπηρέτηση, συνήθειες

δραστηριότητες, πόνο και άγχος/κατάθλιψη, για τους οποίους οι ασθενείς μπορούν να αναφέρουν 3 διαφορετικές απαντήσεις που βαθμολογούνται από 1-3: κανένα πρόβλημα, μερικά προβλήματα, ή πολύ σοβαρά προβλήματα, αντίστοιχα. Οι διαφορετικοί συνδυασμοί αυτών των απαντήσεων μπορούν να μεταφραστούν σε 243 διαφορετικές «καταστάσεις» υγείας, οι οποίες στη συνέχεια μετατρέπονται με τη βοήθεια ενός αλγόριθμου στην τελική βαθμολογία που κυμαίνεται από -0,074 έως 1, με το 1 να αντιστοιχεί σε άριστη κατάσταση υγείας.¹⁵

2) Ο ειδικά διαμορφωμένος για τα ρευματικά νοσήματα δείκτης αναπηρίας HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire – Disability Index), που αποτελεί εξέλιξη του παλαιότερου και πολυπλοκότερου HAQ.¹⁸ Οι ασθενείς ερωτήθηκαν για βαθμό δυσκολίας εκτέλεσης των συνήθων καθημερινών δραστηριοτήτων (για παράδειγμα, υγιεινή, ντύσιμο, φαγητό ή περπάτημα), μέσα από 20 ερωτήσεις, οι οποίες βαθμολογούνται από 0 (χωρίς καμία δυσκολία) έως 3 (αδυναμία εκτέλεσης). Το σκορ στο ερωτηματολόγιο HAQ-DI μπορεί να λάβει 25 διαφορετικές τιμές και η τελική βαθμολογία κυμαίνεται από 0 έως 3, με υψηλότερες βαθμολογίες να υποδηλώνουν μεγαλύτερη λειτουργική έκπτωση.¹⁹

3) Οπτική αναλογική κλίμακα (visual analogue scale, VAS) 0-100 από το παράρημα του HAQ για την υποκειμενική εκτίμηση της έντασης του πόνου που επιφέρει η αρθρίτιδα κατά το χρονικό διάστημα της τελευταίας εβδομάδας. Ο ασθενής σημειώνει σε μία οριζόντια γραμμή τον βαθμό πόνου, με το 0 της κλίμακας στο αριστερό άκρο να υποδηλώνει την απουσία πόνου και το 100 στο δεξιό άκρο να αντιστοιχεί στον μέγιστο πόνο.

4) Οπτική αναλογική κλίμακα (VAS) για την υποκειμενική αποτίμηση της ενεργότητας νόσου κατά το χρονικό διάστημα του τελευταίου 24ώρου, με βαθμολόγηση από τον ίδιο τον εξεταζόμενο σε μία οριζόντια γραμμή της συνολικής κατάστασης υγείας του με το 0 και το 100 να αντιστοιχούν σε καμία και μέγιστη ενεργότητα, αντίστοιχα, κατ' αναλογία με τα παραπάνω.

5) Η κλίμακα άγχους Hamilton (Hamilton Anxiety Scale, HAM-A), η οποία χρησιμοποιείται ευρέως για την αποτίμηση της βαρύτητας των αγχωδών συμπτωμάτων. Περιλαμβάνονται 14 κατη-

γορίες συμπτωμάτων, η αξιολόγηση των οποίων ξεκινά από 0 (καμία ενόχληση) έως 4 (πολύ σοβαρή ενόχληση). Η συνολική βαθμολογία προκύπτει από την πρόσθεση των αριθμών που αντιπροσωπεύουν καλύτερα τον ασθενή και κυμαίνεται από 0 έως 56, με βαθμολογία >17 ενδεικτική αγχώδους συνδρομής. Άθροισμα 18-24, 25-29 και >30 υποδηλώνει ήπια, μέτρια και σοβαρή αγχώδη συνδρομή, αντίστοιχα¹⁶.

6) Η κλίμακα αυτοαξιολόγησης της κατάθλιψης Zung, η οποία αποτελεί ένα έγκυρο εργαλείο για την εκτίμηση της βαρύτητας της κατάθλιψης με τη μορφή ερωτηματολογίου που καλύπτει συναισθηματικές, γνωσιακές, συμπεριφορικές και σωματικές εκφάνσεις της καταθλιπτικής νόσου. Η κλίμακα Zung περιλαμβάνει 20 ερωτήσεις, από τις οποίες οι 10 έχουν θετικό και οι υπόλοιπες 10 αρνητικό προσδιορισμό. Κάθε ερώτηση έχει τέσσερις πιθανές απαντήσεις χρονικού περιεχομένου και βαθμολογούνται, αντίστοιχα, από 1 έως 4. Η συνολική βαθμολογία που συγκεντρώνει ο ερωτώμενος θεωρείται ενδεικτική καταθλιπτικής συνδρομής όταν είναι ≥ 50 . Πιο συγκεκριμένα, τιμές από 50 έως 59 αντιστοιχούν σε παρουσία ελάχιστης έως ήπιας κατάθλιψης, τιμές 60 έως 69 σε μέτρια έως σοβαρή και τιμές >70 σε σοβαρή έως βαριά κατάθλιψη.¹⁷

– Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων έγινε με τη βοήθεια του λογισμικού πακέτου SPSS 19 (Statistical Package for Social Sciences, έκδοση 22 για τα Windows). Τα αποτελέσματα εκφράστηκαν για τις συνεχείς μεταβλητές ως μέσος όρος \pm τυπική απόκλιση (mean \pm standard deviation, M \pm SD) για τις μεταβλητές με κανονική κατανομή, και ως διάμεσος (διατεταρτημοριακό διάστημα) [median (interquartile range)] για τις μεταβλητές που δεν κατανέμονται κανονικά. Οι κατηγορικές μεταβλητές περιγράφηκαν σε ποσοστά επί τοις εκατό. Για τον υπολογισμό των διαφορών μεταξύ των μέσων όρων, χρησιμοποιήθηκε το t κριτήριο του Student (Independent Samples T test) για τις μεταβλητές με κανονική κατανομή και η μη παραμετρική δοκιμασία Mann Whitney test για τις μεταβλητές χωρίς κανονική κατανομή. Για τη σύγκριση αναλογιών, χρησιμοποιήθηκε το Pearson chi square, για τη σύγκριση δύο ομάδων. Η μονοπαραγοντική ανάλυση

συσχέτισης των μεταβλητών έγινε με τον συντελεστή συσχέτισης (r) και πιο συγκεκριμένα με τον Pearson και το Spearman rank test, ανάλογα με το αν οι κατανομές των μεταβλητών ήταν κανονικές ή όχι, αντίστοιχα. Για την πολυπαραγοντική ανάλυση, δημιουργήθηκαν μοντέλα πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης (linear regression analysis) με τη χρήση της μεθόδου enter (ταυτόχρονη εισαγωγή και παραμονή των μεταβλητών). Επίπεδο σημαντικότητας $p \leq 0,05$ θεωρήθηκε στατιστικά σημαντικό.

Αποτελέσματα

Μελετήθηκαν συνολικά 176 ασθενείς με χρόνια ρευματικά νοσήματα, εκ των οποίων οι 56 έπασχαν συγχρόνως από ΣΔ, ενώ οι υπόλοιποι 120 χρησιμοποιήθηκαν ως μάρτυρες. Από τους 56 ασθενείς με ΣΔ, οι 3 παρουσίαζαν ΣΔ τύπου 1 και οι υπόλοιποι ΣΔ τύπου 2. Η πλειοψηφία των ασθενών με ΣΔ βρισκόταν υπό αγωγή με μετφορμίνη (63,9%), σουλφονουλουρίες (30,6%), ινσουλινοθεραπεία (27,8%) και αναστολείς διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης 4 (8,9%). Τα βασικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού συνολικά και ανάλογα με την παρουσία ή όχι ΣΔ παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Η πλειοψηφία των ασθενών ήταν γυναίκες (77,8%), ενώ οι συχνότερες ρευματικές παθήσεις ήταν η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η οστεοαρθρίτιδα, η ψωριασική αρθρίτιδα και η αγκυλωτική σπονδυλαρθρίτιδα. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές ανάμεσα στους ασθενείς με ΣΔ και στους ασθενείς χωρίς ΣΔ σε μια σειρά βασικών χαρακτηριστικών, συμπεριλαμβανομένης της ηλικίας, του φύλου, των επιπέδων αρτηριακής πίεσης και της υποκειμένης ρευματικής πάθησης. Η συντριπτική πλειοψηφία των συμμετεχόντων έπασχε επιπλέον από αρτηριακή υπέρταση (77,4%). Όπως θα ήταν ίσως αναμενόμενο, οι ασθενείς με ΣΔ παρουσίαζαν υψηλότερο BMI και μεγαλύτερη συχνότητα ιστορικού καρδιαγγειακών επεισοδίων, ενώ ελάμβαναν σε μικρότερη συχνότητα συστηματικά γλυκοκορτικοειδή, σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν έπασχαν από ΣΔ (Πίνακας 1).

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 2, οι ασθενείς με ΣΔ είχαν σημαντικά επηρεασμένη ποιότητα ζωής ($p < 0,001$) σε σύγκριση με ασθενείς που δεν έπασχαν από ΣΔ. Επιπλέον, οι ασθενείς με ΣΔ είχαν μεγαλύτερο βαθμό αναπηρίας ($p < 0,001$) και υψηλότερα επίπεδα υποκειμενικής αντίληψης πόνου

($p=0,004$) και ενεργότητας νόσου ($p=0,003$) σε σύγκριση με τους μη πάσχοντες από ΣΔ. Ασθενείς με ΣΔ συγκέντρωναν υψηλότερη βαθμολογία στην κλίμακα αυτοαξιολόγησης της κατάθλιψης Zung ($p<0,001$), ενώ η μέση βαθμολογία στην κλίμακα άγχους Hamilton δεν διέφερε σημαντικά.

Πίνακας 1. Βασικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων στο σύνολο του πληθυσμού και ανάλογα με την παρουσία ΣΔ.

Παράμετρος	Συνολικός πληθυσμός (n=176)	Ασθενείς με ΣΔ (n=56)	Ασθενείς χωρίς ΣΔ (n=120)	P
Ηλικία (έτη)	63,5±11,5	62,5±11,4	63,9±11,5	0,447
Θήλυ φύλο, %	77,8	80,4	76,7	0,583
Ρευματική πάθηση, %				0,986
Ρευματοειδής αρθρίτιδα	47,7	46,4	48,3	
Οστεοαρθρίτιδα	19,9	19,6	20,0	
Ψωριασική αρθρίτιδα	10,8	14,3	9,2	
Αγκυλωτική σπονδυλαρθρίτιδα	6,3	5,4	6,7	
Αδιαφοροποίητη αρθρίτιδα	7,4	7,1	7,5	
Οστεοπόρωση	3,4	3,6	3,3	
Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος	1,7	1,8	1,7	
Άλλη	2,8	1,8	3,3	
Διάρκεια ρευματικής νόσου (έτη)	8 (14)	7 (17)	8 (12)	0,946
Συστολική αρτηριακή πίεση ιατρείου (mmHg)	138,5±20,0	138,6±19,9	138,4±20,2	0,967
Διαστολική αρτηριακή πίεση ιατρείου (mmHg)	81,3±10,7	80,3±11,4	81,7±10,3	0,432
Σφύξεις (/min)	76,9±11,7	81,3±10,9	75,2±11,6	0,014
BMI (kg/m ²)	28,7±5,1	30,1±6,6	28,0±4,2	0,030
Αρτηριακή υπέρταση, %	77,4	81,8	75,2	0,338
Καρδιαγγειακά επεισόδια, %	15,2	24,1	11,1	0,028
Κάπνισμα, %	17,8	20,0	16,8	0,609
Συστηματική κατανάλωση οινόπνεύματος, %	7,5	5,5	8,4	0,492
Βραδέως δρώντα αντιρευματικά φάρμακα				
Μεθοτρεξάτη, %	16,5	15,1	17,1	0,745
Κορτικοστεροειδή, %	21,2	11,3	25,6	0,034
Υδροξυγλωροκίνη, %	17,6	17	17,9	0,878
Αζαθειοπρίνη, %	1,8	0,0	2,6	0,240
Κυταραβίνη, %	4,7	11,3	1,7	0,006
Κυκλοσπορίνη, %	1,8	3,8	0,9	0,181
Βιολογικοί παράγοντες, %	37,1	43,4	34,2	0,250
ΜΣΑΦ, %	7,1	20,8	30,8	0,270
Αντιυπερτασική αγωγή				
Αναστολείς ΣΡΑΑ, %	30,1	34,0	28,0	0,379
β-αποκλειστές, %	11,6	9,3	12,7	0,512
Αναστολείς διαύλων ασβεστίου, %	20,8	20,2	21,2	0,858
Διουρητικά, %	16,3	18,2	15,4	0,643
Στατίνες, %	54,7	55,6	54,2	0,872

Οι μεταβλητές περιγράφονται ως μέσος όρος ± τυπική απόκλιση ή ως διάμεση τιμή (διατεταρτημοριακό εύρος).

ΣΔ: Σακχαρώδης διαβήτης, BMI: Δείκτης μάζας σώματος (body mass index),

ΜΣΑΦ: Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, ΣΡΑΑ: Σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης

Η σύγκριση έγινε μεταξύ των ασθενών με ΣΔ και των ασθενών που δεν παρουσίαζαν ΣΔ.

Πίνακας 2. Ποιότητα ζωής, επίπεδα αναπηρίας και ψυχοσυναισθηματικών διαταραχών και υποκειμενική αξιολόγηση της κατάστασης της υγείας ανάλογα με την παρουσία ή όχι ΣΔ.

Παράμετρος	Ασθενείς με ΣΔ (n=56)	Ασθενείς χωρίς ΣΔ (n=120)	P
EuroQol 5D	0,46±0,24	0,61±0,22	<0,001
Κλίμακα άγχους Hamilton	15,5 (14,0)	14,1 (10,0)	0,182
Κλίμακα αυτοαξιολόγησης της κατάθλιψης Zung	44,1±9,7	38,8±8,0	<0,001
HAQ-DI	0,88 (1,1)	0,50 (0,9)	<0,001
VAS πόνου	54,3±28,8	37,6±27,1	0,004
VAS ενεργότητας νόσου	54,5±28,1	39,1±25,8	0,003

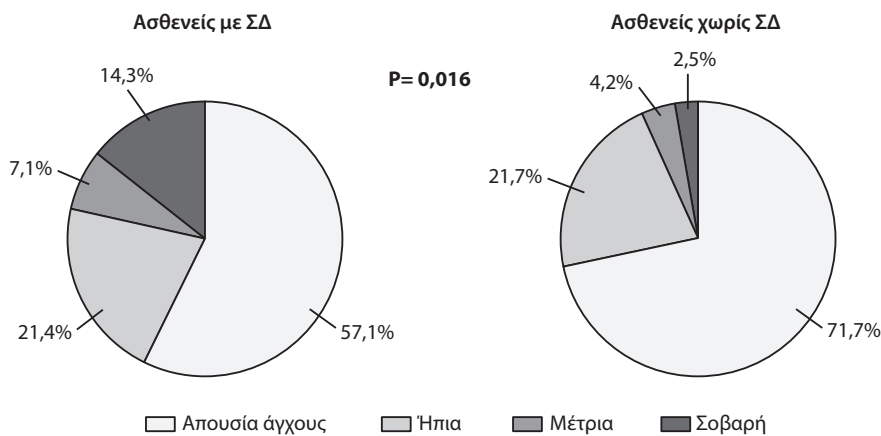
Οι μεταβλητές περιγράφονται ως μέσος όρος ± τυπική απόκλιση ή ως διάμεση τιμή (διατεταρτημοριακό εύρος).
 HAQ-DI: δείκτης αναπηρίας (Health Assessment Questionnaire – Disability Index),
 VAS: οπτική αναλογική κλίμακα (Visual Analogue Scale)

Ωστόσο, όταν η βαθμολογία στην κλίμακα άγχους Hamilton εξετάστηκε ως κατηγορική μεταβλητή, βρέθηκε σημαντική διακύμανση στη βαρύτητα του άγχους ανάμεσα στις δύο ομάδες (p=0,016). Πιο συγκεκριμένα, όπως φαίνεται στην Εικόνα 1, το 42,9% των ασθενών με ΣΔ παρουσίαζε κάποιο βαθμό αγχώδους συνδρομής έναντι 28,3% των ασθενών χωρίς ΣΔ, και μάλιστα 14,3% των ασθενών με ΣΔ διαγνώστηκε με σοβαρού βαθμού άγχος έναντι μόλις 2,5% των ασθενών χωρίς ΣΔ. Αντίστοιχα, όταν η βαθμολογία στην κλίμακα κατάθλιψης μελετήθηκε ως κατηγορική μεταβλητή, διαπιστώθηκε ότι κάποιου βαθμού καταθλιπτική συνδρομή παρουσίαζε το 22,6% των ασθενών με ΣΔ έναντι 13,2% των ασθενών χωρίς ΣΔ, χωρίς

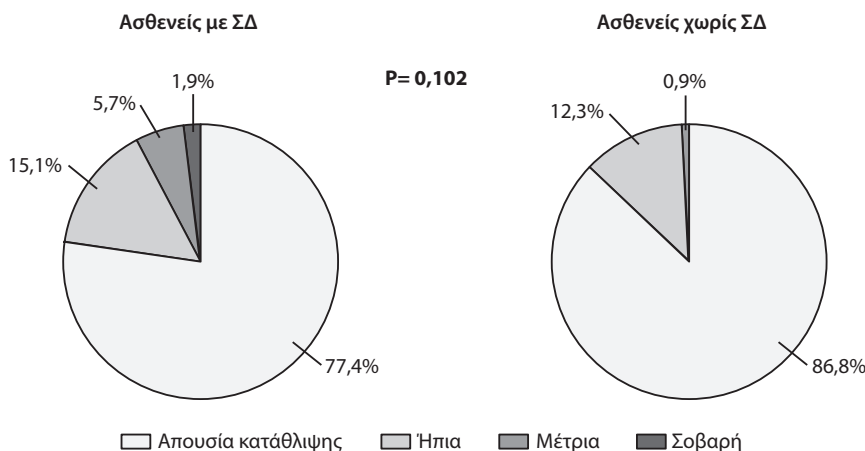
ωστόσο η διαφορά να αγγίζει τα επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας (Εικόνα 2).

– Συσχέτιση ΣΔ με ποιότητα ζωής

Στο σύνολο του πληθυσμού, η ποιότητα ζωής παρουσίασε πολύ ισχυρή αρνητική συσχέτιση με τον βαθμό αναπηρίας (r=-0,631, p<0,001), με τα επίπεδα αγχώδους (r=-0,497, p<0,001) και καταθλιπτικής σημειολογίας (r=-0,435, p<0,001), καθώς και με την υποκειμενική αντίληψη πόνου (r=-0,504, p<0,001) και ενεργότητας νόσου (r=-0,515, p<0,001). Η ποιότητα ζωής συσχετίστηκε σημαντικά με τη διάρκεια νόσου (r=-0,233, p=0,004), όχι όμως και με την ηλικία. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στο επίπεδο ποιό-



Εικόνα 1. Αξιολόγηση της βαρύτητας της αγχώδους συμπτωματολογίας σε ασθενείς με χρόνια ρευματικά νοσήματα με τη χρήση της κλίμακας άγχους Hamilton, ανάλογα με την παρουσία ή όχι ΣΔ.



Εικόνα 2. Αξιολόγηση της βαρύτητας της καταθλιπτικής συνδρομής σε ασθενείς με χρόνια ρευματικά νοσήματα με τη χρήση της κλίμακας αυτοαξιολόγησης της κατάθλιψης Zung, ανάλογα με την παρουσία ή όχι ΣΔ.

τητας ζωής ανάλογα με την υποκείμενη ρευματική πάθηση ($p=0,989$). Άνδρες ασθενείς είχαν καλύτερη ποιότητα ζωής σε σύγκριση με τις γυναίκες με τάση για στατιστική σημαντικότητα ($0,63 \pm 0,04$ έναντι $0,55 \pm 0,24$, $p=0,056$). Ασθενείς με υπέρταση είχαν χειρότερο επίπεδο ποιότητας ζωής σε σύγκριση με τους νορμοτασικούς ασθενείς ($0,54 \pm 0,24$ έναντι $0,63 \pm 0,22$, $p=0,047$). Στο μοντέλο πολλα-

πλής γραμμικής παλινδρόμησης που σχεδιάστηκε για ποιότητα ζωής στο σύνολο των συμμετεχόντων, η παρουσία ΣΔ ($p=0,014$) καθώς και τα αυξημένα επίπεδα άγχους ($p=0,001$) και φυσικής αναπηρίας ($p<0,001$) αναγνωρίστηκαν ως ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες επιδεινωμένης ποιότητας ζωής των ασθενών με ρευματικά νοσήματα (Πίνακας 3).

Πίνακας 3. Μοντέλο πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης για την ποιότητα ζωής στο σύνολο του πληθυσμού ($n=176$).

Παράμετρος	Unstandardized Coefficients		Coefficients 95% Confidence	Standardized Intervals for B		P
	B	SD		Lower Bound	Upper Bound	
Ηλικία (έτη)	-0,001	0,002	-0,048	-0,004	0,002	0,547
Φύλο	0,022	0,047	0,034	-0,071	0,115	0,640
Υποκείμενη ρευματική νόσος	0,004	0,008	0,038	-0,012	0,020	0,610
Διάρκεια νόσου (έτη)	-0,001	0,002	-0,062	-0,005	0,002	0,390
Σακχαρώδης διαβήτης	-0,096	0,038	-0,184	-0,171	-0,020	0,014
Αρτηριακή υπέρταση	-0,002	0,042	-0,004	-0,085	0,081	0,961
Κλίμακα άγχους Hamilton	-0,009	0,003	-0,345	-0,014	-0,004	0,001
Κλίμακα κατάθλιψης Zung	0,001	0,002	0,058	-0,003	0,006	0,523
Βαθμός αναπηρίας	-0,133	0,031	-0,393	-0,194	-0,072	<0,001
Υποκειμενική αξιολόγηση ενεργότητας νόσου	-0,002	0,001	-0,240	-0,004	<0,001	0,055
Υποκειμενική αξιολόγηση πόνου	<0,001	0,001	0,032	-0,002	0,002	0,801

Εξαρτημένη μεταβλητή: ποιότητα ζωής, $p<0,001$, R square=0,653, adjusted R square=0,607.

Συζήτηση

Η παρούσα μελέτη καταδεικνύει με σαφήνεια τη δυσμενή επίδραση του ΣΔ όχι μόνο στην ποιότητα ζωής ασθενών με ρευματικά νοσήματα, αλλά και σε μία σειρά άλλων οργανικών και ψυχοσυναισθηματικών παραμέτρων. Οι ασθενείς με συνυπάρχοντα ΣΔ που συμπεριελήφθησαν στο δείγμα μας παρουσίαζαν σημαντικά μεγαλύτερο βαθμό αναπηρίας και υψηλότερα επίπεδα πόνου και ενεργότητας νόσου σε σύγκριση με τους μη πάσχοντες από ΣΔ. Ασθενείς με ΣΔ συγκέντρωναν υψηλότερη βαθμολογία στην κλίμακα αυτοαξιολόγησης της κατάθλιψης Zung, ενώ σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ασθενών με ΣΔ διαγνώστηκε με αγχώδη συνδρομή κάνοντας χρήση της κλίμακας άγχους Hamilton, σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν έπασχαν από ΣΔ. Καθώς η ποιότητα ζωής είναι συνάρτηση τόσο οργανικών (αναπηρία, πόνος, ενεργότητα νόσου) όσο και ψυχοσυναισθηματικών (άγχος, κατάθλιψη) διαταραχών, θα ήταν ίσως αναμενόμενο οι ασθενείς με ΣΔ της μελέτης μας να παρουσιάζουν χαμηλότερα επίπεδα ποιότητας ζωής. Ωστόσο, όταν έγινε στάθμιση για τις παραπάνω μεταβλητές στην πολυπαραγοντική ανάλυση, η παρουσία ΣΔ αναγνωρίστηκε ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας της ποιότητας ζωής ασθενών με ρευματικά νοσήματα.

Ο ΣΔ αποτελεί ένα συχνό πρόβλημα που καλούνται να αντιμετωπίσουν τόσο οι ασθενείς με ρευματικά νοσήματα όσο και οι θεράποντες ιατροί τους. Ο αυξημένος επιπολασμός ΣΔ σε ασθενείς με ρευματικές παθήσεις είναι πολυπαραγοντικής αιτιολογίας. Θεωρείται συνάρτηση της κινητοποίησης των μηχανισμών χρόνιας φλεγμονής και αυτοανοσίας, των διαφορετικών φαρμακευτικών συνδυασμών που λαμβάνουν για άλλοτε άλλα χρονικά διαστήματα (με χαρακτηριστικό παράδειγμα τα γλυκοκορτικοειδή), της συσσώρευσης παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, καθώς και των ειδικών συνθηκών και τρόπων ζωής που άπτονται της συγκεκριμένης ομάδας ασθενών (περιορισμένη φυσική δραστηριότητα, ψυχοσωματικές συνδρομές).¹⁸⁻²⁰ Ενδεικτικά, ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, που αποτελεί τη συχνότερη ρευματική πάθηση αυτοάνοσης αρχής με καταγεγραμμένο επιπολασμό από 0,3 έως 1% στις ανεπτυγμένες χώρες,²⁸ φαίνεται να παρουσιάζουν αυξημένο επιπο-

λασμό ΣΔ τύπου 2 σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό, ως αποτέλεσμα της αντίστασης στην ινσουλίνη και της δυσλειτουργίας των β-κυττάρων του παγκρέατος που χαρακτηρίζει την ενεργό νόσο, αλλά και τύπου 1, πιθανότατα λόγω γενετικών πολυμορφισμών που καθιστούν τους ασθενείς πιο ευάλωτους στην εμφάνιση και άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων.²¹ Αντίστροφα, ασθενείς με ΣΔ παρουσιάζουν συχνά διαταραχές του συνδετικού ιστού που περιλαμβάνουν εκδηλώσεις όπως το σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα, η κρυσταλλογενής αρθρίτιδα, η νευροπαθητική αρθροπάθεια και η τενοντίτιδα, για τις οποίες απευθύνονται συχνά σε ρευματολόγο.¹⁸ Οι επιπτώσεις της συνύπαρξης ΣΔ και ρευματικών παθήσεων ως προς την καρδιαγγειακή πρόγνωση έχουν υπάρξει αντικείμενο εκτεταμένης έρευνας τα τελευταία χρόνια. Ενδεικτικά, πρόσφατη μετα-ανάλυση σε δείγμα 4.388 ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα έδειξε ότι ασθενείς με συνυπάρχοντα ΣΔ διέτρεχαν σχεδόν διπλάσιο κίνδυνο (RR: 1,94, 95% CI: 1,58, 2,30) εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων (έμφραγμα μυοκαρδίου, στηθάγχη, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και περιφερική αρτηριοπάθεια) σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν έπασχαν από ΣΔ.³⁰ Αξίζει να σημειωθεί ότι ειδικά η ρευματοειδής αρθρίτιδα αποτελεί από μόνη της παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακά συμβαμάτα, με τον σχετικό κίνδυνο να είναι παρόμοιος²² ή ακόμα και να υπερβαίνει, σύμφωνα με νεότερα δεδομένα,²³ τον κίνδυνο που διατρέχουν ασθενείς με ΣΔ.

Είναι γνωστό ότι ασθενείς με ΣΔ παρουσιάζουν εν γένει επιδεινωμένη ποιότητα ζωής σε σύγκριση με μη διαβητικό πληθυσμό. Ασθενείς με ΣΔ προερχόμενοι από τον γενικό πληθυσμό εμφανίζουν μεγαλύτερο επιπολασμό κατάθλιψης, ενώ ασθενείς με καταθλιπτική συνδρομή και συνυπάρχοντα ΣΔ παρουσιάζουν χαμηλότερα επίπεδα ποιότητας ζωής σε σύγκριση με ασθενείς με ΣΔ χωρίς καταθλιπτική σημειολογία.¹¹ Ωστόσο, η συσχέτιση του ΣΔ με την ποιότητα ζωής, την εκδήλωση ψυχοσυναισθηματικών διαταραχών και παραμέτρους που σχετίζονται με την υποκειμένη πάθηση δεν έχει μελετηθεί επαρκώς σε ασθενείς με ρευματικά νοσήματα. Προς αυτή την κατεύθυνση, η παρούσα μελέτη καταδεικνύει τη δυσμενή επίδραση του ΣΔ στην ποιότητα ζωής ασθενών με ρευματικά νοσήματα. Η συγκεκριμένη ομάδα ασθενών χρήζει ιδι-

αίτερης προσοχής, όχι μόνο λόγω του αυξημένου επιπολασμού στον γενικό πληθυσμό, αλλά και λόγω των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών της (χρονιότητα, πόνος, αναπηρία) που καθιστούν τους ασθενείς ιδιαίτερα ευάλωτους στην εκδήλωση ψυχοσυναισθηματικών διαταραχών και αντικατοπτρίζονται σε επιδεινωμένη ποιότητα ζωής. Παρ' όλο που τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει σημαντικές προσπάθειες ανάδειξης της αναγκαιότητας παρεμβάσεων που στοχεύουν στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών με ρευματικές παθήσεις, αυτή η παράμετρος εξακολουθεί να παραγνωρίζεται συστηματικά στην κλινική πράξη. Συνεπώς, έχει ιδιαίτερη σημασία η ανάδειξη των παραγόντων που επιδεινώνουν την ποιότητα ζωής ασθενών με ρευματικά νοσήματα και η λήψη μέτρων με στόχο την ανακούφιση αυτών των ασθενών.

Στα πλεονεκτήματα της μελέτης περιλαμβάνονται το ικανό μέγεθος δείγματος και η χρήση πιστοποιημένων και έγκυρων εργαλείων για την προσέγγιση της ποιότητας ζωής και των παραμέτρων ψυχικής και σωματικής υγείας που αξιολογήθηκαν. Από την άλλη πλευρά, πρόκειται για μία μελέτη χρονικής στιγμής που δεν επιτρέπει την εξαγωγή συμπερασμάτων για αιτιολογικές συσχετίσεις. Ο πληθυσμός της μελέτης είναι σχετικά ανομοιογενής, καθώς περιλαμβάνει χρόνιες ρευματικές παθήσεις τόσο αυτοάνοσης (ρευματοειδής αρθρίτιδα, συστηματικός ερυθματώδης λύκος κ.ά.) όσο και εκφυλιστικής αρχής (οστεοαρθρίτιδα). Ωστόσο, σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να μελετηθεί η επίδραση του ΣΔ στην ποιότητα ζωής και την ψυχική και σωματική υγεία ασθενών που πάσχουν από χρόνιες ρευματικές παθήσεις, στις οποίες περιλαμβάνεται κατά μείζονα λόγο η οστεοαρθρίτιδα. Εξάλλου, όταν οι αναλύσεις επαναλήφθηκαν αποκλείοντας τους ασθενείς με οστεοαρθρίτιδα και οστεοπόρωση, δεν παρατηρήθηκαν ουσιαστικές διαφορές στις εκβάσεις. Λόγω του μικρού αριθμού ασθενών με ΣΔ τύπου 1, ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 και 2 μελετήθηκαν ως μία ομάδα. Καθώς δεν συμπεριελήφθησαν εργαστηριακές παράμετροι, περαιτέρω αναλύσεις ανάλογα με τα επίπεδα γλυκαιμικού ελέγχου ή φλεγμονωδών δεικτών δεν κατέστησαν δυνατές. Η αξιολόγηση της ενεργότητας της υποκειμένης ρευματικής πάθησης βασίστηκε στην υποκειμενική εκτίμηση του ίδιου του εξεταζόμενου και όχι στα εξειδικευμένα εργαλεία που

έχουν διαμορφωθεί για κάθε ρευματική πάθηση ξεχωριστά. Παρομοίως, η διάγνωση της αγχώδους και καταθλιπτικής συνδρομής βασίστηκε στις αντίστοιχες κλίμακες αυτοαξιολόγησης, όπως συμβαίνει συχνά σε μελέτες αυτού του τύπου, και όχι σε διάγνωση επαγγελματία ψυχικής υγείας. Τέλος, η διενέργεια της έρευνας σε προγενέστερα χρονικά διαστήματα δεν επέτρεψε τη μελέτη ασθενών υπό αγωγή με νεότερες αντιδιαβητικές θεραπείες.

Με βάση τα ευρήματα της παρούσας μελέτης, υπογραμμίζεται η αναγκαιότητα ευαισθητοποίησης των επαγγελματιών υγείας που αντιμετωπίζουν ασθενείς με ρευματικά νοσήματα και συνυπάρχοντα ΣΔ, στο πλαίσιο της συνολικής και αποτελεσματικότερης αντιμετώπισης με στοχευμένες παρεμβάσεις της ψυχικής και σωματικής τους υγείας. Παρότι υπάρχουν ενδείξεις προς αυτή την κατεύθυνση, προοπτικές μελέτες απαιτούνται για να τεκμηριώσουν εάν και σε ποιο βαθμό η καλή γλυκαιμική ρύθμιση θα μπορούσε να βελτιώσει την ποιότητα ζωής της συγκεκριμένης ομάδας ασθενών.²⁴

Συμπεράσματα

Ασθενείς με ρευματικά νοσήματα που πάσχουν από ΣΔ παρουσιάζουν επιδεινωμένη ποιότητα ζωής, συχνότερα συμπτώματα άγχους και κατάθλιψης, μεγαλύτερο βαθμό φυσικής αναπηρίας που αποδίδεται στην κύρια νόσο και υψηλότερα επίπεδα υποκειμενικής αντίληψης πόνου και ενεργότητας νόσου, σε σύγκριση με ασθενείς που πάσχουν από ρευματικά νοσήματα αλλά όχι από ΣΔ. Ακόμα και μετά από στάθμιση για τις παραπάνω μεταβλητές, η παρουσία ΣΔ αναγνωρίστηκε ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας της ποιότητας ζωής αυτών των ασθενών. Η αυξημένη επαγρύπνηση των επαγγελματιών υγείας είναι απαραίτητη για την έγκαιρη διάγνωση αυτών των διαταραχών και τη λήψη μέτρων που αποσκοπούν στη βελτίωση της συνολικής υγείας και της ποιότητας ζωής της συγκεκριμένης ομάδας ασθενών.

Abstract

Anyfanti P., Gkaliagkousi E., Michailidis T., Nikolaidou B., Gavrilaki E., Douma S., Tsapas A. The impact of diabetes mellitus on quality of life in patients with rheumatic diseases. Hellenic Diabetol Chron 2020; 3: 175-185

Both chronic rheumatic diseases and diabetes mellitus (DM) are highly prevalent in the general population and are frequently accompanied by physical disability and mental health disorders. The present study aimed at investigating whether concomitant DM affects quality of life and parameters of mental and physical health in patients with chronic rheumatic diseases. Consecutive patients with chronic rheumatic diseases completed the EuroQol 5D (EQ-5D) questionnaire, a standardized generic tool that is used to measure health-related quality of life, the Hamilton anxiety scale and the Zung self-rating depression scale. Levels of disability, pain and disease activity were assessed with the Health Assessment Questionnaire – Disability Index (HAQ-DI) developed for rheumatic diseases, and the visual analogue scale (VAS) for pain and disability derived from HAQ-DI. A total of 176 patients aged $63,5 \pm 11,5$ years with chronic rheumatic diseases were studied, the majority of whom were females (77,8%). Patients with DM (n=56) had significantly impaired quality of life ($p < 0,001$) and higher levels of disability ($p < 0,001$), perceived pain ($p = 0,004$) and disease activity ($p = 0,003$) compared to non-DM patients (n=120). In addition, patients with DM scored higher on Zung self-rating scale ($p < 0,001$), while 42,9% of patients with DM presented some degree of anxiety compared to 28,3% of patients without DM ($p = 0,016$). In the multivariate analysis, DM ($p = 0,014$), as well as increased levels of anxiety ($p = 0,001$) and physical disability ($p < 0,001$) were identified as independent prognostic factors of impaired quality of life among patients with rheumatic diseases. In conclusion, concomitant DM has pronounced negative impact on quality of life in patients with rheumatic diseases. Increased awareness of health care providers is warranted for the timely diagnosis of physical and mental health disorders in this particular group of patients and the development of healthcare policies aiming at improvement of their quality of life.

