

Οδηγίες αντιμετώπισης του σακχαρώδους διαβήτη – 2009

Τη μετάφραση επιμελήθηκαν οι:

A. Ζαντίδης

N. Κατσίκη

Φ. Ηλιάδης

T. Διδάγγελος

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) είναι μια χρόνια νόσος που απαιτεί αφενός συνεχή ιατρική παρακολούθηση και αφετέρου εκπαίδευση για αυτοέλεγχο του ίδιου του ασθενούς με σκοπό την πρόληψη τόσο οξείων όσο και μακροπρόθεσμων επιπλοκών. Η αντιμετώπιση του ΣΔ είναι πολύπλοκη και απευθύνεται σε πληθώρα θεμάτων πέραν της ρύθμισης της υπεργλυκαιμίας. Η σωστή αντιμετώπιση του ΣΔ περιλαμβάνει μεγάλο εύρος χειρισμών όπως έχει φανεί από πολυάριθμες μελέτες.

Οι παρούσες οδηγίες αντιμετώπισης απευθύνονται σε γιατρούς, ασθενείς, ερευνητές και όσους άλλους ασχολούνται ή λαμβάνουν μέρος στη θεραπεία της νόσου. Αν και οι προσωπικές ιδιαιτερότητες, οι περιοριστικοί και άλλοι παράγοντες που αφορούν τους ασθενείς πιθανώς να τροποποιούν τη θεραπευτική προσέγγιση, οι επιθυμητοί θεραπευτικοί στόχοι αναφέρονται στο παρόν έγγραφο. Επιπροσθέτως οι παρούσες οδηγίες δεν αποκλείουν την ανάγκη για περαιτέρω εκτίμηση και αντιμετώπιση από άλλες υποειδικότητες της παθολογίας, αν παραστεί τέτοιο ζήτημα¹⁻³.

Οι οδηγίες αφορούν στο screening (εντοπισμό ασθενών), στη διάγνωση και στη θεραπευτική προσέγγιση που θεωρούνται ότι προσφέρουν το καλύτερο αποτέλεσμα στους ασθενείς με ΣΔ. Ένα σύστημα βαθμολόγησης από την Αμερικάνικη Διαβητολογική Εταιρεία (ADA) με σκοπό να ξεκαθαρίσει και να κωδικοποιήσει τις ενδείξεις πάνω στις οποίες έχουν βασιστεί οι παρούσες οδηγίες, φαίνεται στον πίνακα 1. Οι οδηγίες ταξινομούνται σε τέσσερις κατηγορίες που συμβολίζονται με τα γράμματα A, B, Γ και E αναλόγως με τις διαθέσιμες ενδείξεις που υποστηρίζουν την καθεμία. Όπου A είναι οι πιο καλά μελετημένες οδηγίες και E οι λιγότερο αποδεδειγμένες.

I. Ταξινόμηση και διάγνωση

A. Ταξινόμηση

Το 1997 η ADA καθιέρωσε νέα κριτήρια τόσο για τη διάγνωση όσο και την ταξινόμηση του ΣΔ⁴. Το 2003 τα παραπάνω κριτήρια τροποποιήθηκαν και στη διάγνωση προσετέθη ο όρος της υπεργλυκαιμίας νηστείας⁵. Η ταξινόμηση του ΣΔ περιλαμβάνει πλέον τέσσερις κατηγορίες:

- Τύπος 1 (καταστροφική β κυττάρων που συνήθως οδηγεί σε πλήρη έλλειψη ινσουλίνης)
- Τύπος 2 (προοδευτική μείωση έκκρισης ινσουλίνης σε υπόβα-

**American Diabetes Association,
Diabetes Care 2009; 32 [Suppl 1],
S13-S61**

Πίνακας 1. Η βαθμολόγηση της ADA για τις συστάσεις

Επίπεδο ένδειξης
A Ξεκάθαρους ενδείξεις από καλά οργανωμένες μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες
B Υποστηρικτικές ενδείξεις από καλά οργανωμένες αλλά μικρότερες μελέτες
Γ Υποστηρικτικές ενδείξεις από λιγότερο καλά ελεγχόμενες ή μη ελεγχόμενες μελέτες/περιπτώσεις
E Γνώμες ειδικών ή κλινική εμπειρία

θρο αντίστασης σε αυτή)

- Ειδικοί τύποι που οφείλονται σε άλλες αιτίες (γενετικές διαταραχές των β κυττάρων, γενετικές διαταραχές στην ινσουλινική δράση, παθήσεις εξωγενούς μοίρας παγκρέατος, (π.χ.) κυστική ίνωση, φάρμακα, (π.χ.) θεραπεία AIDS και φάρμακα για μεταμοσχεύσεις.
- Διαβήτης της κύησης (διαγνωσθείς κατά την εγκυμοσύνη)

Ορισμένοι ασθενείς δεν μπορούν ξεκάθαρα να ταξινομηθούν σε τύπο 1 ή 2. Η κλινική εμφάνιση αλλά και η εξέλιξη ποικίλλουν πολύ στους τύπους αυτούς. Περιστασιακά ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 παρουσιάζουν κετοξέωση ενώ ασθενείς τύπου 1 έχουν νόσο με αργή εμφάνιση και βραδεία πορεία εξέλιξης παρά την παρουσία αυτοάνοσων χαρακτηριστικών. Τέτοιες δυσκολίες στην ταξινόμηση αφορούν όλες τις ηλικίες των ασθενών. Η πραγματική διάγνωση σε αυτές τις περιπτώσεις γίνεται όλο και πιο προφανής με την πάροδο του χρόνου.

B. Διάγνωση

Τα παρόντα κριτήρια διάγνωσης ΣΔ φαίνονται στον πίνακα 2. Σύμφωνα με αυτά υπάρχουν τρεις τρόποι διάγνωσης που πρέπει να πληρούν τα κριτήρια σε δύο μετρήσεις σακχάρου που γίνονται σε δύο διαδοχικές ημέρες εκτός αν συνυπάρχουν εμφανή συμπτώματα ΣΔ (οπότε απαιτείται μόνο μία μέτρηση). Η δοκιμασία ανοχής (καμπύλη σακχάρου) με λήψη 75 γρ. γλυκόζης από του στόματος είναι πιο ευαίσθητο και πιο ειδικό τεστ από την απλή μέτρηση στο αίμα της γλυκόζης νηστείας όσον αφορά τη διάγνωση. Ωστόσο είναι πιο δύσκολο να γίνει στην καθημερινή κλινική πράξη. Για τους λόγους αυτούς η μέτρηση γλυκόζης νηστείας στο αίμα ως πιο φθηνή και περισσότερο αποδεκτή από τους ασθενείς μέθοδος έχει εκλεγεί ως κριτήριο διάγνωσης. Είναι αξιόλογο να σημειωθεί ότι ασθενείς που δεν πληρούν κριτήρια διάγνωσης ΣΔ με γλυκόζη νηστείας (λόγω χαμηλότερης ευαισθησίας της μεθόδου) ενώ είναι διαβητικοί όπως θα φαινόταν με τη

Πίνακας 2. Κριτήρια διάγνωσης ΣΔ

1. Γλυκόζη νηστείας >126 mg/dl (7.0 mmol/l). Νηστεία θεωρείται η μη πρόσληψη τροφής για 8 ώρες.*
ή
2. Συμπτώματα υπεργλυκαιμίας και μια τυχαία μέτρηση σακχάρου >200 mg/dl (11.1 mmol/l). Τυχαία θεωρείται οποιαδήποτε μέτρηση σακχάρου κατά τη διάρκεια της μέρας ασχέτως από την ώρα του τελευταίου γεύματος. Τα κλασικά συμπτώματα υπεργλυκαιμίας είναι η πολυουρία, η πολυδιψία και η ανεξήγητη απώλεια βάρους.
ή
3. Κατά την καμπύλη γλυκόζης μέτρηση >200 mg/dl (11.1 mmol/l) στις δύο ώρες. Η καμπύλη πρέπει να γίνει με ποσότητα γλυκόζης που να ισοδυναμεί με 75 g άνυδρης γλυκόζης διαλυμένης σε νερό.

*Χωρίς συμπτώματα υπεργλυκαιμίας η μέτρηση πρέπει να επαναληφθεί σε διαφορετική μέρα⁵.

δοκιμασία ανοχής, έχουν HbA1c λιγότερο από 7.0% και άρα δεν διαφεύγουν ασθενείς με βαριά νόσο κατά τη διάγνωση⁶.

Αν και η δοκιμασία ανοχής γλυκόζης δεν συνιστάται για ρουτίνα, μπορεί να είναι χρήσιμη για ασθενείς με μεγάλη υποψία ΣΔ που δεν πληρούν τα κριτήρια της γλυκόζης νηστείας στο αίμα.

Η HbA1c δεν χρησιμοποιούνταν μέχρι πρότινος στη διάγνωση του ΣΔ λόγω έλλειψης ακριβών φυσιολογικών ορίων στην τιμή της. Με τα χρόνια η συσσώρευση εμπειρίας στην προγνωστική αξία της HbA1c οδήγησε στην πιθανή χρήση της ως διαγνωστικού εργαλείου.

Αυτό προτάθηκε το 2008 από την Expert Committee on the Diagnosis of Diabetes, μια επιτροπή που συμμετείχαν τόσο η ADA όσο η EASD και η International Diabetes Association. Κατά τη στιγμή της δημοσίευσης του παρόντος άρθρου το θέμα της τιμής HbA1c που θα θεωρείται διαγνωστική για ΣΔ βρίσκεται υπό συζήτηση.

Γ. Διάγνωση προ-Διαβήτη (προΔ)

Η υπεργλυκαιμία που δεν πληροί τα κριτήρια ΣΔ ταξινομείται ως υπεργλυκαιμία νηστείας (impaired fasting glucose) ή δυσανεξία στη γλυκόζη (impaired glucose tolerance) ανάλογα με το αν εντοπίζεται στο αίμα νηστείας ή στη δοκιμασία ανοχής της γλυκόζης.

- Υπεργλυκαιμία νηστείας (γλυκόζη πλάσματος 100 mg/dl – 125 mg/dl)
- Δυσανεξία στη γλυκόζη (γλυκόζη πλάσματος μετά δύο ώρες από τη φόρτιση 140 mg/dl – 199

mg/dl).

Οι προαναφερθείσες οντότητες πλέον αναφέρονται επίσημα ως προ-Διαβήτης (πΔ) και αποτελούν παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση ΣΔ και καρδιαγγειακές παθήσεις⁷.

II. Εξέταση για προΔ και ΣΔ

Συστάσεις

- Screening για προΔ και ΣΔ τύπου 2 σε ασυμπτωματικό πληθυσμό πρέπει να γίνεται σε ενήλικες κάθε ηλικίας που είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι ($BMI > 25 \text{ kg/m}^2$) και έχουν έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου για ΣΔ (Πίν. 3). Αν οι παράγοντες του πίνακα 3 λείπουν τότε η εξέταση πρέπει να ξεκινά στην ηλικία των 45 ετών (B).
- Αν οι εξετάσεις είναι φυσιολογικές επανάλυση πρέπει να γίνεται με μεσοδιάστημα τριών ετών (E).
- Η εξέταση για προΔ και ΣΔ περιλαμβάνει τη μέτρηση γλυκόζης νηστείας στο αίμα ή/και την δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (B).
- Η δοκιμασία ανοχής γλυκόζης μπορεί να διενεργείται σε ασθενείς με υπεργλυκαιμία νηστείας ώστε να διευκρινισθεί ο κίνδυνος εμφάνισης ΣΔ (E).
- Σε ασθενείς που διεγνώσθησαν με προΔ είναι απαραίτητη η αναγνώριση και η αντιμετώπιση τυχόν άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου (B).

Για τις περισσότερες παθήσεις οι δοκιμασίες για το screening των ασθενών και τη διάγνωση της νόσου διαφέρουν. Αυτό δεν ισχύει στον ΣΔ. Ο ΣΔ τύπου 2 χαρακτηρίζεται από μια μακρόχρονη ασυμπτωματική φάση. Ως εκ τούτου μπορεί να διαγνωσθεί σε τυχαίο έλεγχο ενός ασθενούς χωρίς σαφείς παράγοντες που θα έθεταν την υποψία της νόσου αλλά και σε στοχευμένο έλεγχο ασθενών με παράγοντες εμφάνισης ή και τέλος σε συμπτωματικούς ασθενείς. Στις οδηγίες αυτές δίδεται βαρύτητα στη διάγνωση ασυμπτωματικών ασθενών. Είναι αυτονόητο ότι η εξέταση ασυμπτωματικών ασθενών για ΣΔ θα διαγνώσει και τις περιπτώσεις προΔ.

A. Screening για προΔ και ΣΔ τύπου 2 σε ενήλικες

Ο ΣΔ τύπου 2 συνήθως δεν διαγιγνώσκεται μέχρι την εμφάνιση επιπλοκών και για αυτό περίπου το 1/3 των διαβητικών παραμένει αδιάγνωστο. Αν και ο μαζικός πληθυσμιακός έλεγχος για προΔ και ΣΔ σε ασυμπτωματικά άτομα δεν έχει ακόμη αποδειχτεί αποδοτικός, και οι δύο παθήσεις έχουν πλέον ξεκάθαρα κριτήρια διάγνωσης. Είναι παθήσεις κοινές, με αυξανόμενο επιπολασμό και απο-

τελούν σημαντικό φορτίο στη δημόσια υγεία. Υπάρχει μια μακρόχρονη προ-συμπτωματική φάση στον ΣΔ τύπου 2. Οι εξετάσεις για τη διάγνωση της νόσου σε αυτή την προ-συμπτωματική φάση είναι σχετικά απλές⁸. Επιπρόσθετα η διάρκεια της αδιάγνωστης υπεργλυκαιμίας σχετίζεται ισχυρά με κακή εξέλιξη ενώ υπάρχουν μέτρα για την αποτροπή της μετάπτωσης του προΔ σε ΣΔ (βλ. κεφάλαιο 4) και για τη μείωση του κινδύνου επιπλοκών από τον ΣΔ (βλ. κεφάλαιο 5).

Οι συστάσεις για την εξέταση ασυμπτωματικών ενηλίκων για προΔ και ΣΔ βρίσκονται στον πίνακα 3. Εξέταση πρέπει να γίνεται σε κάθε ενήλικα με $BMI > 25 \text{ kg/m}^2$ που έχει ακόμα έναν παράγοντα κινδύνου για ΣΔ. Επειδή η ηλικία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για ΣΔ η πρώτη εξέταση για τη νόσο πρέπει να γίνεται στην ηλικία των 45 ετών ακόμη και απουσία άλλου παράγοντα.

Τόσο η γλυκόζη νηστείας όσο και η δοκιμασία ανοχής μπορούν να χρησιμοποιηθούν. Η δοκιμασία ανοχής εντοπίζει τόσο ασθενείς με υπεργλυκαιμία νηστείας όσο και ασθενείς με δυσανεξία στη γλυκόζη και άρα περισσότερους ασθενείς με προΔ συγκριτικά με τη γλυκόζη νηστείας αίματος. Να σημειωθεί ότι οι δύο εξετάσεις δεν εντοπίζουν απαραίτητα τους ίδιους προ-διαβητικούς ασθενείς⁹. Η αποτελεσματικότητα των μέτρων για πρω-

Πίνακας 3. Κριτήρια ελέγχου για προδιαβήτη σε ασυμπτωματικούς ασθενείς

1. Έλεγχος πρέπει να γίνεται σε κάθε παχύσαρκο ενήλικα ($BMI > 25 \text{ kg/m}^2$) και επιπρόσθετους παράγοντες:
 - έλλειψη άσκησης
 - συγγενής πρώτου βαθμού με ΣΔ
 - συγκεκριμένες εθνικές ομάδες (Αφρικανοί, Ασιάτες, Ινδιάνοι, κάτοικοι Ειρηνικού)
 - γυναίκες που γέννησαν παιδιά > 4.5 κιλά ή διαγνώστηκαν με ΣΔ κύησης
 - υπετασικοί ($> 140/90 \text{ mmHg}$ ή σε θεραπεία)
 - HDL $< 35 \text{ mg/dl}$ (0.90 mmol/l) και/ή τριγλυκερίδια $> 250 \text{ mg/dl}$ (2.82 mmol/l)
 - γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών
 - IGT ή IFG σε προηγούμενο έλεγχο
 - άλλες καταστάσεις που συνυπάρχουν με ινσουλινοαντίσταση (π.χ., σοβαρή παχυσαρκία)
 - ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου
2. Σε απουσία των ανωτέρω κριτηρίων ο έλεγχος πρέπει να γίνεται στα 45 χρόνια
3. Αν τα αποτελέσματα είναι φυσιολογικά τότε ο έλεγχος πρέπει να επαναλαμβάνεται κάθε τρία χρόνια ή πιο συχνά αν υπάρχουν ενδείξεις

τογενή πρόληψη στους διαβητικούς τύπου 2 έχει αποδειχθεί χρήσιμη και για τους ασθενείς με δυσανεξία στη γλυκόζη¹⁰⁻¹⁶ αλλά όχι για τους ασθενείς με υπεργλυκαιμία νηστείας. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η εξέταση της γλυκόζης νηστείας στο αίμα είναι πιο βολική, αναπαραγωγίμη και φθηνή από τη δοκιμασία ανοχής. Η δοκιμασία έχει θέση στη μελέτη ασθενών με υπεργλυκαιμία νηστείας ώστε να καθοριστεί καλύτερα ο κίνδυνος για ΣΔ.

Το μεσοδιάστημα μεταξύ εξετάσεων για τη διάγνωση δεν είναι πλήρως καθορισμένο¹⁷. Η λογική ότι σε αρνητικό αποτέλεσμα η εξέταση πρέπει να επαναλαμβάνεται σε διάστημα τριών ετών προκύπτει από το σκεπτικό ότι, ακόμα και να υπάρχει ψευδώς αρνητικό αποτέλεσμα, η μέτρηση θα επαναληφθεί πριν περάσει μεγάλο χρονικό διάστημα και ότι το διάστημα αυτό είναι σχετικά μικρό ώστε να εμφανιστεί κάποια σημαντική επιπλοκή από τον ΣΔ.

Επειδή υπάρχει ανάγκη για επανέλεγχο και παρακολούθηση επί θετικού αποτελέσματος, οι εξετάσεις για τη διάγνωση προΔ και ΣΔ πρέπει να γίνονται σε οργανωμένα ιατρικά κέντρα (κέντρα υγείας, νοσοκομεία). Έτσι εξετάσεις σε ιδιωτική βάση δε συστήνονται. Σε περιπτώσεις σχεδιασμού για screening στον γενικό πληθυσμό πρέπει να ληφθούν πολλές παράμετροι υπ' όψιν ώστε να ελεγχθούν άτομα με υψηλή υποψία για ΣΔ και να αποφευχθούν έλεγχοι ήδη διαγνωσμένων ασθενών^{18,19}.

B. Screening για ΣΔ τύπου 2 σε παιδιά

Η επίπτωση του ΣΔ τύπου 2 σε εφήβους έχει αυξηθεί σημαντικά τις τελευταίες δεκαετίες και ειδικά σε πληθυσμούς μειονοτήτων²⁰, αν και η νόσος παραμένει σπάνια στον γενικό πληθυσμό²¹. Ομοίως με τον ενήλικα πληθυσμό τα παιδιά και οι έφηβοι που έχουν αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση ΣΔ τύπου 2 πρέπει να εξετάζονται σε ιατρικά κέντρα²². Οι συστάσεις της ADA για παιδιά και εφήβους με μερικές τροποποιήσεις υπάρχουν στον πίνακα 4.

Γ. Screening για ΣΔ τύπου 1

Γενικά οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 παρουσιάζουν οξέα συμπτώματα διαβήτη και ιδιαιτέρως υψηλές τιμές γλυκόζης στο αίμα. Στους περισσότερους η διάγνωση γίνεται άμεσα. Μελέτες για την πρόληψη ΣΔ τύπου 1 υποστηρίζουν ότι ο έλεγχος για αυτοαντισώματα έναντι παγκρεατικών νησιδίων αναδεικνύουν τα άτομα που βρίσκονται σε

Πίνακας 4. Έλεγχος για ΣΔ τύπου 2 σε παιδιά

Κριτήρια:

– υπέρβαρα (BMI >85η θέση ή βάρος >120% του ιδανικού για το ύψος)

Συν κάποιο από τα παρακάτω:

– οικογενειακό ιστορικό ΣΔ τύπου 2 σε συγγενή πρώτου ή δευτέρου βαθμού

– εθνικότητα (Ινδιάνοι, Αφρικανοί, Λατίνοι, Ασιάτες, κάτοικοι Ειρηνικού)

– ινσουλινοαντίσταση (δυσλιπιδαιμία, υπέρταση, πολυκυστικές ωθήκες, μικρά παιδιά κατά τη γέννηση)

– ιστορικό ΣΔ κύησης κατά την εγκυμοσύνη

Ηλικία έναρξης στην ηλικία 10 ετών ή στην αρχή της εφηβείας ότι είναι πιο νωρίς

Συχνότητα. κάθε 3 χρόνια

Προτιμητέο test. γλυκόζη νηστείας

αυξημένο κίνδυνο. Τεστ αυτοαντισωμάτων συνιστάται επομένως σε άτομα υψηλού κινδύνου όπως αυτά με ιστορικό παροδικής υπεργλυκαιμίας ή αυτά που έχουν συγγενείς με ΣΔ τύπου 1. Μαζικός πληθυσμιακός έλεγχος δεν συνιστάται μιας και θα αναδείξει πολύ λίγα άτομα με αυξημένο κίνδυνο στον γενικό πληθυσμό. Όσα άτομα έχουν θετικά αυτοαντισώματα πρέπει να ενημερώνονται για την πιθανότητα εμφάνισης ΣΔ. Ήδη υπάρχουν κλινικές δοκιμές για την εύρεση μεθόδων πρόληψης ΣΔ τύπου 1 ή για την υποστρόφη πρώιμου ΣΔ τύπου 1 σε ασθενείς με θετικά αυτοαντισώματα.

III. Εντοπισμός και διάγνωση ΣΔ της κύησης

Συστάσεις

- Ο έλεγχος για ΣΔ της κύησης πρέπει να γίνεται με τη δοκιμασία ανοχής (καμπύλη γλυκόζης) βασιζόμενος στην παρουσία παραγόντων κινδύνου (Γ).
- Γυναίκες με ΣΔ της κύησης πρέπει να επανεξετάζονται 6-12 εβδομάδες μετά τον τοκετό και να είναι υπό παρακολούθηση για την εμφάνιση ΣΔ ή προΔ (Ε).

Ο διαβήτης της κύησης ορίζεται ως δυσανεξία γλυκόζης οποιουδήποτε βαθμού που ξεκινά ή διαγιγνώσκεται κατά την εγκυμοσύνη⁴. Αν και τις περισσότερες φορές η διαταραχή υποχωρεί μετά τον τοκετό ο ορισμός ισχύει είτε υποχωρεί είτε όχι και δεν αποκλείει την πιθανότητα ότι αδιάγνωστη δυσανεξία στη γλυκόζη μπορεί να προϋπήρχε ή να ξεκίνησε με την εγκυμοσύνη. Σχεδόν 7% όλων των κύσεων (κυμαίνεται από 1 μέχρι 14% ανάλογα με τον πληθυσμό που μελετήθηκε και τη μέθοδο διάγνωσης που χρησιμοποιήθηκε) επιπλέκεται με δια-

βήτη. Αυτό σημαίνει ότι κάθε χρόνο εμφανίζονται 200.000 νέες περιπτώσεις.

Επειδή ο ΣΔ έχει επιπτώσεις τόσο στην εγκυμονούσα όσο και στο έμβρυο, η εξέταση για διαβήτη της κύησης είναι απαραίτητη. Οι στρατηγικές για το screening και τη διάγνωση του διαβήτη κύησης που εκδόθηκαν από την ADA το 2004 βρίσκονται στον πίνακα 5²³.

Τα αποτελέσματα από τη μελέτη “Results of the Hyperglycemia and Adverse pregnant Outcomes study”²⁴, στην οποία συμμετείχαν 25.000 έγκυοι γυναίκες, έδειξαν ότι ο κίνδυνος επιπλοκών για τη μητέρα, το έμβρυο και το νεογέννητο αυξάνει όταν εμφανίζεται υπεργλυκαιμία στη μητέρα κατά τις εβδομάδες 24-28 της κύησης. Ο κίνδυνος αυτός είναι αυξημένος ακόμα και σε επίπεδα σακχάρου που μέχρι πρότινος θεωρούντο φυσιολογικά στην εγκυμοσύνη. Πάντως για τις περισσότερες επιπλοκές που μελετήθηκαν δεν μπόρεσε να καθοριστεί σαφές όριο τιμής σακχάρου που να συσχετίζεται με τον κίνδυνο εμφάνισής των.

Τα ανωτέρω ευρήματα οδήγησαν σε προσεκτικό επαναπροσδιορισμό των κριτηρίων για τη διάγνωση του διαβήτη της κύησης. Μια διεθνής ομάδα μαιευτήρων, διαβητολογικών οργανισμών και η ADA δουλεύουν ώστε να συμφωνηθούν 1) ποιο διαγνωστικό τεστ θα χρησιμοποιείται για τη διάγνωση του διαβήτη της κύησης και 2) οι διαγνωστικές τιμές σακχάρου.

Επειδή όσες γυναίκες παρουσίασαν διαβήτη της κύησης έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ²⁵ πρέπει να ελέγχονται για ΣΔ 6-12 βδομάδες μετά τον τοκετό με δοκιμασία ανοχής γλυκόζης και έκτοτε να παρακολουθούνται για εμφάνιση προΔ ή ΣΔ όπως ακριβώς αναφέρθηκε στο κεφάλαιο 2. Για πληροφορίες πρόληψης από ΣΔ τύπου 2 σε γυναίκες που εμφάνισαν διαβήτη της κύησης επισκεφθείτε τον διαδικτυακό τόπο www.ndep.nih.gov/diabetes/pubs/NeverTooEarly_Tipsheet.pdf.

IV. Πρόληψη/Καθυστέρηση ΣΔ τύπου 2

Συστάσεις

- Ασθενείς με δυσανεξία στη γλυκόζη (Α) ή υπεργλυκαιμία νηστείας (Ε) πρέπει να ακολουθούν προγράμματα απώλειας βάρους με στόχο τη μείωση του σωματικού βάρους κατά 5-10% και επίσης την αύξηση της σωματικής δραστηριότητας που θα περιλαμβάνει τουλάχιστον 150 λεπτά μέτριας έντασης άσκηση τη βδομάδα (π.χ., περπάτημα).
- Η στενή παρακολούθηση και η συμβουλευτική α-

Πίνακας 5. Έλεγχος και διάγνωση ΣΔ κύησης

Έλεγχος για γυναίκες υψηλού κινδύνου στην πρώτη επίσκεψη από γυναικολόγο.

Γυναίκες υψηλού κινδύνου πρέπει να ελέγχονται αμέσως μετά την επιβεβαίωση της εγκυμοσύνης. Τα κριτήρια υψηλού κινδύνου είναι:

- σοβαρή παχυσαρκία
- προηγούμενο ιστορικό ΣΔ κύησης ή γέννηση μεγάλων μωρών
- γλυκοζουρία
- πολυκυστικές ωοθήκες
- οικογενειακό ιστορικό ΣΔ τύπου 2

Η διάγνωση στηρίζεται στα κριτήρια του πίνακα 2.

Όλες οι γυναίκες που δεν βρίσκονται σε απόλυτη ασφάλεια πρέπει να ελέγχονται για ΣΔ στις 24-28 εβδομάδες κύησης.

Απόλυτη ασφάλεια ορίζεται η παρουσία ΟΛΩΝ των παρακάτω κριτηρίων:

- ηλικία <25 ετών
- φυσιολογικό βάρος προ της εγκυμοσύνης
- εθνικότητα με χαμηλή επίπτωση ΣΔ
- ΣΔ σε συγγενείς πρώτου βαθμού
- απουσία δυσανεξίας γλυκόζης
- απουσία ιστορικού προβληματικής κύησης

Στις 24-28 εβδομάδες κύησης συνιστώνται δύο δοκιμασίες:

1. δοκιμασία δύο βημάτων:

Α. μέτρηση γλυκόζης μία ώρα μετά τη λήψη 50 g γλυκόζης. Τιμή >140 mg/dl έχει ευαισθησία 80% ενώ αυξάνει σε 90% αν το όριο πέσει στο 130 mg/dl.

Β. καμπύλη σακχάρου με 100 g σε διαφορετική μέρα, σε όλες τις γυναίκες που βρέθηκαν θετικές στο προηγούμενο τεστ.

2. δοκιμασία ενός βήματος. καμπύλη σακχάρου 100 g σε όλες τις εγκύους στις 24-28 εβδομάδες.