Βιβλιογραφία

1. *World Health Organization*. The burden of musculoskeletal conditions at the start of the new millennium. World Health Organ Tech Rep Ser 2003; 919: 1-218.
2. *Verbrugge LM, Juarez L*. Arthritis disability and heart disease disability. *Arthritis Care Res* 2008; 59: 1445-57.
3. *Anyfanti P, Pyrasopoulou A, Triantafyllou A, et al*. The impact of frequently encountered cardiovascular risk factors on sexual dysfunction in rheumatic disorders. *Andrology* 2013; 1: 556-62.
4. *Anyfanti P, Pyrasopoulou A, Triantafyllou A, et al*. Association Between Mental Health Disorders and Sexual Dysfunction in Patients Suffering from Rheumatic Diseases. *J Sex Med* Novemb 2014; 11: 2653-60.
5. *Anyfanti P, Triantafyllou A, Panagopoulos P, et al*. Predictors of impaired quality of life in patients with rheumatic diseases. *Clin Rheumatol* 2016; 35: 1705-11.
6. *International Diabetes Federation*. IDF Diabetes Atlas, 8th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2017.
7. *Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al*. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A patient-centered approach. *Diabetes Care* 2012; 35: 1364-79.
8. *Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al*. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract* 2019; 157: 107843.
9. *Anyfanti P, Gkaliagkousi E, Triantafyllou A, et al*. Hypertension in rheumatic diseases: prevalence, awareness, treatment, and control rates according to current hypertension guidelines. *J Hum Hypertens* 2021; 35: 419-27.
10. *Ziade N, El Khoury B, Zoghbi M, et al*. Prevalence and pattern of comorbidities in chronic rheumatic and musculoskeletal diseases: the COMORD study. *Sci Rep* 2020; 10: 1-10.
11. *Schram M, Baan C, Pouwer F*. Depression and Quality of Life in Patients with Diabetes: A Systematic Review from the European Depression in Diabetes (EDID) Research Consortium. *Curr Diabetes Rev* 2009; 5: 112-9.
12. *Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al*. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31: 1281-1357.
13. *World Health Organization*. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in diagnosis of diabetes mellitus: abbreviated report of a WHO consultation. World Health Organization. Report and Consultation (WHO) WHO. Abbreviated report of a WHO consultation. 2011: 1-25.
14. *Awadalla AW, Ohaeri JU, Tawfiq AM, et al*. Subjective quality of life of outpatients with diabetes: Comparison with family caregivers impressions and control group. *J Natl Med Assoc* 2006; 98: 737-45.
15. *Greiner W, Weijnen T, Nieuwenhuizen M, et al*. A single European currency for EQ-5D health states. Results from a six country study. *Eur J Heal Econ* 2003; 4: 222-31.
16. *Hamilton M*. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959; 32: 50-5.
17. *Zung W*. A self-rating depression scale. *Arch Gen Psychiatry* 1965; 12: 63-70.
18. *Burner TW, Rosenthal AK*. Diabetes and rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21: 50-4.
19. *Nurmohamed MT, Heslinga M, Kitas GD*. Cardiovascular comorbidity in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2015; 11: 693-704.

20. *Anyfanti P, Gavriilaki E, Douma S, et al.* Endothelial Dysfunction in Patients with Rheumatoid Arthritis: the Role of Hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2020; 22: 56.
21. *Jiang P, Li H, Li X.* Diabetes mellitus risk factors in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33: 115-21.
22. *Lindhardsen J, Ahlehoff O, Gislason GH, et al.* The risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: a Danish nationwide cohort study. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 929-34.
23. *Agca R, Hopman L, Laan K, et al.* Cardiovascular Event Risk in Rheumatoid Arthritis Compared with Type 2 Diabetes: A 15-year Longitudinal Study. *J Rheumatol* 2020; 47:316-24.
24. *Jacobson AM.* Impact of improved glycemic control on quality of life in patients with diabetes. *Endocr Pract* 2004; 10: 502-8.

Λέξεις-κλειδιά:

Σακχαρώδης διαβήτης
Ρευματικά νοσήματα
Ποιότητα ζωής
Αναπηρία
Άγχος
Κατάθλιψη

Key words:

Diabetes mellitus
Rheumatic diseases
Quality of life
Disability
Anxiety
Depression

Ανασκόπηση της κλινικής εμπειρίας από τη χρήση της υποδόριας σεμαγλουτίδης στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

Κ. Κώτσα¹
Β. Τσιμιχόδημος²

Περίληψη

Παρά τη διαθεσιμότητα πολλών θεραπειών, ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) εξακολουθεί να παραμένει μία από τις κυριότερες αιτίες θνητότητας παγκοσμίως, με το 90% των ασθενών με ΣΔ να εμφανίζει σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2). Ο ΣΔ2 έχει αυξανόμενη επίπτωση παγκοσμίως και η νοσηρότητα και θνητότητα, κυρίως λόγω των επιπλοκών της νόσου, είναι υψηλή. Οι αγωνιστές του υποδοχέα του γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου 1 (GLP-1 αγωνιστές) έχουν πολλές ωφέλιμες δράσεις στη διαχείριση του ΣΔ2 και χορηγούνται ως μονοθεραπεία, όταν η μετφορμίνη θεωρείται ακατάλληλη λόγω δυσανεξίας ή αντενδείξεων, ή συνδυαστικά με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Μεταξύ αυτών, η σεμαγλουτίδη είναι ένα μακράς δράσης συνθετικό ανάλογο του GLP-1 που έχει χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια και αποτελεσματικότητα σε ένα μεγάλο εύρος ασθενών με ποικίλα κλινικά χαρακτηριστικά. Η παρούσα ανασκόπηση εκθέτει τα αποτελέσματα της κλινικής χρήσης της υποδορίως χορηγούμενης σεμαγλουτίδης άπαξ εβδομαδιαίως στην επίτευξη και διατήρηση του γλυκαιμικού ελέγχου και στην ελάττωση του σωματικού βάρους ασθενών με ΣΔ2 ανεξαρτήτως ηλικίας, διάρκειας νόσου και ΔΜΣ. Το προφίλ ασφαλείας της σεμαγλουτίδης είναι ευνοϊκό και συνάδει με αυτό των GLP-1 αγωνιστών, με τα συχνότερα αναφερόμενα ανεπιθύμητα συμβάντα να είναι κυρίως ήπιας ή μέτριας βαρύτητας γαστρεντερικά συμβάντα. Επιπροσθέτως, η σεμαγλουτίδη έχει καρδιοπροστατευτική και νεφροπροστατευτική δράση. Μελέτες καρδιαγγειακής ασφάλειας σε ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο ή πολλούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου ανέδειξαν τη στατιστικά σημαντική μη κατωτερότητα της σεμαγλουτίδης στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου έναντι του εικονικού φαρμάκου. Τα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα συντείνουν ότι η υποδόρια σεμαγλουτίδη, ως μονοθεραπεία ή προσθήκη σε προϋπάρχουσα αντιδιαβητική αγωγή, είναι αποτελεσματική για την αντιμετώπιση του ΣΔ2 και τη μείωση των επιπλοκών του.

¹ Τμήμα Ιατρικής ΑΠΘ,
Α' Παθολογική Κλινική
Νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ

² Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ

ΔΑΠ: Διαστολική αρτηριακή πίεση,
 ΔΜΣ: Δείκτης μάζας σώματος,
 ΣΑΠ: Συστολική αρτηριακή πίεση,
 ΣΔ2: Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2,
 eGFR: Εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης,
 LP-1: Γλυκαγονόμορφο πεπτιδίο 1,
 MACE: Μείζον ανεπιθύμητο καρδιαγγειακό συμβάν που περιλαμβάνει καρδιαγγειακό θάνατο, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΕΜ) ή μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ),
 SGLT-2: Συμμεταφορέας νατρίου γλυκόζης 2.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Παρά τη διαθεσιμότητα πολλών θεραπειών, ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) εξακολουθεί να παραμένει μία από τις κυριότερες αιτίες θνητότητας παγκοσμίως, με το 90% των ασθενών με ΣΔ να εμφανίζει σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2). Ο ΣΔ2 συνιστά τη συχνότερα αναφερομένη μεταβολική νόσο και μια από τις κυριότερες αιτίες θνητότητας παγκοσμίως, προκαλώντας δυσμενείς επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής των ασθενών και αυξάνοντας σημαντικά το υγειονομικό κόστος, κυρίως λόγω των καρδιαγγειακών επιπλοκών της νόσου.¹⁻³ Σε συνδυασμό με υγειονομιακές παρεμβάσεις, ο στόχος της θεραπείας του ΣΔ2 είναι η έγκαιρη επίτευξη και διατήρηση γλυκαιμικού ελέγχου και η αποτροπή ή μείωση των επιπλοκών της νόσου.^{1,4} Έχει αναπτυχθεί ένα μεγάλο εύρος θεραπευτικών επιλογών για τον ΣΔ2, ιδιαίτερα κατά τα τελευταία έτη, οι οποίες διαθέτουν διάφορους μηχανισμούς δράσης.^{1,4} Μία από αυτές τις κατηγορίες δρα μέσω των υποδοχέων του γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου 1 (GLP-1, glucagon-like peptide-1). Το GLP-1 αποτελεί μια γαστρεντερική ορμόνη της οικογένειας των ινκρετινών. Ο μηχανισμός δράσης του GLP-1 συνδυάζει τη διέγερση της γλυκοζο-εξαοξωμένης έκκρισης ινσουλίνης και την αναστολή της έκκρισης γλυκαγόνης, με αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων της γλυκόζης του αίματος, τόσο σε κατάσταση νηστείας όσο και μεταγευματικά.⁵ Το GLP-1 εμφανίζει, επίσης, εξωπαγκρεατική δράση στην οποία αποδίδεται η ωφέλιμη επίδρασή του στο καρδιαγγειακό, το γαστρεντερικό, το κεντρικό νευρικό και, πιθανότατα, σε άλλα συστήματα, καθώς

και στη ρύθμιση της όρεξης και του κορεσμού προάγοντας την απώλεια βάρους.⁶⁻⁸ Η πολλά υποσχόμενη δράση του GLP-1 οδήγησε στον σχεδιασμό διαφόρων φαρμακευτικών προϊόντων, των αγωνιστών των υποδοχέων του GLP-1, που χορηγούνται ως μονοθεραπεία στον ΣΔ2, όταν η μετρομίνη θεωρείται ακατάλληλη λόγω δυσανεξίας ή αντενδείξεων, ή συνδυαστικά με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.^{1,4}

Η σεμαγλουτίδη είναι ένα μακράς δράσης, υποδορίως χορηγούμενο, συνθετικό ανάλογο του GLP-1 με ομολογία αλληλουχίας 94% με το ανθρώπινο GLP-1.⁹ Ο παρατεταμένος χρόνος ημίσειας ζωής της υποδόριας μορφής, ανεξαρτήτως ηπατικής ή νεφρικής δυσλειτουργίας, επιτρέπει την άπαξ εβδομαδιαίως χορήγησή της (δόση συντήρησης 0,5 ή 1 mg) διασφαλίζοντας την καλύτερη συμμόρφωση και ικανοποίηση των ασθενών.⁹⁻¹¹ Η σεμαγλουτίδη είναι επίσης διαθέσιμη για από στόματος χορήγηση άπαξ ημερησίως. Ο σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η παράθεση των υπάρχοντων δεδομένων ασφάλειας και αποτελεσματικότητας της υποδόριας σεμαγλουτίδης και η αξιολόγηση της θέσης της στην κλινική πρακτική για την αντιμετώπιση του ΣΔ2.

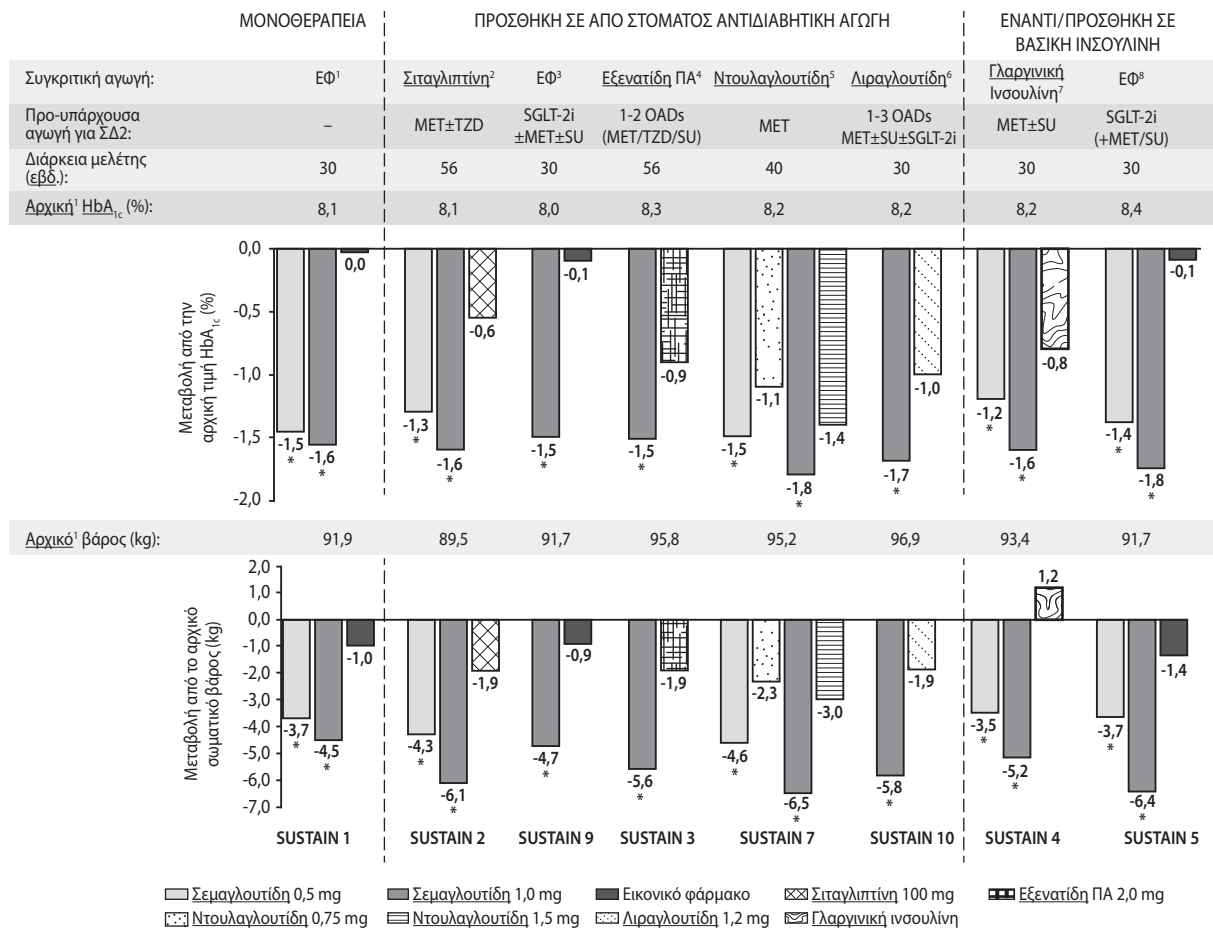
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

Η έγκριση της υποδόριας σεμαγλουτίδης παγκοσμίως βασίστηκε στα αποτελέσματα του επισημονικού προγράμματος SUSTAIN (Semaglutide Unabated Sustainability in Treatment of Type 2 Diabetes), το οποίο περιελάμβανε Φάσης 3 τυχαίοποιημένες μελέτες που αξιολόγησαν την επίδραση της υποδόριας σεμαγλουτίδης (0,5 ή 1 mg) σε μεγάλο εύρος ενήλικων ασθενών με διαφορετικά κλινικά χαρακτηριστικά, μέση διάρκεια ΣΔ2 4,2-13,9 έτη και αρχικά επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA_{1c}) εύρους 7%-11% (SUSTAIN 1-10 και ειδικότερα στην Ιαπωνία SUSTAINTM).¹²⁻²³ Ως συγκρινόμενες θεραπείες χορηγήθηκαν εικονικό φάρμακο (SUSTAIN 1, 5, 9), σιταγλιπτίνη 100 mg (SUSTAIN 2), μακράς δράσης γλαργινική ινσουλίνη (SUSTAIN 4), άλλοι GLP-1 αγωνιστές, και ειδικότερα ντουλαγλουτίδη 0,75 ή 1 mg (SUSTAIN 7), βραδείας αποδέσμευσης εξενατίδη 2 mg (SUSTAIN 3) ή λιραγλουτίδη 1,2 mg (SUSTAIN 10), και καναγλιφλοζίνη 300 mg (SUSTAIN 8). Με

εξαιρέση τη SUSTAIN 1 που περιελάμβανε ασθενείς σε μονοθεραπεία με σεμαγλουτιδίη που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία για τον ΣΔ2, στις υπόλοιπες μελέτες SUSTAIN η σεμαγλουτιδίη προστέθηκε στη συνήθη θεραπεία με μετφορμίνη (SUSTAIN 7-8), με ινσουλίνη ± μετφορμίνη (SUSTAIN 5-6), ή με 1-2 χορηγούμενα από στόματος αντιδιαβητικά φάρμακα (SUSTAIN 2-4/9-10). Εξαιρώντας τη SUSTAIN 6 διάρκειας 104 εβδομάδων που διερεύνησε την καρδιαγγειακή ασφάλεια της σεμαγλουτιδίνης, οι άλλες μελέτες SUSTAIN είχαν διάρκεια 30-56 εβδομάδες.

Γλυκαιμικός έλεγχος

Η σύνθεση των δεδομένων των μελετών SUSTAIN 1-10 κατέδειξε τη στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα της υποδόριας σεμαγλουτιδίνης (0,5 ή 1 mg) έναντι των συγκρινόμενων θεραπειών (εικονικών και μη, συμπεριλαμβανομένων των ενέσιμων) στον έλεγχο του σωματικού βάρους και στην επίτευξη του γλυκαιμικού ελέγχου (μείωση των επιπέδων HbA_{1c}), ανεξαρτήτως αρχικού δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), φύλου, συγχρηγούμενης θεραπείας, διάρκειας νόσου, και ηλικίας.¹²⁻³¹ Οι μετα-αναλύσεις των SUSTAIN με-



Εικόνα 1. Μεταβολή των επιπέδων HbA_{1c} (%) και σωματικού βάρους (kg) στις μελέτες SUSTAIN 1-5/7,9,10.

λετών, επίσης, επιβεβαίωσαν ότι η σεμαγλουτίδη ήταν στατιστικά σημαντικά πιο αποτελεσματική σε σχέση με τις άλλες θεραπείες (εικονικές και μη, συμπεριλαμβανομένων άλλων GLP-1 αγωνιστών) στη μείωση των επιπέδων HbA_{1c}, της γλυκόζης νηστείας και στις τιμές αυτοελέγχου της γλυκόζης (Εικόνα 1).³² Στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών υπό αγωγή με σεμαγλουτίδη έναντι του εικονικού φαρμάκου και των λοιπών συγκριτικών θεραπειών πέτυχε την 30ή εβδομάδα τον στόχο της HbA_{1c} <7% (έως 80%, 24,8% και 66,6% των ασθενών αντίστοιχα) ή HbA_{1c} ≤6,5% (έως 66,7%, 13,2% και 47,2% αντίστοιχα). Επίσης, η προσθήκη σεμαγλουτίδης (0,5 ή 1 mg) στην αγωγή με βασική ινσουλίνη στη SUSTAIN 5 οδήγησε έπειτα από 30 εβδομάδες σε στατιστικά σημαντική μείωση της χορηγούμενης δόσης ινσουλίνης συγκριτικά με εικονικό φάρμακο.²⁰ Η επίτευξη χαμηλού επιπέδου HbA_{1c} (<7%) είναι σημαντική για τη μείωση της ανάπτυξης και εξέλιξης των μικροαγγειακών επιπλοκών του ΣΔ2.³³

Σωματικό βάρος

Οι μελέτες SUSTAIN κατέδειξαν επίσης ότι η απώλεια σωματικού βάρους και η μείωση της περιφέρειας της μέσης ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερες στους ασθενείς που λάμβαναν σεμαγλουτίδη (0,5 ή 1 mg) υποδορίως σε σύγκριση με τις άλλες θεραπευτικές παρεμβάσεις.¹²⁻³¹ Η μέση μείωση του σωματικού βάρους ήταν 3,5-4,6 kg με 0,5 mg σεμαγλουτίδης και 4,5-6,5 kg με 1 mg σεμαγλουτίδης έναντι 0,5-1,4 kg με το εικονικό φάρμακο (SUSTAIN 1, 5, 6, 9), 3 kg με την ντουλαγλουτίδη (SUSTAIN 7), 1,9 kg με τη σιταγλιπτίνη, εκτεταμένης αποδέσμευσης εξενατίδη ή λιραγλουτίδη (SUSTAIN 2, 3, 10) και 4,2 kg με την καναγλιφλοζίνη (SUSTAIN 8). Αντίθετα, η αγωγή με βασική ινσουλίνη προκάλεσε αύξηση του βάρους έως 1,2 kg (SUSTAIN 4).¹⁴ Ομοίως, στατιστικά σημαντικά υψηλότερο ποσοστό των ασθενών υπό αγωγή με σεμαγλουτίδη πέτυχε μείωση του σωματικού βάρους κατά ≥5% ή ≥10% (37%-46% των ασθενών με σεμαγλουτίδη 0,5 mg, 45%-66% με σεμαγλουτίδη 1 mg, 7%-11% με το εικονικό φάρμακο και 5%-30% με τις λοιπές θεραπείες) στις SUSTAIN 1-5/7 (Εικόνα 1). Ανεξαρτήτως αγωγής, η μείωση του σωματικού βάρους ήταν μεγαλύτερη σε ασθε-

νείς με αυξημένο ΔΜΣ στις SUSTAIN 1-5/7-10.²⁶ Ο βαθμός της μείωσης του σωματικού βάρους έβαινε μειούμενος με αυξανόμενα επίπεδα HbA_{1c} κατά την έναρξη της αγωγής με σεμαγλουτίδη στη σύνθεση των αποτελεσμάτων των SUSTAIN 1-5.²⁵ Μεγαλύτερη μείωση του σωματικού βάρους, τουλάχιστον 15%, παρατηρήθηκε σε ποσοστό 7% των ασθενών που λάμβαναν σεμαγλουτίδη 1 mg, ενώ στη μελέτη SUSTAIN 8 καταγράφηκε επιπροσθέτως σημαντική μείωση της όρεξης με τη χορήγηση του φαρμάκου.¹⁷ Στη μείωση του σωματικού βάρους, μεταξύ άλλων παραγόντων, αποδίδεται η βελτίωση του λιπιδαιμικού προφίλ που έχει αναφερθεί σε ασθενείς υπό αγωγή με σεμαγλουτίδη (0,5 ή 1 mg) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο ή λοιπές θεραπείες.

Σύνθετοι στόχοι

Στις μελέτες SUSTAIN διερευνήθηκαν και σύνθετα καταληκτικά σημεία, τα οποία αφορούσαν σε επίτευξη HbA_{1c} <7% δίχως σοβαρή ή επιβεβαιωμένη συμπτωματική υπογλυκαιμία (γλυκόζη αίματος <56 mg/dl) και πρόσληψη βάρους και στις SUSTAIN 8-10 ταυτόχρονη μείωση HbA_{1c} ≥1% και μείωση σωματικού βάρους ≥5%. Στατιστικά σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ασθενών που λάμβαναν υποδόρια σεμαγλουτίδη έναντι άλλων θεραπειών είχε HbA_{1c} <7% δίχως σοβαρή ή επιβεβαιωμένη υπογλυκαιμία και πρόσληψη βάρους (έως 76% και 58,4% για τις δόσεις των 1 και 0,5 mg αντίστοιχα), με επιμέρους ποσοστά 47%-66% για τη σεμαγλουτίδη 0,5 mg, 56%-76% για τη σεμαγλουτίδη 1 mg, 7%-19% για το εικονικό φάρμακο και 16%-58% για τις συγκριτικές θεραπείες.¹²⁻³¹ Η σύνθεση των αποτελεσμάτων των SUSTAIN 1-5 κατέδειξε επιπλέον τη στατιστικά σημαντική υπεροχή της σεμαγλουτίδης στην επίτευξη του προαναφερθέντος σύνθετου καταληκτικού σημείου (HbA_{1c} <7% δίχως σοβαρή/ επιβεβαιωμένη υπογλυκαιμία και δίχως πρόσληψη βάρους) χωρίς γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες μεγάλης βαρύτητας.³⁴ Η σεμαγλουτίδη ήταν επίσης στατιστικά σημαντικά πιο αποτελεσματική και στην επίτευξη του δεύτερου σύνθετου καταληκτικού σημείου (μείωση HbA_{1c} ≥1% και μείωση σωματικού βάρους ≥5%) έναντι των συγκριτικών θεραπειών, εικονικών και μη (15,1%-39% των ασθενών έναντι 1,4%-24% αντιστοίχως).

Η προσθήκη GLP-1 αγωνιστών σε προϋπάρχουσα αντιδιαβητική θεραπεία έχει επίσης διερευνηθεί σε μετα-αναλύσεις δικτύων (network meta-analysis) σε ασθενείς με ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο.^{35,36} Στα πλαίσια αυτά, η προσθήκη σεμαγλουτίδης 1 mg σε αγωγή με βασική ινσουλίνη ή 1-2 από στόματος αντιδιαβητικά για 6 μήνες ήταν στατιστικά σημαντικά πιο αποτελεσματική στη μείωση του σωματικού βάρους και των επιπέδων της HbA_{1c} έναντι της προσθήκης άλλων GLP-1 αγωνιστών (άπαξ εβδομαδιαίως ή ημερησίως χορηγούμενων, μακρά ή ταχέως δρώντων). Ομοίως, η προσθήκη 0,5 mg σεμαγλουτίδης σε αγωγή με βασική ινσουλίνη ήταν στατιστικά σημαντικά πιο αποτελεσματική από τους άλλους GLP-1 αγωνιστές στη μείωση του βάρους και των επιπέδων της HbA_{1c} εκτός από τη λιραγλουτίδη 1,8 mg την ημέρα.

Ανοσοεξαρτώμενα αποτελέσματα

Η μέση τιμή της HbA_{1c} μετά από 30 εβδομάδες θεραπείας με σεμαγλουτίδη 0,5 mg και σεμαγλουτίδη 1 mg ήταν 6,3%-7,3% και 6,1%-6,9% αντίστοιχως στις SUSTAIN 1-5.²⁵ Συγκρινόμενη με τη χορήγηση 0,5 mg σεμαγλουτίδης, η αγωγή με σεμαγλουτίδη 1 mg επέφερε μεγαλύτερη μείωση τόσο των επιπέδων HbA_{1c} κατά 0,1%-0,4% (συνολική μείωση 1,2%-1,5% έναντι 1,5%-1,8%, αντίστοιχα) όσο και του σωματικού βάρους κατά 0,8-2,7 kg (SUSTAIN 1-5/7), ανεξαρτήτως διάρκειας νόσου, προηγούμενης αγωγής ή των αρχικών επιπέδων της HbA_{1c}.¹²⁻³¹ Η μείωση του σωματικού βάρους με σεμαγλουτίδη 1 mg ήταν συστηματικά τουλάχιστον 2 φορές μεγαλύτερη σε σχέση με την ομάδα σύγκρισης στις παραπάνω μελέτες. Αντίστοιχα, η δόση συντήρησης με σεμαγλουτίδη 1 mg υπερερεύσε στη μείωση της περιφέρειας της μέσης έναντι της δόσης συντήρησης 0,5 mg (εύρος: 4,1-6,0 cm έναντι 3,2-4,3 cm), ενώ ελάττωσε αποτελεσματικότερα τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας στις περισσότερες μελέτες.

Συμμόρφωση στην αγωγή – Ικανοποίηση ασθενών

Η ικανοποίηση των ασθενών από την αγωγή με υποδόρια σεμαγλουτίδη (αξιολογούμενη μέσω του Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire, DTSQ,) διερευνήθηκε σε κάποιες από τις μελέτες SUSTAIN και ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη (SUSTAIN 2-5) ή αντίστοιχη (SUSTAIN 7)

αυτής με τις συγκρινόμενες θεραπείες, και σχετιζόταν με την επίτευξη των θεραπευτικών στόχων.^{12-14,19,20} Αν και η απουσία τυφλοποίησης στις μελέτες SUSTAIN 3, 4 και 7 ενδέχεται να επηρέασε τις απαντήσεις των ασθενών, εντούτοις, στην ευνοϊκή αξιολόγηση της ικανοποίησης πιθανώς συνέβαλλαν οι πολλαπλές ωφέλιμες κλινικές δράσεις της σεμαγλουτίδης σε συνδυασμό με το ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας του φαρμάκου.²⁴

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΠΟ ΜΕΛΕΤΕΣ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΗΣ

Μελέτες παρατήρησης μακρώς δρώντων ενέσιμων GLP-1 αγωνιστών υπό πραγματικές συνθήκες συμπληρώνουν και επιβεβαιώνουν τα αποτελέσματα των τυχαιοποιημένων μελετών και παρέχουν πληροφορίες για την ασφαλή και αποτελεσματική δράση των μορίων αυτών σε ομάδες ασθενών που υποαντιπροσωπεύονται σε τυχαιοποιημένες μελέτες.³⁷ Τα δεδομένα από αυτές τις μελέτες κατέδειξαν τη στατιστικά σημαντική αποτελεσματικότητα της υποδόριας σεμαγλουτίδης στη μείωση των επιπέδων της HbA_{1c}, του σωματικού βάρους, και της αρτηριακής πίεσης από τους 3 πρώτους μήνες της αγωγής. Τα αποτελέσματα αυτά παρατηρήθηκαν ανεξαρτήτως προηγούμενων ή συγχρηγούμενων αντιδιαβητικών θεραπειών, συμπεριλαμβανομένων προηγούμενων θεραπειών με GLP-1 αγωνιστές, και χορηγούμενης δοσολογίας της σεμαγλουτίδης, ενώ δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην αναφερόμενη από ασθενείς επίπτωση υπογλυκαιμίας.³⁸⁻⁴¹ Η θετική επίδραση της σεμαγλουτίδης στον έλεγχο του σακχάρου και του σωματικού βάρους στις παραπάνω μελέτες ήταν συνεχιζόμενη έως και 1 έτος από την έναρξη της αγωγής. Στη μελέτη EXPERT, η αλλαγή από άλλο GLP-1 αγωνιστή σε σεμαγλουτίδη επέφερε μείωση των επιπέδων της HbA_{1c} κατά 2,2% και 1,1% στους ασθενείς με αρχικά επίπεδα HbA_{1c} άνω του 9% και του 7% αντίστοιχα έπειτα από 6 μήνες αγωγής και οδήγησε σε μείωση του σωματικού βάρους κατά 2,2 και 3,5 kg έπειτα από 6 και 12 μήνες αγωγής αντίστοιχα.³⁹ Πέραν της HbA_{1c} και του σωματικού βάρους, στη μελέτη SPARE παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση και της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ και ΔΑΠ), των τριγλυκεριδίων, της LDL-χοληστερόλης και της μη HDL-χοληστερόλης.³⁸

ΑΣΦΑΛΕΙΑ

Το προφίλ ασφαλείας της υποδόριας σεμαγλουτιδής είναι ευνοϊκό, ανεξαρτήτως της διάρκειας του ΣΔ2, του ΔΜΣ ή της ηλικίας των ασθενών, με χαμηλή επίπτωση σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, παρόμοια με αυτή των υπολοίπων άπαξ εβδομαδιαίως χορηγούμενων GLP-1 αγωνιστών.^{12-31,35,36} Η συνολική συχνότητα των ανεπιθύμητων συμβάντων, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που οδηγούν σε πρόωρη διακοπή μετά από βμηνη θεραπεία, ήταν επίσης συγκρίσιμη με άλλους GLP-1 αγωνιστές. Παράλληλα, η πιθανότητα εκδήλωσης σοβαρών ανεπιθύμητων συμβάντων με τη σεμαγλουτιδίδη ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη έναντι του εικονικού φαρμάκου, όπως φάνηκε σε μία σύνθεση των αποτελεσμάτων των μελετών SUSTAIN (1-4/6-7/SUSTAINTM).³²

Γαστρεντερικές διαταραχές

Λόγω του μηχανισμού δράσης των GLP-1 αγωνιστών, οι γαστρεντερικές διαταραχές (ναυτία, έμετος, διάρροια), κυρίως ήπιας ή μέτριας βαρύτητας, είναι οι συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες της σεμαγλουτιδής (έως 50% των ασθενών). Αυτές εμφανίζονται ανεξαρτήτως της δοσολογίας και αποτέλεσαν τη συνηθέστερη αιτία πρόωρης διακοπής της θεραπείας στις μελέτες SUSTAIN, ειδικά σε άτομα με ΔΜΣ < 25 kg/m².^{3,10,12-23,29-36,42-44} Παρατηρήθηκε επίσης ότι η επίπτωση των γαστρεντερικών συμβάντων αυξανόταν με αυξανόμενη δόση σεμαγλουτιδής, δίχως να επηρεάζει την αποτελεσματικότητά της στη μείωση των επιπέδων της HbA_{1c} και του σωματικού βάρους.⁴²⁻⁴⁴ Εντούτοις, συγκρινόμενη με άλλους GLP-1 αγωνιστές, η σεμαγλουτιδίδη δεν σχετιζόταν με αυξημένη επίπτωση γαστρεντερικών διαταραχών.^{35,36} Η ανάλυση των δεδομένων των SUSTAIN 1-10/SUSTAINTM έδειξε μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης γαστρεντερικών συμβάντων με σεμαγλουτιδίδη σε ασθενείς με χαμηλότερο ΔΜΣ, γυναίκες, άτομα μεγαλύτερης ηλικίας, καπνιστές και ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια.^{28,30,44} Ειδικότερα, η ναυτία και οι έμετοι παρατηρούνται συνηθέστερα κατά τις πρώτες (<32) εβδομάδες της έναρξης της αγωγής με GLP-1 αγωνιστές, και σχετίζονται με την προβλεπόμενη αύξηση του δοσολογικού σχήματος

για την επίτευξη γλυκαιμικού ελέγχου.²⁰ Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό σύστημα είναι συνήθως μικρής διάρκειας και αποδράμουν σύντομα.

Υπογλυκαιμία

Η πιθανότητα εμφάνισης σοβαρών περιστατικών υπογλυκαιμίας με τους GLP-1 αγωνιστές είναι χαμηλή, επειδή η ινσουλινοτρόπος δράση τους είναι άμεσα συνδεδεμένη με τα επίπεδα γλυκόζης.^{10,45,46} Η επίπτωση της υπογλυκαιμίας, ανεξαρτήτως βαρύτητας, στους ασθενείς που λάμβαναν σεμαγλουτιδίδη ήταν <20% στις μελέτες SUSTAIN 1-10.^{12-15, 17-20,22-25} Η συνολική επίπτωση υπογλυκαιμίας με τη σεμαγλουτιδίδη στις μελέτες SUSTAIN ήταν χαμηλότερη ή συγκρίσιμη έναντι αυτής με τις άλλες αντιδιαβητικές θεραπείες (12,8% έναντι 14%).^{10,12-15,17-25,32} Ομοίως, το ποσοστό των ασθενών με σοβαρή/συμπτωματική υπογλυκαιμία επιβεβαιωμένη με μέτρηση των επιπέδων της γλυκόζης του αίματος ήταν συγκρίσιμο με αυτό του εικονικού φαρμάκου ή των άλλων αντιδιαβητικών θεραπειών, και ήταν μεγαλύτερο στους ασθενείς που λάμβαναν ταυτόχρονα σουλφονουλορίες.^{10,12-15,17-25,32,47,48} Στη SUSTAIN 5, μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν βασική ινσουλίνη με ή χωρίς μετφορμίνη και HbA_{1c} ≤ 8% κατά την ένταξη στη μελέτη, η συχνότητα των υπογλυκαιμικών επεισοδίων ήταν 15,7, 46,5 και 9,9 ανά 100 ασθενο-έτη με σεμαγλουτιδίδη 0,5 mg, σεμαγλουτιδίδη 1 mg και εικονικό φάρμακο αντίστοιχα. Αντίθετα, στους ασθενείς με αρχική HbA_{1c} > 8%, η συχνότητα της υπογλυκαιμίας ήταν συγκρίσιμη μεταξύ των δύο δοσολογιών της σεμαγλουτιδής και του εικονικού φαρμάκου (22,9, 21,2, και 18,6 ανά 100 ασθενο-έτη αντίστοιχα).²⁰

Επομένως, λόγω της σημαντικής αποτελεσματικότητας της σεμαγλουτιδής είναι πιθανό να απαιτηθεί μείωση της δόσης ή διακοπή των συγχρηγούμενων αγωγών που σχετίζονται με πρόκληση υπογλυκαιμίας (σουλφονουλορίες, ινσουλίνη) κατά την τιτλοποίηση του φαρμάκου.