Το τεστ γίνεται μετά από νηστεία οκτώ ωρών.

Η διάγνωση τίθεται αν πληρούνται τουλάχιστον δύο από τα παρακάτω κριτήρια:

- νηστεία. >95 mg/dl
- 1^η ώρα. >180 mg/dl
- 2^η ώρα. >155 mg/dl
- 3^η ώρα. >140 mg/dl

ποτελούν σημαντικούς παράγοντες επιτυχίας (Β).

- Η συμβουλευτική για αλλαγή τρόπου ζωής μπορεί να συνδυαστεί με χορήγηση μεφορμίνης σε ασθενείς με πολύ υψηλό κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη (συνδυασμός δυσανεξίας γλυκόζης και υπεργλυκαιμίας νηστείας συν κάποιον άλλο παράγοντα κινδύνου όπως HbA1C >6%, υπέρταση, χαμηλή HDL, υψηλά τριγλυκερίδια, ιστορικό ΣΔ σε συγγενή πρώτου βαθμού) και που είναι παχύσαρκοι και ηλικία μικρότερη των 60 ετών (Ε).
- Εξέταση για εμφάνιση ΣΔ σε ασθενείς με προΔ πρέπει να γίνεται κάθε χρόνο (Ε).

Πίνακας 6. Αποτελεσματικές θεραπείες στην πρόληψη ΣΔ

Study (ref.)	n	Population	Mean age (years)	Duration (years)	Παρέμβαση (daily dose)	Μετατροπή σε άτομα ελέγχου (% έτη)	Σχετικός κίνδυνος
Τρόπος ζωής Finnish DPS ¹¹	522	IGT, BMI ≥ 25 kg/m ²	55	3.2	Εξατομικευμένη δίαιτα/άσκηση	6	0.42 (0.30-0.70)
DPP ¹⁰	2,161	IGT, BMI ≥ 24 kg/m ² , FPG >5.3 mmol/l	51	3	Εξατομικευμένη δίαιτα/άσκηση	10	0.42 (0.34-0.52)
Da Qing ¹²	259	IGT (randomized groups)	45	6	Ομάδα δίαιτας/άσκησης	16	0.62 (0.44-0.86)
Toranomon study ²⁸	458	IGT (men), BMI = 24 kg/m ²	55	4	Εξατομικευμένη δίαιτα/άσκηση	2	0.33 (0.10-1.0)†
Indian DPP ¹⁶	269	IGT	46	2.5	Εξατομικευμένη δίαιτα/άσκηση	22	0.71 (0.63-0.79)
Medications DPP ¹⁰	2,155	IGT, BMI >24 kg/m ² , FPG >5.3 mmol/l	51	2.8	Μετφορμίνη (1,700 mg)	10	0.69 (0.57-0.83)
Indian DPP ¹⁶	269	IGT	46	2.5	Μετφορμίνη (500 mg)	22	0.74 (0.65-0.81)
STOP NIDDM ¹⁴	1,419	IGT, FPG >5.6 mmol/l	54	3.2	Ακαρβόζη (300 mg)	13	0.75 (0.63-0.90)
XENDOS ²⁹	3,277	BMI >30 kg/m ²	43	4	Ορλιστατίνη (360 mg)	2	0.63 (0.46-0.86)
DREAM ¹⁵	5,269	IGT or IFG	55	3.0	Ροσιγλιταζόνη (8 mg)	9	0.40 (0.35-0.46)

Τυχαιοποιημένες μελέτες ελέγχου έχουν δείξει ότι άτομα με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔ (υπεργλυκαιμία νηστείας, δυσανεξία στη γλυκόζη ή και τα δύο) μπορούν να ακολουθήσουν οδηγίες που μειώνουν την πιθανότητα εμφάνισής του^{10,16}. Αυτές οι οδηγίες συμπεριλαμβάνουν αλλαγές στον τρόπο ζωής που έχουν αποδειχτεί πολύ αποτελεσματικές (μείωση έναρξης ΣΔ >58% μετά από τρία έτη) και φαρμακευτική αγωγή με μετφορμίνη, ακαρβόζη, ορλιστατίνη, θειαζολιδινεδιόνη (ΘΖΔ) έकाστη των οποίων μειώνει την επίπτωση ΣΔ σε άλλοτε άλλο βαθμό. Συγκενρωτικός πίνακας μελετών για την πρόληψη ΣΔ είναι ο πίνακας 6.

Δύο μελέτες για την επίδραση της αλλαγής τρόπου ζωής σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ έχουν δείξει μείωση στον ρυθμό μετάπτωσης προδιαβητικών ασθενών σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2. Η ευεργετική επίδραση της αλλαγής τρόπου ζωής φαίνεται ότι έχει διαχρονική ισχύ όπως προκύπτει από την παρακολούθηση των ασθενών για τρία²⁶ και 14 χρόνια²⁷ μετά το τέλος των μελετών.

Βασισμένο σε αποτελέσματα κλινικών δοκιμών και στους γνωστούς παράγοντες εξέλιξης του προΔ σε ΣΔ η ADA⁷ συμπέρανε ότι σε άτομα με προΔ (δυσανεξία γλυκόζης ή/και υπεργλυκαιμία νηστείας) πρέπει να δίδονται οδηγίες για τροποποίηση του τρόπου ζωής με στόχους παρόμοιους

του προγράμματος πρόληψης ΣΔ (μείωση σωματικού βάρους κατά 5-10% και μέτρια φυσική δραστηριότητα 30 λεπτά κάθε μέρα). Όσον αφορά τη φαρμακευτική αγωγή η ADA υιοθετεί τη μετφορμίνη ως το μοναδικό φάρμακο για την πρόληψη του ΣΔ. Για τα υπόλοιπα φάρμακα τα θέματα κόστους, παρενεργειών και έλλειψης μακροχρόνιας αποτελεσματικότητας σε κάποιες μελέτες, οδήγησαν στην απόφαση να μην συμπεριληφθούν στις συστάσεις πρόληψης ΣΔ. Η μετφορμίνη πρέπει ωστόσο να δίδεται μόνο σε άτομα πολύ υψηλού κινδύνου εμφάνισης ΣΔ (συνδυασμός υπεργλυκαιμίας νηστείας, δυσανεξίας στη γλυκόζη, παχυσαρκία, <60 ετών, με έναν επιπρόσθετο παράγοντα εμφάνισης ΣΔ). Επίσης πρέπει να λεχθεί ότι στο πρόγραμμα πρόληψης ΣΔ η μετφορμίνη φάνηκε να είναι πιο αποτελεσματική συγκριτικά με τις αλλαγές τρόπου ζωής σε ασθενείς με BMI >35kg/m² και λιγότερο από 60 χρονών.

V. Αντιμετώπιση ΣΔ

A. Αρχική εκτίμηση

Σε κάθε ασθενή με διαγνωσθέντα ΣΔ πρέπει να γίνεται πλήρης ιατρική αξιολόγηση που θα στοχεύει στη ταξινόμηση της νόσου, στην εντόπιση των επιπλοκών, στην καταγραφή προηγούμενων θεραπειών, στο ιστορικό του γλυκαιμικού ελέγχου

και στην οργάνωση ενός σχεδίου αντιμετώπισης που θα περιλαμβάνει συνεχή παρακολούθηση. Εργαστηριακός έλεγχος για την εκτίμηση της γενικής κατάστασης του ασθενούς πρέπει να γίνεται στην πρώτη επίσκεψη. Στον πίνακα 7 αναφέρονται τα στοιχεία που πρέπει να καταγραφούν στην αρχική εκτίμηση ενός διαβητικού ασθενούς.

B. Αντιμετώπιση

Ασθενείς με ΣΔ πρέπει να παρακολουθούνται από ένα επιτελείο που θα συντονίζεται από τον ιατρό. Το επιτελείο αποτελείται από τον ιατρό, τη νοσοκόμα, τον διαιτολόγο, τον φαρμακοποιό και έναν ψυχολόγο. Στην ομάδα αυτή είναι απαραίτητο ο ασθενής να αναλάβει ενεργό ρόλο.

Η αντιμετώπιση της πάθησης πρέπει να έχει τη μορφή μιας εξατομικευμένης θεραπευτικής συμμαχίας μεταξύ του ασθενούς, της οικογένειάς του και των μελών της διαβητολογικής ομάδας. Ο ασθενής πρέπει να είναι πλήρως ενημερωμένος για την πάθηση, να έχει εκπαιδευτεί ικανοποιητικά στις επιμέρους απαιτήσεις της θεραπείας και οι στόχοι της θεραπείας πρέπει να είναι ρεαλιστικοί και προσυμφωνημένοι μεταξύ ασθενούς και διαβητολογικής ομάδας. Στην αναζήτηση της καταλληλότερης θεραπευτικής προσέγγισης πρέπει να ληφθούν υπόψη η ηλικία, η εργασία ή το σχολείο, η φυσική δραστηριότητα, το μοτίβο και οι ώρες σίτισης, οι κοινωνικές δραστηριότητες, η γενική κουλτούρα και η προσωπικότητα του ασθενούς. Σημαντικό λόγο στη διαμόρφωση του σωστού θεραπευτικού πλάνου έχουν επίσης οι επιπλοκές του ΣΔ και άλλες συνυπάρχουσες παθήσεις.

Γ. Γλυκαιμικός έλεγχος

1. Εξετάσεις γλυκαιμικού ελέγχου

Δύο είναι οι κύριες τεχνικές για τον ιατρό και τον ασθενή στον υπολογισμό της αποτελεσματικότητας της θεραπείας: η μέτρηση της γλυκόζης από τον ίδιο τον ασθενή και η μέτρηση της HbA1c.

α. Μέτρηση γλυκόζης με σακχαρόμετρο από τον ασθενή (αυτοέλεγχος)

Συστάσεις

- Πρέπει να γίνεται τρεις ή περισσότερες φορές ημερησίως για ασθενείς σε εντατικοποιημένο σχήμα ινσουλinoθεραπείας ή σε ασθενείς με αντλία ινσουλίνης (A).
- Σε ασθενείς με λίγες ενέσεις ινσουλίνης ή που λαμβάνουν μη-ινσουλινική αγωγή ή που βρίσκο-

Πίνακας 7. Αρχική εκτίμηση ασθενούς με ΣΔ

Ιστορικό
– ηλικία και τρόπος εμφάνισης (π.χ., κετοξέωση, τυχαίο εργαστηριακό εύρημα)
– διατροφικές συνήθειες, φυσική δραστηριότητα, κατάσταση θρέψης, ιστορικό σωματικού βάρους, ανάπτυξη κατά την παιδική και εφηβική ηλικία
– ιστορικό εκπαίδευσης για ΣΔ
– ιστορικό προηγούμενων θεραπειών και αποτελεσματικότητα αυτών
– τρέχουσα θεραπεία, γεύματα, φυσική δραστηριότητα, και μετρήσεις σακχάρου
– κετοξέωσεις, βαρύτητα και αιτίες
– υπογλυκαιμίες
– επίγνωση υπογλυκαιμίας
– σοβαρές υπογλυκαιμίες, συχνότητα και αιτίες
– διαβητικές επιπλοκές
– μικροαγγειακές. νεφροπάθεια, νευροπάθεια, αμφιβληστροειδοπάθεια
– μακροαγγειακές. συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ΑΕΕ, αρτηριοπάθεια
– άλλα: ψυχολογική κατάσταση
Κλινική εξέταση
– ύψος, βάρος, BMI
– μέτρηση αρτηριακής πίεσης, ορθοστατικά
– βυθοσκόπηση
– ψηλάφηση θυρεοειδούς
– δερματική εξέταση
– εξέταση ποδιών:
– επισκόπηση
– ψηλάφηση πρόσθιας κνημιαίας και ραχιαίας ποδός
– αχίλλειο αντανάκλαστικό
– εξέταση δόνησης, μονοϊνίδιο, ιδιοδεκτικότητα
Εργαστηριακός έλεγχος
– HbA1c αν δεν υπάρχει πρόσφατη, εντός τριών μηνών
Αν δεν υπάρχουν στον τελευταίο χρόνο:
– λιπιδαιμικό προφίλ
– έλεγχος ηπατικής λειτουργίας
– στικ ούρων και υπολογισμός λόγου αλβουμίνης/κρεατινίνη
– κρεατινίνη ορού και υπολογισμός GFR
– TSH σε ΣΔ τύπου 1, γυναίκες > 50, δυσλιπιδαιμία
Παραπομπές για:
– επίσηια οφθαλμολογική εκτίμηση
– οικογενειακός προγραμματισμός για γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας
– διαιτολόγιο
– οδοντιατρική εκτίμηση
– ψυχιατρική εκτίμηση επί ενδείξεων

νται σε αγωγή με δίαιτα και άσκηση, ο αυτοέλεγχος είναι χρήσιμος οδηγός για την επιτυχία της θεραπείας (E).

- Για την επίτευξη μεταγευματικών στόχων, η μέτρηση μετά από το φαγητό είναι χρήσιμη (E).
- Όταν χορηγούνται σακχαρόμετρα πρέπει να γί-

νεται καλή εκπαίδευση του ασθενούς όσον αφορά την τεχνική διαδικασία αλλά επίσης και όσον αφορά την ικανότητά του να αξιολογεί σωστά τα δεδομένα των μετρήσεων τροποποιώντας σωστά την αγωγή του (Ε).

- Η συνεχής καταγραφή γλυκόζης (ΣΚΓ) σε συνδυασμό με εντατικοποιημένα σχήματα ινσουλινοθεραπείας αποτελεί ένα χρήσιμο εργαλείο για μείωση της HbA1c σε συγκεκριμένους ασθενείς (ηλικία >25ετών) με ΣΔ τύπου 1 (Α).
- Αν και η σχέση ΣΚΓ και μείωσης HbA1c φαίνεται να μην είναι τόσο εμφανής σε παιδιά, εφήβους και νεαρούς ενήλικες μπορεί ωστόσο να βοηθήσει και τις ομάδες αυτές. Η επιτυχία σχετίζεται με τη συμμόρφωση (Γ).
- Η ΣΚΓ θεωρείται συμπληρωματικό εργαλείο στον αυτοέλεγχο ειδικά για ασθενείς με μειωμένη αίσθηση υπογλυκαιμίας ή με συχνά υπογλυκαιμικά επεισόδια (Ε).

Το consensus της ADA προσφέρει χρήσιμες πληροφορίες αναφορικά με τον αυτοέλεγχο των διαβητικών ασθενών^{31,32}. Πολλές κλινικές μελέτες που αποδεικνύουν την ανώτερη αποτελεσματικότητα εντατικών σχημάτων ινσουλινοθεραπείας στην πρόληψη των επιπλοκών από ΣΔ, συμπεριλαμβάνουν τον αυτοέλεγχο ως συστατικό της επιτυχίας. Ο αυτοέλεγχος επιτρέπει στους ασθενείς να ελέγχουν την αποτελεσματικότητα της εκάστοτε θεραπείας και αν οι θεραπευτικοί στόχοι επιτυγχάνονται. Οι μετρήσεις από τον ασθενή είναι χρήσιμες στην αποφυγή υπογλυκαιμίας, στην τροποποίηση μονάδων ινσουλίνης, στη δίαιτα και στην σωματική άσκηση.

Η συχνότητα και η ώρα του αυτοελέγχου υπολογίζονται από τις ιδιαίτερες ανάγκες του εκάστοτε ασθενούς και από τους γλυκαιμικούς στόχους. Ο αυτοέλεγχος είναι πολύ σημαντικός σε ασθενείς με αγωγή ινσουλίνης για την αποτροπή και την πρόληψη ασυμπτωματικής υπογλυκαιμίας και υπεργλυκαιμίας. Για τους περισσότερους ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 και για τις εγκύους με ΣΔ που λαμβάνουν ινσουλίνη, αυτοέλεγχος απαιτείται τρεις τουλάχιστον φορές την ημέρα. Για τους ασθενείς αυτούς και προκειμένου να επιτευχθούν οι στόχοι HbA1c χωρίς υπογλυκαιμία χρειάζονται πολύ περισσότερες μετρήσεις. Η ιδανική συχνότητα αυτοελέγχου για ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 σε μη-ινσουλιδική αγωγή είναι ασαφής. Σε μια μετα-ανάλυση που ερευνούσε τον ρόλο του αυτοελέγχου σε ασθενείς με μη-ινσουλιδική αγωγή οι ερευνητές κατέληξαν σε κάποιο μοτίβο που σχετίστηκε

με μείωση της HbA1c >0.4%. Παρόλα ταύτα πολλές από τις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην εν λόγω μετα-ανάλυση αφορούσαν ασθενείς που αντιμετώπιζονταν με δίαιτα και άσκηση ενώ συμπεριλήφθηκαν και μελέτες ασθενών σε αντιδιαβητική αγωγή κάνοντας την ασφαλή εξαγωγή συμπερασμάτων για τον ρόλο του αυτοελέγχου στη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου δύσκολη³³. Πολλές άλλες πρόσφατες μελέτες αμφισβητούν τη χρησιμότητα του αυτοελέγχου και δείχνουν κακή σχέση κόστους / αποτελεσματικότητας για τις μετρήσεις σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 που δεν λαμβάνουν ινσουλίνη³⁴⁻³⁶.

Επειδή η ακρίβεια των μετρήσεων εξαρτάται από την τεχνική και το μηχάνημα³⁷ είναι σημαντικό να επανεκτιμάται ο τρόπος αυτοελέγχου κατά τακτικά χρονικά διαστήματα. Επιπροσθέτως η σωστή εκτίμηση των μετρήσεων παίζει πολύ σημαντικό ρόλο. Οι ασθενείς πρέπει να μάθουν πώς να ερμηνεύουν τα αποτελέσματα των μετρήσεων και να τροποποιούν τη δίαιτα, την άσκηση και τη φαρμακευτική τους αγωγή. Η ικανότητα αυτή πρέπει να εξετάζεται περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Η συνεχής καταγραφή γλυκόζης με μετρήσεις σακχάρου στον διάμεσο ιστό (συσχετίζεται καλά με τη γλυκόζη πλάσματος) είναι πλέον εφικτή. Οι συσκευές ΣΚΓ πρέπει να ισοσταθμίζονται με τα μηχανήματα μέτρησης σακχάρου και οι τροποποιήσεις στην αγωγή πρέπει να γίνονται πάντα με βάση τις μετρήσεις των σακχαρομέτρων. Οι συσκευές ΣΚΓ διαθέτουν ειδοποίηση για υπεργλυκαιμία και υπογλυκαιμία. Μικρές μελέτες σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 δείχνουν ότι η ΣΚΓ μειώνει τις χρονικές περιόδους που ο ασθενής είναι εκτός ορίων εύρους γλυκόζης και μπορούν με τον τρόπο αυτό να βελτιώσουν μέτρια τον γλυκαιμικό έλεγχο. Μία μεγαλύτερη τυχαιοποιημένη μελέτη διάρκειας 26 εβδομάδων που συμπεριέλαβε 322 διαβητικούς τύπου 1 απέδειξε ότι ασθενείς ηλικίας πάνω από 25 χρόνων σε εντατικό σχήμα ινσουλίνης και ΣΚΓ παρουσίασαν μείωση της HbA1c κατά 0.5% (από 7.6% σε 7.1%) συγκριτικά με ασθενείς σε εντατικό σχήμα ινσουλίνης και συμβατικό αυτοέλεγχο με σακχαρόμετρα³⁸. Η ΣΚΓ δεν είχε παρόμοια αποτελέσματα στις νεότερες ηλικιακές ομάδες και δεν υπήρξε σημαντική στατιστική διαφορά όσον αφορά στις υπογλυκαιμίες. Είναι σημαντικό να καταλάβουμε ότι η αποδοτικότητα της μεθόδου έχει σχέση με τον χρόνο που η συσκευή ΣΚΓ χρησιμοποιείται από τον ασθενή. Ο χρόνος αυτός ήταν μι-

κρότερος σε νεαρότερες ηλικίες. Η ΣΚΓ είναι μια εξελισσόμενη τεχνική που μάλλον θα ευνοήσει ασθενείς που προτίθενται να τη χρησιμοποιούν για μεγάλα χρονικά διαστήματα. Επίσης η ΣΚΓ πιθανώς να είναι ιδιαίτερος χρήσιμη για ασθενείς με ανεπίγνωστη υπογλυκαιμία και/ή συχνά επεισόδια υπογλυκαιμίας, ενώ μελέτες πάνω σε αυτό το θέμα είναι σε εξέλιξη.

β. HbA1c

Συστάσεις

- Μέτρηση HbA1c πρέπει να γίνεται κάθε εξάμηνο σε ασθενείς που επιτυγχάνουν τους θεραπευτικούς στόχους (και έχουν σταθερές μετρήσεις) (E).
- Μέτρηση HbA1c πρέπει να γίνεται κάθε τρίμηνο σε ασθενείς που η θεραπεία τους έχει μεταβληθεί ή δεν πετυχαίνουν τους θεραπευτικούς στόχους (E).
- Έκτακτη μέτρηση HbA1c επιτρέπει αποφάσεις για την τροποποίηση θεραπείας αν παραστεί ανάγκη (E).

Επειδή η HbA1c εκφράζει τον μέσο όρο γλυκαιμίας αρκετών μηνών³⁷ και έχει μεγάλη προγνωστική αξία για τις επιπλοκές του ΣΔ^{10,39} πρέπει να ελέγχεται ως εξέταση ρουτίνας σε κάθε αρχική εκτίμηση ασθενούς, αλλά και κατά την παρακολούθησή του. Η περιοδική εξέταση κάθε τρίμηνο καθορίζει το κατά πόσο οι θεραπευτικοί στόχοι έχουν επιτευχθεί και διατηρούνται. Η συχνότητα ελέγχου HbA1c εξατομικεύεται με βάση την κλινική κατάσταση του ασθενούς, το πρωτόκολλο θεραπείας και την κρίση του θεράποντα. Έτσι ασθενείς με σταθερές τιμές σακχάρου, μέσα στα θεραπευτικά όρια μπορούν να ελέγχονται ανά 6μηνο ενώ ασθενείς σε εντατική θεραπεία (π.χ., έγκυες γυναίκες με ΣΔ τύπου 1) μπορούν να ελέγχονται πολύ συχνότερα από κάθε τρεις μήνες. Είναι σημαντικό οι ασθενείς να έχουν μαζί τους το αποτέλεσμα της εξέτασης HbA1c όταν έχουν ραντεβού με τον διαβητολόγο τους δεδομένου ότι έχει αναφερθεί ότι αυτό συνεπάγεται εντατικότερη θεραπεία και βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου^{40,41}.

Ο έλεγχος HbA1c έχει κάποιους περιορισμούς. Καταστάσεις που επηρεάζουν την αντικατάσταση των ερυθρών αιμοσφαιρίων (αιμόλυση, απώλεια αίματος) και επίσης οι αιμοσφαιρινοπάθειες πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν και ειδικά όταν η γενική εικόνα του ασθενούς δεν συμβαδίζει με το αποτέλεσμα της εξέτασης³⁷. Επιπροσθέτως η HbA1c δεν προσδιορίζει τις διακυμάνσεις της γλυκόζης αίμα-

τος ούτε δίνει πληροφορίες για τα επεισόδια υπογλυκαιμίας. Για ασθενείς επομένως που παρουσιάζουν μεγάλες αυξομειώσεις στη γλυκόζη αίματος (ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 και τύπου 2 με μεγάλη έλλειψη ινσουλίνης) ο συνδυασμός των μετρήσεων από τον αυτοέλεγχο μαζί με την HbA1c δίνει καλύτερη εικόνα. Ένας άλλος ρόλος της εξέτασης είναι ο έλεγχος της καλής λειτουργίας του σακχαρομέτρου ή των αποτελεσμάτων αυτοελέγχου που ο ασθενής δίνει στον ιατρό και επίσης η επάρκεια ή όχι μετρήσεων αυτοελέγχου.

Ο πίνακας 8 δείχνει τη συσχέτιση τιμών HbA1c και μέσης γλυκόζης αίματος στο πλάσμα σύμφωνα με τη μελέτη A1C-Derived Average Glucose (ADAG) που στηρίχθηκε στον συχνό αυτοέλεγχο και σε συσχευές συνεχούς μέτρησης γλυκόζης σε 507 ενήλικες (83% λευκοί) με ΣΔ τύπου 1 και 2 και υγιείς μάρτυρες⁴⁹. Η ADA και η Αμερικάνικη Εταιρεία Κλινικών Χημικών θεωρεί ότι η συσχέτιση είναι τόσο ισχυρή ($r=0.92$) που θα δικαιολογούσε ακόμα και την καταγραφή της μέσης τιμής γλυκόζης σε κάθε αποτέλεσμα εξέτασης αίματος για HbA1c. Προηγούμενοι πίνακες συσχέτισης HbA1c και γλυκόζης αίματος προέρχονταν από τη μελέτη DCCT όπου οι μετρήσεις ήταν πιο αραιές⁴⁷. Οι ιατροί θα δουν ότι οι αριθμοί στον νέο πίνακα είναι διαφορετικοί εφόσον στηρίζονται σε πολύ μεγαλύτερο δείγμα μετρήσεων (2.800 μετρήσεις για κάθε τιμή HbA1c).

Στη μελέτη ADAG δεν διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ φυλών και εθνοτήτων όσον αφορά τη συσχέτιση HbA1c και γλυκόζης πλάσματος. Ωστόσο υπήρξε στατιστική τάση απόκλισης μεταξύ λευκών και Αφροαμερικανών/Αφρικανών. Πιθανώς το αποτέλεσμα να παρουσίαζε στατιστική διαφορά αν είχε μελετηθεί

Πίνακας 8. Συσχέτιση HbA1c με γλυκόζη αίματος

HbA1C (%)	Mean plasma glucose mg/dl
6	126
7	154
8	183
9	212
10	240
11	269
12	298

Οι υπολογισμοί βασίστηκαν σε ~2.700 μετρήσεις γλυκόζης σε χρονική διάρκεια 3 μηνών για κάθε μέτρηση HbA1c σε 507 ενήλικες με ΣΔ τύπου 1 ή 2 και σε μη διαβητικούς. Στο <http://professional.diabetes.org/eAG> μπορείτε να κάνετε άμεση μετατροπή της HbA1c σε αντιστοιχία μέσης τιμής γλυκόζης πλάσματος.

μεγαλύτερος αριθμός Αφροαμερικανών και Αφρικανών. Μια πρόσφατη μελέτη συσχέτισης HbA1c και μέσης γλυκόζης αίματος σε 48 παιδιά με ΣΔ τύπου 1 ανέδειξε επίσης σημαντική στατιστική συσχέτιση ($r=0.72$) αλλά η σημαντικότητα είναι πολύ μικρότερη από αυτή της μελέτης ADAG⁴⁴. Το κατά πόσο η HbA1c παρουσιάζει διαφορές στον τρόπο που συσχετίζεται με τη μέση γλυκόζη αίματος σε παιδιά και Αφροαμερικανούς/Αφρικανούς παραμένει πεδίο έρευνας. Για την ώρα πάντως δεν θεωρείται ότι τα παραπάνω αλλάζουν σε τίποτα τις συστάσεις για έλεγχο και ερμηνεία της HbA1c στους ανωτέρω πληθυσμούς.

Στους ασθενείς εκείνους που το αποτέλεσμα HbA1c και μετρήσεων αυτοέλεγχου διαφέρει σημαντικά πρέπει να διερευνώνται οι πιθανότητες για αιμοσφαιρινοπάθειες, μείωση του χρόνου αντικατάστασης των ερυθρών αιμοσφαιρίων και να δίνονται συμβουλές για συχνότερο αυτοέλεγχο ή για συσκευές συνεχούς καταγραφής γλυκόζης. Υπάρχουν και άλλα μέσα μέτρησης της χρόνιας υπεργλυκαιμίας όπως η φρουκτοζαμίνη, αλλά τόσο η συσχέτιση όσο και η προγνωστική τους αξία δεν είναι τόσο τεκμηριωμένη όπως αυτών της HbA1c.