Παγκρεατίτιδα

Έχει παρατηρηθεί ότι η θεραπεία με ανάλογα των ινκρετινών, ειδικότερα τους άπαξ εβδομαδιαίως χορηγούμενους GLP-1 αγωνιστές, δεν συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο παγκρεατίτιδας ή πα-

γαστρεατρικού καρκίνου.^{10,32,49} Το ποσοστό των ασθενών με παγκρεατίτιδα (επιβεβαιωμένης μέσω 2 τουλάχιστον εκ των 3 κάτωθι κριτηρίων: i) δριμύς οξύς πόνος στο στομάχι· ii) αμυλάση ή λιπάση >3 φορές άνω του ανώτερου φυσιολογικού ορίου· iii) απεικονιστικά ευρήματα) υπό αγωγή με υποδόρια σεμαγλουτίδη ήταν ανάλογο ή χαμηλότερο (<1,5%) αυτού με τις συγκρινόμενες θεραπείες στις μελέτες SUSTAIN.^{10,12-25,32,47} Στατιστικά αυξημένα επίπεδα παγκρεατικών ενζύμων ορού αίματος έχουν αναφερθεί με τη σεμαγλουτίδη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο ή τη λιραγλουτίδη, χωρίς όμως αυτά να σχετιζόνταν με κλινικά έκδηλη οξεία παγκρεατίτιδα.^{18,20,50,51} Προκλινικά αποτελέσματα καταδεικνύουν ότι η αύξηση των παγκρεατικών ενζύμων ενδεχομένως να οφείλεται στην έκφραση GLP-1 υποδοχέων σε κύτταρα του παγκρέατος που επάγονται από τη δράση των αγωνιστών του GLP-1.⁵² Εναλλακτικά, η μεταβολή στα επίπεδα των παγκρεατικών ενζύμων ενδέχεται να αντανακλά τη μείωση της όρεξης και της θερμιδικής πρόσληψης, μαζί με το αίσθημα κορεσμού που επιφέρουν οι GLP-1 αγωνιστές.⁵¹⁻⁵⁶ Από την άλλη πλευρά, η διερεύνηση της επίδρασης της σεμαγλουτίδης στις αντιρροπιστικές ορμόνες που εκκρίνονται κατά τη διάρκεια της υπογλυκαιμίας κατέδειξε παρόμοια επίδραση στα επίπεδα αμυλάσης, λιπάσης και καλσιτονίνης αίματος με αυτή του εικονικού φαρμάκου.⁵⁷ Επιπροσθέτως, στις μελέτες καρδιαγγειακών εκβάσεων με τους GLP-1 αγωνιστές σεμαγλουτίδη (SUSTAIN 6), λιραγλουτίδη (LEADER) και λιξιισενατίδη (ELIXA), ο κίνδυνος παγκρεατίτιδας και παγκρεατικού καρκίνου ήταν χαμηλός και μετά από μακροχρόνια χορήγηση (έως 4,5 έτη).^{18,42,48,58}

Αμφιβληστροειδοπάθεια

Σε τυχαιοποιημένες μελέτες Φάσης 2 και 3 με υποδόρια σεμαγλουτίδη, συμπεριλαμβανομένων των μελετών SUSTAIN, παρατηρήθηκε ότι η σεμαγλουτίδη δεν σχετιζόταν με αυξημένη επίπτωση διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας (ΔΑ) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο ή με άλλες αντιδιαβητικές θεραπείες.^{12-15,17-25,32,47,48} Εξάλλου, υπάρχει χαμηλή έκφραση GLP-1 υποδοχέων στα κύτταρα του αμφιβληστροειδούς υγιών ατόμων, οι οποίοι δεν ανιχνεύονται σε ασθενείς με παραγωγική ΔΑ.⁵⁹ Στις μελέτες SUSTAIN 1-5, 13,9% των

ασθενών είχε προϋπάρχουσα ΔΑ και κατά τη διάρκεια των μελετών το ποσοστό των ασθενών με ΔΑ ως ανεπιθύμητο συμβάν στον βραχίονα της σεμαγλουτίδης ή των συγκρινόμενων θεραπειών ήταν παρόμοιο (~2%).^{12-14,20,22} Κανένα από τα προαναφερθέντα ανεπιθύμητα συμβάντα ΔΑ δεν ήταν σοβαρό. Στη SUSTAIN 6, λόγω του υψηλότερου ποσοστού συμμετεχόντων με προϋπάρχουσα ΔΑ (29,4%), επιπλοκές ΔΑ καταγράφηκαν σε 9%, 10% και 7,6% των ασθενών που είχαν τυχαιοποιηθεί σε σεμαγλουτίδη 0,5 mg, σεμαγλουτίδη 1 mg και εικονικό φάρμακο αντίστοιχως (εξ αυτών 0,7%, 0,6% και 0,5% αντίστοιχα ήταν σοβαρές).¹⁸ Μεταγενέστερες αναλύσεις των δεδομένων των ασθενών με επιπλοκές ΔΑ από τις SUSTAIN 1-6/SUSTAINTM κατέδειξαν ότι ο σχετικός κίνδυνος ήταν χαμηλός σε ασθενείς δίχως προϋπάρχουσα ΔΑ υπό αγωγή με τη σεμαγλουτίδη και συγκρίσιμος με το εικονικό φάρμακο (10% έναντι 13,8% αντίστοιχα). Μεγαλύτερο κίνδυνο επιπλοκών ΔΑ υπό αγωγή με σεμαγλουτίδη διέτρεχαν οι ασθενείς με προϋπάρχουσα ΔΑ και πτωχό γλυκαιμικό έλεγχο κατά την ένταξη στη μελέτη υπό ταυτόχρονη αγωγή με ινσουλίνη, στους οποίους η επίπτωση ΔΑ δεν εξαρτιόταν από τη δοσολογία της σεμαγλουτίδης, αλλά σχετιζόταν με την έκταση και την ταχύτητα μείωσης των επιπέδων της HbA_{1c} κατά τις πρώτες 16 εβδομάδες της θεραπείας.⁶⁰ Μια συγκεντρωτική ανάλυση μελετών καρδιολογικών εκβάσεων (διάρκειας 1,3-5,4 ετών) με GLP-1 αγωνιστές επιβεβαίωσε τα παραπάνω ευρήματα και κατέδειξε ότι οι GLP-1 αγωνιστές γενικότερα δεν σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ΔΑ. Παράλληλα, παρατηρήθηκε ότι ο ταχύς ρυθμός μείωσης των επιπέδων HbA_{1c} καθ' όλη τη διάρκεια της αγωγής, κυριότερα κατά το πρώτο έτος, σχετιζόταν στατιστικά σημαντικά με αυξημένο κίνδυνο ΔΑ σε ασθενείς με ΣΔ2 και άλλους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου.⁶¹ Συγκεκριμένα, η πτώση των επιπέδων της HbA_{1c} κατά 0,1% σχετιζόταν το πρώτο έτος της θεραπείας με 14% αυξημένο κίνδυνο ΔΑ, ο οποίος μειωνόταν, όμως, σε 8% στη συνέχεια της αγωγής. Τα δεδομένα ασθενών σε πραγματικές συνθήκες κλινικής πρακτικής επιβεβαίωσαν ότι οι GLP-1 αγωνιστές δεν σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ΔΑ ή επιπλοκών αυτής και κατέδειξαν ότι οι GLP-1 αγωνιστές σχετιζόνταν με 33% λιγότερο κίνδυνο ΔΑ συγκριτικά με αγωγή με ινσουλίνη.^{41,62,63}

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Μετά τα γαστρεντερικά, τα δεύτερα συχνότερα αναφερόμενα ανεπιθύμητα συμβάντα των άπαξ εβδομαδιαίων GLP-1 αγωνιστών αφορούν στις αντιδράσεις στη θέση της ένεσης.¹⁰ Εντούτοις, η επίπτωσή τους με την υποδόρια σεμαγλουτίδη ήταν χαμηλή ($\leq 2,1\%$) και σημαντικά χαμηλότερη συγκριτικά με άλλες θεραπείες.^{12-25,32,47} Συγκενρωτικές αναλύσεις των μελετών SUSTAIN κατέδειξαν ότι η σεμαγλουτίδη σχετιζόταν, επίσης, με οριακά υψηλότερη επίπτωση ρινοφαρυγγίτιδας συγκριτικά με τις άλλες θεραπείες (10,9% έναντι 10,7%), ενώ η επίπτωση ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών ή νευρολογικών συμβάντων ήταν συγκρίσιμη.³² Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων οδών (χολολιθίαση, οξεία χολοκυστίτιδα, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση) αναφέρθηκαν σε $<5\%$ των ασθενών υπό σεμαγλουτίδη στις SUSTAIN 5-7, σε επίπεδο αντίστοιχο των συγκρινόμενων θεραπειών.¹⁸⁻²⁰ Έχει παρατηρηθεί ότι η παραγωγή αντισωμάτων σε άπαξ εβδομαδιαίως χορηγούμενους GLP-1 αγωνιστές είναι χαμηλή.³³ Ομοίως η μελέτη SUSTAIN 6 έδειξε ότι ένα μικρό ποσοστό ($<3\%$) των ασθενών ανέπτυξε αντισώματα (σε χαμηλά επίπεδα και κυρίως κατά την 44^η εβδομάδα) τα οποία δεν ουδετεροποίησαν τη σεμαγλουτίδη ή τον ενδογενή GLP-1.¹⁸ Η επίπτωση νεοπλασιών, συμπεριλαμβανομένων εκείνων του θυρεοειδούς, είναι χαμηλή με τους εβδομαδιαίους GLP-1 αγωνιστές.¹⁰ Επιβεβαιωμένες νεοπλασίες, καλοήθεις και μη, παρατηρήθηκαν σε μικρό ποσοστό ασθενών στις SUSTAIN ($\leq 11\%$) και ήταν συγκρίσιμες με τα λοιπά θεραπευτικά σχήματα, συμπεριλαμβανομένης της εικονικής θεραπείας. Η επίπτωση κακοήθων νεοπλασιών με τους GLP-1 αγωνιστές είναι χαμηλή και μπορούν να χρησιμοποιηθούν με ασφάλεια σε ασθενείς με ΣΔ2.⁶⁴ Ομοίως, η επίπτωση κακοήθων νεοπλασιών, ανεξαρτήτως αγωγής, ήταν $\leq 5\%$ στις μελέτες SUSTAIN.^{12-23,32} Σε σχέση με τις συγκριτικές θεραπείες (συμπεριλαμβανομένης της εικονικής), η σεμαγλουτίδη δεν σχετιζόταν με αυξημένη επίπτωση κακοήθων νεοπλασιών. Επιπλέον, οι κακοήθεις νεοπλασίες δεν αφορούσαν στον θυρεοειδή ή στο πάγκρεας στην πλειοψηφία των ασθενών και σχετιζόνταν συχνότερα με το δέρμα (βασικοκυτταρικό καρκίνωμα). Ειδικότερα στη μεγαλύτερης διάρκειας μελέτη SUSTAIN 6 (παρατίθεται στη συνέχεια), η επίπτωση

κακοήθων νεοπλασιών με τη σεμαγλουτίδη ήταν συγκρίσιμη με το εικονικό φάρμακο.¹⁸

Αύξηση της καρδιακής συχνότητας έχει, επίσης, παρατηρηθεί σε μελέτες με GLP-1 αγωνιστές μακράς δράσης.¹⁰ Αναφορικά με τις συγκρινόμενες θεραπείες (εικονικές και μη), η αγωγή με σεμαγλουτίδη (0,5 ή 1 mg) επέφερε ανάλογη ή μεγαλύτερη μείωση της ΣΑΠ, αντίστοιχη μεταβολή της ΔΑΠ, και μεγαλύτερη αύξηση του καρδιακού ρυθμού (0,8-4 παλμούς ανά λεπτό) έναντι των λοιπών παρεμβάσεων (0,8-2,4 παλμούς ανά λεπτό) σε συγκενρωτική ανάλυση των μελετών SUSTAIN 1-5/7.^{12-24,32} Η αύξηση στην καρδιακή συχνότητα και η μείωση στη ΣΑΠ ήταν στατιστικά σημαντικές για τη σεμαγλουτίδη 1 mg συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ ΟΦΕΛΟΣ

Οι ασθενείς με ΣΔ2 διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβάντων, διπλάσιο κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας και γενικά εμφανίζουν δυσμενέστερη πρόγνωση μετά από ένα καρδιαγγειακό συμβάν συγκριτικά με μη διαβητικούς ασθενείς.^{18,65-67}

Η αγωγή με GLP-1 αγωνιστές ή αναστολείς SGLT-2 ενδείκνυται σε ασθενείς με ΣΔ2 και υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες^{1,24}, βάσει των αποτελεσμάτων κλινικών μελετών καρδιαγγειακών εκβάσεων με GLP-1 αγωνιστές (λιξισενατίδη, εξενατίδη, αλμπιγλουτίδη, ντουλαγλουτίδη, λιραγλουτίδη και σεμαγλουτίδη από στόματος και υποδόρια) και μετα-αναλύσεων αυτών σε ασθενείς με ΣΔ2 και υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο ή εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο.^{4,18,24,69-74} Στην ευνοϊκή δράση των GLP-1 αγωνιστών πιθανώς συνεισφέρει η επίδρασή τους σε διάφορους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, συμπεριλαμβανομένης της ευεργετικής δράσης στη ΣΑΠ, στο σωματικό βάρος, στον μεταβολισμό των λιπιδίων και στη μείωση της εκδήλωσης ή της επιδείνωσης της λευκωματινουρίας.^{6,18,71,72,74} Η καρδιαγγειακή προστασία των GLP-1 αγωνιστών είναι ανεξάρτητη από τα αρχικά επίπεδα της HbA_{1c}, ενώ είναι σε συνάρτηση του καρδιαγγειακού κινδύνου κατά την έναρξη της αγωγής.⁶⁴⁻⁶⁶

Στη μελέτη SUSTAIN 6 ενδιάμεσης διάρκειας 2,1 ετών, η προσθήκη της σεμαγλουτίδης (0,5 ή 1 mg) έναντι του εικονικού φαρμάκου στη συνήθη θεραπεία με ινσουλίνη με ή χωρίς μετφορμίνη αξιό-

λογήθηκε σε ασθενείς ηλικίας ≥ 50 ετών με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο, συμπεριλαμβανομένων αυτών με χρόνια νεφρική νόσο, ή ≥ 60 ετών με παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.¹⁸ Συγκριτικά με τις υπόλοιπες μελέτες SUSTAIN, η SUSTAIN 6 δεν είχε αυστηρά κριτήρια επιλογής και αποκλεισμού αναφορικά με προϋπάρχουσα ΔΑ ή ανώτερο επίπεδο της HbA_{1c}. Με την πλειοψηφία (83%) των ασθενών να εμφανίζει εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο παρατηρήθηκε κατά 26% στατιστικά σημαντική μείωση του κινδύνου εκδήλωσης μειζόνων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων [MACE: θάνατος καρδιαγγειακής αιτιολογίας, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου (EM), ή μη θανατηφόρο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ)] συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, λόγω στατιστικά σημαντικής μείωσης (κατά 39%) των μη θανατηφόρων ΑΕΕ, μη στατιστικά σημαντικής μείωσης (κατά 26%) των μη θανατηφόρων EM, ενώ δεν υπήρχαν διαφορές στους καρδιαγγειακούς θανάτους (μείωση κατά 2%) και στο ποσοστό των ασθενών με νοσηλεία λόγω καρδιακής ανεπάρκειας. Η μείωση του κινδύνου για MACE ήταν συγκρίσιμη στα δύο δοσολογικά σχήματα της υποδόριας σεμαγλουτίδης, ενώ τα αποτελέσματα ήταν επαναλήψιμα στις επιμέρους αναλύσεις, τόσο σε ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο όσο και σε ασθενείς με παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Στη μείωση των MACE πιθανώς συνεισέφεραν η μείωση των επιπέδων της HbA_{1c} καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης, η κλινικά σημαντική απώλεια βάρους και η μείωση της ΣΑΠ (στατιστικά σημαντική μείωση κατά 2,6 mm Hg με 1 mg σεμαγλουτίδη και μη στατιστικά σημαντική κατά 1,3 mm Hg με 0,5 mg σεμαγλουτίδη έναντι του εικονικού φαρμάκου). Συνεπώς, επιπροσθέτως της καρδιαγγειακής ασφάλειας, η σεμαγλουτίδη επέδειξε στατιστικά σημαντική μη κατωτερότητα στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου έναντι του εικονικού φαρμάκου.⁷² Μεταγενέστερη ανάλυση της SUSTAIN 6 επιβεβαίωσε ότι η μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου MACE ήταν ανεξάρτητη του φύλου, της ηλικίας, ή του εκτιμώμενου καρδιαγγειακού κινδύνου κατά την ένταξη στη μελέτη.²⁸ Εντούτοις, ασθενείς ηλικίας 50-54 και 55-59 ετών είχαν μεγαλύτερο κλινικό όφελος από την προσθήκη της σεμαγλουτίδης στη συνήθη αντιδιαβητική αγωγή τους.⁷⁵ Το απόλυτο όφελος [ο αριθμός των ασθενών

που θα πρέπει να λάβει αγωγή (number needed to treat – NNT)] για να αποφευχθεί ένα MACE στη SUSTAIN 6 ήταν 88, 31, και 16 σε 1, 3 και 6 έτη, αντίστοιχα.^{76,77} Συγκρινόμενη με άλλες μελέτες με GLP-1 αγωνιστές, ο NNT της σεμαγλουτίδης ήταν από τους χαμηλότερους, σημείο ενδεικτικό της κλινικής της αποτελεσματικότητας.⁷⁸

Μεταγενέστερες ομαδοποιημένες αναλύσεις των ασθενών με ΣΔ2 υπό αγωγή με σεμαγλουτίδη σε μελέτες καρδιαγγειακής ασφάλειας με σχεδιασμό ανάλογο με αυτό της SUSTAIN 6 έχουν επιβεβαιώσει το κλινικό όφελος έναντι του εικονικού φαρμάκου στην επίπτωση των MACE σε πολλές επιμέρους κατηγορίες ασθενών, συμπεριλαμβανομένων με ή χωρίς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο ή/και χρόνια νεφρική νόσο, προηγούμενη ισχαιμία του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, καθώς και σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη καρδιακή ανεπάρκεια.^{18,71,79} Εξαίρεση συνιστούσαν οι ασθενείς με προηγούμενη καρδιακή ανεπάρκεια για τους οποίους η επίπτωση MACE συμβάντων, τόσο με τη σεμαγλουτίδη όσο και με το εικονικό φάρμακο, δεν ήταν αρκετά υψηλή που να επιτρέψει την ασφαλή εξαγωγή συμπερασμάτων. Μία άλλη μεταγενέστερη ανάλυση στον ίδιο ομαδοποιημένο πληθυσμό βάσει του μοντέλου πρόγνωσης καρδιαγγειακού κινδύνου Diabetes Lifetime-perspective prediction (DIAL) κατέδειξε ότι η προσθήκη της σεμαγλουτίδης στη συνήθη αγωγή ασθενών με ΣΔ2 συνέβαλε σε μέση απόλυτη μείωση του 10ετούς καρδιαγγειακού κινδύνου κατά 6,8%, 0,8% και 8,5% για τους ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο, παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου μόνο, ή χρόνια νεφρική νόσο μόνο, αντίστοιχα.^{75,78} Επίσης, παρατηρήθηκε αύξηση του μέσου αριθμού των ετών δίχως καρδιαγγειακή νόσο κατά 7-35 μήνες για τα ηλικιακά εύρη 50-90 ετών, με το μεγαλύτερο όφελος να παρατηρείται στους ασθενείς ηλικίας 50-65 ετών με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο.⁷⁵ Ο αριθμός των ετών δίχως καρδιαγγειακή νόσο εξαρτάται από τον απόλυτο καρδιαγγειακό κίνδυνο και την ηλικία, με τους ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο κατά την ένταξη στην προαναφερθείσα μελέτη να έχουν μεγαλύτερο όφελος από την προσθήκη της σεμαγλουτίδης στη συνήθη αγωγή τους.⁷⁵ Αντίστοιχου εύρους κέρδος σε έτη δίχως καρδιαγγειακή νόσο εί-

χαν επίσης οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο. Η μέση απόλυτη μείωση του 10ετούς καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με ΣΔ2 και εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο ή χρόνια νεφρική νόσο ήταν 6,8% και 8,5% αντίστοιχα.

Ομοίως, σε μετα-αναλύσεις δικτύων που αφορούσαν σε προσθήκη GLP-1 αγωνιστών σε προϋπάρχουσα αντιδιαβητική θεραπεία, η προσθήκη της υποδόριας σεμαγλουτιδής 1 mg σε αγωγή με βασική ινσουλίνη ήταν στατιστικά σημαντικά πιο αποτελεσματική από τους λοιπούς GLP-1 αγωνιστές και συγκρίσιμη με την προσθήκη λιραγλουτιδής 1,8 mg ανά ημέρα στη μείωση της ΣΑΠ.³⁶ Κλινικές μελέτες με GLP-1 αγωνιστές, συμπεριλαμβανομένης της σεμαγλουτιδής, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα οφέλη της χορήγησής τους αφορούν κατά κύριο λόγο άτομα με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο ή πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου και δεν μπορούν εύκολα να γενικευθούν στην πρωτογενή πρόληψη, με εξαίρεση τη μελέτη REWIND (ντουλαγλουτιδία έναντι του εικονικού φαρμάκου) που πραγματοποιήθηκε σε μικτό πληθυσμό πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης.⁸⁰ Ομαδοποιημένη μεταγενέστερη ανάλυση των SUSTAIN 6 και PIONEER 6 (προσθήκη σεμαγλουτιδής από στόματος έναντι του εικονικού φαρμάκου στη συνήθη θεραπεία με ινσουλίνη με ή χωρίς μετφορμίνη) και άλλων μελετών με GLP-1 αγωνιστές παρείχε ενδείξεις ότι η καρδιαγγειακή προστασία τους πιθανώς αφορά σε όλο το εύρος του καρδιαγγειακού κινδύνου (χαμηλό, μέτριο, υψηλό) με το ενδεχόμενο να επεκτείνεται τόσο στην πρωτογενή, εκτός από τη δευτερογενή, πρόληψη του καρδιαγγειακού κινδύνου των ασθενών με ΣΔ2.^{70,71,80,81}

ΝΕΦΡΟΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ

Οι GLP-1 αγωνιστές έχουν επιβεβαιωμένη νεφροπροστατευτική δράση και ευνοϊκή επίδραση σε νεφρικές εκδηλώσεις στους ασθενείς με ΣΔ2.^{18,48,82-85} Στη SUSTAIN 6 η αγωγή με σεμαγλουτιδία επέφερε μείωση κατά 36% στη συχνότητα της εμφάνισης και εξέλιξης της πρωτεϊνουρίας, του διπλασιασμού της κρεατινίνης, του χρόνου μέχρι την εμφάνιση τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας και του θανάτου από νεφρικά αίτια.^{18,83} Επίσης, στη SUSTAIN 6 η επίπτωση νέας ή επιδεινού-

μενης νεφροπάθειας ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη στους ασθενείς που λάμβαναν σεμαγλουτιδία συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (3,8% έναντι 6,1%,) κυρίως λόγω της μείωσης των νέων περιστατικών μακρολευκωματινουρίας στην ομάδα της σεμαγλουτιδής (2,5% έναντι 4,9% με το εικονικό φάρμακο). Οι μελέτες SUSTAIN 1-6 κατέδειξαν επίσης μία μεγαλύτερη μείωση του λόγου αλβουμίνης/κρεατινίνης ούρων με τη σεμαγλουτιδία (0,5 ή 1 mg) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο σε ασθενείς με προϋπάρχουσα μικρολευκωματινουρία ή μακρολευκωματινουρία, χωρίς όμως ο λόγος να μεταβάλλεται σε ασθενείς με νορμολευκωματινουρία.^{12-14,18,20,22,44,86} Η επίπτωση των νεφρικών ανεπιθύμητων ενεργειών με τη σεμαγλουτιδία ήταν συγκρίσιμη με τα λοιπά θεραπευτικά σχήματα, συμπεριλαμβανομένης της εικονικής θεραπείας. Συνολικά στις μελέτες SUSTAIN 1-5/7, παρατηρήθηκε μόνο μικρή ελάττωση του eGFR από την έναρξη έως την 30ή εβδομάδα.^{12-14,19,20,22,44,86} Η μείωση αυτή του eGFR ήταν 2,5 ml/min/1,73 m² με σεμαγλουτιδία 0,5 mg, 2,9 ml/min/1,73 m² με σεμαγλουτιδία 1 mg, 1,9 έως 2,5 ml/min/1,73 m² με τις άλλες συγκριτικές θεραπείες, και 0,9 ml/min/1,73 m² με εικονικό φάρμακο. Στις μελέτες SUSTAIN 1-7, η αρχική μείωση του eGFR παρατηρήθηκε σε ασθενείς με κανονική νεφρική λειτουργία, ενώ, επι-προσθέτως στη SUSTAIN 6 παρατηρήθηκε και σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία.^{12-14,18-20,22,44,86}

Οι βραχυπρόθεσμες μεταβολές των επιπέδων eGFR ενδεχομένως αποδίδονται στην επίδραση των GLP-1 αγωνιστών στη νεφρική αιμοδυναμική και δεν αντιπροσωπεύουν επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας.^{84,87}

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες υποδεικνύουν την αναγκαιότητα της πολυπαραγοντικής θεραπευτικής αντιμετώπισης του ΣΔ2, στοχεύοντας στην επίτευξη και διατήρηση του γλυκαιμικού ελέγχου (HbA_{1c} <7%), και στον έλεγχο λοιπών παραγόντων κινδύνου για τη μείωση των μακροχρόνιων επιπλοκών της νόσου.³³ Επιπλέον, αναδεικνύουν την ασθενοκεντρική προσέγγιση στην αντιμετώπιση του ΣΔ2, με την εμπλοκή των ασθενών για την από κοινού με τον ιατρό λήψη αποφάσεων για τη θερα-

πρωτογενή αγωγή προσβλέποντας και σε υψηλή συμμόρφωση στη θεραπεία.⁸⁸ Η υποδόρια σεμαγλουτίδη, ως μονοθεραπεία ή προσθήκη στη συνήθη θεραπεία των ασθενών με ΣΔ2, έχει επιβεβαιωμένη αποτελεσματικότητα στον γλυκαιμικό έλεγχο, μείωση του σωματικού βάρους, καρδιαγγειακό όφελος, και ασφάλεια. Μελέτες παρατήρησης υπό πραγματικές συνθήκες είχαν αναφέρει ότι η αγωγή με GLP-1 αγωνιστές συνιστάται σε ασθενείς με παχυσαρκία βαριάς μορφής και μακροχρόνιο και πτωχά ελεγχόμενο ΣΔ2.⁸⁹ Εντούτοις, η κλινική εμπειρία αναδεικνύει ότι η σεμαγλουτίδη μπορεί να αποτελέσει μια θεραπευτική επιλογή σε ένα μεγάλο εύρος ασθενών με ΣΔ2, ανεξαρτήτως της διάρκειας νόσου, της ηλικίας και του ΔΜΣ, χρησιμοποιούμενη ομοίως σε εκείνους με εγκατεστημένο και μη καρδιαγγειακό κίνδυνο, με το ενδεχόμενο περαιτέρω αύξησης του κλινικού οφέλους με την έγκαιρη έναρξη ή προσθήκη της σε προϋπάρχουσα αντιδιαβητική αγωγή να χρήζει περαιτέρω διερεύνησης. Συνδυαστικά με τα παραπάνω, η αναφερόμενη ικανοποίηση των ασθενών στην αγωγή με τη σεμαγλουτίδη μπορεί να μεγιστοποιήσει το όφελος της θεραπείας και να συμβάλει στην αποτελεσματική και μακροπρόθεσμη αντιμετώπιση του ΣΔ2 και λοιπών νοσημάτων στα οποία ο ΣΔ2 δρα ως παράγοντας κινδύνου, με ευνοϊκές προεκτάσεις για την ποιότητα ζωής των ασθενών και το σύστημα υγείας.

Σύγκρουση συμφερόντων: *K. Κώτσα: αμοιβή για ομιλίες, προεδρεία και συμβουλευτικές υπηρεσίες από τις εταιρείες Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Pharmaserve Lilly, Sanofi-Aventis, Vianex, MSD, Winmedica, Servier, Abbot, and Novo Nordisk*

B. Τσιμιχόδημος: *αμοιβή για ομιλίες, προεδρεία και συμβουλευτικές υπηρεσίες από τις εταιρείες Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Pharmaserve Lilly, Sanofi-Aventis, Vianex, MSD, Winmedica, Servier, Abbot, and Novo Nordisk.*

Χρηματοδότηση: *Η επιμέλεια του άρθρου έγινε από την Excelya Greece με την οικονομική υποστήριξη της Novo Nordisk Hellas. Οι συγγραφείς δεν έλαβαν αμοιβή για τη συγγραφή του παρόντος άρθρου.*

Ευχαριστίες: *Οι συγγραφείς ευχαριστούν τους κ. Αναστασία Σιδέρη και κ. Νικήτα Νανίδη της Excelya Greece για την ουσιαστική συμβολή τους στη συγγραφή του άρθρου.*

Abstract

K. Kotsa, V. Tsimihodimos. Review of the clinical experience from the use of subcutaneous semaglutide for type 2 diabetes mellitus. Hellenic Diabetol Chron 2020; 3: 186-199

The incidence of type 2 diabetes mellitus (DM2) is increasing worldwide and despite the availability of various treatments, the morbidity and mortality of DM2 are high, mainly due to its complications. GLP-1 receptor agonists have multiple beneficial effects in DM2 and can be administered as monotherapy, when metformin is considered inappropriate due to intolerance or contraindications, or in combination with other medicinal products. Semaglutide is a synthetic long-acting GLP-1 analogue that has been used effectively and safely for DM2 in a broad range of patients with various clinical characteristics. The current review presents the results from the clinical use of once-weekly subcutaneously-administered semaglutide in attaining and maintaining glycemic control and weight decrease in DM2 patients regardless of age, disease duration and BMI. The safety profile of semaglutide is beneficial and complies with that of GLP-1 receptor agonists. The most frequently reported adverse events are mainly mild to moderate severity gastrointestinal adverse events. Furthermore, semaglutide has cardioprotective and renoprotective effects. Cardiovascular safety studies in patients with established cardiovascular disease or many cardiovascular risk factors have demonstrated that semaglutide is statistically significantly non-inferior in cardiovascular risk reduction compared to placebo. The available clinical data suggest that subcutaneously administered semaglutide as monotherapy or add-on to antidiabetic treatment is effective for the treatment of DM2 and the reduction of its complications.

Βιβλιογραφία

1. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018; 41: 2669.
2. O'Connell JM, Manson SM. Understanding the Economic Costs of Diabetes and Prediabetes and What We May Learn About Reducing the Health and Economic Burden of These Conditions. *Diabetes Care* 2019; 42: 1609.
3. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature reviews Endocrinology* 2018; 14: 88-98.
4. ADA. Standards of Medical Care in Diabetes – 2020. Di-

- abetes Care 2020; 43 Suppl. 1: S1.
5. *Drucker DJ*. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. *Cell metabolism* 2018; 27: 740-56.
 6. *Müller TD, Finan B, Bloom SR, et al*. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol Metab* 2019; 30: 72-130.
 7. *Papazafiropoulou A, Pappas S, Papanas N*. Extrapancratic effects of glucagon-like peptide-1. *Archives of Hellenic Medicine* 2014; 31: 686-92.
 8. *Seino Y, Yabe D*. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1: Incretin actions beyond the pancreas. *Journal of Diabetes Investigation* 2013; 4: 108-30.
 9. *Lau J, Bloch P, Schäffer L, et al*. Discovery of the Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Analogue Semaglutide. *Journal of medicinal chemistry* 2015; 58: 7370-80.
 10. *Karagiannis T, Liakos A, Bekiari E, et al*. Efficacy and safety of once-weekly glucagon-like peptide 1 receptor agonists for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes, obesity & metabolism* 2015; 17: 1065-74.
 11. *Polonsky WH, Fisher L, Hessler D, et al*. Patient perspectives on once-weekly medications for diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism* 2011; 13: 144-9.
 12. *Ahmann AJ, Capehorn M, Charpentier G, et al*. Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide Versus Exenatide ER in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN 3): A 56-Week, Open-Label, Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care* 2018; 41: 258.
 13. *Ahrén B, Masmiquel L, Kumar H, et al*. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 341-54.
 14. *Aroda VR, Bain SC, Cariou B, et al*. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 355-66.
 15. *Capehorn MS, Catarig AM, Furberg JK, et al*. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0mg vs once-daily liraglutide 1.2mg as add-on to 1-3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10). *Diabetes & metabolism* 2020; 46: 100-9.
 16. *Kaku K, Yamada Y, Watada H, et al*. Safety and efficacy of once-weekly semaglutide vs additional oral antidiabetic drugs in Japanese people with inadequately controlled type 2 diabetes: A randomized trial. *Diabetes, obesity & metabolism* 2018; 20: 1202-12.
 17. *Lingvay I, Catarig AM, Frias JP, et al*. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus daily canagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 8): a double-blind, phase 3b, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 834-44.
 18. *Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al*. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine* 2016; 375: 1834-44.
 19. *Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, et al*. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 275-86.
 20. *Rodbard HW, Lingvay I, Reed J, et al*. Semaglutide Added to Basal Insulin in Type 2 Diabetes (SUSTAIN 5): A Randomized, Controlled Trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2018; 103: 2291-301.
 21. *Seino Y, Terauchi Y, Osonoi T, et al*. Safety and efficacy of semaglutide once weekly vs sitagliptin once daily, both as monotherapy in Japanese people with type 2 diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism* 2018; 20: 378-88.
 22. *Sorli C, Harashima SI, Tsoukas GM, et al*. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 251-60.
 23. *Zinman B, Bhosekar V, Busch R, et al*. Semaglutide once weekly as add-on to SGLT-2 inhibitor therapy in type 2 diabetes (SUSTAIN 9): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 356-67.
 24. *Aroda VR, Ahmann A, Cariou B, et al*. Comparative efficacy, safety, and cardiovascular outcomes with once-weekly subcutaneous semaglutide in the treatment of type 2 diabetes: Insights from the SUSTAIN 1-7 trials. *Diabetes & metabolism* 2019; 45: 409-18.
 25. *Aroda VR, Capehorn MS, Chaykin L, et al*. Impact of baseline characteristics and beta-cell function on the efficacy and safety of subcutaneous once-weekly semaglutide: A patient-level, pooled analysis of the SUSTAIN 1-5 trials. *Diabetes, obesity & metabolism* 2020; 22: 303-14.
 26. *Aroda VR, Frenkel O, Frias JP, et al*. 933-P: Greater Reductions in HbA1c and Body Weight with Once-Weekly Semaglutide vs. Comparators across Baseline BMI Subgroups: A Post Hoc Analysis of SUSTAIN 1-5 and 7-10. *Diabetes* 2020; 69; (Suppl. 1): 933-P.
 27. *Goldenberg RM, Steen O*. Semaglutide: Review and Place in Therapy for Adults With Type 2 Diabetes. *Canadian Journal of Diabetes* 2019; 43: 136-45.
 28. *Leiter LA, Bain SC, Hramiak I, et al*. Cardiovascular risk reduction with once-weekly semaglutide in subjects with type 2 diabetes: a post hoc analysis of gender, age, and baseline CV risk profile in the SUSTAIN 6 trial. *Cardiovasc Diabetol* 2019; 18: 73.
 29. The efficacy of once-weekly subcutaneous semaglutide is comparable in subjects with type 2 diabetes aged <65 years and ≥65 years: a post hoc analysis of SUSTAIN 1-5 and 7-10. *EMBRAACE*; 2020 6-10 May: AACE.
 30. *Pratley RE, Aroda VR, Catarig AM, et al*. Impact of patient characteristics on efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus dulaglutide: SUSTAIN 7 post hoc analyses. *BMJ open* 2020; 10:e037883.
 31. *Rosenstock J, Chaykin LB, Luedemann J, et al*. Consistent HbA1c and Body Weight Reduction with Semaglutide Independent of Diabetes Duration—SUSTAIN 1-5 and 7 Patient-Level Meta-analysis. *Diabetes* 2018; 67; (Suppl. 1): 1081-P.