2. Γλυκαιμικοί στόχοι σε ενήλικες

- Η μείωση της HbA1c γύρω ή κάτω από το 7% έχει αποδειχτεί ότι μειώνει τον κίνδυνο μικροαγγειακών και νευροπαθητικών επιπλοκών στον ΣΔ τύπου 1 και 2. Για τον λόγο αυτό ο στόχος για ενήλικες (με εξαίρεση τις εγκύους γυναίκες) είναι γενικά <7% (Α).
- Σε τυχαιοποιημένες μελέτες ελέγχου για ΣΔ τύπου 1 και 2 πάνω στις διαφορές μεταξύ συμβατικών και εντατικοποιημένων θεραπειών με χαμηλούς στόχους HbA1c δεν φάνηκε σημαντική μείωση καρδιαγγειακού κινδύνου (ΚΑΚ) στο τυχαιοποιημένο τμήμα τους. Το αποτέλεσμα της μακρόχρονης παρακολούθησης ασθενών που συμμετείχαν τόσο στην DCCT όσο και στη UKPDS έδειξε ότι οι ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν εντατικά με στόχους HbA1c κάτω ή γύρω στο 7% κατά την αρχική διάγνωση του ΣΔ παρουσίασαν μακρόχρονη μείωση ΚΑΚ. Μέχρις ότου περισσότερα δεδομένα να είναι διαθέσιμα ο γενικός στόχος για HbA1c <7% φαίνεται λογικός για μείωση του ΚΑΚ (Β).
- Η ανάλυση υποομάδων στις μελέτες DCCT, UKPDS και ADVANCE δείχνει ότι όσο πιο κοντά στο φυσιολογικό είναι η HbA1c τόσο βελτιώνεται η πρόγνωση για τις μικροαγγειακές

επιπλοκές. Επομένως για συγκεκριμένους ασθενείς όπως αυτούς με μικρή διάρκεια διαβήτη, μεγάλο προσδόκιμο επιβίωσης και χωρίς ιδιαίτερο ΚΑΚ πρέπει ο στόχος να είναι πολύ μικρότερος από τον γενικό κανόνα <7%, με την προϋπόθεση βέβαια ότι αυτό είναι εφικτό χωρίς σημαντικές υπογλυκαιμίες και χωρίς σημαντικές παρενέργειες από την αγωγή (Β).

- Αντιθέτως σε ασθενείς με ιστορικό βαριάς υπογλυκαιμίας, περιορισμένο προσδόκιμο επιβίωσης, προχωρημένες μικρο- και μακροαγγειακές επιπλοκές, βαριές συνυπάρχουσες παθήσεις και αυτούς με μακρό ιστορικό ΣΔ που δεν μπορούν να επιτύχουν τους στόχους τους πάρα τον σωστό αυτοέλεγχο και τις επαρκείς δόσεις φαρμάκων, περισσότερο ελαστικοί στόχοι με τιμή HbA1c >7% είναι θεμιτοί (Γ).

Ο γλυκαιμικός έλεγχος είναι θεμελιώδης στην αντιμετώπιση του ΣΔ. Η μελέτη DCCT, μια προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη ελέγχου που συνέκρινε τον συμβατικό σε σχέση με τον εντατικό γλυκαιμικό έλεγχο σε ασθενείς με πρόσφατη διάγνωση ΣΔ τύπου 1, έδειξε ότι ο καλύτερος γλυκαιμικός έλεγχος σχετίζεται με λιγότερες μικροαγγειακές (αμφιβληστροειδοπάθεια και νεφροπάθεια) και νευροπαθητικές επιπλοκές⁴⁵. Η παρακολούθηση των ασθενών της DCCT στα επόμενα χρόνια (που αποτέλεσαν τη μελέτη EDIC) έδειξε ότι οι ασθενείς που βρίσκονταν στην ομάδα εντατικού ελέγχου παρέμειναν ευνοημένοι παρά το γεγονός ότι ο γλυκαιμικός τους έλεγχος εξισώθηκε με τους ασθενείς συμβατικής θεραπείας στα επόμενα χρόνια^{46,47}.

Στον ΣΔ τύπου 2 η μελέτη Kumamoto⁴⁸ και η UKPDS^{49,50} έδειξαν σημαντικές μειώσεις στις μικροαγγειακές και νευροπαθητικές επιπλοκές με εντατική θεραπεία. Παρόμοια με τα αποτελέσματα της DCCT-EDIC ήταν και τα ευρήματα μετά από μακρόχρονη παρακολούθηση των ασθενών που υποβλήθηκαν σε εντατική θεραπεία στη μελέτη UKPDS. Φάνηκε δηλαδή ότι οι ασθενείς αυτοί έφεραν μια «προϊκα» που εξακολούθησε να τους προστατεύει από μικροαγγειακές επιπλοκές ακόμα και όταν ο γλυκαιμικός έλεγχος μεταξύ των ασθενών εντατικής και συμβατικής ομάδας εξισώθηκε⁵¹.

Σε κάθε μια από αυτές τις μεγάλες τυχαιοποιημένες προοπτικές μελέτες φάνηκε ότι θεραπείες που μείωναν την HbA1c περίπου στο 7% (1% περισσότερο από τη φυσιολογική της τιμή) σχετιζόνταν με λιγότερες μικροαγγειακές επιπλοκές.

Ωστόσο, ο εντατικός έλεγχος αύξανε τον κίνδυνο σοβαρής υπογλυκαιμίας, κυρίως στην DCCT, και οδηγούσε σε αύξηση βάρους^{39,52}.

Επιδημιολογικές αναλύσεις των DCCT και UKPDS^{39,45} έδειξαν παραβολική συσχέτιση μεταξύ HbA1c και μικροαγγειακών επιπλοκών. Τέτοιες αναλύσεις υποδηλώνουν ότι σε πληθυσμιακό επίπεδο ο μεγαλύτερος αριθμός διαβητικών επιπλοκών θα μπορούσε να αποτραπεί με καλό γλυκαιμικό έλεγχο. Επίσης προκύπτει ότι περαιτέρω ελάττωση της HbA1c από 7% σε 6% θα εξακολουθήσει να μειώνει τον κίνδυνο μικροαγγειακών επιπλοκών αλλά σε μικρότερο βαθμό. Με δεδομένο όμως τον αυξημένο κίνδυνο υπογλυκαιμίας (ιδιαίτερα σε ασθενείς τύπου 1) και την τεράστια προσπάθεια που απαιτείται για την επίτευξη σχεδόν ευγλυκαιμίας, φαίνεται ότι οι κίνδυνοι που ελλοχεύουν μάλλον ισοσταθμίζουν τα οφέλη σε πληθυσμιακό επίπεδο. Εντούτοις, συγκεκριμένοι ασθενείς και ειδικά αυτοί με λίγες συνυπάρχουσες παθήσεις και μεγάλο προσδόκιμο επιβίωσης, που θα μπορούσαν να επωφεληθούν από την περαιτέρω μείωση της HbA1c, πρέπει να επιδιώκουν τιμές όσο πιο κοντά στο φυσιολογικό γίνεται, βασιζόμενοι στη δική τους κρίση όσο και σε αυτήν του θεράποντα ιατρού, αρκεί η σοβαρή υπογλυκαιμία να μην γίνεται εμπόδιο σε αυτήν την επιδίωξη.

Αν και πολλές επιδημιολογικές μελέτες και μετααναλύσεις^{53,54} έχουν ξεκάθαρα αποδείξει τη σχέση μεταξύ HbA1c και ΚΑΚ, το αντίθετο, η μείωση του ΚΑΚ με μείωση της HbA1c, δεν έχει πλήρως διαλευκανθεί. Στην DCCT υπήρχε στατιστική τάση που έδειχνε ότι η μείωση της HbA1c σχετιζόταν με μείωση του ΚΑΚ, αλλά ο αριθμός των περιστατικών ήταν μικρός. Παρόλα αυτά η επί 9 χρόνια παρακολούθηση των ασθενών που συμμετείχαν στην ομάδα εντατικής θεραπείας έδειξε ότι οι ασθενείς αυτοί παρουσίασαν μείωση κατά 42% ($p=0.02$) των καρδιαγγειακών συμβαμάτων και μείωση κατά 57% ($p=0.02$) του κινδύνου για μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου (EM), εγκεφαλικό και καρδιαγγειακό θάνατο σε σχέση με αυτούς που συμμετείχαν στην ομάδα συμβατικής θεραπείας⁵⁵.

Στη μελέτη UKPDS που αφορούσε σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 παρατηρήθηκε μείωση καρδιαγγειακών επιπλοκών (θανατηφόρο και μη θανατηφόρο EM και αιφνίδιος θάνατος) στο σκέλος της εντατικής θεραπείας αν και η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p=0.052$) και επιπροσθέτως δεν φάνηκε όφελος σε άλλα καρδιαγγειακά συμβά-

ματα όπως το εγκεφαλικό. Μια επιδημιολογική ανάλυση της μελέτης έδειξε μια σταθερή συσχέτιση, για κάθε μείωση της HbA1c κατά 1% τα καρδιαγγειακά συμβάματα μειώνονταν κατά 18%, μια μείωση με στατιστική σημαντικότητα αλλά χωρίς να αναφέρονται γλυκαιμικά όρια. Μια πρόσφατη ανακοίνωση 10ετούς παρακολούθησης ασθενών στο εντατικό σκέλος της UKPDS δείχνει μακροπρόθεση μείωση EM (κατά 15% με σουλφονυλουρίες ή ινσουλίνη ως αρχική αγωγή, 33% με μετφορμίνη ως αρχική αγωγή) και μείωση ολικής θνησιμότητας (13% και 27% αντίστοιχα) συγκριτικά με το σκέλος συμβατικής αντιμετώπισης⁵¹. Οι παραπάνω μειώσεις παρουσίαζαν στατιστική σημαντικότητα.

Εξαιτίας της συνεχιζόμενης αβεβαιότητας σχετικά με το αν ο εντατικός γλυκαιμικός έλεγχος μπορεί να μειώσει τον αυξημένο ΚΑΚ σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, μεγάλος αριθμός μελετών σχεδιάστηκαν και πραγματοποιήθηκαν την τελευταία δεκαετία.

Στη μελέτη ACCORD τυχαιοποιήθηκαν 10.251 ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακού συμβάματος (ηλικίες 40-79) ή αυξημένου ΚΑΚ (ηλικίες 55-79) σε δύο σκέλη εντατικού (HbA1c <6%) και συμβατικού (HbA1c 7-9%) γλυκαιμικού ελέγχου. Χρησιμοποιήθηκε πληθώρα αντιδιαβητικών φαρμάκων και στα δύο σκέλη. Οι ασθενείς της ACCORD είχαν μέση ηλικία 62 ετών και είχαν μέσο όρο διάρκειας ΣΔ 10 έτη με 35% από αυτούς να λαμβάνουν ήδη ινσουλίνη κατά την έναρξη της μελέτης. Από τον μέσο όρο HbA1c=8.1% στην έναρξη, το σκέλος εντατικού ελέγχου έφτασε σε μέσο όρο HbA1c=6.4% μετά από 12 μήνες, ενώ το συμβατικό σκέλος έφτασε σε μέσο όρο HbA1c=7.5%. Οι υπόλοιποι παράγοντες ΚΑΚ αντιμετωπίστηκαν επιθετικά και ισότιμα στα δύο σκέλη. Οι ασθενείς στο εντατικό σκέλος ελάμβαναν σε μεγαλύτερο ποσοστό ινσουλίνη σε συνδυασμό με αντιδιαβητικά δισκία, παρουσίαζαν μεγαλύτερο σωματικό βάρος και είχαν πολύ περισσότερα επεισόδια σοβαρής υπογλυκαιμίας συγκριτικά με τους ασθενείς του συμβατικού σκέλους.

Τον Φεβρουάριο του 2008 η μελέτη της ACCORD που ασχολούνταν με τον γλυκαιμικό έλεγχο διεκόπη από την επιτροπή μελέτης ασφάλειας, διότι διαπιστώθηκε αυξημένος κίνδυνος θνητότητας στο εντατικό σκέλος της (1.41%/έτος vs 1.14%/έτος, HR 1.22 [95% CI 1.01-1.46]) με παρόμοια αύξηση σε καρδιαγγειακούς θανάτους. Το πρωταρχικό σημείο της ACCORD (EM, AEE, καρδιαγγειακός θάνατος) ήταν λιγότερο συχνό στο εντατικό σκέλος λόγω της

μείωσης μη θανατηφόρου EM αν και αυτό δεν ήταν στατιστικά σημαντικό όταν η μελέτη ολοκληρώθηκε [HR 0.90 95% CI 0.78-1.04]; $p=0.16$)⁵⁶.

Η ανάλυση της αυξημένης θνητότητας στην ACCORD (συνυπολογισμός σωματικού βάρους, φάρμακα ή συνδυασμό τους και υπογλυκαιμία) δεν μπόρεσε να εξηγήσει τη θνητότητα στο εντατικό σκέλος. Περαιτέρω αναλύσεις έδειξαν ότι ασθενείς χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακού συμβάματος και HbA1c κατά την έναρξη της μελέτης <8%, παρουσίαζαν στατιστικά σημαντική μείωση για το πρωτεύον καρδιαγγειακό σημείο.

Η ADVANCE συμπεριέλαβε 11.140 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες, μία εντατικού γλυκαιμικού ελέγχου (με πρώτη θεραπεία τη σουλφονυλουρία γλικλαζίδη και επιπρόσθετα φάρμακα ώστε να επιτευχθεί HbA1c < ή = 6.5%) και μια δεύτερη συμβατικής θεραπείας (με οποιαδήποτε αγωγή πλην γλικλαζίδης και συμβατικούς στόχους). Οι ασθενείς της ADVANCE (με ηλικία τουλάχιστον 55 χρόνια και γνωστή αγγειακή νόσο ή έναν τουλάχιστον παράγοντα αγγειακού κινδύνου) ήταν ελαφρώς πιο ηλικιωμένοι και όμοιου ΚΑΚ με αυτούς της ACCORD. Είχαν παρόλα ταύτα διάρκεια ΣΔ μικρότερη κατά 2 έτη, χαμηλότερη HbA1c (μέση τιμή 7.2%) κατά την έναρξη και σχεδόν έλλειψη αγωγής με ινσουλίνη στην αρχή του πρωτοκόλλου. Οι μέσες τιμές HbA1c που επιτεύχθηκαν σε κάθε ομάδα ήταν 6.3% (εντατική) και 7.0% (συμβατική) και χρειάστηκαν χρόνια. Η χρήση άλλων φαρμάκων που έχουν επίδραση στον ΚΑΚ (ασπιρίνη, στατίνες, AMEA) ήταν λιγότερη στην ADVANCE από ό,τι στην ACCORD ή στη VADT.

Το πρωτογενές σημείο της ADVANCE ήταν ο συνδυασμός μικροαγγειακών (νεφροπάθεια και αμφιβληστροειδοπάθεια) και καρδιαγγειακών συμβαμάτων (EM, AEE, καρδιαγγειακός θάνατος).