32. Shi F-H, Li H, Cui M, et al. Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide for the Treatment of Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Pharmacol* 2018; 9: 576.
33. Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm – 2020 Executive Summary. *Endocrine Practice*. 2020; 26: 107-39.
34. DeVries JH, Desouza C, Bellary S, et al. Achieving glycaemic control without weight gain, hypoglycaemia, or gastrointestinal adverse events in type 2 diabetes in the SUSTAIN clinical trial programme. *Diabetes, obesity & metabolism* 2018; 20: 2426-34.
35. Witkowski M, Wilkinson L, Webb N, et al. A Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis Comparing Once-Weekly Semaglutide with Other GLP-1 Receptor Agonists in Patients with Type 2 Diabetes Previously Receiving 1-2 Oral Anti-Diabetic Drugs. *Diabetes Ther* 2018; 9: 1149-67.
36. Witkowski M, Wilkinson L, Webb N, et al. A Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis Comparing Once-Weekly Semaglutide with Other GLP-1 Receptor Agonists in Patients with Type 2 Diabetes Previously Receiving Basal Insulin. *Diabetes Ther* 2018; 9: 1233-51.
37. Morieri ML, Avogaro A, Fadini GP. Long-Acting Injectable GLP-1 Receptor Agonists for the Treatment of Adults with Type 2 Diabetes: Perspectives from Clinical Practice. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2020; 13: 4221-34.
38. Brown RE, Bech PG, Aronson R. Semaglutide once weekly in people with type 2 diabetes: Real-world analysis of the Canadian LMC diabetes registry (SPARE study). *Diabetes, obesity & metabolism* 2020; 22: 2013-20.
39. Lingvay I, Kirk AR, Lophaven S, et al. 954-P: GLP-1-Experienced Patients Switching to Once-Weekly Semaglutide in a Real-World Setting (EXPERT Study). *Diabetes* 2020; 69; (Suppl. 1): 954-P.
40. Visaria JAY, Uzoigwe C, Swift C, et al. 953-P: Real-World Effectiveness of Once-Weekly Semaglutide (Sema OW) from a U.S. Commercially Insured and Medicare Advantage Population. *Diabetes* 2020; 69; (Suppl. 1): 953-P.
41. Wang T, Lu W, Tang H, et al. Assessing the Association Between GLP-1 Receptor Agonist Use and Diabetic Retinopathy Through the FDA Adverse Event Reporting System. *Diabetes Care* 2019; 42: e21.
42. Nauck MA, Meier JJ, Schmidt WE. Incretin-based glucose-lowering medications and the risk of acute pancreatitis and/or pancreatic cancer: Reassuring data from cardiovascular outcome trials. *Diabetes, obesity & metabolism* 2017; 19: 1327-8.
43. Sun F, Sun F, Chai S, et al. Gastrointestinal adverse events of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Technol Ther* 2015; 17: 35-42.
44. Vilsb Il T, Harring S, Holst I, et al. 2187-PUB: Identifying Risk Predictors for Gastrointestinal Adverse Events with Once-Weekly Semaglutide. *Diabetes* 2020; 69; (Suppl. 1): 2187.
45. Garber AJ. Long-acting glucagon-like peptide 1 receptor agonists: a review of their efficacy and tolerability. *Diabetes Care* 2011; 34; (Suppl. 2): S279-84.
46. Liu FP, Dong JJ, Yang Q, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor agonist therapy is more efficacious than insulin glargine for poorly controlled type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Journal of diabetes* 2015; 7: 322-8.
47. Andreadis P, Karagiannis T, Malandris K, et al. Semaglutide for type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes, obesity & metabolism* 2018; 20: 2255-63.
48. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine* 2016; 375: 311-22.
49. Forsmark CE. Incretins, Diabetes, Pancreatitis and Pancreatic Cancer: What the GI specialist needs to know. *Pancreatology* 2016; 16: 10-3.
50. Steinberg WM, Buse JB, Ghorbani MLM, et al. Amylase, Lipase, and Acute Pancreatitis in People With Type 2 Diabetes Treated With Liraglutide: Results From the LEADER Randomized Trial. *Diabetes Care* 2017; 40: 966-72.
51. Steinberg WM, Rosenstock J, Wadden TA, et al. Impact of Liraglutide on Amylase, Lipase, and Acute Pancreatitis in Participants With Overweight/Obesity and Normoglycemia, Prediabetes, or Type 2 Diabetes: Secondary Analyses of Pooled Data From the SCALE Clinical Development Program. *Diabetes Care* 2017; 40: 839.
52. Pyke C, Heller RS, Kirk RK, et al. GLP-1 receptor localization in monkey and human tissue: novel distribution revealed with extensively validated monoclonal antibody. *Endocrinology* 2014; 155: 1280-90.
53. Saisho Y. Incretin-based therapy and pancreatitis: accumulating evidence and unresolved questions. *Ann Transl Med* 2018; 6: 131.
54. Secher A, Jelsing J, Baquero AF, et al. The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss. *The Journal of clinical investigation* 2014; 124: 4473-88.
55. Steinberg WM, Rosenstock J, Wadden TA, et al. Erratum. Impact of Liraglutide on Amylase, Lipase, and Acute Pancreatitis in Participants With Overweight/Obesity and Normoglycemia, Prediabetes, or Type 2 Diabetes: Secondary Analyses of Pooled Data From the SCALE Clinical Development Program. *Diabetes Care* 2017; 40: 839-48.
56. Vilsb Il T, Christensen M, Junker AE, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2012; 344: d7771.
57. Korsatko S, Jensen L, Brunner M, et al. Effect of once-weekly semaglutide on the counterregulatory response to hypoglycaemia in people with type 2 diabetes: A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover trial. *Diabetes, obesity & metabolism* 2018; 20: 2565-73.
58. Pfeiffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *New England Journal of Medicine* 2015; 373: 2247-57.
59. Hebsgaard JB, Pyke C, Yildirim E, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor expression in the human eye. *Diabetes,*

- obesity & metabolism 2018; 20: 2304-8.
60. *VilSB II T, Bain SC, Leiter LA, et al.* Semaglutide, reduction in glycosylated haemoglobin and the risk of diabetic retinopathy. *Diabetes, obesity & metabolism* 2018; 20: 889-97.
 61. *Bethel A, Diaz R, Castellana N, et al.* 944-P: HbA1c Change Is Associated with Retinopathy Outcomes during GLP-1RA CVOT Follow-Up. *Diabetes* 2020; 69: 944.
 62. *Douros A, Filion KB, Yin H, et al.* Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists and the Risk of Incident Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care* 2018; 41: 2330-8.
 63. *Fadini GP, Sarangdhar M, Avogaro A.* Glucagon-like peptide-1 receptor agonists are not associated with retinal adverse events in the FDA Adverse Event Reporting System. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2018; 6: e000475.
 64. *Liu Y, Zhang X, Chai S, et al.* Risk of Malignant Neoplasia with Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist Treatment in Patients with Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis. *J Diabetes Res* 2019; 2019: 1534365.
 65. *Kannel WB, McGee DL.* Diabetes and Cardiovascular Disease: The Framingham Study. *JAMA* 1979; 241: 2035-8.
 66. *Kannel WB, McGee DL.* Update on some epidemiologic features of intermittent claudication: the Framingham Study. *Journal of the American Geriatrics Society* 1985; 33: 13-8.
 67. *Kenny HC, Abel ED.* Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation Research* 2019; 124: 121-41.
 68. *Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al.* Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet (London, England)* 2010; 375: 2215-22.
 69. *Bethel MA, Patel RA, Merrill P, et al.* Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 105-13.
 70. *Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al.* Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394: 121-30.
 71. *Husain M, Bain SC, Holst AG, et al.* Effects of semaglutide on risk of cardiovascular events across a continuum of cardiovascular risk: combined post hoc analysis of the SUSTAIN and PIONEER trials. *Cardiovasc Diabetol* 2020; 19: 156.
 72. *Khat DZ, Husain M.* Molecular Mechanisms Underlying the Cardiovascular Benefits of SGLT2i and GLP-1RA. *Current diabetes reports.* 2018; 18: 45.
 73. *Del Olmo-Garcia MI, Merino-Torres JF.* GLP-1 Receptor Agonists and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res* 2018; 2018: 4020492.
 74. *Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.* Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* 2016; 375: 311-22.
 75. *Westerink J, Matthiessen K, Nuhoho S, et al.* Estimating CVD -free life-years with the addition of semaglutide in people with type 2 diabetes using pooled data from SUSTAIN 6 and PIONEER 6. *Proceedings the 56th Annual Meeting of EASD Virtual Meeting.* Austria, 2020.
 76. *Davies MJ, Kloecker DE, Webb DR, et al.* Number needed to treat in cardiovascular outcome trials of glucagon-like peptide-1 receptor agonists: A systematic review with temporal analysis. *Diabetes, obesity & metabolism* 2020; 22: 1670-7.
 77. *Ludwig L, Darmon P, Guerci B.* Computing and interpreting the Number Needed to Treat for Cardiovascular Outcomes Trials. *Cardiovasc Diabetol* 2020; 19: 65.
 78. *Berkelmans GFN, Gudbjörnsdóttir S, Visseren FLJ, et al.* Prediction of individual life-years gained without cardiovascular events from lipid, blood pressure, glucose, and aspirin treatment based on data of more than 500 000 patients with Type 2 diabetes mellitus. *European heart journal* 2019; 40: 2899-906.
 79. *Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al.* Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* 2019; 381: 841-51.
 80. Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία. Κατευθυντήριες Οδηγίες 2020.
 81. *Lim GB.* GLP1R agonists: primary cardiovascular prevention and oral administration. *Nature reviews Cardiology* 2019; 16: 453.
 82. *Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al.* Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394: 131-8.
 83. *Silver R.J, Gumprecht T, VilSBøll T, et al.* Semaglutide treatment and renal function in the SUSTAIN 6 trial. *Proceedings of EASD Virtual Meeting.* Berlin, 2018.
 84. *Yin WL, Bain SC, Min T.* The Effect of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists on Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *Diabetes Therapy* 2020; 11: 835-44.
 85. *Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, et al.* Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* 2017; 377: 839-48.
 86. *Mann JFE, Hansen T, Idorn T, et al.* Effects of once-weekly subcutaneous semaglutide on kidney function and safety in patients with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the SUSTAIN 1-7 randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8: 880-93.
 87. *Zhou X, Huang C-h, Lao J, et al.* Acute hemodynamic and renal effects of glucagon-like peptide 1 analog and dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in rats. *Cardiovasc Diabetol* 2015; 14: 29.
 88. *Karagiannis T, Liakos A, Branda ME, et al.* Use of the Diabetes Medication Choice Decision Aid in patients with type 2 diabetes in Greece: a cluster randomised trial. *BMJ open* 2016; 6: e012185.
 89. *Tofé S, Argüelles I, Mena E, et al.* Real-world GLP-1 RA therapy in type 2 diabetes: A long-term effectiveness observational study. *Endocrinol Diabetes Metab* 2018; 2: e00051-e.

Λέξεις-κλειδιά:

GLP-1 αγωνιστές

Σεμαγλουτίδη

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

Key words:

GLP-1 receptor agonists

Semaglutide

Type 2 diabetes mellitus

Προβληματισμοί στη θεραπευτική αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

Ε.Γ. Βουρλιωτάκη¹
Ν.Κ. Κεφαλογιάννης²

Περίληψη

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ2) αποτελεί μια σύγχρονη πανδημία που λαμβάνει ολοένα και μεγαλύτερες διαστάσεις. Ωστόσο, παρά τις νέες κατηγορίες αντιδιαβητικών φαρμάκων που έχουν αναπτυχθεί τα τελευταία χρόνια, τα ποσοστά των διαβητικών ασθενών που επιτυγχάνουν στον θεραπευτικό στόχο δεν φαίνεται να αυξάνονται, όπως προκύπτει από τη διεθνή βιβλιογραφία.

Σκοπός αυτής της ανασκόπησης ήταν η διερεύνηση των αιτιών αυτού του φαινομένου. Τα αίτια αυτά μπορεί να αφορούν στον θεράποντα ιατρό, τον ασθενή ή και τους δύο. Η ανεπάρκεια πρώιμης διάγνωσης και ορθής αιτιολογικής ταξινόμησης του ΣΔ2, η κλινική αδράνεια, η μη συμμόρφωση στην αγωγή, η πολυφαρμακία, η κατάθλιψη, ο φόβος της υπογλυκαιμίας, η αύξηση του σωματικού βάρους, το οικονομικό κόστος και η έλλειψη πολυπαραγοντικής-ολιστικής αντιμετώπισης του διαβητικού ασθενούς είναι μερικοί από τους παράγοντες που δυσχεραίνουν την επίτευξη των θεραπευτικών στόχων στον ΣΔ. Οι παράγοντες αυτοί αναλύονται με αναφορές στη διεθνή και εγχώρια βιβλιογραφία. Ταυτόχρονα, προτείνονται τρόποι αντιμετώπισης, ώστε να βελτιωθεί η αντιμετώπιση του διαβητικού συνδρόμου, με σκοπό τη μείωση της νοσηρότητας και θνητότητας των διαβητικών ασθενών.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ2) αποτελεί μια σύγχρονη πανδημία που λαμβάνει ολοένα και μεγαλύτερες διαστάσεις. Αυτό αποδίδεται στον σύγχρονο τρόπο ζωής (μη υγιεινή διατροφή, έλλειψη άσκησης) αλλά και στη γήρανση του πληθυσμού, ιδιαίτερα στις ανεπτυγμένες χώρες. Τα τελευταία χρόνια η φαρμακευτική έρευνα έχει «εξοπλίσει» τη θεραπευτική φαρέτρα του κλινικού ιατρού με αρκετές καινούριες κατηγορίες αντιδιαβητικών φαρμάκων. Είναι χαρακτηριστικό ότι από το 2005 ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) έχει εγκρίνει 40 θεραπευτικές επιλογές και νέα σκευάσματα για τον ΣΔ2. Ίσως για καμία άλλη χρόνια νόσο δεν έχει αναπτυχθεί τόσο η φαρμακευτική έρευνα. Όμως, παρά την πληθώρα των θεραπευτικών επιλογών, τα ποσο-

¹ Ενδοκρινολογικό Τμήμα
Βενιζελείου Γενικού
Νοσοκομείου Ηρακλείου

² Διαβητολογικό Ιατρείο,
«Ασκληπιός Διάγνωσης»

στά των ασθενών που επιτυγχάνουν τον επιθυμητό θεραπευτικό στόχο δεν φαίνεται να αυξάνονται με την πάροδο του χρόνου, αντιθέτως έχουν υπάρξει χρονικές περιόδους που αυτά σημείωσαν μικρή μείωση. Σύμφωνα με την έρευνα National Health and Nutrition Examination Survey στις ΗΠΑ, μόνο οι μισοί περίπου ασθενείς πέτυχαν γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη <7%, ενώ μάλιστα υπήρξαν και διαστήματα μικρότερης ανταπόκρισης.¹ Στις ΗΠΑ και στην Ευρώπη, υπολογίζεται ότι το 64%-69% των ασθενών με ΣΔ2 δεν επιτυγχάνει γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη κάτω από 7%.² Παρόμοια εικόνα επικρατεί και στη χώρα μας, όπου το ποσοστό των αρρυθμιστών διαβητικών ασθενών ανέρχεται στο 50%-54%.³ Επιπλέον, σε μια μελέτη του 2014 από τους Liatis et al. φαίνεται ότι το ποσοστό των διαβητικών ασθενών με γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη < 7% παρέμεινε περίπου το ίδιο, 50%, στο χρονικό διάστημα 2006-2012, παρά την αύξηση της φαρμακευτικής δαπάνης για τον ΣΔ 56,7% την ίδια περίοδο.⁴ Εάν συνυπολογίσουμε τα ποσοστά ρύθμισης σακχάρου αίματος, αρτηριακής πίεσης και λιπιδίων του ορού, δηλαδή πολυπαραγοντικής αντιμετώπισης, τότε τα ποσοστά καλής ρύθμισης συνολικά ανέρχονται στο 13% και για τις τρεις παραμέτρους.⁵

Παρά την πρόοδο στην ανακάλυψη νέων κατηγοριών αντιδιαβητικών φαρμάκων από το στόμα και παρεντερικά χορηγούμενων, την κυκλοφορία νέων ινσουλινών με λιγότερα υπογλυκαιμικά επεισόδια (ανάλογα ινσουλίνης ταχείας και υπεργαχείας δράσης) και μεγαλύτερη διάρκεια δράσης (παρατεταμένης δράσης), την ανάπτυξη νέων εξειδικευμένων μονάδων (διαβητολογικών εξωτερικών ιατρείων, διαβητολογικών κέντρων) και την ύπαρξη περισσότερων από 40 θεραπευτικών συνδυασμών στη θεραπευτική φαρμάκων των ασχολούμενων με τη θεραπεία του ΣΔ2, εντούτοις τα αποτελέσματα της καλής ρύθμισης μόνο ενθαρρυντικά δεν είναι.⁶ Επομένως, εύλογα τίθεται το ερώτημα γιατί δεν επιτυγχάνονται οι θεραπευτικοί στόχοι στον ΣΔ2. Θα αναλύσουμε τα αίτια αυτού του φαινομένου και θα προτείνουμε τρόπους αντιμετώπισης.

1. Ανεπάρκεια πρώιμης διάγνωσης, σωστής αιτιολογικής ταξινόμησης και επιλογής θεραπευτικής αγωγής σύμφωνα με την παθοφυσιολογία του σακχαρώδη διαβήτη

Παρ' όλο που ο σακχαρώδης διαβήτης αποτε-

λεί, σύγχρονη πανδημία, αρκετά συχνά δεν γίνεται έγκαιρα η διάγνωσή του. Φαίνεται, ότι για κάθε δυο διαβητικούς ασθενείς που διαγιγνώσκονται, υπάρχει άλλος ένας που δεν έχει διαγνωστεί ακόμη και δεν το ξέρει, ενώ ήδη πάσχει ή βρίσκεται σε «προδιαβητική κατάσταση». Γι' αυτό, ο αριθμός των ασθενών με ΣΔ2 αναμένεται να αυξηθεί με ραγδαίους ρυθμούς τα επόμενα χρόνια.

Σύμφωνα με τη Διεθνή Ομοσπονδία για τον ΣΔ (International Diabetes Federation, IDF) το 2019, οι διαβητικοί ασθενείς παγκοσμίως υπολογίζονται 463 εκατομμύρια και το 2040 αναμένεται να αυξηθούν στα 642 εκατομμύρια.⁷ Στην Ελλάδα σύμφωνα με τα δεδομένα ηλεκτρονικής συνταγογράφησης ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη το ποσοστό των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη είναι περίπου στο 11% του γενικού πληθυσμού δηλαδή, 1.100.000. Όμως, κάθε καθυστέρηση στη διάγνωση του ΣΔ2 οδηγεί σε πιο «προχωρημένη» νόσο κατά τη στιγμή της διάγνωσης, με καταστροφή μεγαλύτερου μέρους των β-κυττάρων του παγκρέατος, άρα εκ των πραγμάτων σε περιορισμό των θεραπευτικών επιλογών που θα ήταν ωφέλιμες για τον άρρωστο εάν η διάγνωση ετίθετο νωρίτερα. Ακόμη όμως και όταν η διάγνωση του ΣΔ2 γίνεται πρώιμα, δεν γίνεται πάντα ορθά και η αιτιολογική ταξινόμηση με βάση την παθοφυσιολογία της νόσου, οπότε και δεν προσφέρεται εξασφαλίζοντας η καταλληλότερη θεραπευτική αγωγή. Η «κλασική» ταξινόμηση του διαβητικού συνδρόμου (ΣΔ1, ΣΔ2, άλλοι ειδικοί τύποι ΣΔ, ΣΔ κύησης)⁸ δεν αντικατοπτρίζει το παθοφυσιολογικό υπόστρωμα της νόσου. Λόγω των παραπάνω, σε αρκετές περιπτώσεις, ο τύπος της νόσου μπορεί να καταστεί σαφής μετά την πάροδο ικανού χρονικού διαστήματος, στερώντας έτσι τον ασθενή από τη χορήγηση της καταλληλότερης φαρμακευτικής αγωγής κατά την έναρξη της νόσου, συχνά με δυσμενείς επιπτώσεις στη μελλοντική γλυκαιμική ρύθμιση.

Μία νέα ταξινόμηση του σακχαρώδη διαβήτη θα διευκολύνει την καλύτερη παθοφυσιολογική προσέγγιση και την ανάλογη θεραπευτική αντιμετώπιση.⁹ Έχουν γίνει προσπάθειες δημιουργίας αλγορίθμων, που θα κατατάσσουν τους ασθενείς με κριτήρια «αιτιοπαθογενετικά» με βάση τα οποία θα καταρτιστεί το πλάνο της θεραπείας. Μεταξύ αυτών ξεχωρίζει μια πρόσφατη (2018) σουηδική μελέτη,¹⁰ η οποία λαμβάνει υπόψη κάποια ιδιαίτερα χαρακτηριστικά των ασθενών (ηλικία κατά τη διά-

Πίνακας 1. Ομάδες ασθενών, σουηδική μελέτη, 2018.

	Ομάδα 1	Ομάδα 2	Ομάδα 3	Ομάδα 4	Ομάδα 5
Ηλικία έναρξης ΣΔ Δείκτης Μάζας Σώματος Μεταβολική ρύθμιση Ινσουλίνη Αντισώμ. GADA Χαρακτηρισμός	Νεαρή Σχετικά χαμηλός Πτωχή Ανεπάρκεια Θετικά Σοβαρός αυτο- άνοσος ΣΔ (SAID)	Νεαρή Σχετικά χαμηλός Πτωχή Ανεπάρκεια Αρνητικά Σοβαρός ΣΔ με ανεπάρκεια ινσουλίνης (SIDD)	- Υψηλός Πτωχή Μεγάλη αντίσταση Αρνητικά Σοβαρός ΣΔ με αντίσταση στην ινσουλίνη (SIRD)	- Υψηλός Σχετικά καλή Όχι αντίσταση Αρνητικά Ήπιος ΣΔ σχετιζόμενος με παχυσαρκία (MOD)	Μεγαλύτερη Υψηλός Σχετικά καλή Όχι αντίσταση Αρνητικά Ήπιος ΣΔ σχετιζόμενος με την ηλικία (MARD)

SAID: Severe AutoImmune Diabetes, SIDD: Severe Insulin Defficient Diabetes, SIRD: Severe Insulin Resistant Diabetes, MOD: Mild Obesity-related Diabetes, MARD: Mild Age-Related Diabetes

γνωση, ύπαρξη αυτοαντισωμάτων GADA, δείκτη μάζας σώματος, γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη και ειδικούς δείκτες εκτίμησης της λειτουργίας του παγκρέατος και της αντίστασης στην ινσουλίνη) και τα συσχετίζει με την εμφάνιση επιπλοκών. Έτσι, διακρίνει 5 ομάδες (clusters) ασθενών (Πίνακας 1). Καθεμία από αυτές θα μπορούσε να αντιμετωπιστεί με κατάλληλο θεραπευτικό σχήμα κατά τη διάγνωση, ανάλογα με το παθοφυσιολογικό υπόστρωμα, ώστε να αποφευχθούν οι επιπλοκές. Οι ασθενείς των ομάδων 1 και 2 εμφανίζουν συχνότερα διαβητική κετοξέωση, ενώ στην ομάδα 3 είναι συχνότερη η λιπώδης διήθηση του ήπατος και η νεφρική νόσος. Η κατάταξη αυτή αποτελεί έναν «μούσουλα» στη διαχείριση των διαβητικών ασθενών από την έναρξη της νόσου, π.χ. η μετφορμίνη θα είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στην ομάδα 3, αλλά όχι στην ομάδα 2. Αντίθετα, η ομάδα 2 μπορεί να ωφεληθεί με έναρξη ινσουλίνης εξαρχής, παρά το ότι με την υπάρχουσα κατάταξη θεωρείται ΣΔ τύπου 2. Η κατάταξη της σουηδικής μελέτης δείχνει ότι η εκτίμηση πολλών διαφορετικών παραμέτρων κατά τη διάγνωση της ιδιαίτερα ετερογενούς αυτής νόσου μπορεί να οδηγήσει σε πιο στοχευμένη αγωγή και να ελαττώσει τον κίνδυνο επιπλοκών, αυξάνοντας το προσδόκιμο επιβίωσης.

Αλλά και στον ΣΔ1, τα πράγματα δεν είναι πάντοτε ξεκάθαρα και σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί να γίνει αρχικά εσφαλμένη διάγνωση. Έτσι, είναι δυνατό ο τύπος LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults) να εκληφθεί αρχικά εσφαλμένα ως ΣΔ2, αλλά και ο διαβητής τύπου MODY να θεωρηθεί ΣΔ1. Για παράδειγμα, στον τύπο MODY 3 υπάρχει μειονεκτική έκκριση ινσουλίνης, που σε

συνδυασμό με τη νεαρή ηλικία εμφάνισης μπορεί να οδηγήσει στη διάγνωση ΣΔ1, ενώ η υπεργλυκαιμία μπορεί να διορθωθεί με πολύ μικρή δόση σουλφονουρίας. Ιδιαίτερη αναφορά θα πρέπει να γίνει στον τύπο LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults). Ο τύπος του ΣΔ που χαρακτηρίζεται ως LADA παρουσιάζει χαρακτηριστικά τόσο τύπου 1 όσο και τύπου 2. Αφορά στο 2%-12% των διαβητικών ασθενών και συνήθως εκδηλώνεται στη νεαρή ενήλικη ζωή (άνω των 30 ετών). Συνήθως υπάρχει ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό αυτοανοσίας, ενώ η συχνότητα του μεταβολικού συνδρόμου είναι μικρότερη σε αυτήν την κατηγορία ασθενών. Σε κάθε διαβητικό ασθενή με τα παραπάνω χαρακτηριστικά προτείνεται να γίνεται διερεύνηση για LADA με τη μέτρηση των GADA αυτοαντισωμάτων (τα οποία ανευρίσκονται θετικά στους περισσότερους από αυτούς τους ασθενείς) καθώς και του C-πεπτιδίου. Πρόσφατα ο ΣΔ τύπου LADA ταξινομήθηκε σε υποομάδες, με κριτήριο τη λειτουργικότητα των β-κυττάρων όπως αυτή εκφράζεται από τα επίπεδα του C-πεπτιδίου (Πίνακας 2).¹¹ Η φαρμακευτική αγωγή προσαρμόζεται με βάση τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της κάθε υποομάδας. Στον Πίνακα 2 περιγράφονται οι υποομάδες του LADA καθώς και η προτεινόμενη θεραπευτική αντιμετώπιση. Στους ασθενείς με LADA είναι απαραίτητη η μέτρηση του C-πεπτιδίου, τόσο κατά τη διάγνωση, όσο και σε τακτική βάση στη συνέχεια. Οι ασθενείς με χαμηλά επίπεδα (ομάδα 1) πρέπει να αντιμετωπίζονται ως διαβητικοί τύπου 1 και οι υπόλοιποι ως διαβητικοί τύπου 2. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται στην αγωγή των ασθενών με μέτρια επίπεδα C-πεπτιδίου (ομάδα 2), στους οποίους πρέπει να

αποφεύγονται τα φάρμακα που εξαντλούν το β-κύτταρο, όπως οι σουλφονουλορίες, ενώ παράγοντες όπως τα GLP1-ανάλογα δεν θα έχουν την αναμενόμενη ευεργετική επίδραση.

Πίνακας 2. Υποομάδες LADA και προτεινόμενη θεραπευτική αντιμετώπιση

	C-πεπτιδίο	Θεραπευτική αγωγή
Ομάδα 1	<0,3nmol/l	Ινσουλίνη
Ομάδα 2	≥0,3 και ≤0,7nmol/l	- Όπως του ΣΔ2 - Όχι φάρμακα που εξαντλούν το β-κύτταρο, π.χ. σουλφονουλορίες - Τακτική μέτρηση C-πεπτιδίου
Ομάδα 3	>0,7 nmol/l	Όπως του ΣΔ2

Στα παιδιά απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή καθώς δεν αφορούν όλες οι περιπτώσεις σε ΣΔ1. Με την αυξανόμενη επίπτωση της παιδικής παχυσαρκίας, πλέον εμφανίζεται και σε αυτήν την ηλικία ΣΔ2. Ακόμη, σε όλες τις ηλικίες θα πρέπει να έχουμε υπόψη μας και τα διάφορα σύνδρομα που συνοδεύονται από ΣΔ. Τέλος, η πρωτοδιάγνωση ΣΔ2 σε μεγαλύτερες ηλικίες χωρίς κληρονομικό ιστορικό ή η απορρύθμιση χωρίς εμφανή αιτία θα πρέπει να εγείρει υποψία για ύπαρξη κακοήθειας, κυρίως παγκρέατος.

Η ταξινόμηση του σακχαρώδη διαβήτη περιλαμβάνει έναν μακρύ κατάλογο κοινών, σπάνιων και μη, διαταραχών, με ποικίλου βαθμού υπεργλυκαιμία. Πρόκληση αποτελεί η αναγνώριση των ασθενών που ανήκουν σε αυτές τις ομάδες, διότι η θεραπεία ενδέχεται όχι μόνο να είναι πιο απλή αλλά και πιο αποτελεσματική. Είναι απαραίτητη η έγκαιρη διάγνωση και η αναγνώριση των παθοφυσιολογικών χαρακτηριστικών της νόσου, με σαφή στόχευση της χορηγούμενης θεραπείας.^{12,13}

2. Κλινική αδράνεια

Κλινική αδράνεια ορίζεται ο χρόνος που μεσολαβεί από τη διάγνωση του ΣΔ μέχρι την εντατικοποίηση της θεραπευτικής αγωγής με δισκία, φάρμακα που χορηγούνται παρεντερικά ή/και ινσουλίνη, για την επίτευξη του θεραπευτικού στόχου.^{14,15} Η κλινική αδράνεια δεν αφορά μόνο στη ρύθμιση του σακχάρου αλλά και στην υπέρταση και στην

υπερλιπιδαιμία. Αρκετές μελέτες αναφέρουν πως ο χρόνος που απαιτείται για την εντατικοποίηση της αγωγής των ατόμων που λαμβάνουν έναν από του στόματος υπογλυκαιμικό παράγοντα, μέχρι να προστεθεί δεύτερο χάπι, είναι περίπου 3 χρόνια, παρ' όλο που συνιστάται αξιολόγηση της γλυκαιμικής ρύθμισης ανά 3μηνο και εφόσον δεν επιτυγχάνονται οι θεραπευτικοί στόχοι τροποποίηση της αγωγής. Αναφέρεται κλινική αδράνεια 5 ετών για την έναρξη της ινσουλίνης με HbA1c > 8% και δέκα χρόνια με HbA1c > 7%.¹⁵ Ο μέσος όρος κλινικής αδράνειας για την έναρξη ινσουλίνης σε άτομα που υποβάλλονται σε αγωγή με υπογλυκαιμικά δισκία από το στόμα, είναι 7,5 χρόνια και η HbA1c περίπου 10%.^{16,17} Είναι γενικά αποδεκτό πως η εντατικοποίηση της θεραπείας καθυστερεί σημαντικά και σε πολλούς ασθενείς δεν επιχειρείται καθόλου.¹⁸ Οι παράγοντες που σχετίζονται με την κλινική αδράνεια σχετίζονται με τους γιατρούς (50%), με τους ασθενείς (30%) και με το σύστημα υγείας (20%).^{19,20} Από τα παραπάνω καθίσταται σαφής η ανάγκη για στόχευση της θεραπευτικής αγωγής κατά την διάγνωση του ΣΔ, σαφές χρονοδιάγραμμα εντατικοποίησης της αντιδιαβητικής αγωγής, και έγκαιρη έναρξη ινσουλινοθεραπείας όπου και όταν χρειάζεται.

Μία άλλη θεραπευτική προσέγγιση στον ΣΔ2 αποτελεί η βαριατρική/μεταβολική χειρουργική. Η βαριατρική χειρουργική αφορά στο γαστρεντερικό σύστημα και οδηγεί σε μακροχρόνια καλή γλυκαιμική ρύθμιση. Οι κυριότερες βαριατρικές/μεταβολικές χειρουργικές επεμβάσεις σε παχύσαρκους ασθενείς με ΣΔ2 είναι: 1. Γαστρική παράκαμψη κατά Roux-en-Y (Roux-en-Y Gastric Bypass) 2. Κάθετη γαστρεκτομή τύπου «μανίκι» (Vertical Sleeve Gastrectomy) 3. Λαπαροσκοπική προσαρμοσμένη χαλάρωση (Laparoscopic Adjustable Banting) και 4. Χολοπαγκρεατική εκτροπή (Biliopancreatic Diversion). Οι ασθενείς που θα ωφεληθούν περισσότερο είναι τα άτομα με ΣΔ διάρκειας μικρότερης από 8 χρόνια, νοσογόνο παχυσαρκία (BMI > 40 Kg/m²), υπέρταση, σύνδρομο άπνοιας ύπνου και άλλες συννοσηρότητες.²¹ Οι χειρουργικές επεμβάσεις πρέπει να γίνονται σε εξειδικευμένα και καλά οργανωμένα κέντρα, που να εξασφαλίζουν συνεχή ιατρική παρακολούθηση. Ως επιπλοκές των βαριατρικών επεμβάσεων αναφέρονται αναιμία, οστική

απώλεια/απομετάλλωση, υπολευκωματιναιμία, σιδηροπενία με ή χωρίς κλινική αναιμία και μεταγευματική υπογλυκαιμία.^{22,23} Επίσης, η απότομη βελτίωση μακροχρόνιας υπεργλυκαιμίας μπορεί να επιδεινώσει τις μικροαγγειακές επιπλοκές, κυρίως τη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, οπότε χρειάζεται καλή μετεγχειρητική παρακολούθηση για την εξέλιξή τους. Η θνητότητα κυμαίνεται από 0.1%-0.5%, όμοια με τη λαπαροσκοπική χολοκυστεκτομή.²⁴ Το 2016 εκδόθηκαν κατευθυντήριες οδηγίες για τις βαριατρικές/μεταβολικές επεμβάσεις στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη.²⁵ Η βαριατρική/μεταβολική χειρουργική για τη θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη έχει ενδείξεις και κανόνες που πρέπει να ακολουθούνται.

Τρόπος αντιμετώπισης: έγκαιρη διάγνωση, σαφής στόχευση, γρήγορη τροποποίηση θεραπείας με ελάττωση της κλινικής αδράνειας που παραμένει υψηλή 7,5 χρόνια από την διάγνωση, χρησιμοποίηση όλων των θεραπευτικών μέσων που διατίθενται (και μεταβολική χειρουργική) και σε περιπτώσεις πρωτοδιάγνωσης εντατική ρύθμιση από την αρχή και εάν απαιτείται, χορήγηση ινσουλίνης.

3. Η εξέλιξη του ΣΔ

Ένα άλλο πρόβλημα, το οποίο συχνά παραβλέπεται είναι ότι ο ΣΔ2 είναι μία εξελισσόμενη νόσος, όπως έγινε σαφές από τη μελέτη UKPDS.²⁶ Γνωρίζουμε ότι η έκπτωση της λειτουργίας των β-κυττάρων είναι προοδευτική, με έναρξη πολύ νωρίτερα από τη διάγνωση, κατά τη στιγμή της οποίας έχει ήδη καταστραφεί τουλάχιστον το 50% των β-κυττάρων.²⁷ Η μελέτη UKPDS έδειξε ότι η εντατικοποιημένη, «επιθετική» αγωγή κατά τη διάγνωση της νόσου αυξάνει σημαντικά τη βιωσιμότητα των β-κυττάρων και καθυστερεί την εμφάνιση μακροαγγειακών επιπλοκών.²⁸ Σημαντική θέση κατά την πρωτοδιάγνωση του ΣΔ2 έχουν σκευάσματα που διατηρούν το β-κύτταρο, όπως τα GLP1-ανάλογα,²⁹ οι DPP-4 αναστολείς³⁰ και οι SGLT2 αναστολείς.³¹ Οι γλιταζόνες επίσης συμβάλλουν στη μακροχρόνια ρύθμιση του γλυκαιμικού ελέγχου. Αντίθετα, φάρμακα όπως οι σουλφονυλουρίες «εξαντλούν» το β-κύτταρο και αδυνατούν συνήθως να διατηρήσουν καλή ρύθμιση σε βάθος χρόνου.³² Και βέβαια η ίδια η ινσουλίνη έχει θέση κατά την πρωτοδιάγνωση του ΣΔ2, σε περιπτώσεις σοβαρής υπεργλυκαιμίας,

προκειμένου να μειώσει τη γλυκοτοξικότητα και να «ξεκουράσει» το πάγκρεας.³³ Μάλιστα, η ταχεία και αποτελεσματική ρύθμιση του σακχάρου στα πρώιμα στάδια του σακχαρώδη διαβήτη συμβάλλει στη μετέπειτα ρύθμιση, λόγω θετικής μεταβολικής μνήμης στο μιτοχονδριακό DNA.³⁴ Επίσης, η ανάγνη για συνδυαστικές θεραπείες μπορεί να προκύψει ήδη από τα πρώτα στάδια της νόσου.³⁵

Τρόπος αντιμετώπισης: Έγκαιρη χορήγηση συνδυασμών και κατάλληλης αγωγής από τη στιγμή της διάγνωσης, οι οποίοι επιβραδύνουν την έκπτωση της λειτουργίας του β-κυττάρου.

4. Πολυφαρμακία – Συμμόρφωση – Κατάθλιψη

Άλλοι παράγοντες που δυσχεραίνουν τη θεραπευτική αντιμετώπιση του ΣΔ2 είναι η πολυφαρμακία, η κακή συμμόρφωση και η κατάθλιψη, οι οποίοι συχνά αλληλεπιδρούν μεταξύ τους, οδηγώντας σε φαύλο κύκλο. Οι ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 συχνά είναι παχύσαρκοι και έχουν πολλές συννοσηρότητες, όπως αρτηριακή υπέρταση και υπερλιπιδαιμία, οι οποίες απαιτούν φαρμακευτική αντιμετώπιση. Επιπλέον, με την εξέλιξη της νόσου μπορεί να προστεθούν και επιπλοκές μικρο- και μακροαγγειοπάθειας, οι οποίες να απαιτούν πρόσθετη θεραπευτική αγωγή. Υπολογίζεται ότι ο ασθενής με διαβήτη λαμβάνει αγωγή με έντεκα δισκία την ημέρα, κατά μέσο όρο. Η πολυφαρμακία αναπόφευκτα οδηγεί σε προβλήματα συμμόρφωσης στην αγωγή.³⁶

Η συμμόρφωση στη θεραπεία μπορεί να εκτιμηθεί ως το ποσοστό ή ως η αναλογία των καλυφθεισών ημερών, δηλαδή το ποσοστό του συνολικού αριθμού ημερών σε μια συγκεκριμένη περίοδο στις οποίες ο ασθενής έλαβε σωστά τη φαρμακευτική αγωγή του. Πάνω από 80% θεωρείται καλή, 20%-79% μέτρια και κάτω από 20% κακή.³⁷ Ανασκοπικές μελέτες αναφέρουν πτωχή συμμόρφωση στη θεραπεία του ΣΔ2, συγκεκριμένα 36%-96% για τα αντιδιαβητικά δισκία και 62%-65% για την ινσουλίνη. Υπολογίζεται ότι μόλις το 30%-40% των ασθενών παίρνει >90% της συνταγογραφούμενης δόσης μετροφομίνης ή σουλφονυλουρίας, ενώ η συμμόρφωση για τα GLP-1 ανάλογα υπολογίζεται σε 29% και για τους DPP-4 αναστολείς σε 37%.^{1,38,39} Διακοπή της θεραπείας παρατηρείται δύο φορές συχνότερα στους ασθενείς που αλλάζουν θεραπευτική αγωγή.⁴⁰

Άρα, ανεπαρκής ρύθμιση μπορεί να σημαίνει κακή συμμόρφωση στη θεραπευτική αγωγή.⁴¹ Έχει δειχθεί ότι όσο ελαττώνεται η συμμόρφωση τόσο αυξάνεται η HbA1c, συγκεκριμένα κάθε μείωση κατά 10% στη συμμόρφωση οδηγεί σε αύξηση της HbA1c κατά 0,15%.⁴² Η παράλειψη δόσεων επίσης οδηγεί σε επιδείνωση του γλυκαιμικού ελέγχου, για παράδειγμα παράλειψη δύο δόσεων βασικής ινσουλίνης την εβδομάδα οδηγεί σε αύξηση της HbA1c κατά 0,2 έως 0,3%. Μελέτες στις ΗΠΑ έχουν δείξει ότι το 33%-69 % των εισαγωγών στα νοσοκομεία οφείλεται σε κακή συμμόρφωση και το σχετικό κόστος υπολογίζεται σε 100 δισεκατομμύρια δολάρια.^{43,44} Η βελτίωση της συμμόρφωσης των ασθενών οφείλει να αποτελεί έναν από τους βασικούς στόχους της καθημερινής κλινικής πράξης, όπως επίσης απαιτείται έλεγχος της συμμόρφωσης σε κάθε επίσκεψη.⁴⁵ Αυτό είναι κάτι στο οποίο δεν δίνεται πάντα έμφαση από τον γιατρό.

Κάτι άλλο που μπορεί να διαφύγει της προσοχής είναι το γεγονός ότι ένα αρκετά μεγάλο ποσοστό διαβητικών ασθενών πάσχει από κατάθλιψη.⁴⁶ Υπολογίζεται ότι 15%-37% των ασθενών με ΣΔ1 και ΣΔ2 πάσχει από μείζονα κατάθλιψη, με μεγαλύτερη συχνότητα στις γυναίκες, σε ποσοστό 56% επί του συνόλου.^{47,48} Ο ΣΔ τριπλασιάζει τον κίνδυνο κατάθλιψης. Είναι εντυπωσιακή η αύξηση της επίπτωσης της κατάθλιψης σε ηλικιωμένα άτομα (άνω των 65 ετών), τα τελευταία χρόνια (7% το 1951 έναντι 17% το 2011). Η κατάθλιψη στους διαβητικούς ασθενείς σχετίζεται με πτωχότερο γλυκαιμικό έλεγχο,⁴⁹ όχι μόνο λόγω της μειωμένης συμμόρφωσης στην αγωγή, αλλά και λόγω της αύξησης των γλυκοκορτικοειδών που παρατηρείται και τα οποία έχουν ανταγωνιστική της ινσουλίνης δράση. Παρόμοια αποτελέσματα έχουμε και στον ελλαδικό χώρο, όπως περιγράφεται σε μελέτη των Σωτηρόπουλου και συν.,⁵⁰ με την κατάθλιψη να αφορά στο 32% των διαβητικών, με αυξημένα ποσοστά στις γυναίκες, ιδιαίτερα στις παχύσαρκες. Ακόμη και ήπια συμπτώματα κατάθλιψης, και όχι μόνο η κλινική κατάθλιψη, έχουν αρνητικές επιπτώσεις στη συμμόρφωση, κατά συνέπεια και στη γλυκαιμική ρύθμιση. Η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση πιθανής κατάθλιψης, ακόμη και ήπιας, είναι ουσιώδης για την καλή ρύθμιση του σακχαρώδη διαβήτη στα ηλικιωμένα άτομα.

Η ολιστική αντιμετώπιση του διαβητικού ασθενή βελτιώνει τη νοσηρότητα και τη θνητότητα. Η πολυφαρμακία είναι συχνά αναπόφευκτη και ο ασθενής πρέπει να πειστεί γι' αυτό ώστε να συμμορφωθεί επαρκώς στην αγωγή. Από την πλευρά της φαρμακοβιομηχανίας, η δημιουργία δισκίων με περισσότερες από μία δραστικές ουσίες ("poly-pills") μπορεί να βοηθήσει στη βελτίωση της συμμόρφωσης των ασθενών. Ένα μόνο δισκίο ημερησίου μεγιστοποιεί τη συμμόρφωση.

Τρόπος αντιμετώπισης: συνδυασμοί φαρμάκων σε ένα χάπι, έλεγχος της συμμόρφωσης σε κάθε επίσκεψη, θεραπεία και της ήπιας κατάθλιψης.

5. Ο φόβος της υπογλυκαιμίας

Ένα ακόμη πρόβλημα που συναντάται συχνά στην κλινική πράξη είναι ο φόβος της υπογλυκαιμίας που εμφανίζουν οι διαβητικοί ασθενείς, σχετιζόμενη περισσότερο με την ινσουλίνη, αλλά και με τα αντιδιαβητικά δισκία. Η θεραπεία με ινσουλίνη, ιδιαίτερα τα εντατικοποιημένα σχήματα, σχετίζεται συχνότερα με υπογλυκαιμικά επεισόδια. Υπολογίζεται ότι κατά τη διάρκεια ενός έτους, οι ασθενείς βιώνουν τουλάχιστον 6,5 ημέρες με υπογλυκαιμίες.^{51,52} Η υπογλυκαιμία αποτελεί τη δεύτερη αιτία επείγουσας εισαγωγής στο νοσοκομείο.⁵³

Η υπογλυκαιμία αποτελεί μια τραυματική εμπειρία, ιδιαίτερα όταν συνοδεύεται από απώλεια συνείδησης και όταν απαιτεί νοσηλεία. Έτσι, συχνά οδηγεί σε μειωμένη συμμόρφωση είτε με παράλειψη δόσεων είτε με μειωμένες, σε σχέση με τις συνιστώμενες, δόσεις της αντιδιαβητικής αγωγής. Οι συχνές υπογλυκαιμίες οδηγούν σε μειωμένη αντίληψη των χαμηλών επιπέδων σακχάρου («ανεπίγνωστες υπογλυκαιμίες») και έτσι δημιουργείται ένας φαύλος κύκλος, με συχνά δυσμενείς συνέπειες στην υγεία του ασθενή. Η αλήθεια είναι ότι η αυτοαναφορά της σοβαρής υπογλυκαιμίας σχετίζεται με αυξημένο κατά 3,4 φορές κίνδυνο θανάτου την προσεχή πενταετία.⁵⁴ Επιβεβαιωμένη υπογλυκαιμία συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακού επεισοδίου και θνητότητα. Μεγαλύτερη ηλικία, διάρκεια σακχαρώδη διαβήτη και συχνότητα καρδιακής ανεπάρκειας συνδυάζονται με μεγαλύτερη συχνότητα υπογλυκαιμίας.⁵⁵ Είναι τεκμηριωμένο πως οι ασθενείς αλλά και πολλοί γιατροί (σε ποσοστό έως και 79%) είναι επιφυλακτικοί απέναντι στο

ενδεχόμενο της υπογλυκαιμίας και, προκειμένου να την αποφύγουν, συχνά επιλέγουν λιγότερο επιθετική θεραπεία. Εκτός από τα παραπάνω, τα υπογλυκαιμικά επεισόδια δυσχεραίνουν έτι περαιτέρω τη ρύθμιση του διαβήτη, καθώς υποβαθμίζουν την ποιότητα ζωής, ενώ οδηγούν και σε αύξηση του σωματικού βάρους.

Από τα ανωτέρω καθίσταται σαφές ότι, εφόσον δεν υπάρχουν αντενδείξεις, πρέπει να γίνεται επιλογή αντιδιαβητικών φαρμάκων που δεν προκαλούν υπογλυκαιμίες. Δισκία που διεγείρουν την έκκριση ινσουλίνης, όπως οι σουλφονουρίες, καλό είναι να αποφεύγονται σε ηλικιωμένα και άτομα με ήπια νεφρική ανεπάρκεια προς αποφυγή σοβαρών υπογλυκαιμιών. Επίσης, πρέπει να αποφεύγονται σε άτομα με καρδιαγγειακά νοσήματα, στα οποία μια υπογλυκαιμία μπορεί να είναι ιδιαίτερα βλαπτική. Φάρμακα όπως τα GLP1 ανάλογα⁵⁶, η μετφορμίνη⁵⁷ και οι SGLT2 αναστολείς⁵⁸ σχετίζονται με πολύ λιγότερες υπογλυκαιμίες. Όσον αφορά στην ινσουλίνη, τα ανάλογα ινσουλίνης πρέπει να προτιμώνται, σε σχέση με τις ανθρώπινες, καθώς σχετίζονται με μικρότερα ποσοστά υπογλυκαιμικών επεισοδίων. Σε περίπτωση σοβαρών και συχνών υπογλυκαιμιών απαιτείται πολύ στενή συνεργασία ασθενή-θεράποντος, συνεχής τροποποίηση της φαρμακευτικής αγωγής και εντατικός γλυκαιμικός αυτοέλεγχος.

Τρόπος αντιμετώπισης: επιλογή δισκίων που δεν προκαλούν υπογλυκαιμίες ή προκαλούν σε μικρότερη συχνότητα, επιλογή αναλόγων ινσουλίνης ταχείας και παρατεταμένης δράσης, και κυρίως εκπαίδευση των ατόμων με ΣΔ2 σχετικά με τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας, τους τρόπους πρόληψης και κυρίως σωστής θεραπευτικής αντιμετώπισής της.

6. Αύξηση σωματικού βάρους

Οι ασθενείς με ΣΔ2 στην πλειονότητά τους είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι (80%), γεγονός που όχι μόνο συμβάλλει στην εμφάνιση της νόσου, αλλά δυσχεραίνει και τη ρύθμιση του γλυκαιμικού ελέγχου. Αύξηση του βάρους, όμως, προκαλείται και από αρκετές κατηγορίες αντιδιαβητικών φαρμάκων, όπως η ινσουλίνη, οι σουλφονουρίες, οι γλινίδες και οι γλιταζόνες.^{59,60} Αυτό έχει αποτέλεσμα τη μειωμένη συμμόρφωση των ασθενών, οι οποίοι

συχνά είναι ήδη υπέρβαροι ή παχύσαρκοι. Το επιπλέον βάρος δυσχεραίνει τη γλυκαιμική ρύθμιση, όπως και την αντιμετώπιση των άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου.

Ο θεράπων ιατρός θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη του τον παράγοντα του σωματικού βάρους κατά την επιλογή της αγωγής και σε παχύσαρκους ασθενείς να προτιμά σκευάσματα που δεν προσθέτουν ή ακόμη και ελαττώνουν το βάρος, εφόσον δεν υπάρχουν αντενδείξεις. Σκευάσματα όπως η μετφορμίνη, οι αναστολείς DPP-4⁶¹ και οι αναστολείς α-γλυκοσιδάσης έχουν ουδέτερη επίδραση στο βάρος, ενώ τα GLP-1 ανάλογα²⁹ και οι SGLT2 αναστολείς^{62,63} έχουν ευεργετική επίδραση οδηγώντας σε απώλεια βάρους. Εάν μια τέτοια επιλογή δεν είναι δυνατή, ο ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται, να ενθαρρύνεται και να είναι σε στενή παρακολούθηση. Γενικά, ταυτόχρονα με τη χορήγηση αγωγής, ο γιατρός θα πρέπει να επιμένει στη σωστή διατροφή και άσκηση σε κάθε επίσκεψη και να τονίζει τη σημασία της απώλειας βάρους σε υπέρβαρους ή παχύσαρκους ασθενείς.

Η απώλεια βάρους, ακόμη και ενός μόνο κιλού, έχει ευεργετική επίδραση όχι μόνο στο σάκχαρο αλλά και στα λιπίδια και στην αρτηριακή πίεση,⁶⁴ όπως έχει βέβαια και η συστηματική άσκηση. Η ελάττωση του αρχικού σωματικού βάρους κατά 5% οδηγεί σε στατιστικά σημαντική μείωση της HbA1c.⁶⁵ Αντίθετα, σε κάθε αύξηση του βάρους σώματος κατά 1 κιλό παρατηρείται αύξηση της συχνότητας του ΣΔ2 περίπου κατά 5%.⁶⁶

Η απώλεια βάρους με κατάλληλη διατροφή και σωματική άσκηση αυξάνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη με φυσιολογικό τρόπο και βοηθά καθοριστικά στην πρόληψη και θεραπευτική αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Τρόπος αντιμετώπισης: επιλογή φαρμάκων που δεν προκαλούν αύξηση ή προκαλούν απώλεια βάρους (μετφορμίνη, αναστολείς DPP-4, GLP-1 ανάλογα, SGLT-2 αναστολείς), επανασυστάσεις για διατροφή και σωματική άσκηση.

7. Κόστος

Το κόστος της θεραπείας αποτελεί έναν ακόμα παράγοντα για μειωμένη συμμόρφωση και κακή ρύθμιση. Αυτό αφορά τόσο στον ασθενή όσο και στο σύστημα υγείας. Γενικά η συνολική οικονομική

επιβάρυνση από τον σακχαρώδη διαβήτη είναι δύσκολο να υπολογιστεί. Δεν είναι μόνο το άμεσο κόστος των φαρμάκων και αναλωσίμων, των νοσηλειών, των διαγνωστικών εξετάσεων και άλλων ιατρικών υπηρεσιών, αλλά και το έμμεσο, αυτό που προκύπτει από τη νοσηρότητα, αναπηρία ενίοτε και την πρόωμη θνησιμότητα.^{67,68,69} Το κόστος των επιπλοκών του σακχαρώδη διαβήτη είναι τόσο άμεσο, όσο και μακροπρόθεσμο. Τα άτομα με ιστορικό διαβητικών επιπλοκών είναι πιο πιθανό να νοσηλευτούν πολλές φορές στο νοσοκομείο, γεγονός που αυξάνει ακόμη περισσότερο το κόστος.

Η μελέτη CODE-2 έδειξε ότι το συνολικό άμεσο ιατρικό κόστος για τον ΣΔ2 στις 8 ευρωπαϊκές χώρες που συμμετείχαν ανήλθε σε 29 δις ευρώ ανά έτος, με μέσο κόστος 2.834 ευρώ ανά ασθενή. Από αυτά, το μεγαλύτερο μέρος (55%) αφορούσε σε νοσηλείες. Το κόστος της φαρμακευτικής αγωγής αποτελούσε το 27% του συνολικού, συμπεριλαμβανομένων όχι μόνο των αντιδιαβητικών, αλλά και άλλων σκευασμάτων, όπως υπολιπιδαιμικά και φάρμακα για το καρδιαγγειακό.⁷⁰ Στην Ελλάδα, το μέσο ετήσιο κόστος για τον ΣΔ2, ανεξάρτητα από την επίτευξη των θεραπευτικών στόχων, ανέρχεται στα 1.297,30 € (95% CI, 1.244,42-1.349,61 €), και στους αρρυθμιστικούς ασθενείς είναι κατά 50% μεγαλύτερο σε σχέση με τους ρυθμισμένους (1.570 € έναντι 983 €, αντίστοιχα).³ Η αποτελεσματική θεραπεία του ΣΔ μπορεί να αποτρέψει τις επιπλοκές, μειώνοντας το μακροπρόθεσμο κόστος.^{71,72} Είναι επιτακτική επομένως η γενικότερη αλλαγή στρατηγικής.

Τρόποι αντιμετώπισης: Θα πρέπει να ενθαρρύνεται η σωστή θεραπευτική αγωγή για καλό γλυκαιμικό έλεγχο, με οποιοδήποτε κόστος, ώστε να περιορίζεται η πολυδάπανη θεραπευτική αγωγή των επιπλοκών και των νοσηλειών στα νοσοκομεία.

8. Έλλειψη πολυπαραγοντικής αντιμετώπισης

Ο ΣΔ2 σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα, ιδιαίτερα στους μη ρυθμισμένους ασθενείς. Η νόσος αυτή συνήθως συνοδεύεται και από άλλες συννοσηρότητες, όπως παχυσαρκία, αρτηριακή υπέρταση και δυσλιπιδαιμία, στο πλαίσιο του μεταβολικού συνδρόμου. Το κάπνισμα επίσης αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Απαιτείται πολυπαραγοντική θεραπευτική παρέμβαση, που να

στοχεύει όχι μόνο στη ρύθμιση του σακχάρου αλλά και των προαναφερθέντων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου. Μελέτες έχουν δείξει ότι μια τέτοια πολυπαραγοντική αντιμετώπιση μειώνει τα καρδιαγγειακά επεισόδια κατά 59%, τους καρδιαγγειακούς θανάτους κατά 57% και τους ολικούς θανάτους κατά 46%.^{73,74} Από μελέτες όπως η NHANES όμως προκύπτει ότι ένα μικρό μόνο ποσοστό (περίπου 12%) επιτυγχάνει όλους τους στόχους. Παρόμοια ποσοστά καταγράφονται και στην Ελλάδα.^{75,76} Στη μελέτη Steno-2 καταγράφηκε μείωση της ολικής καρδιαγγειακής θνητότητας στην ομάδα της εντατικοποιημένης έναντι της συμβατικής ρύθμισης, με τελικό κέρδος ζωής ίσο με 7,9 έτη στα 21,2 έτη παρακολούθησης.³³ Επομένως, πρέπει να δίνεται έμφαση από τον γιατρό σε μια «ολιστική» και εξατομικευμένη προσέγγιση και θεραπευτική αντιμετώπιση του ασθενή με σακχαρώδη διαβήτη προκειμένου να επιτευχθεί καλή γλυκαιμική ρύθμιση και σωστή αντιμετώπιση των συννοσηροτήτων για να μειωθεί η νοσηρότητα και η θνητότητα.

Τρόπος αντιμετώπισης: Πρέπει συγχρόνως με την χορήγηση της αγωγής για την αντιμετώπιση του σακχάρου αίματος, αν συνυπάρχουν υπέρταση και υπερλιπιδαιμία να χορηγείται η ανάλογη θεραπευτική αγωγή. Η χορήγηση μικρής δόσης ασπιρίνης ενδείκνυται σύμφωνα με τις συστάσεις της Αμερικάνικης Διαβητολογικής Εταιρείας (ADA), 2021.⁷⁷

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Συνοψίζοντας, από τα παραπάνω προκύπτει ότι η έγκαιρη διάγνωση του ΣΔ2, η σωστή παθοφυσιολογική ταξινόμηση, η σαφής στόχευση, η γρήγορη τροποποίηση της θεραπείας (ανά τρίμηνο), η έγκαιρη χορήγηση συνδυασμών και κατάλληλης αγωγής από την διάγνωση και ίσως η εντατική ρύθμιση των επιπέδων του σακχάρου αίματος από την αρχή και με ινσουλίνη, με ταυτόχρονη αντιμετώπιση των παραγόντων κινδύνου, μπορούν να συμβάλουν σημαντικά στον καλό γλυκαιμικό έλεγχο και τη μείωση των μικρο- και μακροαγγειακών επιπλοκών. Μεγάλο ρόλο παίζει επίσης η επιλογή φαρμάκων που δεν προκαλούν υπογλυκαιμίες, όπως και φαρμάκων που έχουν ουδέτερη ή ευεργετική επίδραση στο σωματικό βάρος. Ακόμη, στον έλεγχο της πολυφαρμακίας, συμμόρφωσης και κατάθλιξης μπορούν να βοηθήσουν οι συνδυασμοί φαρμάκων,

ο έλεγχος της συμμόρφωσης σε κάθε επίσκεψη και η αναγνώριση και θεραπεία του καταθλιπτικού συνδρόμου. Το θέμα του κόστους γενικά δεν είναι εύκολο να αντιμετωπιστεί και απαιτεί αλλαγή στρατηγικής. Τέλος, η πολυπαραγοντική αντιμετώπιση του ασθενή κρίνεται επιβεβλημένη από τη διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη μαζί με την εντατική ρύθμιση του σακχάρου αίματος προκειμένου να μειωθεί η νοσηρότητα και η θνητότητα.

Πάντα πρέπει να θυμόμαστε ότι πάνω απ' όλα θεραπεύουμε ασθενείς και όχι νόσο ή ιατρικές εξετάσεις. Οι κατευθυντήριες οδηγίες αποτελούν έναν καλό οδηγό, αλλά κάθε ασθενής είναι ξεχωριστός με τις δικές του ιδιαιτερότητες και με διαφορετικές ανάγκες και διαφορετικό τρόπο ζωής. Η εξατομίκευση της θεραπευτικής αγωγής είναι διαδικασία πολύπλευρη, πολυπαραγοντική και με δύσκολα προσπελάσιμη παθοφυσιολογική προσέγγιση. Η θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη είναι «ένα σταυρόλεξο για πολύ δυνατούς λύτες...».

Abstract

E.G. Vourliotaki, N.C Kefalogiannis. Concerns in the management of type 2 diabetes mellitus patients. Hellenic Diabetol Chron 2020; 3: 200-210

Type 2 Diabetes Mellitus (DM2) is a modern pandemic, which becomes more and more expanding. Despite the development of new classes of antidiabetic medications during the last years, the percentage of diabetic patients who are reaching therapeutic goals doesn't seem to improve, according to international literature.

The aim of this study was to explore the factors causing this phenomenon, which could be related to the doctor's or the patient's practice or both. The lack of early diagnosis and the proper etiological classification of DM2, clinical inertia, poor compliance, polypharmacy, depression, fear of hypoglycemia, increase of body weight, economic cost and the lack of multidisciplinary approach of the diabetic patient are some of the reasons that make successful treatment of DM2 difficult. In our study, we tried to reflect on these factors, based on local and international literature. In addition, we propose ways to address these problems, in order to reduce morbidity and mortality of diabetic patients.

Βιβλιογραφία

1. *Edelman SV, Polonsky WH.* Type 2 Diabetes in the Real World. The Elusive Nature of Glycemic Control. *Diabetes Care* 2017; 40: 1425-32.
2. *Koro CE, Bowlin SJ, Bourgeois N, et al.* Glycemic control from 1988 to 2000 among U.S. adults diagnosed with type 2 diabetes: a preliminary report. *Diabetes Care* 2004; 27: 17-20.
3. *Athanasakis K, Ollandezos M, Angeli A, et al.* Estimating the direct cost of type 2 diabetes in Greece: the effects of blood glucose regulation on patient cost. *Diabet Med* 2010; 27: 679-84.
4. *Liatis S, Papaoikonomou S, Ganotopoulou A, 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; 14: 23-9.
5. *Schroeder EB, Hanratty R, Beauty BL, et al.* Simultaneous control of diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidemia mellitus in 2 health systems. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012; 5: 645-53.
6. *Μυγδάλης Η.* Στρατηγικές στο Σακχαρώδη Διαβήτη. Ζήτα Ιατρικές Εκδόσεις. 2002: 56-62.
7. *American Diabetes Association.* *Diabetes Care* 2015; 38: S8-S16.
8. *Αλαβέρας ΑΓ, Πατάση ΒΘ.* Άλλοι ειδικοί τύποι διαβήτη. Στο: Η. Μυγδάλης. Στρατηγικές στο Σακχαρώδη Διαβήτη. 2020: 47-65.
9. *Thunander M, Torn C, Petersson C, et al.* Levels of c-peptide, body mass index and age, and their usefulness in classification of diabetes in relation to autoimmunity, in adults with newly-diagnose diabetes in Kronoberg, Sweden. *Eur J Endocrinol* 2012; 166: 1021-9.
10. *Ahlqvist E, Storm P, Karzamaki A, et al.* Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 361-69.
11. *Buzzetti R, Tuomi T, Mauricio D, et al.* Management of Latent Autoimmune Diabetes in adults: A consensus statement from an International Expert Panel. *Diabetes* 2020; 69: 2037-47.
12. *Δημητριάδης ΓΔ, Σιμιτζή ΕΓ.* Θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη 2 βασισμένη στην παθοφυσιολογία. Στρατηγικές στον Σακχαρώδη Διαβήτη 2018: 161-97.
13. *DeFronzo RA, Eldor R, Abdul-Ghani M.* Pathophysiologic approach to therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36: s127-38.
14. *Strain WD, Bluher M, Paldanius P.* Clinical inertia in individualising care for diabetes: is there time to do more in type 2 diabetes. *Diabetes Ther* 2014; 5: 347-54.
15. *Philips LS, Branch WT, Cook CB, et al.* Clinical Inertia. *Ann Intern Med* 2001; 135: 825-34.
16. *Allen JD, Curtiss FR, Fairman KA.* Nonadherence, clinical inertia, or therapeutic inertia? *J Manag Care Pharm* 2009; 15: 690-5.
17. *Grant RW, Cagliero E, Dubei AK, et al.* Clinical inertia in the management of type 2 diabetes metabolic risk

- factors. *Diabet Med* 2004; 21: 150-5.
18. Ross SA. Breaking down patient and physician barriers to optimize glycemic control in type 2 diabetes. *Am J Med* 2013; 126: s38-48.
 19. Strain WD, Cos X, Hirst M, et al. Time to do more: Addressing clinical inertia in the management of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res and Clin Pract* 2014; 105: 302-12.
 20. Aujoulat I, Jaquemin P, Rietzschel E, et al. Factors associated with clinical inertia: an integrative review. *Adv Med Educ Pract* 2014; 5: 141-7.
 21. Kashyap SR, Gatmaitan P, Brethauer S, et al. Bariatric surgery for type 2 diabetes: Weighing the impact for obese patients. *Cleve Clin J Med* 2010; 77: 468-76.
 22. Ma IT, Madura JA. Gastrointestinal complications after bariatric surgery. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2015; 11: 526-35.
 23. Lim R, Beekley A, Johnson DC, et al. Early and late complications of bariatric operation. *Trauma Surg Acute Care Open* 2018; 3: 1-7.
 24. Adams TD, Mehta TS, Davidson LE, et al. All cause and cause-specific mortality associated with Bariatric Surgery: A review. *Curr Atheroscler Rep* 2015; 17: 74-86.
 25. Cefalu WT, Rubino F, Cummings DE. Metabolic surgery for type 2 diabetes: Changing the landscape of diabetes care. *Diabetes Care* 2016; 39: 857-60.
 26. U.K. prospective Study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. U.K. Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes* 1995; 44: 1249-58.
 27. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, et al. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes* 2003; 52: 102-10.
 28. Holman RR, Sanjoy KP, Bethel MA, et al. 10 years follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2008; 359: 1577-89.
 29. Ponzani P, Scardapane M, Nicolucci A, et al. Effectiveness and safety of liraglutide after three years of treatment. *Minerva Endocrinol* 2016; 41: 35-42.
 30. Hsieh CJ, Shen FC. The durability of sitagliptin in elderly patients with type 2 diabetes. *Clin Interv Aging* 2014; 9: 1905-11.
 31. Haering HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, et al. EM-PA-REG MET Trial Investigators. Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2014; 37: 1650-9.
 32. Maedler K, Carr RD, Bosco D, et al. Sulfonylurea induced beta-cell apoptosis in cultured human islets. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 501-6.
 33. Gaede P, Oellgaard J, Carsensen B, et al. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia* 2016; 59: 2298-307.
 34. DeFronzo R. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2009; 58: 773-95.
 35. Turner RC, Cull CA, Frighi V, et al. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* 1999; 281: 2005-12.
 36. Fonseca T, Clara JG. Polypharmacy and non-compliance in the hypertensive elderly patient. *Rev Port Cardiol* 2000; 19: 855-72.
 37. Βουρλιωτάκη ΕΓ, Κεφαλογιάννης ΝΚ. Συμμόρφωση στην αντιδιαβητική αγωγή: τι γνωρίζουμε σήμερα και πώς μπορούμε να παρέμβουμε. *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* 2013; 26: 229-36.
 38. Cramer AJ. A systematic review of adherence with medications for diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1218-24.
 39. Krass I, Schieback P, Dhipayom T. Adherence to diabetes medication: a systematic review *Diabet Med* 2015; 32: 725-37.
 40. Rozenfeld Y, Hun JS, Plauschina C, et al. Oral antidiabetic medication adherence and glycemic control in managed care. *Am J Manag Care* 2008; 14: 71-5.
 41. Berg JS, Dischler J, Wagner DJ, et al. Medication compliance: a healthcare problem. *Ann Pharmacother* 1993; 27: s1-s24.
 42. Levy G, Zamacona MK, Jusko WJ. Developing compliance instructions for drug labeling. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68: 586-91.
 43. McDonnell PJ, Jacobs MR. Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1331-6.
 44. Senst BL, Achusim LE, Genest RP, et al. Practical approach to determining costs and frequency of adverse drug events in a health care network. *Am J Health Syst Pharm* 2001; 58: 1126-32.
 45. Capoccia K, Odegard PS, Letassy N. Medication adherence with diabetes medication: a systematic review of the literature. *Diabetes Educ* 2016; 42: 34-71.
 46. Wilson JD. Textbook of Endocrinology 8th ed. WB Saunders Company, 1991.
 47. Gavard JA, Lustman PJ, Clouse RE. Prevalence of depression in adults with diabetes. An epidemiological evaluation. *Diabetes Care* 1993; 16: 1167-78.
 48. Drossman DA, Leserman J, Li ZM, et al. The rating form of IBD patient concerns: a new measure of health status. *Psychosom Med* 1991; 53: 701-12.
 49. Gonzalez JS, Safren SA, Cagliero E, et al. Depression, self care and medication adherence in type 2 diabetes: relationships across the full range of symptom severity. *Diabetes Care* 2007; 9: 2222-7.
 50. Sotiropoulos A, Papazafiroπούλου Α, Apostolou O, et al. Prevalence of depressive symptoms among non-insulin treated Greek type 2 diabetic subjects. *BMC Res Notes*. 2008; 28: 101-10.
 51. Wright AD, Cull CA, Macleod KM, Holman RR, UKPDS Group. Hypoglycemia in Type 2 diabetic patients randomized to and maintained on monotherapy with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin for 6 years from di-

- agnosis: UKPDS73. *J Diabetes Complications* 2006; 20: 395-401.
52. *Peyrot M, Barnett AH, Meneghini LF, et al.* Insulin adherence behaviours and barriers in the multinational Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study. *Diabet Med* 2012; 29: 682-9.
 53. *Budnitz DS, Lovegrove M, Shehab N, et al.* Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med* 2011; 365: 2002-12.
 54. *McCoy RG, Van Houten HK, Ziegenfuss JY, et al.* Increased mortality of patients with diabetes reporting severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 2012; 35: 1897-1901.
 55. *Peyrot M, Rubin RR, Chen X, et al.* Associations between improved glucose control and patient-reported outcomes after initiation of insulin pump therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13: 471-6.
 56. *Filippatos TD, Panagiotopoulou TV, Elisaf MS.* Adverse Effects of GLP-1 Receptor Agonists. 2014; 11: 202-30.
 57. *Malin SK, Kasgyp SR.* Effects of Metformin on weight loss: potential mechanisms. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2014; 21: 323-9.
 58. *Ntekouan SF, Filippatos TD, Elisaf MS.* SGLT2 inhibitors: are they safe? *Postgrad Med* 2018; 130: 72-82.
 59. *Liu SC, Tu YK, Chien MN, et al.* Effect of antidiabetic agents added to metformin on glycaemic control, hypoglycaemia and weight change in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 810-20.
 60. *Jacob AN, Salinas K, Adams-Huet B, et al.* Weight gain in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab.* 2007; 9: 386-93.
 61. *Foley JE, Jordan J.* Weight neutrality with the DPP-4 inhibitor, vildagliptin: mechanistic basis and clinical experience. *Vasc Health Risk Manag* 2010; 6: 541-48.
 62. *Fujita Y, Inagaki N.* Renal sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as a novel therapeutic approach to treatment of type 2 diabetes: Clinical data and mechanism of action. *Diabetes Investig* 2014; 5: 265-75.
 63. *Yki-Jarvinen H.* Combination therapies with insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 758-67.
 64. *Horton ES, Silberman C, Davis KL, et al.* Weight loss, glycemic control, and changes in cardiovascular biomarkers in patients with type 2 diabetes receiving incretin therapies or insulin in a large cohort database. *Diabetes Care* 2010; 33: 1759-65.
 65. *Goldstein DJ.* Beneficial health effects of modest weight loss. *Int J Obes Metab Disord* 1992; 16: 397-445.
 66. *Ford ES, Williamson SL.* Weight change and diabetes incidence: findings from a national cohort of US adults. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 214-22.
 67. *Huse DM, Oster G, Killen AR, et al.* The economic costs of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *JAMA* 1989; 262: 2708-13.
 68. *Wolf AM, Colditz GA.* Current estimates of the economic cost of obesity in the United States. *Obes Res* 1998; 6: 97-106.
 69. *American Diabetes Association.* Economic consequences of diabetes mellitus in the U.S. in 1997. *Diabetes Care* 1998; 21: 296-309.
 70. *Joensson B.* Revealing the cost of Type II diabetes in Europe. *Diabetologia.* 2002; 45: S5-12.
 71. *Clarke P, Gray A, Legood R, et al.* The impact of diabetes-related complications on healthcare costs: results from the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS Study No 65). *Diabet Med* 2003; 20: 442-50.
 72. *Stephens JM, Botteman MF, Hay JW.* Economic impact of antidiabetic medications and glycemic control on managed care organizations: a review of the literature. *J Manag Care Pharm* 2006; 12: 130-42.
 73. *Gaede P, Lund - Andersen H, Parving HH, et al.* Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *New Engl J of Med* 2008; 358: 580-91.
 74. *Gaede P, Vedel P, Parving HH, et al.* Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *The Lancet* 1999; 353: 617-22.
 75. *Liatis S, Thomakos P, Papaioikonomou S, et al.* Trends in the management of type 2 diabetes and its prescription drug costs in Greece (1998 & 2006). *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009; 17: 505-10.
 76. *Liatis S, Iraklianos S, Kazakos K, et al.* A Greek Registry of current type 2 diabetes management, aiming to determine core clinical approaches, patterns and strategies. *BMC Endocr Disord.* 2019; 19: 1-14.
 77. *American Diabetes Association;* 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes–2021. *Diabetes Care* 2021; 44 (Suppl 1): S125-S150.

Λέξεις-κλειδιά:

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2
Θεραπευτικοί στόχοι
Ελλείμματα
Τρόποι αντιμετώπισης

Key words:

Type 2 diabetes mellitus
Therapeutic goals
Insufficiencies
Solutions

Ο μεταβολισμός της γλυκόζης στον πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό και η επίδραση της παραθυρεοειδεκτομής: Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Β. Αντωνοπούλου
Ε. Μάνθου
Κ. Κώτσα

Περίληψη

Εισαγωγή: Η υπερασβεστιαμία που συνοδεύεται από απρόσφορη έκκριση παραθορμόνης αποτελεί τη συχνότερη βιοχημική εκδήλωση του Πρωτοπαθούς Υπερπαραθυρεοειδισμού (ΠΥΠΘ). Ο ΠΥΠΘ με φυσιολογικά επίπεδα ασβεστίου ονομάζεται νορμασβεστιαμικός ΠΥΠΘ, ενώ άλλες αιτίες αύξησης της παραθορμόνης θα πρέπει να έχουν αποκλειστεί. Εκτός από τις κλασικές εκδηλώσεις και επιπλοκές, ο ΠΥΠΘ έχει συσχετιστεί με εκδηλώσεις από το καρδιαγγειακό σύστημα, διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης και σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ). Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης ήταν η διερεύνηση της σχέσης του ΠΥΠΘ και της παραθυρεοειδεκτομής με τις διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης.