Ο εντατικός γλυκαιμικός έλεγχος μείωσε σημαντικά το πρωταρχικό σημείο (HR 0.90 [95% CI 0.82-0.98]; $p=0.01$) αν και αυτό οφειλόταν κυρίως στη μείωση των μικροαγγειακών επιπλοκών (0.86 [0.77-0.97]; $p=0.01$), και κυρίως στην ανάπτυξη μακροαλβουμινουρίας, χωρίς σημαντική μείωση στα καρδιαγγειακά συμβάματα (0.94 [0.84-1.06]; $p=0.32$). Δεν διαπιστώθηκε καμία διαφορά όσον αφορά την ολική ή καρδιαγγειακή θνησιμότητα μεταξύ των δύο ομάδων⁵⁷.

Στη μελέτη VADT τυχαιοποιήθηκαν 1.791 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 (με αρρύθμιστο ΣΔ υπό ινσουλίνη ή μέγιστη αντιδιαβητική αγωγή με δισκία) (μέση HbA1c εισόδου 9.4%) και τους χώρισε σε

δύο ομάδες εντατικού (στόχος HbA1c <6%) και συμβατικού ελέγχου που έπρεπε να διαφέρουν τουλάχιστον κατά 1.5% στην HbA1c. Οι συνδυασμοί φαρμάκων που χρησιμοποιήθηκαν ήταν παρόμοιοι και στις δύο ομάδες. Στο τέλος του πρώτου χρόνου της μελέτης οι τιμές HbA1c για τις δύο ομάδες εντατική και συμβατική ήταν 6.9% και 8.4% αντίστοιχα. Οι λοιποί παράγοντες ΚΑΚ αντιμετωπίστηκαν επιθετικά και ισότιμα στις δύο ομάδες.

Το πρωταρχικό σημείο της VADT ήταν ο συνδυασμός καρδιαγγειακών συμβαμάτων (EM, AEE, καρδιαγγειακός θάνατος, επαναγγείωση, νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια, ακρωτηριασμός λόγω ισχαιμίας). Στα πρώτα 6 χρόνια παρακολούθησης δεν παρατηρήθηκε σημαντική μείωση για το πρωταρχικό σημείο στην εντατική ομάδα (HR 0.87 [95% CI 0.73-1,04]; $p=0.12$). Σημειώθηκαν περισσότεροι καρδιαγγειακοί θάνατοι στην εντατική ομάδα αλλά χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά. Μετα-ανάλυση υποομάδων οδήγησε στο συμπέρασμα ότι η διάρκεια της νόσου έπαιξε κάποιο ρόλο εφόσον ασθενείς με διάρκεια ΣΔ λιγότερο από 12 έτη είχαν όφελος από την εντατική ρύθμιση ενώ αυτοί με μεγαλύτερη διάρκεια δεν παρουσίαζαν κέρδος ή αντίθετα επιβαρύνονταν. Επίσης διαπιστώθηκε ότι η εμφάνιση σοβαρής υπογλυκαιμίας τις τελευταίες 90 μέρες αποτελούσε ισχυρή ένδειξη για το πρωταρχικό σημείο ή για καρδιαγγειακό θάνατο⁵⁸.

Η αιτία της αυξημένης θνητότητας στο εντατικό σκέλος της ACCORD ήταν δύσκολο να εξηγηθεί. Ο σχεδιασμός της ACCORD οδήγησε στο εντατικό σκέλος να συμβούν περισσότερες υπογλυκαιμίες, συχνότερη χρήση ινσουλίνης, γλιταζονών, άλλων φαρμάκων και συνδυασμών τους και μεγαλύτερη αύξηση σωματικού βάρους. Αυτοί οι παράγοντες μπορεί να σχετίζονται με την αύξηση της θνητότητας αλλά δεν έχουν αιτιολογική σχέση. Είναι βιολογικά πιθανό οι συχνές υπογλυκαιμίες να αυξάνουν τον καρδιαγγειακό θάνατο σε ασθενείς με αυξημένο ΚΑΚ. Άλλοι πιθανοί μηχανισμοί θα μπορούσαν να θεωρηθούν η αύξηση σωματικού βάρους, οι απροσδιόριστοι ανεπιθύμητες ενέργειες των αντιδιαβητικών φαρμάκων ή και η γενική εντατικοποίηση που επέβαλε το πρωτόκολλο με χρήση πολλαπλών αντιδιαβητικών δισκίων σε συνδυασμό με πολλαπλές ενέσεις ινσουλίνης, οι πολλές τροποποιήσεις θεραπειών για την επίτευξη των ιδιαίτερων χαμηλών στόχων και η μεγάλη προσπάθεια να μειωθεί η HbA1c κατά 2% σε ασθενείς με μεγάλη διάρκεια ΣΔ και πολλά συνοδά νοσήματα.

Από τη στιγμή που η ADVANCE δεν επιβεβαίωσε τον ίδιο κίνδυνο, η σύγκριση των δύο μελετών έφερε στην επιφάνεια καινούργιες απόψεις. Οι ασθενείς που συμμετείχαν στην ADVANCE είχαν μικρότερη διάρκεια ΣΔ κατά 2-3 χρόνια και χαμηλότερες τιμές HbA1c κατά την έναρξη της μελέτης. Επιπροσθέτως η HbA1c μειώθηκε λιγότερο και πιο σταδιακά χωρίς να σημειωθεί σημαντική αύξηση σωματικού βάρους στο εντατικό σκέλος. Αν και ο όρος υπογλυκαιμία οριοθετήθηκε ελαφρώς διαφορετικά σε κάθε μία από τις τρεις μελέτες, φάνηκε ότι στην ADVANCE σημειώθηκαν λιγότερες υπογλυκαιμίες (<3%) στο εντατικό σκέλος καθόλη τη διάρκεια της μελέτης (5 χρόνια) συγκριτικά με 16% της ACCORD και 21% της VADT.

Είναι πιθανό ότι η αυξημένη θνητότητα στην ACCORD οφειλόταν στη στρατηγική μείωσης της HbA1c και όχι στη μείωση αυτή καθ' εαυτήν. Στην ADVANCE παρατηρήθηκε παρόμοια μείωση HbA1c με την ACCORD στο εντατικό σκέλος χωρίς αύξηση θνητότητας, πράγμα που δείχνει ότι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 δεν χρειάζεται να αυξήσουν την HbA1c προκειμένου να μην βρίσκονται σε κίνδυνο θανάτου.

Τα αποτελέσματα και των τριών μελετών όσον αφορά τη σχέση HbA1c και καρδιαγγειακού κινδύνου δεν πρέπει να γενικευθούν και να θεωρηθεί ότι δεν θα υπάρξει όφελος στον ΚΑΚ από τη μείωση των επιπέδων της γλυκόζης αίματος και τη βελτίωση του πτωχού γλυκαιμικού ελέγχου (HbA1c >9%) σε καλό γλυκαιμικό έλεγχο (HbA1c <7%).

Και οι τρεις μελέτες έγιναν σε ασθενείς με εγκατεστημένο ΣΔ (μέση διάρκεια 8-11 χρόνια) και είτε γνωστή καρδιαγγειακή νόσο ή πολλούς παράγοντες ΚΑΚ όπως φάνηκε από την παρουσία αθηροσκληρώσεως. Οι αναλύσεις και από τις τρεις μελέτες δείχνουν όφελος από τον εντατικό γλυκαιμικό έλεγχο σε ασθενείς με μικρότερη διάρκεια ΣΔ, χαμηλότερη HbA1c κατά την έναρξη και/ή απουσία γνωστής καρδιαγγειακής νόσου. Οι μελέτες DCCT-EDIC και η μακροχρόνια παρακολούθηση στη UKPDS δείχνουν ότι εντατική θεραπεία πρωτοδιαγνωσθέντων ασθενών με ΣΔ που έχουν χαμηλό ΚΑΚ οδηγεί σε μακροχρόνια προφύλαξη από καρδιαγγειακά συμβάματα. Όπως ισχύει και με τις μικροαγγειακές επιπλοκές φαίνεται ότι ο γλυκαιμικός έλεγχος παίζει σημαντικό ρόλο πριν από την εγκατάσταση καρδιαγγειακής νόσου και μικρό ή καθόλου ρόλο όταν αυτή έχει προχωρήσει.

Τα οφέλη του καλού γλυκαιμικού ελέγχου στις μικροαγγειακές και νευροπαθητικές επιπλοκές του

ΣΔ τόσο τύπου 1 όσο και τύπου 2 είναι αποδεδειγμένα. Η ADVANCE έδειξε σημαντική μείωση στον κίνδυνο εμφάνισης ή επιδείνωσης μικροαλβουμουρίας όταν η HbA1c ήταν μικρότερη από 6.3% συγκρινόμενη με τιμή 7%. Η απουσία οφέλους στον ΚΑΚ δεν πρέπει να οδηγήσει τους ιατρούς να εγκαταλείψουν τον γενικό κανόνα για HbA1c <7% διότι έτσι θα χαθούν τα σημαντικά οφέλη από την αποφυγή μικροαγγειακών επιπλοκών.

Ένδειξη καρδιαγγειακού οφέλους από τον εντατικό γλυκαιμικό έλεγχο προκύπτει από την μακρόχρονη παρακολούθηση των ασθενών της ACCORD, ADVANCE, VADT όταν αντιμετωπίζονται επιθετικά σχετικά νωρίς στην πορεία του ΣΔ τύπου 1 ή 2. Οι παρατηρήσεις της ACCORD μάλλον σημαίνουν ότι οι κίνδυνοι του πολύ αυστηρού γλυκαιμικού ελέγχου αντισταθμίζουν τα οφέλη ειδικά σε ασθενείς με μεγάλη διάρκεια ΣΔ, γνωστό ιστορικό σοβαρής υπογλυκαιμίας, προχωρημένης αθηρωμάτωσης και μεγάλης ηλικίας. Οι ιατροί πρέπει να είναι επιφυλακτικοί όσον αφορά την υπογλυκαιμία σε ασθενείς με προχωρημένο ΣΔ και δεν πρέπει να είναι επιθετικοί στην προσπάθεια μείωσης της HbA1c κοντά στο φυσιολογικό όταν ο στόχος αυτός δεν μπορεί να επιτευχθεί με ευκολία και ασφάλεια.

Οι στόχοι που συνιστώνται σε ενήλικες (εκτός εγκύων) φαίνονται στον πίνακα 9. Οι συστάσεις στηρίζονται σε αυτές τις HbA1c με τιμές σακχάρου που σχετίζονται με τιμή γύρω στο 7%. Το ζήτημα προ- και μεταγευματικών τιμών είναι σύνθετο⁵⁹. Υψηλές μεταγευματικές τιμές μετά από καμπύλη σακχάρου σχετίζονται με αυξημένο ΚΑΚ ανεξάρτητα από τιμές νηστείας, όπως φάνηκε από κάποιες επιδημιολογικές μελέτες. Σε διαβητικούς έχει βρεθεί ότι μετρήσεις ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας επιδεινώνονται από τη μεταγευματική υπεργλυκαιμία⁶⁰. Είναι γνωστό ότι η μεταγευματική υπεργλυκαιμία όπως και η προγευματική αυξάνουν την τιμή της HbA1c και μάλιστα περισσότερο όταν αυτή είναι γύρω στο 7%. Έχει ξεκάθαρα αποδειχθεί ότι ο κύριος δείκτης πρόβλεψης των επιπλοκών είναι η HbA1c και μεγάλες μελέτες όπως η DCCT και η UKPDS στηρίχθηκαν στις προγευματικές μετρήσεις. Επίσης μια τυχαίοποιημένη μελέτη που παρουσιάστηκε τον Ιούνιο του 2008 δεν ανέδειξε πλεονεκτήματα όσον αφορά τον ΚΑΚ με σχήματα ινσουλίνης που στόχο είχαν τη ρύθμιση μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας συγκριτικά με σχήματα που είχαν στόχο την προγευματική. Σύσταση για αυτοέλεγχο 1-2 ώρες μετά από το γεύμα πρέπει να

Πίνακας 9. Σύνοψη συστάσεων για ενήλικους (όχι σε κύηση)

HbA1c	<7.0%
Σάκχαρα νηστείας	70-130 mg/dl (3.9-7.2 mmol/l)
Μεταγευματική γλυκόζη	<180 mg/dl (-10.0 mmol/l)
Γλυκαιμικοί στόχοι:	
Η HbA1c είναι το κυριότερο μέτρο ελέγχου ρύθμισης	
Οι στόχοι πρέπει να εξατομικεύονται ανάλογα με:	
– διάρκεια ΣΔ	
– ηλικία, προσδόκιμο επιβίωσης	
– συνυπάρχουσες καταστάσεις	
– καρδιαγγειακή νόσο και σοβαρές μικροαγγειοπαθητικές επιπλοκές	
– ανεπίγνωστη υπογλυκαιμία	
– ιδιαιτερότητες κάθε ασθενούς	
Περισσότερο ή λιγότερο αυστηροί γλυκαιμικοί στόχοι μπορεί να είναι κατάλληλοι σε συγκεκριμένους ασθενείς	
Τα μεταγευματικά σάκχαρα πρέπει να ελέγχονται αν η HbA1c είναι εκτός στόχων παρά την επίτευξη καλών σακχάρων νηστείας, τα μεταγευματικά σάκχαρα πρέπει να μετρούνται δύο ώρες μετά τη λήψη γεύματος	

δίνεται σε ασθενείς με φυσιολογικές τιμές προγευματικής γλυκόζης αλλά υψηλές τιμές HbA1c. Σε αυτούς θεραπεία με στόχο τη μεταγευματική γλυκόζη <180 mg/dl θα μειώσει την HbA1c.

Όπως έχει προαναφερθεί, λιγότερο αυστηροί στόχοι πρέπει να δίνονται σε ασθενείς με περιορισμένο προσδόκιμο ζωής και προχωρημένη αγγειακή νόσο. Γλυκαιμικοί στόχοι για παιδιά αναφέρονται στο τμήμα 5. Α. 1. Α. Σοβαρή ή συχνές υπογλυκαιμίες είναι απόλυτη ένδειξη για τροποποίηση του σχήματος θεραπείας και νέους «υψηλότερους» στόχους.