Μέθοδοι: Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση στο Pubmed σχετικά με τον μεταβολισμό της γλυκόζης στον ΠΥΠΘ και τον ρόλο της παραθυρεοειδεκτομής. Εξαιρέθηκαν τα case reports.

Αποτελέσματα: Ο επιπολασμός του ΣΔ στους ασθενείς με ΠΥΠΘ κυμαίνεται από 7%-22%, ενώ υψηλό ποσοστό ασθενών με ΠΥΠΘ εμφανίζει διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη και αντίσταση στην ινσουλίνη. Τα αποτελέσματα των μελετών σχετικά με τον ρόλο της παραθυρεοειδεκτομής είναι αντικρουόμενα. Κάποιες μελέτες έδειξαν βελτίωση στο γλυκαιμικό προφίλ και άλλες καμία μεταβολή. Επιπλέον, η μέση ημερήσια διακύμανση της κορτιζόλης μειώθηκε, ενώ η ινκρετινική απάντηση (GLP-1) αυξήθηκε μετά την παραθυρεοειδεκτομή. Πειραματικές μελέτες έδειξαν ότι η παραθορμόνη μπορεί να σχετίζεται με διαταραχές στην έκκριση της ινσουλίνης, καθώς και με αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη. Άλλες μελέτες αναδεικνύουν επιπλέον τη συμμετοχή του ασβεστίου και του φωσφόρου στον μεταβολισμό της γλυκόζης, ενώ τα χαμηλά επίπεδα 25OHD που συχνά συνυπάρχουν στον ΠΥΠΘ συμβάλλουν πιθανώς στις διαταραχές έκκρισης ινσουλίνης και στην αντίσταση στην ινσουλίνη.

Συμπεράσματα: Οι ασθενείς με ΠΥΠΘ εμφανίζουν διαταραχές στον μεταβολισμό της γλυκόζης. Ωστόσο, η επίδραση της παραθυρεοειδεκτομής σε αυτές τις διαταραχές δεν έχει τεκμηριωθεί. Η απουσία τυχαίοποιημένων κλινικών μελετών, ο μικρός αριθμός συμμετεχόντων και η χρήση διαφορετικών εργαλείων αξιολόγησης του μεταβολισμού της γλυκόζης πιθανώς ευθύνονται για την ανομοιογένεια των αποτελεσμάτων.

**Τμήμα Ενδοκρινολογίας και
Μεταβολισμού,
Διαβητολογικό Κέντρο,
Α΄ Παθολογική Κλινική,
ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη**

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο Πρωτοπαθής Υπερπαραθυρεοειδισμός (ΠΥΠΘ) αποτελεί μία συχνή ενδοκρινική νόσο, η οποία χαρακτηρίζεται από απρόσφορη έκκριση παραθορμόνης με αποτέλεσμα την αύξηση του ασβεστίου στο αίμα. Κυριότερο αίτιο ΠΥΠΘ αποτελεί το αδένωμα παραθυρεοειδούς (~ 80%) ακολουθούμενο σε συχνότητα από την υπερπλασία των παραθυρεοειδών αδένων (15%-20%).¹

Τις τελευταίες δεκαετίες ο επιπολασμός της νόσου, ιδιαίτερα στον δυτικό κόσμο, έχει αυξηθεί. Επιπρόσθετα, η διάγνωση του ΠΥΠΘ γίνεται σε προωμότερα στάδια, κυρίως λόγω της αύξησης της συχνότητας μέτρησης του ασβεστίου αίματος στον έλεγχο ρουτίνας. Συνεπώς, συχνά η νόσος είναι ασυμπτωματική και δεν παρουσιάζεται με τις τυπικές κλινικές εκδηλώσεις από τα οστά και τους νεφρούς, αλλά με άτυπη κλινική εικόνα.² Οι μη τυπικές εκδηλώσεις του ΠΥΠΘ αφορούν κυρίως στο καρδιαγγειακό σύστημα ή σχετίζονται με νευρογνωστικές διαταραχές.^{1,2} Μια ακόμη σχέση που έχει παρατηρηθεί εδώ και δεκαετίες είναι αυτή του ΠΥΠΘ με τον σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ).³⁻⁵ Παρ' όλο που υπάρχουν ενδείξεις ότι ο ΠΥΠΘ συνδέεται με τον ΣΔ και την αντίσταση στην ινσουλίνη, τα αποτελέσματα των μελετών σχετικά με τον υποκείμενο μηχανισμό, αλλά και με την επίδραση της παραθυρεοειδεκτομής δεν είναι ξεκάθαρα, καθιστώντας αυτή τη σχέση περίπλοκη με πολλά αναπάντητα ερωτήματα.⁶⁻⁹

Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η διερεύνηση της σχέσης του ΠΥΠΘ και της παραθυρεοειδεκτομής με τις διαταραχές στην ομοιοστασία της γλυκόζης μέσα από δεδομένα που έχουν δημοσιευτεί σε κλινικές και πειραματικές μελέτες.

ΜΕΘΟΔΟΙ

Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση μελετών στη βάση δεδομένων Pubmed που διερευνούσαν τη σχέση του ΠΥΠΘ με τον ΣΔ, τον μεταβολισμό της γλυκόζης και την αντίσταση στην ινσουλίνη, καθώς και τον ρόλο της παραθυρεοειδεκτομής, χρησιμοποιώντας τους όρους “Primary Hyperparathyroidism” AND “Diabetes Mellitus” or “prediabetes” or “glucose metabolism” or “insulin resistance/ secretion”. Επιπλέον, αναζητήθηκαν και οι όροι “Primary Hyperparathyroidism” AND “glucagon”, “cortisol” OR “incretins”. Επιλέχθηκαν μόνο μελέτες γραμμένες στην αγγλική γλώσσα. Μετά την ανάγνωση των περιλήψεων επιλέχθηκαν μελέτες κοόρτης προοπτικές

ή αναδρομικές, ασθενών μαρτύρων, μελέτες πριν και μετά την παρέμβαση (comparative studies) και τυχαιοποιημένες μελέτες, οι οποίες αναγνώστηκαν στο σύνολό τους για να διαπιστωθεί η καταλληλότητά τους για να συμπεριληφθούν στη μελέτη. Αναφορές περιπτώσεων (case reports), ανασκοπήσεις και επιστολές ή άρθρα σε άλλη γλώσσα πέραν της αγγλικής αποκλείστηκαν από την ανασκόπηση.

Πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία της ανασκόπησης ήταν ο επιπολασμός ΣΔ ή αντίστασης στην ινσουλίνη σε ασθενείς με ΠΥΠΘ και η μεταβολή τους μετά την παραθυρεοειδεκτομή. Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ήταν η σχέση του ΠΥΠΘ και της παραθυρεοειδεκτομής με την παρουσία διαταραχής στους ενδοκρινικούς μηχανισμούς και στα παθοφυσιολογικά μονοπάτια που ρυθμίζουν την ομοιοστασία της γλυκόζης.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Επιδημιολογία. Ο επιπολασμός του ΣΔ σε ασθενείς με ΠΥΠΘ κυμαίνεται από 7%-22%, σύμφωνα με την υπάρχουσα βιβλιογραφία.^{7,10-14} Αναδρομική μελέτη με 441 ασθενείς που χειρουργήθηκαν για ΠΥΠΘ έδειξε ότι το 8,2% (36 ασθενείς) έπασχε από ΣΔ, ποσοστό 3 φορές μεγαλύτερο σε σχέση με τον επιπολασμό του ΣΔ σε υγιή πληθυσμό αντίστοιχης ηλικίας.⁷ Η μέση ηλικία των ασθενών με ΠΥΠΘ που συμμετείχαν στη μελέτη τη στιγμή της χειρουργικής αντιμετώπισης ήταν $57,8 \pm 12,9$ έτη. Η ηλικία όλων (πλην ενός) των ασθενών με ΣΔ ήταν άνω των 45 ετών. 17% λάμβανε ινσουλίνη, 44% αντιδιαβητικά δισκία, ενώ 39% ακολουθούσε δίαιτα. Ο επιπολασμός του ΣΔ στον παραπάνω πληθυσμό ήταν συγκρίσιμος με τον επιπολασμό του ΣΔ σε πληθυσμό 22.037 ανθρώπων που δημοσιεύτηκε σε μία πρόσφατη μελέτη.^{7,15} Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα σε μια σειρά 205 ασθενών από το Ηνωμένο Βασίλειο με ΠΥΠΘ, όπου το 7,8% του πληθυσμού είχε ΣΔ.¹¹ Στη συγκεκριμένη μελέτη από τους 16 ασθενείς με ΣΔ, οι 8 είχαν γνωστό ιστορικό, ενώ στους υπόλοιπους ο ΣΔ ανευρέθηκε κατά τη διάγνωση του ΠΥΠΘ ή μετέπειτα κατά την παρακολούθησή τους. Όλοι οι ασθενείς με ΣΔ ήταν άνω των 40 ετών και 3 από αυτούς αντιμετωπίστηκαν με ινσουλίνη. Η σύγκριση του επιπολασμού του ΣΔ έγινε με ομάδα ελέγχου μιας σειράς 200 ασθενών χωρίς ΠΥΠΘ που παρακολουθούνταν στο ίδιο νοσοκομείο για άλλους λόγους, καθώς και ομάδες αντιστοιχισμένες ως προς το φύλο και την ηλικία

από μελέτες πληθυσμών σε πόλεις της Αγγλίας (Οξφόρδη, Πουλ, Southall και Κόβεντρι). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το ποσοστό των ασθενών με ΣΔ ήταν μεγαλύτερο στη σειρά ασθενών με ΠΥΠΘ σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, αλλά και συγκριτικά με τις αντίστοιχες πληθυσμιακές ομάδες των 3 πόλεων της Αγγλίας (Οξφόρδη, Πουλ, Southall). Οι παραπάνω μελέτες δεν διαχωρίζουν τον επιπολασμό ανάλογα με τον τύπο του ΣΔ. Η επιδημιολογική μελέτη των Cardenas και συν. εξέτασε τον επιπολασμό του ΣΔ τύπου 2 στους ασθενείς με ΠΥΠΘ και έδειξε ότι ήταν σημαντικά μεγαλύτερος από τον αντίστοιχο επιπολασμό στον γενικό πληθυσμό του Michigan (15,9% vs 7,8% αντίστοιχα, $p < 0,001$).¹² Μετά από την ηλικιακή διαστρωμάτωση, τα αποτελέσματα παρέμειναν σημαντικά μόνο στους ηλικιωμένους. Στον πληθυσμό της μελέτης, το ποσοστό των ηλικιωμένων γυναικών (άνω των 65 ετών) με ΠΥΠΘ ήταν μεγαλύτερο σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό του Michigan, καθώς ο ΠΥΠΘ είναι συχνότερος στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, και αυτό το γεγονός μπορεί εν μέρει να εξηγήσει τον μεγαλύτερο επιπολασμό του ΣΔ σε αυτή την ηλικιακή ομάδα. Επειδή η κατανομή των συμμετεχόντων με βάση την ηλικία δεν ήταν ομοιόμορφη στους δύο πληθυσμούς, εκτιμήθηκε και ο προσαρμοσμένος ως προς την ηλικία επιπολασμός (SPR) του ΣΔ, ο οποίος ήταν σημαντικός ανάμεσα στους ασθενείς με ΠΥΠΘ και στον πληθυσμό του Michigan μόνο στους άνδρες.¹² Εκτός από την παρουσία ΣΔ, υψηλά ποσοστά ασθενών με ΠΥΠΘ εμφάνισαν διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη.^{8,10,13,14} Πιο συγκεκριμένα, σε μια σειρά 54 ασθενών με ΠΥΠΘ, 10 ασθενείς (19%) είχαν διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας ή ανοχή στη γλυκόζη, ενώ 12 (22%) είχαν ΣΔ τύπου 2 – στους 9 από τους 12 η διαταραχή διαγνώστηκε για πρώτη φορά.¹⁰ Επιπλέον, μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων έδειξε ότι το ποσοστό με αδιάγνωστο ΣΔ τύπου 2, καθώς και με διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη ήταν μεγαλύτερο στην ομάδα του ΠΥΠΘ συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Πιο συγκεκριμένα, σε 105 ασθενείς με ΠΥΠΘ, το 40% είχε διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη, ενώ το 15% διαγνώστηκε για πρώτη φορά με ΣΔ τύπου 2.¹³

ΠΥΠΘ και μεταβολισμός της γλυκόζης. Οι κλινικές μελέτες που σχεδιάστηκαν με σκοπό να εξετάσουν τις πιθανές διαταραχές στην ομοιοστασία της γλυκόζης στον ΠΥΠΘ, ξεκίνησαν ήδη από τη δεκαετία του '70 και παρουσιάζουν μεγάλη ανομοιογένεια ως προς τον σχεδιασμό, το μέγεθος δείγ-

ματος, αλλά και τον τρόπο αξιολόγησης του μεταβολισμού της γλυκόζης και της ινσουλίνης. Στις μελέτες αυτές η εκτίμηση του μεταβολισμού της γλυκόζης έγινε κυρίως με τη δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη με από του στόματος χορήγηση γλυκόζης (OGTT), τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης με ενδοφλέβια χορήγηση γλυκόζης (IVGTT), αλλά και το υπερινσουλιναϊμικό ευγλυκαιμικό clamp, το οποίο αποτελεί μέθοδο εκλογής. Για την εκτίμηση της αντίστασης και της ευαισθησίας στην ινσουλίνη χρησιμοποιήθηκαν επιπλέον και οι απλούστεροι, αλλά αρκετά αξιόπιστοι δείκτες, HOMA-IR και QUICKI.^{4,6-8,16-20} Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ασθενείς με ΠΥΠΘ εμφανίζουν αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη, καθώς και υψηλές τιμές ινσουλίνης μετά από χορήγηση γλυκόζης συγκριτικά με τους υγιείς.^{6-8,15-20} Χαρακτηριστικά στη μελέτη των Kautzky-Willer και συν. μελετήθηκαν 16 ασθενείς με ΠΥΠΘ (μέση ηλικία 55±5 έτη και BMI 25±1) και 18 υγιείς συμμετέχοντες αντιστοιχισμένοι ως προς το φύλο, την ηλικία και το BMI, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε OGTT και ενδοφλέβια δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (IVGTT) με σκοπό την αξιολόγηση της έκκρισης της ινσουλίνης και του δείκτη ευαισθησίας στην ινσουλίνη. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η έκκριση της ινσουλίνης μετά από το OGTT ήταν υψηλότερη στους ασθενείς με ΠΥΠΘ. Σε αυτούς τους ασθενείς διαπιστώθηκε μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη, όπως και μειωμένη ικανότητα της γλυκόζης per se να αναστέλλει την ενδογενή παραγωγή γλυκόζης ή την πρόσληψή της από τους ιστούς (glucose effectiveness)⁶. Σε μία αγγλική cross-sectional μελέτη χρησιμοποιώντας συνεχή έγχυση γλυκόζης, οι συγγραφείς έδειξαν πως οι ασθενείς με ΠΥΠΘ χαρακτηρίζονται από μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη, η οποία πιθανώς οδηγεί στην εμφάνιση διαταραχής ανοχής στη γλυκόζη. Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν 19 ασθενείς με ΠΥΠΘ με φυσιολογικό σωματικό βάρος και χωρίς ιστορικό ΣΔ και αρτηριακής υπέρτασης. Η μέση ηλικία τους ήταν 54 (41-59) έτη, το BMI 22,3 (21,2-24,1) ενώ η αναλογία ανδρών:γυναικών ήταν 7:12. Επιπλέον, η ομάδα ελέγχου αποτελούνταν από 11 υγιείς συμμετέχοντες αντιστοιχισμένους ως προς την ηλικία και το BMI. Επηρεασμένη ανοχή στη γλυκόζη, η οποία ορίστηκε ως αύξηση της γλυκόζης ≥ 167 mg/dl μετά το τέλος συνεχούς έγχυσης της γλυκόζης διάρκειας μίας ώρας, διαπιστώθηκε σε οκτώ από τους ασθενείς (42%) και σε κανέναν από την ομάδα ελέγχου. Τα επίπεδα γλυκόζης αλλά και

ινσουλίνης στο τέλος της έγχυσης ήταν αυξημένα στην ομάδα του ΠΥΠΘ, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, όπως επίσης και η αντίσταση στην ινσουλίνη. Επιπλέον, η λειτουργία των β-κυττάρων ήταν μειωμένη στους ασθενείς με επηρεασμένη ανοχή στη γλυκόζη. Για την αξιολόγηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη, αλλά και της λειτουργίας των β-κυττάρων χρησιμοποιήθηκαν μοντέλα CIGMA (continuous infusion of glucose with model assessment) και HOMA (homeostasis model assessment).¹⁷ Τέλος και άλλες μελέτες, χρησιμοποιώντας τον δείκτη HOMA-IR, έδειξαν ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με ΠΥΠΘ συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.^{16,19}

Επίδραση της παραθυρεοειδεκτομής. Παρ' όλο που ο ΠΥΠΘ έχει συνδεθεί με αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη, με διαταραχές στη ρύθμιση της γλυκόζης και με παρουσία ΣΔ, τα αποτελέσματα της θεραπευτικής παραθυρεοειδεκτομής ήταν ποικίλα και πολλές φορές αντικρουόμενα (Πίνακας 1). Ο γλυκαιμικός έλεγχος σε μία σειρά 56 ασθενών με ΣΔ και ΠΥΠΘ φάνηκε να παραμένει σταθερός ή να βελτιώνεται αισθητά μετά την παραθυρεοειδεκτομή στο 61% των συμμετεχόντων, οδηγώντας κάποιους ακόμη και στη μείωση της δόσης της αντιδιαβητικής τους αγωγής.²¹ Σε ασθενείς χωρίς ιστορικό ΣΔ, η έκκριση της ινσουλίνης φάνηκε να μειώνεται, ενώ παράλληλα η ευαισθησία στην ινσουλίνη αυξήθηκε μετεγχειρητικά, ιδίως σε μελέτες που χρησιμοποίησαν δυναμικές δοκιμασίες αξιολόγησης της ομοιοστασίας της γλυκόζης (όπως το ευγλυκαιμικό υπερινσουλιναϊκό clamp) σε διαστήματα που κυμαίνονταν από 3 έως 6 μήνες μετά την παραθυρεοειδεκτομή.^{6-8,15,18} Επιπλέον, σε μία μελέτη 48 ασθενών με ΠΥΠΘ, το γλυκαιμικό προφίλ, καθώς και ο δείκτης HOMA-IR φάνηκε να βελτιώνονται 6 μήνες μετά την παραθυρεοειδεκτομή,²² αλλά και 12 μήνες μετεγχειρητικά.²⁰ Αντίθετα, άλλες μελέτες, χρησιμοποιώντας τους δείκτες αντίστασης και ευαισθησίας στην ινσουλίνη HOMA και QUICKI, δεν έδειξαν σημαντική διαφορά στον μεταβολισμό της γλυκόζης μετά την παραθυρεοειδεκτομή.^{14,18,23-26} Πιθανώς, για τα αντικρουόμενα αποτελέσματα των μελετών ευθύνονται οι διαφορές στον σχεδιασμό τους, στα χρονικά διαστήματα του επανελέγχου μετά την παραθυρεοειδεκτομή, στις μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση του μεταβολισμού της γλυκόζης αλλά και στο μικρό δείγμα πληθυσμού. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η μελέτη του Cnijnovic και συν., το 2015, όπου βρέθηκε

στατιστικά σημαντική μείωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη με τη χρήση του ευγλυκαιμικού υπερινσουλιναϊκού clamp, ενώ δεν υπήρξε σημαντική μεταβολή στους δείκτες HOMA και QUICKI.¹⁸

Νορμασβεστιαϊκός πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός. Ο νορμασβεστιαϊκός πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός (ΝΠΥΠΘ) αποτελεί έναν τύπο του ΠΥΠΘ που έγινε γνωστός τα τελευταία χρόνια. Χαρακτηρίζεται από αυξημένη παραθορμόνη και φυσιολογικές τιμές ασβεστίου, ενώ προϋπόθεση για τη διάγνωση είναι ο αποκλεισμός άλλων αιτιών αυξημένης παραθορμόνης. Στη βιβλιογραφία, υπάρχει μικρός αριθμός μελετών σχετικά με τον μεταβολισμό της γλυκόζης στον ΝΠΥΠΘ, καθώς και την επίδραση της παραθυρεοειδεκτομής. Μια σειρά 18 ασθενών με ΝΠΥΠΘ έδειξε ότι δεν υπάρχει σημαντική διαφορά στην αντίσταση στην ινσουλίνη σε σχέση με την ομάδα ελέγχου υγιών μαρτύρων.²⁷ Σε μια άλλη μελέτη, βρέθηκε ότι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (N=30) με ΝΠΥΠΘ είχαν υψηλότερες τιμές γλυκόζης νηστείας (5,29±2,1 vs 4,75±1,2 mmol/l, p=0,007), του λόγου LDL προς HDL (3,92±1,3 vs 3,64±1,2 mmol/l, p=0,007), της VLDL (0,62±0,63 vs 0,53±0,46 mmol/l, p=0,032), των τριγλυκεριδίων (1,93±1,1 vs 1,72±0,8 mmol/l, p=0,007), καθώς και του BMI (28,5±4,8 vs 26,1±4,3) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου που αποτελούνταν επίσης από μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (με μέση ηλικία 66,4±5,6 vs 66,7±5,7, p>0,05).²⁸ Επιπλέον, ασθενείς με προδιαβήτη και ΝΠΥΠΘ μπορεί να εμφανίζουν υψηλότερες τιμές γλυκόζης συγκριτικά με ασθενείς που έχουν μόνο προδιαβήτη. Σε μία μικρότερη κοόρτη ασθενών με προδιαβήτη και ΝΠΥΠΘ που αντιμετωπίστηκαν χειρουργικά βελτιώθηκαν τόσο η μέση τιμή γλυκόζης νηστείας όσο και η μέση τιμή γλυκόζης 2 ώρες μετά τη χορήγηση γλυκόζης κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας OGTT.²⁹

ΠΥΠΘ και ορμόνες που επηρεάζουν τον μεταβολισμό της γλυκόζης. Δεν υπάρχει μεγάλος αριθμός μελετών που να εξετάζουν τη διακύμανση ορμονών που επηρεάζουν τον μεταβολισμό της γλυκόζης στον ΠΥΠΘ πριν και μετά την παραθυρεοειδεκτομή. Επιλέχθηκαν τρεις ορμόνες που παίζουν ρόλο στην ομοιοστασία της γλυκόζης: 1) η κορτιζόλη η οποία εκκρίνεται από τα επινεφρίδια, διεγείρει τη γλυκονογένεση και αυξάνει την αντίσταση στην ινσουλίνη, καθώς ανταγωνίζεται τη δράση της, 2) η γλυκαγόνη η οποία εκκρίνεται από τα α-κύτταρα του παγκρέατος και αυξάνει τη γλυκογονόλυση και

Πίνακας 1. Η επίδραση της παρασθυροειδεκτομής στον μεταβολισμό της γλυκόζης.

Μελέτη	Συμμετέχοντες με ΠΥΠΘ	Χρονικό διάστημα ελέγχου μετά την παρασθυροειδεκτομή	Μέσα αξιολόγησης μεταβολισμού γλυκόζης	Αποτελέσματα
Rudman A. et al.	12	5-6 εβδομάδες	Γλυκόζη νηστείας, ινσουλίνη νηστείας HOMA2-IR, HOMA2-%S και HOMA2-%B*	Καμία σημαντική μεταβολή στις παραμέτρους
Antonopoulou V. et al.	14	4-8 εβδομάδες	Γλυκόζη νηστείας, ινσουλίνη νηστείας, HOMA2-IR, HOMA2-%S, HOMA2-%B*, QUICKI, Matsuda Index, OGTT	Καμία σημαντική μεταβολή στη γλυκόζη, ινσουλίνη νηστείας, HOMA2-IR, HOMA2-%S, HOMA2-%B, QUICKI, Matsuda Index, στη γλυκαεμική και ινσουλιναιμική απάντηση. ↑ Της απάντησης GLP-1 60 min και 120 min μετά τη χορήγηση γλυκόζης (63,06±44,78 vs. 102,64±40,19 pg/mL, p=0,02 και 71,20±35,90 vs 102,49±40,02 pg/mL, p = 0,03)§
Norenstedt S. et al.	15	6 εβδομάδες & 1 έτος	Γλυκόζη νηστείας, ινσουλίνη νηστείας, δείκτης HOMA IR για την αντίσταση στην ινσουλίνη	↓ ινσουλίνης νηστείας [66(43-97) vs 58(37-95) pmol/l, p<0,001]++ ↓ αντίστασης στην ινσουλίνη HOMA IR [2,2 (1,4-3,3) vs 1,8 (1,2-1,8), p<0,01]++ Η βελτίωση στην αντίσταση στην ινσουλίνη παραμένει και έναν χρόνο μετεγχειρητικά.
Kim H. et al.	10	6-12 εβδομάδες	OGTT και IVGTT	↓ της ινσουλιναιμικής απάντησης στο OGTT και IVGTT (p<0,05)
Prager R. et al.	8	2 μήνες	Υπεργλυκαεμικό clamp	↓ της έκκρισης ινσουλίνης (87±17 vs 48±9 μU/ml, p<0,001)§ Η ευαισθησία στην ινσουλίνη αυξήθηκε σημαντικά** (11±2,1 vs 17,6±2,7 mg/kg/min ανά μU/mlx100)§
Kautzky-Willer A. et al	16	3 μήνες	OGTT και FSIGT	↓ της έκκρισης ινσουλίνης [(Insulin stimulated): 66±8 vs. 38±5 pmol/l, p<0,02]§ Βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη (3,2±0,5 vs 6.0±1, P=0,009)§
Ljunghall S. et al.	26	3 μήνες	IGTT	↓ του peak της ινσουλιναιμικής απάντησης (95±41 vs 65±41 mU/l, p<0,01)§

Πίνακας 1. (συνέχεια).

Μελέτη	Συμμετέχοντες με ΠΥΠΘ	Χρονικό διάστημα ελέγχου μετά την παραθυρεοειδεκτομή	Μέσα αξιολόγησης μεταβολισμού γλυκόζης	Αποτελέσματα
Cvijovic G. et al.	44	3 μήνες	OGTT IVGTT Ενγλυκαμικό υπερινσοϋλιναμικό clamp ⁺	↑ δείκτη ευαισθησίας στην ινσουλίνη με τη χρήση του ενγλυκαμικού υπερινσοϋλιναμικού clamp (4,09 ± 2,75 vs 5,79 ± 4,36, p < 0,05) [§]
Putnam R. et al.	20	3 μήνες	Γλυκόζη, ινσουλίνη νηστείας, δείκτης HOMA IR	Καμία σημαντική μεταβολή
Karakose M. et al.	48	6 μήνες	Γλυκόζη, ινσουλίνη νηστείας, δείκτης HOMA IR	↓ γλυκόζης νηστείας (91,7 ± 9,9 vs 87,4 ± 7,9 mg/dl, p < 0,002) [§] ↓ ινσουλίνης νηστείας (13,2 ± 8,4 vs 10,8 ± 4,4 μU/ml, p < 0,025) ↓ της αντίστασης στην ινσουλίνη HOMA IR (3,1 ± 2,1 vs 2,3 ± 1,0, p < 0,007) [§]
Almqvist EG. et al.	45	1 έτος	Γλυκόζη, ινσουλίνη νηστείας, δείκτης HOMA IR	Καμία σημαντική μεταβολή
Giannotti L. et al.	267	2 έτη	Γλυκόζη, ινσουλίνη νηστείας, QUICKI	Καμία σημαντική μεταβολή

* Το μοντέλο HOMA2 χρησιμοποιήθηκε για την αντίσταση και η ευαισθησία στην ινσουλίνη καθώς και για την εκκριτική λειτουργία του β-κυττάρου (HOMA-IR, HOMA-%S, HOMA-%B).
 ** Η ευαισθησία στην ινσουλίνη υπολογίστηκε με το υπεργλυκαμικό clamp και ήταν η γλυκόζη που μεταβολίστηκε προς την ινσουλίνη που εκκρίθηκε κατά τη διάρκεια της αντλίας.
 + Η ευαισθησία στην ινσουλίνη υπολογίστηκε με το HOMA, QUICKI, ISI (Insulin Sensitivity Index υπολογισμένο από την OGTT), M-index (υπολογισμένο από το ενγλυκαμικό υπερινσοϋλιναμικό clamp).

++ Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως median(IQR) [διάμεση τιμή (ενδοτεταρτημοριακό εύρος)] πριν vs μετά την παραθυρεοειδεκτομή (PTX).

§ Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως mean ± SD [μέση τιμή ± τυπική απόκλιση] πριν vs μετά την PTX. OGTT: Oral glucose tolerance test, IVGTT: Intravenous glucose tolerance test, FSI: Frequently samples intravenous glucose tolerance test, QUICKI: Quantitative insulin sensitivity check index- δείκτης ευαισθησίας στην ινσουλίνη. Matsuda Index: Insulin Sensitivity Index που υπολογίζεται από την OGTT.

τη νεογλυκογένεση και τέλος 3) οι ινκρετίνες (GIP και GLP-1) οι οποίες εκκρίνονται από τα κύτταρα του γαστρεντερικού σωλήνα και διεγείρουν φυσιολογικά τη γλυκοζοεξααρτώμενη έκκριση της ινσουλίνης μετά τη λήψη τροφής.³⁰⁻³¹

Ινκρετίνες. Μία μικρή ιαπωνική μελέτη εξέτασε την έκκριση του GIP σε ασθενείς με ΠΥΠΘ σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες. Οι ασθενείς με ΠΥΠΘ φάνηκε να έχουν αυξημένα επίπεδα GIP νηστείας, καθώς και σε χρόνους 30, 60, 90 και 120 λεπτά μετά τη χορήγηση 100 γραμμαρίων γλυκόζης σε σχέση με τους μάρτυρες.³² Σε μια δική μας πιλοτική μελέτη με σκοπό τη σύγκριση της ινκρετινικής απάντησης στην *per os* χορήγηση γλυκόζης σε ασθενείς με ΠΥΠΘ πριν και μετά την παραθυρεοειδεκτομή, διαπιστώθηκε σημαντική αύξηση των επιπέδων του GLP-1 πεπτιδίου σε χρόνους 60 και 120 λεπτά μετά τη χορήγηση 75 γραμμαρίων γλυκόζης μετά την παραθυρεοειδεκτομή.²⁶

Γλυκαγόνη. Σε μια παλιά μικρή μελέτη συγκρίθηκαν τα επίπεδα και η διακύμανση γλυκαγόνης πριν και μετά την παραθυρεοειδεκτομή ως απάντηση στις δοκιμασίες OGTT, IVGTT και αργινίνης χωρίς όμως να βρεθεί σημαντική διαφορά.³³

Κορτιζόλη. Μια μελέτη ασθενών μαρτύρων του 2009 έδειξε ότι η μεσονύχτια τιμή κορτιζόλης των ασθενών με ΠΥΠΘ ήταν υψηλότερη σε σχέση με τους υγιείς (5,3 +/- 4.7 vs. 2.9 +/- 0.9 μg/dL, P=0,001).³⁴ Μία παλιότερη μικρή μελέτη με 8 ασθενείς με ΠΥΠΘ που μελετήθηκαν πριν και μετά το χειρουργείο έδειξε μείωση της μέσης 24ωρης διακύμανσης της κορτιζόλης, καθώς και της πρωινής τιμής γλυκόζης 3-4 μήνες μετά την παραθυρεοειδεκτομή.³⁵

Παθοφυσιολογικά μονοπάτια και υποθέσεις. Ο ΠΥΠΘ χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα ασβεστίου, υψηλή παραθορμόνη και χαμηλό φωσφόρο. Οι περισσότεροι ασθενείς έχουν, επιπλέον, έλλειψη ή ανεπάρκεια βιταμίνης D. Τα τελευταία χρόνια, αναγνωρίστηκε και ο ΝΠΥΠΘ, ο οποίος χαρακτηρίζεται από αυξημένη τιμή παραθορμόνης και φυσιολογικά επίπεδα ασβεστίου.³⁶

Το υψηλό ασβέστιο, ο χαμηλός φωσφόρος, αλλά και η υψηλή παραθορμόνη έχουν «ενοχοποιηθεί» σε διάφορες μελέτες για διαταραχές στον μεταβολισμό της γλυκόζης και έχουν συνδεθεί με μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη.^{6,7,37-41} Εκτός από αυτές τις παραμέτρους, η χαμηλή βιταμίνη D, η οποία συχνά συναντάται στον ΠΥΠΘ, έχει επίσης συσχετιστεί με την αυξημένη ινσουλινοαντίσταση, τη μειωμένη έκκριση ινσουλίνης και την ανάπτυξη

ΣΔ τύπου 2.^{37,38} Το ερώτημα που απασχόλησε τους ερευνητές και δεν έχει αποσαφηνιστεί ακόμη είναι εάν οι παραπάνω παράμετροι εμπλέκονται με κάποιον τρόπο και στην παθογένεια της διαταραχής της ομοιοστασίας της γλυκόζης στον ΠΥΠΘ. Γι' αυτό τον λόγο σχεδιάστηκαν τόσο κλινικές όσο και πειραματικές μελέτες, οι οποίες προσπάθησαν να διαλευκάνουν το τοπίο.

Η παραθορμόνη φαίνεται να συνδέεται με την αύξηση της έκκρισης της ινσουλίνης στον ΠΥΠΘ είτε δρώντας άμεσα στα β-κύτταρα είτε στους περιφερικούς ιστούς (όπως τον λιπώδη ιστό).³⁹⁻⁴¹ Σύμφωνα με τη μελέτη των Fadda και συν. η άμεση δράση της παραθορμόνης στα β-κύτταρα οδηγεί στη γλυκοζοεπαγόμενη απελευθέρωση ινσουλίνης μέσω της αύξησης του κυτταροπλασματικού ασβεστίου και του cAMP.⁴⁰ Η αυξημένη έκκριση ινσουλίνης καταστέλλεται όταν τα επίπεδα παραθορμόνης αυξηθούν πολύ.⁴⁰ Εκτός από το β-κύτταρο, η παραθορμόνη φαίνεται να αυξάνει το ενδοκυττάριο ασβέστιο και το cAMP στα λιποκύτταρα, καθιστώντας τα ανθεκτικά στην ινσουλινοεξααρτώμενη πρόσληψη γλυκόζης εξαιτίας της αύξησης της φωσφορυλίωσης του ινσουλινοδιεγερόμενου μεταφορέα GLUT-4.⁴¹ Νεότερα δεδομένα προστέθηκαν σε πειραματικό επίπεδο στη σχέση της παραθορμόνης με την αντίσταση στην ινσουλίνη. Πιο συγκεκριμένα, στην πειραματική μελέτη των Chang και συν. βρέθηκε ότι η θεραπεία με παραθορμόνη οδηγεί σε μειωμένη κατανάλωση γλυκόζης, μειωμένη δραστηριότητα της AKT (πρωτεϊνικής κινάσης B), καθώς και σε μειωμένη έκφραση των GLUT-4 μεταφορέων και του υποστρώματος υποδοχέων ινσουλίνης IRS-1. Επιπλέον, η παραθορμόνη προκαλεί αυξημένη φωσφορυλίωση του υποστρώματος των υποδοχέων ινσουλίνης IRS-1 στη σερίνη 307 με αποτέλεσμα την καταστολή της σηματοδότησης της ινσουλίνης.⁴² Τέλος, η παραθορμόνη πιθανώς αυξάνει τη λιπόλυση με αποτέλεσμα την αύξηση ενδογενούς παραγωγής γλυκόζης και μειωμένη κατανάλωση από τους περιφερικούς ιστούς.⁴³

Εκτός από τις πειραματικές μελέτες, κλινικές μελέτες έδειξαν, επιπλέον, αρνητική συσχέτιση της παραθορμόνης με την ευαισθησία στην ινσουλίνη και θετική συσχέτιση με την επίπτωση του ΣΔ.^{44,45} Μια έμμεση απόδειξη συσχέτισης της παραθορμόνης με την ομοιοστασία της γλυκόζης αποτελεί η μελέτη των Αναστασιάκη και συν. στην οποία φαίνεται η επίδραση της τεριπαρατίδης που χρησιμοποιείται ως θεραπεία στην οστεοπόρωση, στην αύ-

ξηση των τιμών γλυκόζης των ασθενών, πιθανώς λόγω της αύξησης της αντίστασης στην ινσουλίνη.⁴⁶

Το ασβέστιο και ο φωσφόρος έχουν, επίσης, συνδεθεί με διαταραχές στον μεταβολισμό της γλυκόζης. Στη μελέτη των DeFronzo και Lang συμμετείχαν 6 ασθενείς με χρόνια υποφωσφαταιμία, φυσιολογικά επίπεδα ασβεστίου και παραθορμόνης, οι οποίοι εμφάνισαν διαταραχή στον μεταβολισμό της γλυκόζης και αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη μετά από ενδοφλέβια έγχυση γλυκόζης και ινσουλίνης, η οποία συνδέθηκε με τα χαμηλά επίπεδα φωσφόρου.⁴⁷ Στην κλινική μελέτη του Ljunghall et al. βρέθηκε, επίσης, σημαντική αρνητική συσχέτιση του peak της ινσουλιναίμιας απάντησης στην IVGTT με τα επίπεδα φωσφόρου ($r=0,53$, $p<0,01$)⁷. Σε μία ακόμη μελέτη που αφορούσε υγιείς συμμετέχοντες, βρέθηκε αρνητική συσχέτιση των επιπέδων φωσφόρου με τα επίπεδα γλυκόζης 2 ώρες μετά από OGTT, καθώς και θετική συσχέτιση με την ευαισθησία στην ινσουλίνη.⁴⁸ Οι συγγραφείς αποδίδουν τη σχέση αυτή στον σημαντικό ρόλο του φωσφόρου στη δημιουργία ATP και στον μεταβολισμό της ενέργειας στον ενδοκυττάριο μεταβολισμό της γλυκόζης, αλλά και στον πιθανό ρόλο του στη σύνδεση της ινσουλίνης στους υποδοχείς της.

Άλλες μελέτες «ενοχοποιούν» το υψηλό ασβέστιο για τις διαταραχές στην ομοιοστασία της γλυκόζης. Πιο συγκεκριμένα, στη μελέτη του Lorenzo και συν., αλλά και στη μελέτη Tromso βρέθηκε ότι τα υψηλά επίπεδα ασβεστίου σχετίζονται σημαντικά με την αυξημένη επίπτωση του ΣΔ.^{49,50} Επιπλέον, στη μελέτη των Kautzky-Willer και συν. διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην υπερασβεστιαμία και στην εκκριτική λειτουργία του β-κυττάρου μετά από ενδοφλέβια έγχυση γλυκόζης.⁶ Ακόμη, οι Sun και συν. έδειξαν ότι το υψηλό ασβέστιο συνδέεται με υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης, αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη, καθώς και διαταραχή στην εκκριτική λειτουργία των β-κυττάρων.⁵¹ Αυτές οι παρατηρήσεις ενισχύονται από μελέτες *in vitro* και *in vivo* που δείχνουν ότι το ενδοκυττάριο ασβέστιο επηρεάζει τη γλυκοζοεξαρτώμενη έκκριση ινσουλίνης αλλά και την πρόσληψη της γλυκόζης από τους ιστούς.^{41,52}

Στον ΠΥΠΘ, συχνά συναντώνται χαμηλά επίπεδα 25OHD.⁵³ Τα χαμηλά επίπεδα 25OHD έχει φανεί να σχετίζονται τόσο με την αντίσταση στην ινσουλίνη, όσο και με διαταραχές στην έκκριση της ινσουλίνης και οδηγούν στην εμφάνιση ΣΔ τύπου

2.³⁷ Πιο συγκεκριμένα, έχει φανεί ότι η βιταμίνη D αυξάνει την ευαισθησία των ιστών στην ινσουλίνη είτε επηρεάζοντας τη διαδικασία στην πρόσληψη της γλυκόζης από τους ιστούς είτε τη δράση της ινσουλίνης διεγείροντας απευθείας το γονίδιο του υποδοχέα της ινσουλίνης³⁷. Επιπλέον, παίζει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της εκκριτικής λειτουργίας του β-παγκρεατικού κυττάρου, ενώ έχει φανεί ότι αδρανοποιεί τις φλεγμονώδεις κυτταροκίνες που σχετίζονται με την ανάπτυξη του ΣΔ2³⁷. Επομένως, τα χαμηλά επίπεδα 25OHD, όταν υπάρχουν σε ασθενείς με ΠΥΠΘ, μπορούν να θεωρηθούν ότι συμβάλλουν και αυτά στις διαταραχές μεταβολισμού της γλυκόζης. Ωστόσο, μια μεγάλη τυχαίοποιημένη μελέτη του Norenstedt και συν. έδειξε ότι η αναπλήρωση με βιταμίνη D σε ασθενείς με ΠΥΠΘ μετά την παραθυροειδεκτομή δεν μετέβαλε σημαντικά τις παραμέτρους του μεταβολισμού της γλυκόζης έναν χρόνο μετά την τυχαίοποίηση.²⁰

Τα παραπάνω δεδομένα των μελετών οδηγούν στο ερώτημα της ύπαρξης συνδυαστικής δράσης των παραμέτρων αυτών. Το ασβέστιο, ο φωσφόρος, η παραθορμόνη και η βιταμίνη D εμπλέκονται στον οστικό μεταβολισμό αλληλεπιδρώντας μεταξύ τους. Η μελέτη του Wareham και συν. έδειξε ότι τόσο το ασβέστιο όσο και η παραθορμόνη συσχετίστηκαν σημαντικά με τη διαταραχή στην ανοχή της γλυκόζης.⁵⁴ Στη μελέτη τους ο Kramer και συν. εξέτασε συνδυαστικά την επίδραση της βιταμίνης D μαζί με την PTH στον μεταβολισμό της γλυκόζης, θεωρώντας ως πιθανότητα ο μεταβολισμός γλυκόζης να επηρεάζεται από την πτώση της 25OHD σε επίπεδο ικανό να προκαλέσει αύξηση της παραθορμόνης. Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν 494 γυναίκες σε επίλοχο περιόδο και τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η έλλειψη/ανεπάρκεια βιταμίνης D [25OHD < 75 pmol/l (30 ng/ml)] σε συνδυασμό με υψηλή παραθορμόνη (PTH > 3,8 pmol/l ή 35,83 pg/ml) σχετίζονται με την δυσλειτουργία του β-κυττάρου και την αντίσταση στην ινσουλίνη.⁵⁵ Σε παρόμοια αποτελέσματα κατέληξε η cross sectional μελέτη του Karρά και συν. στην οποία συμμετείχαν 144 ασθενείς με προδιαβήτη. Η μελέτη έδειξε ότι οι ασθενείς με προδιαβήτη, ανεπάρκεια βιταμίνης D [25OHD < 20 ng/mL (50 pmol/L)] και τιμές PTH > 40 pg/mL εμφάνιζαν υψηλότερες τιμές γλυκόζης, αλλά και αντίστασης στην ινσουλίνη (HOMA IR) συγκριτικά με τις υπόλοιπες ομάδες ασθενών με προδιαβήτη [ανεπάρκεια βιταμίνης D και με PTH ≤ 40 pg/mL, καθώς

με επάρκεια βιταμίνης D και PTH τόσο >40 pg/ml όσο και ≤ 40 pg/mL]. Επιπλέον, οι ασθενείς με προδιαβήτη, επάρκεια στη βιταμίνη D και $PTH > 40$ pg/ml είχαν υψηλότερη γλυκόζη νηστείας, ινσουλίνη νηστείας αλλά και αντίστασης στην ινσουλίνη (HOMA-IR) συγκριτικά με τους ασθενείς που είχαν επάρκεια βιταμίνης D και $PTH \leq 40$ pg/mL.⁵⁶

ΣΥΖΗΤΗΣΗ – ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ήδη από τα μέσα της δεκαετίας του '60 δημοσιεύτηκαν μελέτες που έθεταν την υπόνοια ότι ο ΠΥΠΘ συνδέεται με την παρουσία του ΣΔ και αρκετά χρόνια αργότερα μια σειρά αναδρομικών και επιδημιολογικών μελετών επιβεβαίωσε ότι ο επιπολασμός του ΣΔ σε ασθενείς με ΠΥΠΘ ήταν αυξημένος σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό.

Η πλειοψηφία των μελετών που διενεργήθηκαν συγκλίνουν στο ότι ο ΠΥΠΘ συνδέεται με αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη και μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχή στην ανοχή στη γλυκόζη και μακροπρόθεσμα σε ανάπτυξη ΣΔ τύπου 2. Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί δεν έχουν πλήρως διευκρινιστεί και η συσχέτιση των διαταραχών ομοιοστασίας στη γλυκόζη με τις παραμέτρους μεταβολισμού του ασβεστίου δεν έχει καθοριστεί. Ήδη φάνηκε ότι πιθανώς και άλλες ορμόνες που εμπλέκονται στην έκκριση της ινσουλίνης και στον μεταβολισμό της γλυκόζης επηρεάζονται στον ΠΥΠΘ. Ωστόσο, η αναζήτηση και άλλων παραγόντων όπως της λεπτίνης, η οποία φαίνεται να είναι αυξημένη σε ασθενείς με ΠΥΠΘ, περιπλέκει και άλλο τους υποκείμενους μηχανισμούς.⁵⁷ Μία άλλη παράμετρος που παίζει σημαντικό ρόλο στην αντίσταση στην ινσουλίνη και επομένως σε διαταραχές στον μεταβολισμό της γλυκόζης είναι το αυξημένο σωματικό βάρος.⁵⁸

Οι μελέτες που εξέτασαν τον ρόλο της παραθυρεοειδεκτομής κατέληξαν σε αντικρουόμενα αποτελέσματα. Αυτές οι διαφορές μπορεί να οφείλονται στη μεγάλη ετερογένεια των μελετών ως προς το δείγμα, τη μέθοδο αξιολόγησης του μεταβολισμού της γλυκόζης, αλλά και του διαφορικού διαστήματος follow-up. Επιπλέον, είναι δύσκολο από ηθικής πλευράς να διενεργηθούν τυχαιοποιημένες μελέτες, οι οποίες θα οδηγούσαν σε πιο αξιόπιστα αποτελέσματα.

Ωστόσο, αν και υπάρχουν πολλά ερωτηματικά στη σχέση του ΠΥΠΘ με τις διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης και τον ρόλο της παραθυρεοειδεκτομής, η αύξηση της αντίστασης στην ινσου-

λίνη, τα αυξημένα ποσοστά ασθενών με διαταραχή ανοχής στη γλυκόζη και ΣΔ στον ΠΥΠΘ επιβεβαιώνονται από πολλές μελέτες. Πιθανώς, ο τακτικότερος έλεγχος του γλυκαιμικού προφίλ στους ασθενείς με ΠΥΠΘ, ιδίως όταν συνυπάρχουν και άλλοι παράγοντες κινδύνου, να βοηθήσει στην πρόληψη του ΣΔ τύπου 2. Αν και οι δυσκολίες είναι αρκετές, η διεξαγωγή μεγαλύτερων και καλά οργανωμένων προοπτικών μελετών σχετικά με τον ρόλο της παραθυρεοειδεκτομής στον μεταβολισμό της γλυκόζης είναι ιδιαίτερα σημαντική, καθώς εάν επαληθευτούν τα θετικά αποτελέσματα των μικρότερων μελετών και διαπιστωθεί βελτίωση του γλυκαιμικού προφίλ, πιθανώς μελλοντικά οι διαταραχές μεταβολισμού στη γλυκόζη να αποτελέσουν μία ακόμη ένδειξη για έγκαιρη θεραπευτική παρέμβαση στη νόσο.

Abstract

V. Antonopoulou, E. Manthou, K. Kotsa. Glucose metabolism in primary hyperparathyroidism and the effect of parathyroidectomy: A literature review. *Hellenic Diabetol Chron* 2020; 3: 211-221

Background: Primary Hyperparathyroidism (PHPT) is a common endocrine disease characterized by hypercalcemia caused by high levels of PTH. However, often calcium levels may be normal (normocalcemic PHPT). Earlier diagnosis has altered the clinical appearance of the disease. Apart from its typical manifestations, PHPT has been related to cardiovascular complications and diabetes mellitus (DM). The aim of this review is to investigate the association of PHPT and parathyroidectomy (PTX) with alterations in glucose metabolism.

Methods: Authors searched Pubmed for articles about glucose metabolism in PHPT and the role of PTX. Case reports were excluded.

Results: Prevalence of DM in PHPT ranges from 7% to 22%. High percentage of patients with PHPT have impaired glucose tolerance and insulin resistance. Studies about the effect of PTX on glucose metabolism have yielded conflicting results. Some studies showed improvement of glucose homeostasis parameters and others no change. In addition, PTX induced a decrease in the daily range of cortisol levels and in the incretin (GLP-1) response to OGTT. There are studies indicating the association of PTH with impaired insulin secretion and insulin resistance. Other studies also demonstrated that calcium, phosphorus and 25(OH)D are potentially related to alte-

rations in glucose metabolism.

Conclusions: Patients with PHPT often demonstrate dysregulation in glucose metabolism. The role of PTX still remains unclear. The absence of randomized clinical trials, the small number of participants and the heterogeneity of methods used for glucose homeostasis evaluation are responsible for the diversity of the results.

Βιβλιογραφία

1. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Summary statement from the fourth international workshop. *J Clin Endocrinol and Metab* 2014; 99: 3561-9.
2. Khan AA, Hanley DA, Rizzoli R, et al. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. *Osteoporos Int* 2017; 28: 1-19.
3. DENT CE. Some problems of hyperparathyroidism. *Br Med J* 1962; 2: 1419-25.
4. Kim H, Kalkhoff RK, Costrini NV, et al. Plasma Insulin Disturbances in Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Invest* 1971; 50: 2596-605.
5. Taylor WH, Khaleeli AA. Coincident diabetes mellitus and primary hyperparathyroidism. *Diabetes Metab Res Rev* 2001; 17: 175-80.
6. Kautzky-Willer A, Pacini G, Niederle B, Scherthaner G, et al. Insulin secretion, insulin sensitivity and hepatic insulin extraction in primary hyperparathyroidism before and after surgery. *Clin Endocrinol* 1992; 37: 147-55.
7. Ljunghall S, Palmer M, Akerstrom G, Wide L. Diabetes mellitus, glucose tolerance and insulin response to glucose in patients with primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. *Eur J Clin Invest* 1983; 13: 373-7.
8. Prager R, Scherthaner G, Niederle BRR. Evaluation of glucose tolerance, insulin secretion, and insulin action in patients with primary hyperparathyroidism before and after surgery. *Calcif Tissue Int* 1990; 461-4.
9. Bannon MP, van Heerden JA, Palumbo PJ, et al. The relationship between primary hyperparathyroidism and diabetes mellitus. *Ann Surg* 1988; 207: 430-3.
10. Khaleeli AA, Johnson JN, Taylor WH. Prevalence of glucose intolerance in primary hyperparathyroidism and the benefit of parathyroidectomy. *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23: 43-8.
11. Taylor WH. The prevalence of diabetes mellitus in patients with primary hyperparathyroidism and among their relatives. *Diabet Med* 1991; 8: 683-7.
12. Cardenas M, Vigil K, Talpos G, et al. Prevalence of Type 2 Diabetes Mellitus in Patients with Primary Hyperparathyroidism. *Endocr Pract* 2008; 14: 69-75.
13. Procopio M, Magro G, Cesario F, et al. The oral glucose tolerance test reveals a high frequency of both impaired glucose tolerance and undiagnosed Type 2 diabetes mellitus in primary hyperparathyroidism. *Diabet Med* 2002; 19: 958-61.
14. Gianotti L, Tassone F, Baffoni C, et al. Relationship between insulin sensitivity and bone mineral density in primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014; 81: 350-5.
15. Hallqvist J, Smedby B. Prevalence and medical care of diabetes in a defined population. *Laekartidningen* 1981; 42: 3706-10.
16. Ayturk S, GURSOY A, Bascil Tutuncu N, et al. Changes in insulin sensitivity and glucose and bone metabolism over time in patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4260-3.
17. Kumar S, Olukoga AO, Gordon C, et al. Impaired glucose tolerance and insulin insensitivity in primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 40: 47-53.
18. Cvijovic G, Micic D, Kendereski A, et al. The Effect of Parathyroidectomy on Insulin Sensitivity in Patients with Primary Hyperparathyroidism – a never Ending Story? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2015; 123: 336-41.
19. Bhadada SK, Bhansali A, Shah VN, et al. Changes in serum leptin and adiponectin concentrations and insulin resistance after curative parathyroidectomy in moderate to severe primary hyperparathyroidism. *Singapore Med J* 2011; 52: 890-3.
20. Norenstedt S, Pernow Y, Brismar K, et al. Primary hyperparathyroidism and metabolic risk factors, impact of parathyroidectomy and vitamin D supplementation, and results of a randomized double-blind study. *Eur J Endocrinol* 2013; 169: 795-804.
21. Cheung PS, Thompson NW, Brothers TE, et al. Effect of hyperparathyroidism on the control of diabetes mellitus. *Surgery*. 1986; 100: 1039-47.
22. Karakose M, Caliskan M, Arslan MS, et al. The impact of parathyroidectomy on serum ADAMTS1, ADAMTS4 levels, insulin resistance, and subclinical cardiovascular disease in primary hyperparathyroidism. *Endocrine* 2017; 55: 283-8.
23. Rudman A, Pearson ER, Smith D, et al. Insulin resistance before and after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism – a pilot study. *Endocr Res* 2010; 35: 85-93.
24. Almqvist EG, Bondeson A-G, Bondeson L, et al. Factors influencing insulin sensitivity in patients with mild primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. *Scand J Clin Lab Invest* 2012; 72: 92-9.
25. Putnam R, Dhibar DP, Varshney S, et al. Effect of curative parathyroidectomy on insulin resistance. *Indian J Endocrinol Metab* 2016; 20: 784-9.
26. Antonopoulou V, Karras SN, Koufakis T, et al. Rising Glucagon-Like Peptide 1 Concentrations After Parathyroidectomy in Patients with Primary Hyperparathyroidism. *J Surg Res* 2020; 245: 22-30.
27. Cakir I, Unluhizarci K, Tanriverdi F, et al. Investigation of insulin resistance in patients with normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Endocrine* 2012; 42: 419-22.
28. Hagstrom E, Lundgren E, Rastad J, et al. Metabolic abnormalities in patients with normocalcemic hyperparathyroidism detected at a population-based screening. *Eur J Endocrinol* 2006; 155: 33-9.
29. Karras S, Annweiler C, Kiortsis D, et al. Improving Glucose Homeostasis after Parathyroidectomy for Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism with Co-Existing Prediabetes. *Nutrients* 2020; 12: 3522.

30. Kuo T, McQueen A, Chen TC, et al. Regulation of Glucose Homeostasis by Glucocorticoids. *Adv Exp Med Biol* 2015; 872: 99-126.
31. Röder PV, Wu B, Liu Y, et al. Pancreatic regulation of glucose homeostasis. *Exp Mol Med* 2016; 48:e219
32. Toyota T, Nakanome C, Akai H, et al. Release of gastric inhibitory polypeptide (GIP) during calcium infusion and in hyperparathyroidism. *Regul Pept* 1982; 4: 1-12.
33. Kalkhoff RK, Gossain VV, Matute ML, et al. Plasma alpha-cell glucagon in primary hyperparathyroidism. *Metabolism* 1976; 25: 769-75.
34. Gianotti L, Tassone F, Pia A, et al. May an Altered Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis Contribute to Cortical Bone Damage in Primary Hyperparathyroidism? *Calcif Tissue Int* 2009; 84: 425-9.
35. Brismar K, Werner S, Bucht E, et al. Melatonin, cortisol, prolactin, and calcitonin secretion in primary hyperparathyroidism before and after surgery. *J Pineal Res* 1987; 4: 277-85.
36. Cusano NE, Silverberg SJ, Bilezikian JP. Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Densitom* 2013; 16: 33-9.
37. Grammatiki M, Rapti E, Karras S, et al. Vitamin D and diabetes mellitus: Causal or casual association? *Rev Endocr Metab Disord* 2017; 18: 227-41.
38. Souberbielle J, Bienaimé F, Cavalier E, Cormier C. Vitamin D and primary hyperparathyroidism (PHPT). *Ann Endocrinol (Paris)* 2012; 73: 165-9.
39. Fadda GZ, Thanakitcharu P, Smogorzewski M, et al. Parathyroid hormone raises cytosolic calcium in pancreatic islets: study on mechanisms. *Kidney Int* 1993; 43: 554-60.
40. Fadda GZ, Akmal M, Lipson LG, et al. Direct effect of parathyroid hormone on insulin secretion from pancreatic islets. *Am J Physiol* 1990; 258: E975-84.
41. Reusch JE-B, Begum N, Sussman KE, et al. Regulation of GLUT-4 Phosphorylation by Intracellular Calcium in Adipocytes. *Endocrinology* 1991; 129: 3269-73.
42. Chang E, Donkin SS, Teegarden D. Parathyroid hormone suppresses insulin signaling in adipocytes. *Mol Cell Endocrinol* 2009; 307: 77-82.
43. Larsson S, Jones HA, Göransson O, et al. Parathyroid hormone induces adipocyte lipolysis via PKA-mediated phosphorylation of hormone-sensitive lipase. *Cell Signal* 2016; 28: 204-13.
44. Chiu KC, Chuang LM, Lee NP, et al. Insulin sensitivity is inversely correlated with plasma intact parathyroid hormone level. *Metabolism* 2000; 49: 1501-5.
45. Reis JP, Selvin E, Pankow JS, et al. Parathyroid hormone is associated with incident diabetes in white, but not black adults: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Diabetes Metab* 2016; 42: 162-9.
46. Anastasilakis A, Goulis D, Koukoulis G, et al. Acute and Chronic Effect of Teriparatide on Glucose Metabolism in Women with Established Osteoporosis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007; 115: 108-11.
47. DeFronzo RA, Lang R. Hypophosphatemia and Glucose Intolerance: Evidence for Tissue Insensitivity to Insulin. *N Engl J Med* 1980; 303: 1259-63.
48. Haap M, Heller E, Thamer C, et al. Association of serum phosphate levels with glucose tolerance, insulin sensitivity and insulin secretion in non-diabetic subjects. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60: 734-9.
49. Lorenzo C, Hanley AJ, Rewers MJ, et al. Calcium and phosphate concentrations and future development of type 2 diabetes: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetologia* 2014; 57: 1366-74.
50. Jorde R, Schirmer H, Nj Istad I, et al. Serum calcium and the calcium-sensing receptor polymorphism rs17251221 in relation to coronary heart disease, type 2 diabetes, cancer and mortality: the Tromsø Study. *Eur J Epidemiol* 2013; 28: 569-78.
51. Sun G, Vasdev S, Martin GR, et al. Altered calcium homeostasis is correlated with abnormalities of fasting serum glucose, insulin resistance, and beta-cell function in the Newfoundland population. *Diabetes* 2005; 54: 3336-9.
52. Henquin JC, Ravier MA, Nenquin M, et al. Hierarchy of the β cell signals controlling insulin secretion. *Eur J Clin Invest* 2003; 33: 742-50.
53. Moosgaard B, Vestergaard P, Heckendorff L, et al. Vitamin D status, seasonal variations, parathyroid adenoma weight and bone mineral density in primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63: 506-13.
54. Wareham NJ, Byrne CD, Carr C, et al. Glucose intolerance is associated with altered calcium homeostasis: a possible link between increased serum calcium concentration and cardiovascular disease mortality. *Metabolism* 1997; 46: 1171-7.
55. Kramer CK, Swaminathan B, Hanley AJ, et al. Prospective associations of vitamin D status with β -cell function, insulin sensitivity, and glycemia: the impact of parathyroid hormone status. *Diabetes* 2014; 63: 3868-79.
56. Karras SN, Anagnostis P, Antonopoulou V, et al. The combined effect of vitamin D and parathyroid hormone concentrations on glucose homeostasis in older patients with prediabetes: A cross-sectional study. *Diabetes Vasc Dis Res* 2017; 15: 150-3.
57. Polyzos SA, Duntas L, Bollerslev J. The intriguing connections of leptin to hyperparathyroidism. *Endocrine* 2017; 57: 376-87.
58. Bolland MJ, Grey AB, Gamble GD, et al. Association between Primary Hyperparathyroidism and Increased Body Weight: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1525-30.

Λέξεις-κλειδιά:

Πρωτοπαθής Υπερπαραθυρεοειδισμός
 Παραθυρεοειδεκτομή
 Σακχαρώδης Διαβήτης
 Αντίσταση στην ινσουλίνη
 Μεταβολισμός γλυκόζης

Key words:

Primary Hyperparathyroidism
 Parathyroidectomy
 Diabetes Mellitus
 Insulin resistance
 Glucose metabolism

Οι ινσουλίνες υπερταχείας δράσης σε ενήλικες ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2: Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση

Γ. Παπαναστασίου¹

Ι. Αυγερινός^{1,2}

Θ. Καραγιάννης^{1,2}

Θ. Μιχαηλίδης^{1,2}

Α. Λιάκος^{1,2}

Μ. Μάινου¹

Α. Τσάπας^{1,2}

Ε. Μπεκιάρη^{1,2}

Περίληψη

Σκοπός: Η εκτίμηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας των υπερταχείας δράσεως σκευασμάτων ασπαρατικής ινσουλίνης (aspart) και ινσουλίνης lispro σε ενήλικες ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (ΣΔτ1) ή τύπου 2 (ΣΔτ2).

Μέθοδοι: Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών. Πρωτεύον καταληκτικό σημείο ορίστηκε η μεταβολή της μέσης τιμής της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης. Επιπλέον, εκτιμήθηκαν τέσσερα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας και τρία ασφαλείας.

Αποτελέσματα: Συνολικά, εννέα μελέτες με 5.931 ασθενείς συμπεριελήφθησαν στη συστηματική ανασκόπηση. Η θεραπεία με υπερταχείας δράσεως ινσουλίνες είχε παρόμοια επίδραση στη μεταβολή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, συγκριτικά με τις ινσουλίνες ταχείας δράσης. Ωστόσο, οι ινσουλίνες υπερταχείας δράσης συσχετίστηκαν με αποτελεσματικότερο έλεγχο των μεταγευματικών επιπέδων γλυκόζης στη μία και στις δύο ώρες μετά το γεύμα. Τέλος, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στη μεταβολή της τιμής γλυκόζης νηστείας, του σωματικού βάρους, της συνολικής δόσης ινσουλίνης, ούτε στην εμφάνιση σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών ή επεισοδίων υπογλυκαιμίας.

Συμπεράσματα: Οι ινσουλίνες υπερταχείας δράσης είναι εξίσου αποτελεσματικές και ασφαλείς όσο οι ινσουλίνες ταχείας δράσεως, επιδεικνύοντας επιπλέον όφελος στον έλεγχο της μεταγευματικής τιμής γλυκόζης.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί μία χρόνια νόσο που χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη μεταβολικών διαταραχών που οδηγούν στην εμφάνιση υπεργλυκαιμίας ως αποτέλεσμα έλλειψης ινσουλίνης, αντίστασης στην ινσουλίνη ή συνδυασμού των δύο παραπάνω.¹ Ο επιπολασμός της νόσου ακολουθεί αυξητική τάση παγκοσμίως², και ένα μεγάλο ποσοστό των δαπανών υγείας κατευθύνεται στην αντιμετώπιση των μακροχρόνιων επιπλοκών της νόσου, μακροαγγειακών και μικροαγγειακών.^{3,4}

¹ Μονάδα Τεκμηριωμένης Ιατρικής & Κλινικής Έρευνας, Β΄ Παθολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

² Διαβητολογικό Κέντρο, Β΄ Παθολογική Κλινική, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

Για την πρόληψη των μακροχρόνιων επιπλοκών της νόσου διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν τη ρύθμιση των ασθενών με τιμή-στόχο της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) κάτω από 7%.^{5,6} Ταυτόχρονα, απαραίτητη κρίνεται και η διατήρηση χαμηλών τιμών μεταγευματικής γλυκόζης.^{7,8} Για την επίτευξη του επιθυμητού γλυκαιμικού στόχου σε ασθενείς που δεν επιτυγχάνουν ικανοποιητικό έλεγχο προτείνεται, μεταξύ άλλων θεραπευτικών επιλογών, η εντατικοποίηση του θεραπευτικού σχήματος με χορήγηση ινσουλίνης.⁹

Οι ινσουλίνες ταχείας δράσης έχουν ως στόχο να μιμηθούν τη φυσιολογική έκκριση της ενδογενούς ινσουλίνης κατά τη λήψη γεύματος και να μειώσουν τα επίπεδα της μεταγευματικής τιμής γλυκόζης.¹⁰ Ωστόσο, τα μέχρι στιγμής διαθέσιμα σκευάσματα ταχείας δράσεως ινσουλίνης παρουσιάζουν καθυστερημένη έναρξη δράσης και δεν αποτυπώνουν πλήρως τη φυσιολογική έκκριση ινσουλίνης κατά τη λήψη γεύματος.¹¹

Οι ινσουλίνες υπερταχείας δράσης αποτελούν μία νεότερη κατηγορία γευματικών ινσουλινών κι έχουν ως στόχο την επίλυση του ανωτέρω προβλήματος. Βασικό χαρακτηριστικό τους γνώρισμα αποτελεί το διαφορετικό φαρμακοκινητικό και φαρμακοδυναμικό προφίλ, που αποσκοπεί στην καλύτερη προσομοίωση του φυσιολογικού ρυθμού έκκρισης της ινσουλίνης στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (ΣΔτ1) καθώς και στην υποκατάσταση της πρώιμης φάσης έκκρισης ινσουλίνης στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2).¹² Δύο σκευάσματα ινσουλινών υπερταχείας δράσης έχουν λάβει έγκριση για τη θεραπεία των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη και είναι εμπορικά διαθέσιμα, η ασπαραγική ινσουλίνη υπερταχείας δράσης (faster aspart insulin, FIASP) καθώς και η υπερταχείας δράσης ινσουλίνη lispro (ultra-rapid insulin lispro, URLi).^{13,14}

Η επίδραση των ινσουλινών ταχείας δράσης στη θεραπεία ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη έχει μελετηθεί εκτενώς στην υπάρχουσα βιβλιογραφία, ωστόσο δεν ισχύει το ίδιο για τις νεότερες ινσουλίνες υπερταχείας δράσης.¹⁵ Σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης είναι ο έλεγχος της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας των ινσουλινών υπερταχείας δράσης και ο προσδιορισμός της θέσης τους στη θεραπεία των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη.

ΜΕΘΟΔΟΙ

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση διενεργήθηκε και παρουσιάζεται σύμφωνα με τις οδηγίες για τη διεξαγωγή συστηματικών ανασκοπήσεων και μετα-αναλύσεων PRISMA.^{16,17}

Στρατηγική βιβλιογραφικής αναζήτησης

Η αναζήτηση πραγματοποιήθηκε από δύο ανεξάρτητους ερευνητές (ΓΠ και ΙΑ), έως τις 7 Δεκεμβρίου 2021, σε τρεις ηλεκτρονικές βιβλιογραφικές βάσεις: Medline (Pubmed), Embase (Ovid) και Cochrane Library. Στη στρατηγική αναζήτησης συμπεριελήφθησαν άρθρα δημοσιευμένα μόνο στην αγγλική γλώσσα και χρησιμοποιήθηκαν λέξεις-κλειδιά σε θεματικές ενότητες ή σε μορφή ελεύθερου κειμένου.

Επίσης, αναζητήθηκαν μελέτες σε διεθνείς βάσεις καταχώρησης κλινικών δοκιμών (clinicaltrials.gov), σε επίσημες ιστοσελίδες φαρμακευτικών εταιρειών καθώς και στα πρακτικά των ετήσιων συνεδρίων της Ευρωπαϊκής Εταιρείας για τη Μελέτη του Διαβήτη (EASD) και της Αμερικάνικης Διαβητολογικής Εταιρείας (ADA) από το 2014 έως το 2021. Οποιοσδήποτε διαφωνίες συζητήθηκαν και επιλύθηκαν μεταξύ των ερευνητών.

Κριτήρια επιλογής μελετών

Επιλέξιμες για τη συστηματική ανασκόπηση ορίστηκαν τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές σε ενήλικες ασθενείς με ΣΔτ1 ή ΣΔτ2, διάρκειας τουλάχιστον 12 εβδομάδων, που αξιολόγησαν τη χρήση ινσουλινών υπερταχείας δράσης, χορηγούμενων πριν την έναρξη του γεύματος, έναντι των συμβατικών ινσουλινών ταχείας δράσης ή του εικονικού φαρμάκου και παρουσίαζαν δεδομένα για τα επιθυμητά καταληκτικά σημεία. Αποκλείστηκαν οι μη τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, καθώς και μελέτες σε μη ενήλικες ή έγκυες ασθενείς.

Διαδικασία επιλογής μελετών

Τα αποτελέσματα της βιβλιογραφικής αναζήτησης ενσωματώθηκαν σε διαδικτυακό λογισμικό διαχείρισης βιβλιογραφικών αναφορών (Rayyan, Qatar Computing Research Institute, Doha, Qatar),¹⁸ αφαιρέθηκαν οι διπλότυπες καταχωρήσεις και πραγματοποιήθηκε η αξιολόγησή τους από ζεύ-

γη ανεξάρτητων ερευνητών (ΓΠ, ΙΑ, ΘΚ, ΘΜ, ΑΛ, ΜΜ). Η αξιολόγηση έλαβε χώρα αρχικώς σε επίπεδο τίτλου και περίληψης και στη συνέχεια εξετάστηκαν τα πλήρη κείμενα των αναφορών. Οποιαδήποτε διαφωνία επιλύθηκε μετά από συζήτηση μεταξύ των ερευνητών.

Καταληκτικά σημεία ενδιαφέροντος

Πρωτεύον καταληκτικό σημείο ενδιαφέροντος ορίστηκε η μεταβολή της τιμής της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης. Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας ορίστηκαν η μεταβολή στην τιμή γλυκόζης νηστείας, στη μεταγευματική τιμή γλυκόζης μία και δύο ώρες μετά τη λήψη γεύματος, στο σωματικό βάρος και στην ημερήσια δόση γευματικής, βασικής και συνολικής ινσουλίνης. Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία ασφάλειας ορίστηκαν η επίπτωση σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, σοβαρών υπογλυκαιμικών επεισοδίων και υπογλυκαιμικών επεισοδίων εντός μίας ώρας από τη λήψη γεύματος.

Εξαγωγή δεδομένων

Ζεύγη ερευνητών (ΓΠ, ΙΑ, ΘΚ, ΘΜ, ΑΛ, ΜΜ) κατέγραψαν αρχικώς τα βασικά χαρακτηριστικά κάθε επιλέξιμης μελέτης καθώς και τα χαρακτηριστικά των ασθενών που συμμετείχαν σε αυτές. Ακολούθως, πραγματοποιήθηκε εξαγωγή δεδομένων για τα καταληκτικά σημεία ενδιαφέροντος. Διαφωνίες μεταξύ των ερευνητών επιλύθηκαν μετά από συζήτηση.

Στατιστική ανάλυση

Πραγματοποιήθηκε μετα-ανάλυση όταν υπήρχαν διαθέσιμα δεδομένα για τουλάχιστον δυο μελέτες. Για τις συνεχείς μεταβλητές υπολογίστηκαν οι σταθμισμένες μέσες διαφορές (WMD) και τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (95% CIs), σύμφωνα με το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων με αντίστροφης διακύμανσης στάθμιση. Όπου δεν υπήρχαν δεδομένα για τις τιμές τυπικής απόκλισης (standard deviation, SD), αυτές υπολογίστηκαν βάσει του μεγέθους του δείγματος των μελετών, του τυπικού σφάλματος (standard error, SE) ή των αντίστοιχων 95% διαστημάτων εμπιστοσύνης. Για τις διχοτομές μεταβλητές υπολογίστηκε ο λόγος συμπληρωματι-

κών πιθανοτήτων (Odds Ratio, OR) και τα αντίστοιχα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης σύμφωνα με το μοντέλο των τυχαίων επιδράσεων Mantel-Haenszel.

Η ύπαρξη στατιστικής ετερογένειας μεταξύ των μελετών αξιολογήθηκε μέσω του υπολογισμού του στατιστικού μέτρου I^2 , θεωρώντας τις τιμές άνω του 60% ενδεικτικές υψηλής ετερογένειας.

Πραγματοποιήθηκαν ξεχωριστές αναλύσεις βάσει του τύπου του σακχαρώδη διαβήτη καθώς και υπο-αναλύσεις με βάση τον τύπο του ανάλογου υπερταχείας δράσης ινσουλίνης (ασπαρτική ινσουλίνη ή ινσουλίνη lispro). Τέλος, αξιολογήθηκε η ετερογένεια για το πρωτεύον καταληκτικό σημείο μέσω μιας post-hoc ανάλυσης ευαισθησίας ενσωματώνοντας κλινικές δοκιμές με παρόμοια διάρκεια παρέμβασης (26 εβδομάδες), οι οποίες συνέκριναν τις υπερταχείας δράσης ινσουλίνες χορηγούμενες σε ένα σχήμα θεραπείας με δόσεις βασικής ινσουλίνης και δόσεις εφόδου (basal-bolus).