Όσον αφορά στις εγκύους οι συστάσεις του Fifth International Workshop – Conference on Gestational Diabetes Mellitus⁶¹ είναι οι ακόλουθες

• Νηστείας (προγευματικές): <95 mg/dl

Και είτε

• Μεταγευματική (1^η ώρα): <140 mg/dl

• Μεταγευματική (2^η ώρα): <120 mg/dl

Για γυναίκες με ΣΔ τύπου 1 ή 2 που εγκυμονούν οι στόχοι τροποποιούνται ως εξής αν μπορούν να επιτευχθούν χωρίς σημαντική υπογλυκαιμία⁶²:

• Προγευματική, προ ύπνου και νυχτερινή γλυκόζη: 60-99 mg/dl

• Μέγιστη μεταγευματική γλυκόζη: 100-129 mg/dl

• HbA1c: <6%

3. Προσέγγιση στη θεραπεία

α. ΣΔ τύπου 1. Στην DCCT ξεκάθαρα δείχθηκε ότι τα εντατικά σχήματα ινσουλίνης (τρεις ή περισσότερες ενέσεις ημερησίως ή συνεχή υποδό-

ρια έγχυση) παίζουν τον πιο σημαντικό ρόλο στη βελτίωση της γλυκαιμίας και στη μείωση των επιπλοκών⁴⁵. Η μελέτη διενεργήθηκε με χρήση ταχείας και ενδιάμεσης ανθρωπίνης ινσουλίνης. Αν και η εντατική ινσουλινοθεραπεία μείωσε τις μικροαγγειοπαθητικές επιπλοκές, όμως, σχετίστηκε με αύξηση σοβαρών υπογλυκαιμιών (62 επεισόδια υπογλυκαιμιών ανά 100 ασθενείς ανά έτος). Από την εποχή της DCCT έχει αναπτυχθεί μεγάλος αριθμός αναλόγων ταχείας και ενδιάμεσης δράσης. Αυτά τα ανάλογα σχεδιάστηκαν ώστε να είναι πιο «φυσιολογικά» όσον αφορά τη φαρμακοκινητική και τη φαρμακοδυναμική τους και να παρουσιάζουν λιγότερες υπογλυκαιμίες με ισότιμη μείωση της HbA1c σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1^{63,64}.

Επομένως η συνιστώμενη θεραπεία για ΣΔ τύπου 1 αποτελείται από τα ακόλουθα: 1) πολλές ενέσεις ινσουλίνης (3-4 ενέσεις ημερησίως με βασική και γευματική ινσουλίνη) ή συνεχή υποδόρια έγχυση 2) αντιστοιχία γευματικής ινσουλίνης και υδατανθράκων διατροφής, προγευματικής γλυκόζης και αναμενόμενης δράσης και 3) για αρκετούς ασθενείς (ειδικά αν η υπογλυκαιμία είναι πρόβλημα) χρήση αναλόγων. Υπάρχουν εξαιρετικές ανασκοπήσεις που καθοδηγούν την έναρξη και την τροποποίηση της ινσουλινοθεραπείας, ώστε να επιτευχθούν οι επιθυμητοί γλυκαιμικοί στόχοι^{3,63,65}.

β. ΣΔ τύπου 2. Η ADA και η EASD δημοσίευσαν ένα consensus που καθορίζει την προσέγγιση στη θεραπεία σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2⁶⁶ και πρόσφατα δημοσίευσαν μια αναθεώρησή⁶⁷. Τα κυ-

ριότερα σημεία είναι: κατά τη διάγνωση τροποποίηση τρόπου ζωής με διατροφή και άσκηση, έναρξη μετφορμίνης και κλιμάκωση θεραπείας με προσθήκη άλλων αντιδιαβητικών φαρμάκων (περιλαμβανομένης της έγκαιρης έναρξης ινσουλίνης) με οδηγό την επίτευξη και διατήρηση HbA1c <7%. Ο γενικός σκοπός είναι η διατήρηση καλού γλυκαιμικού ελέγχου και αλλαγή της θεραπείας όταν ο θεραπευτικός στόχος εκτραπεί.

Στον αλγόριθμο συνυπολογίστηκαν η αντιδιαβητική ισχύς κάθε φαρμακευτικού παράγοντα, το συνεργικό τους αποτέλεσμα και το κόστος τους. Το είδος του φαρμάκου και η σειρά που θα χρησιμοποιηθούν δεν παίζει τόσο σημαντικό ρόλο όσο η διατήρηση των θεραπευτικών στόχων. Οι φαρμακευτικοί παράγοντες που δεν συμπεριελήφθησαν στον αλγόριθμο λόγω ασθενούς αντιδιαβητικής δράσης, περιορισμένες κλινικές δοκιμές και αυξημένου κόστους μπορούν να χρησιμοποιηθούν από τους ιατρούς στο πλαίσιο εξατομίκευσης της θεραπείας προκειμένου να επιτευχθεί ο θεραπευτικός στόχος. Έναρξη ινσουλίνης κατά τη διάγνωση ΣΔ τύπου 2 έχει θέση για ασθενείς με απώλεια βάρους ή άλλα συμπτώματα και σημεία εξεσημασμένης υπεργλυκαιμίας. Η λίστα των εγκεκριμένων αντιδιαβητικών φαρμάκων βρίσκεται στον ισότοπο http://ndep.nih.gov/diabetes/pubs/Drugs_tables_supplement.pdf.

4. Διατροφή-άσκηση

Γενικές συστάσεις

- Ασθενείς με προ-διαβήτη ή διαβήτη πρέπει να αντιμετωπιστούν με εξατομικευμένο πρόγραμμα διατροφής και άσκησης ώστε να επιτύχουν τους θεραπευτικούς στόχους. Το διαιτολόγιο είναι καλύτερα να δίνεται από διαιτολόγο εξοικειωμένο με τον ΣΔ (B).
- Το πρόγραμμα άσκησης-διατροφής πρέπει να καλύπτεται από τον ασφαλιστικό φορέα του ασθενούς (E).

Ισοζύγιο ενέργειας, παχυσαρκία

- Υπέρβαροι, παχύσαρκοι και ασθενείς με αντίσταση στην ινσουλίνη μπορούν να μειώσουν την αντίσταση με απώλεια μικρού σωματικού βάρους. Επομένως απώλεια βάρους συνιστάται σε όλους τους υπέρβαρους ή παχύσαρκους που βρίσκονται σε κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔ (A).

- Για την απώλεια βάρους αυστηρές δίαιτες με χαμηλούς υδατάνθρακες ή χαμηλά λιπαρά είναι αποδοτικές βραχυπρόθεσμα (μέχρι ένα έτος) (A).
- Οι ασθενείς που βρίσκονται σε δίαιτα με χαμηλούς υδατάνθρακες πρέπει να ελέγχουν τακτικά το λιπιδαιμικό τους προφίλ, τη νεφρική λειτουργία και την πρόσληψη πρωτεϊνών (ειδικά αυτή με νεφροπάθεια) και να τροποποιούν την αντιδιαβητική θεραπεία ανάλογα (E).
- Η άσκηση και η αλλαγή συνθηκών είναι θεμελιώδους σημασίας για την απώλεια βάρους και τη διατήρησή του (B).

Πρωτογενής πρόληψη ΣΔ

- Σε ασθενείς σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔ τύπου 2, προγράμματα που ενισχύουν αλλαγές στον τρόπο ζωής, απώλεια σωματικού βάρους (κατά 7%) και τακτική σωματική άσκηση (150 λεπτά την εβδομάδα) σε συνδυασμό με διατροφή χαμηλών θερμίδων και χαμηλών λιπαρών μπορούν να μειώσουν τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ (A).
- Ασθενείς που έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔ τύπου 2 πρέπει να λαμβάνουν με τη δίαιτα τουλάχιστον 14 gr φυτικών ινών/1.000 Kcal και τροφές ολικής αλέσεως (B).

Διαιτητική πρόσληψη λιπαρών

- Κεκορεσμένα λιπαρά πρέπει να είναι <7% των συνολικών θερμίδων (A).
- Πρόσληψη trans λιπαρών πρέπει να είναι ελάχιστη (B).

Διαιτητική πρόσληψη υδατανθράκων

- Ο έλεγχος της πρόσληψης υδατανθράκων αποτελεί το κλειδί του γλυκαιμικού ελέγχου (A).
- Η χρήση του φορτίου γλυκόζης (πέραν του ελέγχου της πρόσληψης υδατανθράκων) αποτελεί ένα επιπλέον μέσο που μπορεί να βοηθήσει στον γλυκαιμικό έλεγχο (B).

Λοιπές συστάσεις θρέψης

- Σακχαρούχα αλκοολούχα ποτά και γλυκαντικές ουσίες είναι ασφαλείς όταν προσλαμβάνονται στο μέτρο που επιβάλλεται από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων* (A).
- Αν οι ασθενείς με ΣΔ αποφασίσουν να προσλαμβάνουν αλκοόλ, τότε η ημερήσια κατανάλωση πρέπει να είναι περιορισμένη (ένα ποτό ή

* Food and drug administration.

λιγότερο για ενήλικες γυναίκες και δύο ποτά ή λιγότερο για ενήλικες άντρες) (E).

- Η καθημερινή λήψη αντιοξειδωτικών όπως βιταμίνες E και C ή καροτίνης δεν συνιστάται εφόσον δεν υπάρχουν ενδείξεις που να τη στηρίζουν και επίσης υπάρχουν ερωτηματικά για την ασφάλειά τους όταν χρησιμοποιούνται επί μακρόν (A).
- Ωφέλεια από συμπληρώματα διατροφής με χρώμιο σε διαβητικούς ή υπέρβαρους δεν έχει με επάρκεια αποδειχθεί, επομένως αυτά δεν συνιστώνται (E).

Άσκηση και διατροφή αποτελούν ένα ενσωματωμένο στοιχείο στην πρόληψη και θεραπεία του ΣΔ. Πέραν του σημαντικού ρόλου που παίζουν στην πρόληψη και αντιμετώπιση του ΣΔ η ADA τονίζει το γενικό όφελος για μια υγιεινή ζωή. Μια ολοκληρωμένη ανασκόπηση που αφορά στην πρόληψη και αντιμετώπιση του ΣΔ με τη διατροφή καθώς επίσης και διατροφικές συστάσεις υπάρχουν στο κείμενο της ADA “Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes” που εκδόθηκαν το 2007 και αναθεωρήθηκαν το 2008⁶⁸. Η επίτευξη των διατροφικών στόχων απαιτεί συντονισμένη προσπάθεια που περιλαμβάνει την ενεργή εμπλοκή του ασθενούς με προ-διαβήτη ή διαβήτη. Λόγω της πολυπλοκότητας του θέματος το πρόγραμμα διατροφής που θα λάβει ο ασθενής είναι καλύτερο να παρέχεται από διπλωματούχο διαιτολόγο με εμπειρία στον ΣΔ.

Κλινικές μελέτες έχουν δείξει μειώσεις στη HbA1c που κυμαίνονται από 0.25% μέχρι και 2.9%, σε 3-6 μήνες, με τις μεγαλύτερες μειώσεις σε ΣΔ τύπου 2 πρόσφατης έναρξης. Πολλές μελέτες επίσης έχουν δείξει μείωση της HbA1c στους 12 μήνες ή και παραπάνω όταν υπάρχει τακτικός έλεγχος του ασθενούς από διαιτολόγο ανά μήνα ή τουλάχιστον τρεις φορές τον χρόνο⁶⁹⁻⁷⁶. Μετα-ανάλυση μελετών σε μη διαβητικούς δείχνει ότι η άσκηση και η διατροφή μπορούν να μειώσουν την LDL χοληστερόλη κατά 15-25 mg/dl⁷⁷ ή κατά 16%⁷⁸ ενώ κλινικές δοκιμές υποστηρίζουν ότι αλλαγές στον τρόπο ζωής μπορούν να μειώσουν την υπέρταση^{78,79}.

Εξαιτίας του ρόλου της παχυσαρκίας στην αντίσταση στην ινσουλίνη, η απώλεια βάρους είναι σημαντικός θεραπευτικός στόχος σε υπέρβαρους και παχύσαρκους⁸⁰. Βραχύχρονες μελέτες συνηγορούν για το ότι η απώλεια σωματικού βάρους κατά 5% σε διαβητικούς τύπου 2 σχετίζεται με μείωση της αντίστασης, καλύτερη ρύθμιση της γλυκόζης και των λιπιδίων και πτώση της αρτηριακής πίε-

σης⁸¹. Μελέτες μεγαλύτερης διάρκειας (52 εβδομάδων) έδειξαν μικρές επιδράσεις στη HbA1c⁸²⁻⁸⁵ ενώ χρησιμοποιήθηκαν φάρμακα απώλειας βάρους. Μια ανασκόπηση 80 μελετών απώλειας βάρους διάρκειας >1 έτος έδειξε ότι μέτρια απώλεια σωματικού βάρους με δίαιτα, δίαιτα και άσκηση ή αντικατάσταση γευμάτων είναι εφικτή και μπορεί να διατηρηθεί μακροπρόθεσμα (4.8%-8% απώλεια σωματικού βάρους στους 12 μήνες)⁸⁶. Η εντατική, πολυπαραγοντική τροποποίηση τρόπου ζωής που μελετήθηκε στην DPP –μια μελέτη που περιελάμβανε μείωση πρόσληψης λιπαρών και θερμίδων– οδήγησε σε απώλεια σωματικού βάρους κατά 7% στους 6 μήνες και διατήρηση μείωσης κατά 5% στα τρία χρόνια. Η ανωτέρω απώλεια σωματικού βάρους σχετίστηκε με μείωση επίπτωσης ΣΔ τύπου 2 κατά 58%¹⁰. Η μελέτη look AHEAD είναι μια μεγάλη κλινική δοκιμή στην οποία παρατηρείται κατά πόσο η μακροπρόθεσμα απώλεια σωματικού βάρους μπορεί να βελτιώσει τη γλυκαιμική ρύθμιση και να παίξει ρόλο στην πρόληψη καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2. Τα αποτελέσματα της εντατικής αλλαγής του τρόπου ζωής στον πρώτο χρόνο της μελέτης δείχνουν μείωση σωματικού βάρους κατά 8.6%, σημαντική μείωση της HbA1c και μείωση ποικίλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου⁸⁷. Όταν η μελέτη ολοκληρωθεί θα ρίξει φως στην επίδραση που έχει η μακρόχρονη απώλεια βάρους σε ποικίλες παθολογικές καταστάσεις.