Όλες οι αναλύσεις που αναφέρθηκαν πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση του προγράμματος RevMan 5.3 (Nordic Cochrane Center, Copenhagen, Denmark).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Αποτελέσματα αναζήτησης

Από την αρχική αναζήτηση προέκυψαν 11.907 αποτελέσματα. Μετά την αφαίρεση των διπλών εγγραφών, 10.059 αναφορές αξιολογήθηκαν σε επίπεδο τίτλου και περίληψης, και ακολούθως 39 αναφορές επιλέχθηκαν για έλεγχο του πλήρους κειμένου. Τελικά, στη συστηματική ανασκόπηση συμπεριελήφθησαν 9 τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές που συμπεριέλαβαν 5.931 ασθενείς.¹⁹⁻²⁹ Η διαδικασία επιλογής παρουσιάζεται αναλυτικά με το διάγραμμα ροής στην Εικόνα 1. Οκτώ μελέτες συνέκριναν ινσουλίνες υπερταχείας δράσης έναντι των συμβατικών ινσουλινών ταχείας δράσης, ενώ μία μελέτη συνέκρινε την υπερταχείας δράσης ασπαρτική ινσουλίνη με εικονικό φάρμακο. Πέντε μελέτες συμπεριέλαβαν ενήλικες ασθενείς με ΣΔτ1 και 4 ενήλικες ασθενείς με ΣΔτ2. Όλες οι μελέτες ήταν διπλά-τυφλές, πολυκεντρικές και χρηματοδοτούμενες από την κατασκευάστρια φαρμακευτική εταιρεία.

Τα βασικά χαρακτηριστικά των μελετών και των συμμετεχόντων παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

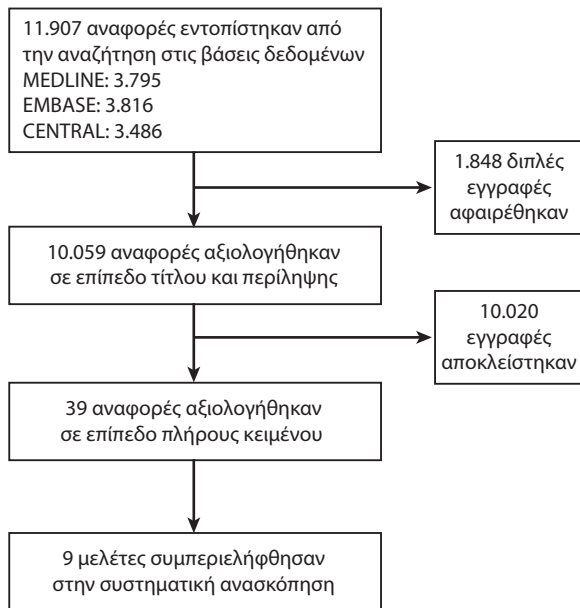
Πίνακας 1. Βασικά χαρακτηριστικά μελετών που συμπεριελήφθησαν στην συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση

Μελέτη	Τύπος διαβήτη	Διάρκεια μελέτης (εβδομάδες)	Θεραπεία υποβάθρου	Βραχίονες μελέτης	Αριθμός ασθενών	HbA _{1c} (%)	BMI (kg/m ²)	Διάρκεια διαβήτη (έτη)	Ηλικία (έτη)
Blevins 2020 ¹⁹ (PRONTO-T2D; NCT03214380)	Τύπου 2	26	Ινσουλίνη glargine/ degludec	Υπεραχρείας δόσης ινσουλίνη lispro Ινσουλίνη lispro	336 337	7,3 7,3	32,1 32,4	16,4 16,6	60,2 61,0
Bowering 2017 ²⁰ (Onset 2; NCT01819129)	Τύπου 2	26	Ινσουλίνη glargine + μετροφομίνη	Υπεραχρείας δόσης ασπαραγική ινσουλίνη Ασπαραγική ινσουλίνη	345 344	8,0 7,9	31,5 31,0	13,2 12,3	59,6 59,4
Buse 2018 ²¹ (Onset 8; NCT02500706)	Τύπου 1	26	Ινσουλίνη degludec	Υπεραχρείας δόσης ασπαραγική ινσουλίνη Ασπαραγική ινσουλίνη	342 342	7,5 7,4	25,1 25,1	17,6 16,7	41,5 40,8
Klaff 2020 ²² Bue-Valleskey 2021 ²³ (PRONTO-T1D, NCT03214367)	Τύπου 1	26+26	Ινσουλίνη glargine/ degludec	Υπεραχρείας δόσης ινσουλίνη lispro Ινσουλίνη lispro	451 442	8,0 8,0	26,6 26,4	18,8 19,1	44,1 44,5
Klonoff 2019 ²⁴ (Onset 5, NCT02825251)	Τύπου 1	16	CSII	Υπεραχρείας δόσης ασπαραγική ινσουλίνη Ασπαραγική ινσουλίνη	236 236	7,5 7,5	26,2 26,5	25,0 23,3	43,3 43,6
Lane 2020 ²⁵ (Onset 9, NCT03268005)	Τύπου 2	16	Ινσουλίνη degludec ± μετροφομίνη ± SGLT2i	Υπεραχρείας δόσης ασπαραγική ινσουλίνη Ασπαραγική ινσουλίνη	546 545	7,2 7,1	33,4 33,3	19,4 19,4	62,6 62,1
Russel-Jones 2017 ²⁶ Mathieu 2018 ²⁷	Τύπου 1	26+26	Ινσουλίνη detemir	Υπεραχρείας δόσης ασπαραγική ινσουλίνη Ασπαραγική ινσουλίνη	381 380	7,6 7,6	26,4 26,7	20,9 19,3	46,1 43,7
Rodbard 2017 ²⁸ (Onset 3, NCT01850615)	Τύπου 2	32	Insulin detemir/ glargine/ NPH + μετροφομίνη	Υπεραχρείας δόσης ασπαραγική ινσουλίνη Ειζονικό φάρμακο	116 120	7,9 7,9	30,4 31,1	10,9 11,8	57,5 57,4
Warren 2021 ²⁹ (PRONTO-Pump-2, NCT03830281)	Τύπου 1	16	CSII	Υπεραχρείας δόσης ινσουλίνη lispro Ινσουλίνη lispro	215 217	7,6 7,5	27,0 27,2	25,9 25,4	48,2 44,7

Τα δεδομένα εφορξονται ως μέσες τιμές.

Συντομογραφίες: BMI: body mass index, δείκτης μάζας σώματος, CSII: continuous subcutaneous insulin infusion, αντίλια συνεχούς υποδόριας έγχυσης ινσουλίνης.

HbA_{1c}: glycated hemoglobin, γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, SGLT2i: Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors, αναστολέας συμμεταφορέας γλυκόξης-ντρίου 2



Εικόνα 1. Διάγραμμα ροής επιλογής μελετών.

Μεταβολή της μέσης τιμής γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c, %)

Όσον αφορά τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη μεταβολή της μέσης τιμής με τη χορήγηση υπερταχείας δράσης ινσουλίνης συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου που έλαβε ταχείας δράσης ινσουλίνη (ΣΔτ1: WMD -0,02%, 95% CI -0,08 έως 0,05, I²=61%, ΣΔτ2: WMD -0,02%, 95% CI -0,09 έως 0,4, I²=19%) (Εικόνα 2). Σε ανάλυση ευαισθησίας που συμπεριέλαβε κλινικές δοκιμές διάρκειας 26 εβδομάδων, στις οποίες τόσο στην ομάδα παρέμβα-

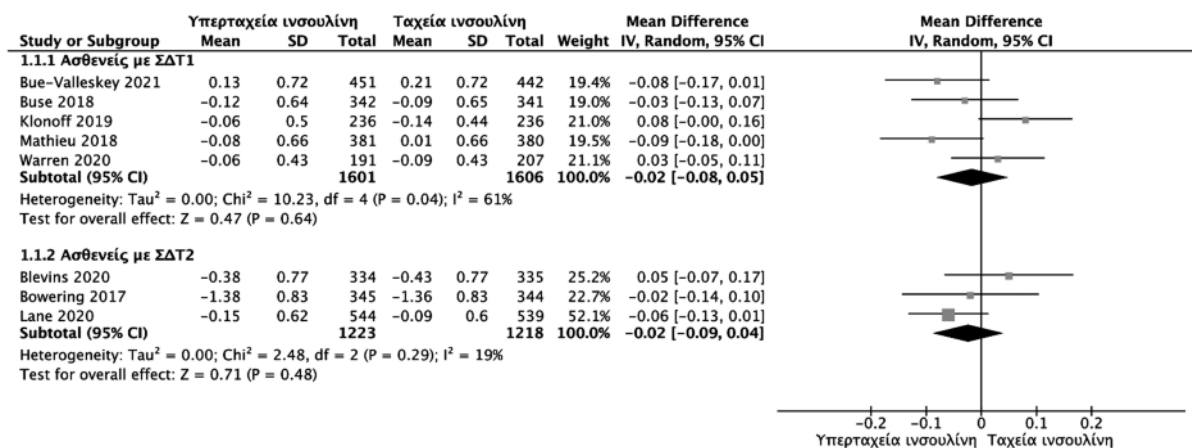
σης, όσο και στην ομάδα ελέγχου, η ινσουλίνη χορηγήθηκε σε ένα θεραπευτικό σχήμα basal-bolus, παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά με τη χορήγηση της υπερταχείας δράσης ασπαρτικής ινσουλίνης έναντι της συμβατικής ασπαρτικής ινσουλίνης στη μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (WMD -0,09%, 95% CI -0,16 έως -0,02, I²=45%). Ωστόσο, η μείωση αυτή ήταν μικρής τάξης και δεν φαίνεται να έχει ιδιαίτερο κλινικό όφελος.

Μεταβολή στη μέση τιμή γλυκόζης νηστείας (fasting plasma glucose, FPG, mmol/l)

Έξι μελέτες συμπεριελήφθησαν στην ανάλυση. Δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη μεταβολή της γλυκόζης νηστείας (ΣΔτ1: WMD έναντι των συμβατικών ινσουλινών ταχείας δράσης -0,12 mmol/L, 95% CI -0,43 έως 0,19, I²=33%, ΣΔτ2: WMD έναντι των συμβατικών ινσουλινών ταχείας δράσης 0,07 mmol/L, 95% CI -0,30 έως 0,44, I²=70%).

Μεταβολή στα επίπεδα της μεταγευματικής τιμής γλυκόζης μία και δύο ώρες μετά τη λήψη γεύματος (1-hour PPG increment and 2-hour PPG increment, mmol/l)

Η θεραπεία με σκευάσματα ινσουλινών υπερταχείας δράσης οδήγησε σε στατιστικά σημαντική μείωση των επιπέδων της μεταγευματικής τιμής γλυκόζης μία ώρα μετά τη λήψη γεύματος (ΣΔτ1: WMD έναντι των συμβατικών ινσουλινών ταχείας



Εικόνα 2. Μεταβολή στη μέση τιμή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (%) με τα σκευάσματα υπερταχείας δράσης ινσουλίνης έναντι των ταχείας δράσεως ινσουλινών.

δράσης -0,94 mmol/L, 95% CI -1,17 έως -0,72, I²=0%, ΣΔτ2: WMD έναντι των συμβατικών ινσουλινών ταχείας δράσης -0,56 mmol/l, 95% CI -0,79 έως -0,32, I²=0%) (Εικόνα 3). Παρομοίως, διαπιστώθηκε σημαντική μείωση και μετά το πέρας δύο ωρών από τη λήψη γεύματος (ΣΔτ1: WMD -0,66 mmol/l, 95% CI -1,03 έως -0,28, I²=49%, ΣΔτ 2: WMD -0,47 mmol/l, 95% CI -0,78 έως -0,17, I²=18%) (Εικόνα 4).

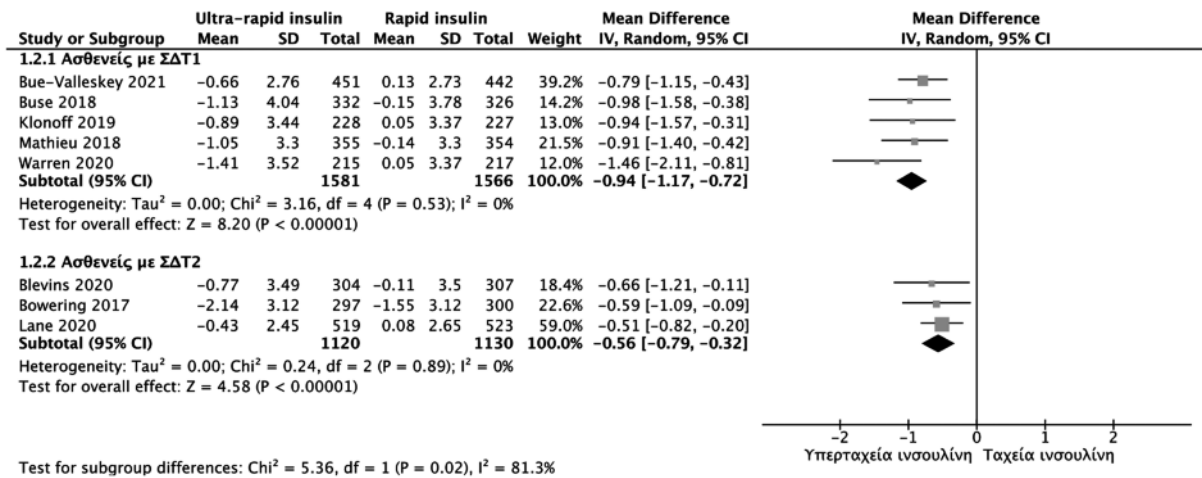
Μεταβολή στη μέση τιμή του σωματικού βάρους (body weight, kg)

Δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά με τη χορήγηση υπερταχείας δράσης ιν-

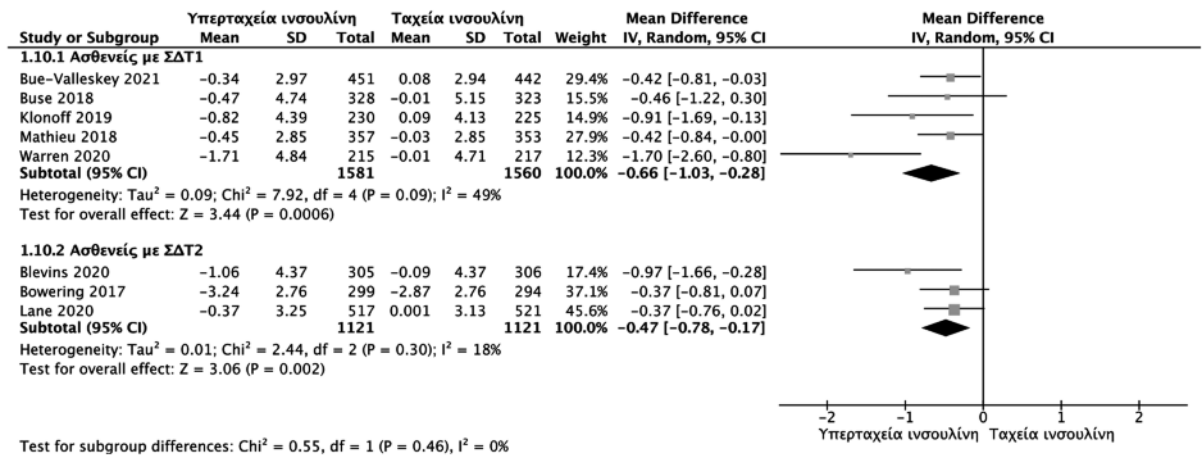
σουλινών έναντι της θεραπείας με συμβατικές ινσουλίνες ταχείας δράσης αναφορικά με τη μεταβολή του σωματικού βάρους (ΣΔτ1: WMD -0,06 kg, 95% CI -0,50 έως 0,38, I²=70%, ΣΔτ2: WMD 0,05kg, 95% CI -0,30 έως 0,40, I²=0%).

Μεταβολή στις χορηγούμενες μονάδες ινσουλίνης (international units, IU)

Όσον αφορά τις ανάγκες χορήγησης βασικής ινσουλίνης, δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά με τη χορήγηση των νεότερων υπερταχείας δράσης ινσουλινών (ΣΔτ1: WMD έναντι των συμβατικών ινσουλινών ταχείας δράσης -0,03 IU, 95% CI -0,60 έως 0,58, I²=0%, ΣΔτ2:



Εικόνα 3. Μεταβολή στα επίπεδα της μεταγενεματικής τιμής γλυκόζης (mmol/l) μία ώρα μετά το γεύμα με τα σκευάσματα υπερταχείας δράσης ινσουλίνης έναντι των ταχείας δράσεως ινσουλινών.



Εικόνα 4. Μεταβολή στα επίπεδα της μεταγενεματικής τιμής γλυκόζης (mmol/l) δύο ώρες μετά το γεύμα με τα σκευάσματα υπερταχείας δράσης ινσουλίνης έναντι των ταχείας δράσεως ινσουλινών.

WMD έναντι των συμβατικών ινσουλινών ταχείας δράσης 0,85 IU, 95% CI -0,97 έως 2,67, $I^2=0\%$). Ομοίως, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στις ανάγκες χορήγησης ταχείας δράσεως ινσουλίνης (ΣΔτ1: WMD έναντι των συμβατικών ινσουλινών ταχείας δράσης -0,64 IU, 95% CI -1,93 έως 0,65, $I^2=28\%$, ΣΔτ2: WMD έναντι των συμβατικών ινσουλινών ταχείας δράσης 2,63 IU, 95% CI -0,08 έως 5,34, $I^2=0\%$). Αντιθέτως, αξίζει να σημειωθεί πως ενώ δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις συνολικές ανάγκες χορήγησης ινσουλίνης σε ασθενείς με ΣΔτ1 με τη θεραπεία με ινσουλίνες υπερταχείας δράσης (WMD έναντι των συμβατικών ινσουλινών ταχείας δράσης -0,62 IU, 95% CI -2,18 to 0,94, $I^2=16\%$), παρατηρήθηκε ήπια αύξηση της ημερήσιας συνολικής δόσης ινσουλίνης στους ασθενείς με ΣΔτ2 (WMD έναντι των συμβατικών ινσουλινών ταχείας δράσης 4,64 IU, 95% CI 0,56 έως 8,72, $I^2=0\%$).

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Η χορήγηση των νεότερων σκευασμάτων ινσουλίνης δεν συσχετίστηκε με μεγαλύτερα ποσοστά σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών σε σύγκριση με τις συμβατικές ινσουλίνες ταχείας δράσης (ΣΔτ1: OR 0,97, 95% CI 0,72 έως 1,31, $I^2=19\%$, ΣΔτ2: OR 0,88, 95% CI 0,64 έως 1,21, $I^2=0\%$).

Επεισόδια σοβαρής υπογλυκαιμίας

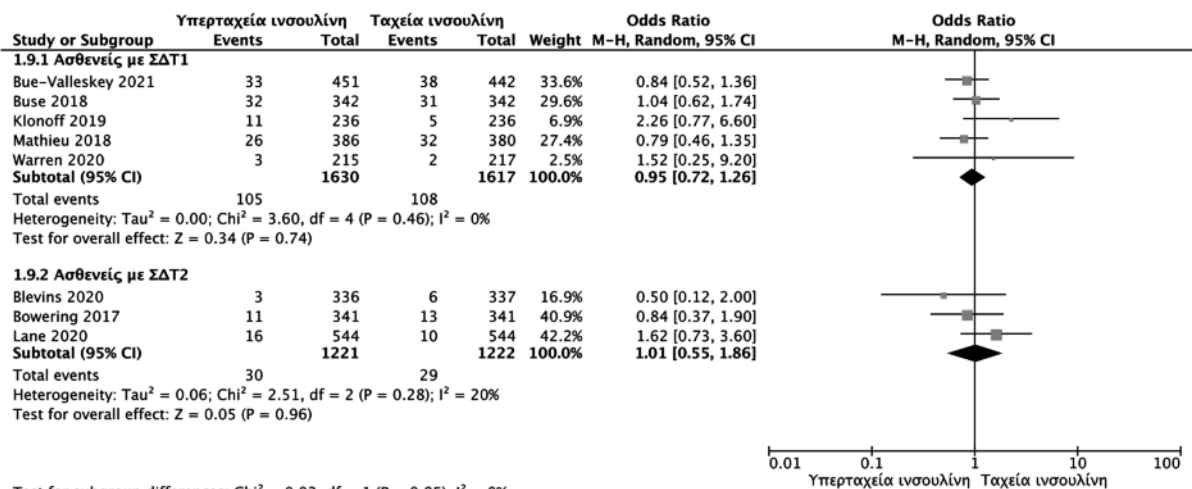
Με τη χορήγηση ινσουλινών υπερταχείας δράσης δεν παρατηρήθηκε αύξηση των συμβάντων σοβαρής υπογλυκαιμίας σε σύγκριση με τις συμβατικές ινσουλίνες ταχείας δράσης τόσο στους ασθενείς με ΣΔτ1 (OR 0,95, 95% CI 0,72 έως 1,26, $I^2=0\%$), όσο και στους ασθενείς με ΣΔτ2 (OR 1,01, 95% CI 0,55 έως 1,86, $I^2=20\%$) (Εικόνα 5).

Επεισόδια μεταγευματικής υπογλυκαιμίας εντός μίας ώρας από τη λήψη γεύματος

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας ανάλυσης, η χορήγηση των σκευασμάτων ινσουλίνης υπερταχείας δράσης δεν συσχετίστηκε με αύξηση των επεισοδίων υπογλυκαιμίας εντός μίας ώρας μετά τη λήψη γεύματος σε σύγκριση με τις συμβατικές ινσουλίνες ταχείας δράσης (ασθενείς με ΣΔτ1: OR 1,14, 95% CI 0,98 έως 1,33, $I^2=0\%$, ασθενείς με ΣΔτ2: OR 1,10, 95% CI 0,81 έως 1,48, $I^2=0\%$).

Κλινικές δοκιμές που συμπεριελήφθησαν μόνο στη συστηματική ανασκόπηση

Από τις συνολικά εννέα κλινικές δοκιμές που επιλέχθηκαν, μια μόνο μελέτη συνέκρινε τη θεραπεία με υπερταχείας δράσης ασπαραγική ινσουλίνη έναντι εικονικού φαρμάκου. Γι' αυτόν τον λόγο, δεν ήταν δυνατό να αναλυθεί στο πλαίσιο μετα-



Εικόνα 5. Επίδραση της θεραπείας με ινσουλίνες υπερταχείας δράσης στην εμφάνιση επεισοδίων σοβαρής υπογλυκαιμίας συγκριτικά με τις ταχείας δράσεως ινσουλίνες.

ανάλυσης, και παρουσιάζεται μόνο περιγραφικά στο πλαίσιο της συστηματικής ανασκόπησης. Πρόκειται για τη μελέτη Onset 3 (NCT01850615)²⁸, μια πολυκεντρική κλινική δοκιμή φάσης 3, με σκοπό τη σύγκριση της θεραπείας με υπερταχείας δράσης ασπαρτική ινσουλίνη σε θεραπευτικό σχήμα basal-bolus με ινσουλίνη detemir, glargine η ανθρώπινη ινσουλίνη και μετφορμίνη, έναντι της θεραπείας με εικονικό φάρμακο σε ενήλικες ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Στην ομάδα παρέμβασης που έλαβε υπερταχείας δράσης ασπαρτική ινσουλίνη τυχαιοποιήθηκαν 116 ασθενείς. Τα βασικά χαρακτηριστικά της μελέτης και των ασθενών που συμπεριελήφθησαν συνοψίζονται στον πίνακα 1. Η προσθήκη της υπερταχείας δράσης ασπαρτικής ινσουλίνης στο θεραπευτικό σχήμα οδήγησε σε στατιστικά σημαντική μείωση της μέσης τιμής γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (estimated treatment difference versus placebo -0.94%, 95% CI -1.17 to -0.72) καθώς και της μεταγενεματικής τιμής γλυκόζης. Ωστόσο, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη αύξηση στο ποσοστό του αριθμού επεισοδίων υπογλυκαιμίας.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να εκτιμήσει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με τα νεότερα σκευάσματα ινσουλινών υπερταχείας δράσης. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα των αναλύσεων, η χορήγηση των νεότερων ινσουλινών υπερταχείας δράσης οδήγησε σε μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων μεταγενεματικής γλυκόζης πλάσματος στη μία και στις δύο ώρες μετά τη λήψη γεύματος σε σύγκριση με τις συμβατικές ινσουλίνες ταχείας δράσης. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων σύγκρισης όσον αφορά τη μεταβολή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, της γλυκόζης νηστείας, του σωματικού βάρους και των απαιτούμενων δόσεων βασικής ή γευματικής ινσουλίνης. Επιπρόσθετα, παρατηρήθηκε αύξηση των συνολικών χορηγούμενων μονάδων ινσουλίνης στους ασθενείς με ΣΔτ2 στην ομάδα θεραπείας με ινσουλίνες υπερταχείας δράσης. Αυτή η αύξηση μπορεί να αποδοθεί στην εντατικοποίηση της χορήγησης γευματικής ινσουλίνης για την επίτευξη ικανοποιητικής γλυκαιμικής ρύθμισης, υπογραμ-

μίζοντας την ανάγκη για καλύτερη τιτλοποίηση της δόσης βασικής ινσουλίνης. Επίσης, οι υπερταχείας δράσης ινσουλίνες επέδειξαν παρόμοιο προφίλ ασφάλειας με τις συμβατικές ινσουλίνες ταχείας δράσης καθώς η χορήγησή τους δεν συσχετίστηκε με αύξηση του ποσοστού των ανεπιθύμητων ενεργειών ή του αριθμού των επεισοδίων σοβαρής υπογλυκαιμίας.

Αξίζει να σημειωθεί ότι τα διαθέσιμα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα των σκευασμάτων ινσουλίνης υπερταχείας δράσης όταν αυτά χορηγούνται μέσω αντλίας συνεχούς υποδόριας έγχυσης ινσουλίνης ή υβριδικών συστημάτων αντλιών ινσουλίνης κλειστού βρόγχου βασίζονται σε περιορισμένο αριθμό, μικρής χρονικής διάρκειας τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών.^{24,29,30} Το γεγονός αυτό αναδεικνύει την ανάγκη για σχεδιασμό και διεξαγωγή περισσότερων κλινικών δοκιμών.

Όσον αφορά τους περιορισμούς της μελέτης, παρ' όλο που πραγματοποιήθηκε εκτενής αναζήτηση της βιβλιογραφίας, τα διαθέσιμα δεδομένα προέρχονται από έναν περιορισμένο αριθμό τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών με σύντομη διάρκεια παρέμβασης και σχετικά μικρό δείγμα ασθενών. Επίσης, παρατηρήθηκε υψηλός βαθμός ετερογένειας μεταξύ των μελετών, κάτι το οποίο θα μπορούσε να υποβαθμίσει την εγκυρότητα των ευρημάτων μας. Επιπρόσθετα, δεν εντοπίστηκαν επιλέξιμες μελέτες που να συνέκριναν τις νεότερες ινσουλίνες υπερταχείας δράσης μεταξύ τους.

Συμπερασματικά, οι υπερταχείας δράσης ινσουλίνες-ασπαρτική και lispro^{31,32} βελτιώνουν τον έλεγχο της μεταγενεματικής τιμής γλυκόζης και έχουν παρόμοια επίδραση στη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη και τις λοιπές μεταβολικές εκβάσεις, παρουσιάζοντας όμοιο προφίλ ασφάλειας συγκριτικά με τις αντίστοιχες συμβατικές ινσουλίνες ταχείας δράσης. Ωστόσο, από τα διαθέσιμα δεδομένα δεν προκύπτει υπεροχή των ινσουλινών υπερταχείας δράσης στον συνολικό γλυκαιμικό έλεγχο. Δεδομένου του περιορισμένου αριθμού των διαθέσιμων μελετών, κρίνεται απαραίτητη η διεξαγωγή μελλοντικών κλινικών δοκιμών για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειάς τους μακροπρόθεσμα καθώς και για την τεκμηρίωση της θέσης τους στην κλινική πράξη.

Abstract

Papanastasiou G, Avgerinos I, Karagiannis T, Michailidis T, Liakos A, Mainou M, Tsapas A, Bekiari E. Ultra-rapid-acting insulins for adults with type 1 and type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Hellenic Diabetol Chron* 2020; 3: 222-231

Aim: To assess the efficacy and safety of the novel, ultra-rapid acting insulins aspart and lispro in adults with type 1 or type 2 diabetes.

Methods: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials was performed. The primary outcome was change in HbA1c from baseline. Additionally, four efficacy and three safety endpoints were assessed.

Results: Nine studies comprising 5.931 patients were included in the systematic review. Treatment with ultra-rapid acting insulins had a similar effect on change in HbA1c, compared with rapid-acting insulins. However, ultra-rapid insulins reduced 1-hour and 2-hour postprandial glucose compared with rapid-acting insulins. No difference was evident in terms of change in fasting plasma glucose, body weight, total, basal or bolus insulin dose, incidence of serious adverse events and hypoglycaemia.

Conclusions: Ultra-rapid acting insulins were as efficacious and safe as rapid-acting insulins, demonstrating a favourable effect solely on PPG control.

Βιβλιογραφία

1. *American Diabetes Association*; 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Medical Care in Diabetes—2021*. *Diabetes Care* 2021; 44 (Suppl.1): S15-S33.
2. Sarwar N, Gao P, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration and risk of vascular disease: A collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; 375: 2215-22.
3. Yang W, Dall TM, Beronjia K, et al. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2017. *Diabetes Care* 2018; 41: 917-28.
4. Massi-Benedetti M. The Cost of Diabetes Type 1 in Europe The CODE-2 Study. *Diabetologia* 2002; 45: S1-4.
5. Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y, et al. The legacy effect in type 2 diabetes: impact of early glycemic control on future complications (the Diabetes & Aging study). *Diabetes Care* 2019; 42: 416-26.
6. Care D, Suppl SS. Glycemic targets: Standards of medical care in diabetes 2021. *Diabetes Care* 2021; 44: S73-84.
7. Taylor RH. Post-prandial hyperglycaemia and diabetic complications. *Pract Diabetes* 1993; 10(Suppl. 6): 1-7.
8. Ceriello A, Davidson MB. Point: Postprandial glucose levels are a clinically important treatment target. *Diabetes Care* 2010; 33: 1905-10.
9. DeWitt DE, Hirsch IB. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review. *JAMA* 2003; 289: 2254-64.
10. Misra S, Mathieu C. Are newer insulin analogues better for people with Type 1 diabetes? *Diabet Med* 2020; 37: 522-31.
11. Sharma AK, Taneja G, Kumar A, et al. Insulin analogs: Glimpse on contemporary facts and future prospective. *Life Sci* 2019; 219: 90-9.
12. Evans M, Wilkinson M, Giannpolou A. Fast-Acting Insulin Aspart: The Rationale for a New Mealtime Insulin. *Diabetes Ther* 2019; 10: 1793-800.
13. Haahr H, Heise T. Fast-Acting Insulin Aspart: A Review of its Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties and the Clinical Consequences. *Clin Pharmacokinet* 2020; 59: 155-172.
14. Heise T, Linnebjerg H, Coutant D, et al. Ultra rapid lispro lowers postprandial glucose and more closely matches normal physiological glucose response compared to other rapid insulin analogues: A phase 1 randomized, crossover study. *Diabetes, Obes Metab* 2020; 22: 1789-98.
15. Nicolucci A, Ceriello A, Di Bartolo P, et al. Rapid-Acting Insulin Analogues Versus Regular Human Insulin: A Meta-Analysis of Effects on Glycemic Control in Patients with Diabetes. *Diabetes Ther* 2020; 11: 573-84.
16. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *BMJ* 2009; 339: 332-6.
17. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. for the PRISMA Group. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* 2009; 339: b2700.
18. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, et al. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev* 2016; 5: 1-10.
19. Blevins T, Zhang Q, Frias JP, et al. Randomized double-blind clinical trial comparing ultra rapid lispro with lispro in a basal-bolus regimen in patients with type 2 diabetes: Pronto-t2d. *Diabetes Care* 2020; 43: 2991-8.
20. Bowering K, Case C, Harvey J, et al. Faster aspart versus insulin aspart as part of a basal-bolus regimen in inadequately controlled type 2 diabetes: The onset 2 trial. *Diabetes Care* 2017; 40: 951-7.
21. Buse JB, Carlson AL, Komatsu M, et al. Fast acting insulin aspart versus insulin aspart in the setting of insulin degludec treated type 1 diabetes: Efficacy and safety from a randomized double blind trial. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 2885.
22. Klaff L, Cao D, Dellva MA, et al. Ultra rapid lispro improves postprandial glucose control compared with lispro in patients with type 1 diabetes: Results from the 26-week PRONTO-T1D study. *Diabetes, Obes Metab* 2020; 22: 1799-807.

23. *Bue-Valleskey J, Klaff L, Cho JJ, et al.* Long-Term Efficacy and Safety of Ultra Rapid Lispro (URLi) in Adults with Type 1 Diabetes: The PRONTO-T1D Extension. *Diabetes Ther* 2021; 12: 569-80.
24. *Klonoff DC, Evans ML, Lane W et al.* A randomized, multicentre trial evaluating the efficacy and safety of fast-acting insulin aspart in continuous subcutaneous insulin infusion in adults with type 1 diabetes (onset 5). *Diabetes, Obes Metab* 2019; 21: 961-7.
25. *Lane WS, Favaro E, Rathor N, et al.* A randomized trial evaluating the efficacy and safety of fast-acting insulin as part compared with insulin as part, both in combination with insulin degludec with or without metformin, in adults with type 2 diabetes (Onset 9). *Diabetes Care* 2020; 43: 1710-6.
26. *Russell-Jones D, Bode BW, De Block C, et al.* Fast-acting insulin aspart improves glycemic control in basal-bolus treatment for type 1 diabetes: Results of a 26-week multicenter, active-controlled, treat-to-target, randomized, parallel-group trial (onset 1). *Diabetes Care* 2017; 40: 943-50.
27. *Mathieu C, Bode BW, Franek E, et al.* Efficacy and safety of fast-acting insulin aspart in comparison with insulin aspart in type 1 diabetes (onset 1): A 52-week, randomized, treat-to-target, phase III trial. *Diabetes, Obes Metab* 2018; 20: 1148-55.
28. *Rodbard HW, Tripathy D, Vidrio Vel zquez M, et al.* Adding fast-acting insulin aspart to basal insulin significantly improved glycaemic control in patients with type 2 diabetes: A randomized, 18-week, open-label, phase 3 trial (onset 3). *Diabetes, Obes Metab* 2017; 19: 1389-96.
29. *Warren M, Bode B, Cho JJ, et al.* Improved postprandial glucose control with ultra rapid lispro versus lispro with continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes: PRONTO-Pump-2. *Diabetes Obes Metab* 2021; 23: 1552-61.
30. *Bode B, Carlson A, Liu R et al.* URL (URLi) demonstrates similar time in target range to L with the MM 670G hybrid closed-loop system. *D* 2020; 63: (Suppl 1): 327.
31. *Novo Nordisk.* FIASP (insulin aspart). U.S. Food and Drug Administration. [Internet]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/208751s010s011bl.pdf.
32. *Eli Lilly and Company.* Lyumjev (insulin lispro). U.S. Food and Drug Administration. [Internet]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/761109s000bl.pdf

Λέξεις-κλειδιά:

Υπερταχείας δράσεως ινσουλίνες
Αντιδιαβητικά φάρμακα
Γλυκαιμικός έλεγχος
Συστηματική ανασκόπηση

Key words:

Ultra-rapid-acting insulins
Antidiabetic drugs
Glycaemic control
Systematic review

Προσεχείς Εκδηλώσεις της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης και Εκπαίδευσης για τον Σακχαρώδη Διαβήτη

Η Ελληνική Εταιρεία Μελέτης και
Εκπαίδευσης για τον Σακχαρώδη Διαβήτη διοργανώνει:

- 09-12 Νοεμβρίου 2022, **Θεσσαλονίκη**
35^ο Πανελλήνιο Ετήσιο Συνέδριο
Ξενοδοχείο “Makedonia Palace”

- 13 Νοεμβρίου 2022, **Θεσσαλονίκη**
Ενημερωτική Εκδήλωση για το κοινό
με θέμα τον Σακχαρώδη Διαβήτη
Ξενοδοχείο “Makedonia Palace”

Για περισσότερες πληροφορίες επισκεφτείτε την ιστοσελίδα της Εταιρείας
www.hasd.gr