Η ιδανική σύσταση μιας δίαιτας απώλειας βάρους δεν έχει ακόμα διαμορφωθεί. Αν και δίαιτες χαμηλές σε λιπαρά έχουν παραδοσιακά εδραιωθεί, υπάρχουν αρκετές μελέτες που δείχνουν ότι οι δίαιτες χαμηλές σε υδατάνθρακες (<130 gr/μέρα) είναι πιο αποδοτικές στην απώλεια βάρους στους 6 μήνες^{88,89}. Η διαφορά αυτή δεν είναι όμως σημαντική στους 12 μήνες και φαίνεται ότι τόσο η μεν όσο και η δε οδηγούν σε ισότιμη μέτρια απώλεια βάρους. Σε άλλη μελέτη όπου υπέρβαρες γυναίκες χωρίστηκαν σε 4 ομάδες διαφορετικής δίαιτας φάνηκε ότι στους 12 μήνες μεγαλύτερη απώλεια βάρους παρουσίασαν οι γυναίκες σε δίαιτα Atkins (χαμηλών υδατανθράκων)⁹⁰. Ευνοϊκές αλλαγές στα τριγλυκερίδια και την HDL χοληστερόλη είναι πιο σημαντικές σε δίαιτες χαμηλών υδατανθράκων. Σε μία μελέτη ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 παρουσίασαν μεγαλύτερη μείωση HbA1c με δίαιτα χαμηλών υδατανθράκων παρά με δίαιτα χαμηλών λιπαρών⁸⁹. Μια μετα-ανάλυση έδειξε ότι οι δίαιτες χαμηλών υδατανθράκων σχετίζονται με μεγαλύτε-

ρη βελτίωση στα τριγλυκερίδια και στην HDL χοληστερόλη, στους 6 μήνες, συγκριτικά με δίαιτες χαμηλών λιπαρών αν και η LDL χοληστερόλη ήταν σημαντικά υψηλότερη σε δίαιτα χαμηλών υδατανθράκων⁹¹. Σε μελέτη διάρκειας 2 ετών φάνηκε ότι η μεσογειακή διατροφή και οι δίαιτες χαμηλών υδατανθράκων μπορούν να θεωρηθούν αποτελεσματικές και ασφαλείς εναλλακτικές μιας χαμηλών λιπαρών δίαιτας για απώλεια βάρους⁸⁵.

Η προτεινόμενη ημερήσια κατανάλωση απορροφήσιμων υδατανθράκων είναι 130 gr, αρκετή ώστε να παρέχει στο κεντρικό νευρικό σύστημα την ενέργεια που χρειάζεται και να μην γίνεται νεογλυκογένεση. Αν και οι ανάγκες του εγκεφάλου καλύπτονται με χαμηλότερη ποσότητα υδατανθράκων δεν υπάρχουν ενδείξεις για τις επιδράσεις διατροφών με πολύ χαμηλή ποσότητα σακχάρων και τέτοιες δίαιτες αποκλείουν τροφές που είναι σημαντικές πηγές ενέργειας, ινών, βιταμινών και ιχνοστοιχείων που είναι απαραίτητα⁹².

Πολλές μελέτες προσπάθησαν να καταλήξουν στην ιδανική δίαιτα από άποψη σύστασης χωρίς αποτέλεσμα. Το καλύτερο μείγμα υδατανθράκων, πρωτεϊνών και λιπαρών εξαρτάται από τον ίδιο τον άνθρωπο. Για όσους ενδιαφέρονται υπάρχει το σύστημα DRI⁹² που εξατομικεύει τις διαιτητικές απαιτήσεις κάθε υγιούς ανθρώπου. Ανεξαρτήτως των διατροφικών συστατικών, η θερμοιδική ενέργεια πρέπει να είναι σύμφωνη με τον στόχο βάρους. Η σύσταση θα εξαρτηθεί από το μεταβολικό προφίλ του ασθενούς (λιπιδαιμικό, νεφρική λειτουργία) και/ή τις διατροφικές προτιμήσεις. Ασθενείς που επιλέγουν φυτικές δίαιτες που είναι καλά μελετημένες και επαρκείς διατροφικά (π.χ., φυτοφάγοι), μπορούν να συνεχίσουν να τις ακολουθούν, καθώς αυτό μπορεί να γίνει χωρίς επιβλαβείς επιδράσεις στον μεταβολικό έλεγχο^{93,94}.

Πρωταρχικός στόχος είναι η μείωση των κεκορεσμένων και trans λιπαρών και μείωση της χοληστερίνης της τροφής, ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Τα κεκορεσμένα και trans λιπαρά είναι οι κύριοι παράγοντες αύξησης της LDL στο πλάσμα. Δεν υπάρχουν ειδικοί κανόνες για τους διαβητικούς και έτσι οι προτεινόμενοι στόχοι είναι όμοιοι με αυτούς που προτείνονται για τους ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο^{78,95}.

Η FDA ενέκρινε πέντε γλυκαντικές ουσίες: ακεσουλφάμη, ασπαρτάμη, νεοτάμη, σακχαρίνη και σουκραλόση. Ο έλεγχος πριν από την κυκλοφορία τους έδειξε ότι είναι ασφαλείς να κατανα-

λωθούν ακόμα και από διαβητικούς ή εγκύους. Στις γλυκαντικές ουσίες χαμηλών θερμίδων ανήκουν και αλκοολούχα σάκχαρα (πολυόλες) όπως ή ερυθριτόλη, ισομάλη, λακτιτόλη, μαλιτόλη, μαννιτόλη, σορβιτόλη, ξυλιτόλη, ταγατόση και οι υδρογονωμένες υδρολυσάτες αμύλου. Η χρήση τους μοιάζει να είναι ασφαλής αν και μπορούν να προκαλέσουν διάρροια, ιδίως σε παιδιά.

5. Εγχειρήσεις στομάχου

Συστάσεις

- Πρέπει να θεωρούνται επιλογή σε ενήλικες ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και BMI >35 Kg/m², ιδιαιτέρως αν ο ΣΔ είναι δύσκολο να ρυθμιστεί με τροποποίηση του τρόπου ζωής και φαρμακευτική αγωγή (B).
- Όσοι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 έχουν υποβληθεί σε εγχείρηση χρήζουν συνεχούς παρακολούθησης και υποστήριξη (E).
- Αν και μικρές μελέτες έχουν δείξει γλυκαιμικό όφελος σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και BMI 30-35 Kg/m², δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία ώστε να συστήνεται γενικώς η εγχείρηση σε ασθενείς με BMI <35 Kg/m², πέραν ερευνητικών πρωτοκόλλων (E).
- Τα μακρόχρονα οφέλη, η σχέση κόστους / αποτελεσματικότητας και οι κίνδυνοι των εγχειρήσεων πρέπει να μελετηθούν σε καλά σχεδιασμένες τυχαιοποιημένες μελέτες συγκριτικά με αυστηρή τροποποίηση του τρόπου ζωής και ιατρικές θεραπείες (E).

Εγχειρήσεις που μειώνουν τον γαστρικό όγκο (δακτύλιοι, παρακάμπεις κ.ά.) μπορούν να μειώσουν το σωματικό βάρος σε ασθενείς με σοβαρή παχυσαρκία και υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες που υποστηρίζουν την εφαρμογή τους σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 με BMI ίσο ή μεγαλύτερο των 35 kg/m². Τέτοιες εγχειρήσεις έχουν δείξει ότι μπορούν να μειώσουν μέχρι το φυσιολογικό την υπεργλυκαιμία σε ποσοστό από 55% μέχρι 95% ασθενών με ΣΔ τύπου 2 ανάλογα με τον τύπο του χειρουργείου. Μια μετα-ανάλυση τέτοιων επεμβάσεων έδειξε ότι 78% ασθενών με ΣΔ τύπου 2 παρουσίασε πλήρη υποχώρηση του ΣΔ (επιστροφή στο φυσιολογικό των τιμών γλυκόζης πλάσματος χωρίς φάρμακα) και το αποτέλεσμα αυτό διατηρήθηκε τουλάχιστον για 2 χρόνια⁹⁶. Η υποχώρηση του ΣΔ είναι λιγότερο συχνή σε χειρουργεία που αφορούν μόνο το στομάχι και περισσότερο συχνή σε επεμβάσεις που παρακάμπουν το λεπτό έντε-

ρο. Να σημειωθεί ότι υπάρχουν ενδείξεις για το γεγονός ότι τα χειρουργεία παράκαμψης έχουν ευεργετικό αποτέλεσμα στο γλυκαιμικό προφίλ με τρόπους πέραν της απώλειας σωματικού βάρους.

Μια πρόσφατη τυχαιοποιημένη μελέτη ελέγχου σύγκρινε τον γαστρικό δακτύλιο σε σχέση με τις καλύτερες φαρμακευτικές θεραπείες και αυστηρές τροποποιήσεις στον τρόπο ζωής σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 διάρκειας λιγότερο από 2 έτη και BMI 30-49 Kg/m²⁹⁷. Η μελέτη έδειξε ότι 73% των ασθενών που υπεβλήθησαν σε χειρουργείο παρουσίασε ύφεση του ΣΔ συγκριτικά με 13% αυτών που έλαβαν φαρμακευτική αγωγή. Στη δεύτερη ομάδα ασθενών η απώλεια βάρους ήταν μόνο 1,7%, πράγμα που δηλώνει ότι, η θεραπεία που ακολούθησαν δεν ήταν ιδανική. Γενικά η μελέτη αφορούσε 60 ασθενείς και μόνο 13 είχαν BMI λιγότερο από 35 Kg/m², πράγμα που κάνει δύσκολη την εξαγωγή συμπερασμάτων για τον γενικό διαβητικό πληθυσμό που εμφανίζει λιγότερο έντονη παχυσαρκία και μεγαλύτερη διάρκεια νόσου.

Τα χειρουργεία είναι πιο ακριβά και παρουσιάζουν κινδύνους. Ο κίνδυνος θνητότητας/θνησιμότητας για τέτοια χειρουργεία έχει μειωθεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια με θνητότητα 30 ημερών γύρω στο 0,28%, παρόμοιο δηλαδή με αυτόν της λαπαροσκοπικής χολοκυστεκτομής⁹⁸. Μακρόχρονες επιπλοκές είναι ανεπάρκεια βιταμινών και ιχνοστοιχείων, η οστεοπόρωση και σπανίως σοβαρές υπογλυκαιμίες λόγω υπερέκκρισης ινσουλίνης. Αναλύσεις αφήνουν να φανεί ότι τέτοιες εγχειρήσεις μειώνουν τη θνητότητα μακροπρόθεσμα⁹⁹ και ίσως αυτό να ισοσταθμίζει το κόστος τους στην πορεία του χρόνου. Παρόλα ταύτα θα χρειαστούν καλά σχεδιασμένες μελέτες για να συνυπολογιστούν τα οφέλη, οι κίνδυνοι, το κόστος και η αποτελεσματικότητα αυτών των εγχειρήσεων συγκριτικά με τη φαρμακευτική αντιμετώπιση του ΣΔ και των καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου.

6. Εκπαίδευση ασθενούς

Συστάσεις

- Ασθενείς με ΣΔ πρέπει να εκπαιδεύονται όταν γίνει η διάγνωση του ΣΔ και όπως χρειάζεται από κει και πέρα (B).
- Η τροποποίηση της προσέγγισης του ασθενούς στη νόσο είναι το κλειδί στην εκπαίδευση του ασθενούς και πρέπει να παρακολουθείται και να εκτιμάται ως κομμάτι της θεραπείας (E).
- Η εκπαίδευση πρέπει να αφορά και σε ψυχολο-

γικά θέματα αφού η ψυχική ευεξία σχετίζεται με καλύτερα αποτελέσματα (Γ).

- Τρίτο άτομο (E).

Η εκπαίδευση είναι ουσιώδες στοιχείο της αντιμετώπισης του ΣΔ¹⁰⁰⁻¹⁰⁶ και υπάρχουν τα Εθνικά Προγράμματα¹⁰⁷ που βασίζονται στο αποδεδειγμένο όφελος που προσφέρουν. Η εκπαίδευση βοηθά τους ασθενείς να αποκτήσουν αποδοτικές ικανότητες αντιμετώπισης της νόσου όταν αυτή πρωτοδιαγνωσθεί. Η συνεχιζόμενη εκπαίδευση βοηθά επίσης στην αντιμετώπιση των επιπλοκών της νόσου ή στην υιοθέτηση καινούργιων θεραπειών καθώς αυτές γίνονται διαθέσιμες. Η εκπαίδευση βοηθά στον βέλτιστο γλυκαιμικό έλεγχο, στην πρόληψη και αντιμετώπιση των επιπλοκών και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής με έναν τρόπο που δεν επιβαρύνει τη σχέση κόστους / αποτελεσματικότητας¹⁰⁸.

Από το 1990 έχει σημειωθεί μια αλλαγή στην εκπαίδευση. Ενώ παλαιότερα ο σκοπός ήταν η προσφορά πληροφοριών, τώρα σκοπός είναι η απόκτηση ικανοτήτων από τους ασθενείς να κάνουν σωστές επιλογές στη θεραπεία. Η θεραπεία του διαβήτη έχει πλέον ως πρωταγωνιστή τον ίδιο τον ασθενή που συναποφασίζει με τον ιατρό του. Το νέο αυτό μοντέλο θεραπείας σέβεται και συνυπολογίζει τις προτιμήσεις, τις ανάγκες και τις αξίες του ασθενούς που καθορίζουν και τις αποφάσεις θεραπείας¹⁰⁹.

Τα πλεονεκτήματα της εκπαίδευσης

Υπάρχουν πολλές μελέτες που καταδεικνύουν ότι η εκπαίδευση σχετίζεται με καλύτερη γνώση πάνω στον ΣΔ και καλύτερη αυτο-αντιμετώπιση¹⁰¹, καλύτερα κλινικά αποτελέσματα όπως χαμηλότερη HbA1c^{102,103,105,106,110}, χαμηλότερο σωματικό βάρος (101) και καλύτερη ποιότητα ζωής¹⁰⁴. Καλύτερα αποτελέσματα θεραπείας έχουν αναφερθεί όταν η εκπαίδευση των ασθενών είναι συνεχής¹⁰¹, συνυπολογίζει τις προτιμήσεις του ασθενούς¹⁰⁰ και αφορά σε ψυχολογικά θέματα^{100,101,105}. Τόσο η προσωπική όσο και η ομαδική εκπαίδευση είναι εξίσου αποδοτικές^{111,112}. Ο ρόλος του οικογενειακού ιατρού στην εκπαίδευση των ασθενών είναι σημαντικός σε συνδυασμό με τη διαβητολογική ομάδα¹¹³.

Στάνταρτ για την εκπαίδευση

Τα προγράμματα εκπαίδευσης που είναι αναγνωρισμένα από την ADA διαθέτουν προσωπικό εξειδικευμένο σε θέματα εκπαίδευσης διαβήτη και καλύπτουν και τους 9 τομείς αντιμετώπισης του ΣΔ.

7. Φυσική δραστηριότητα

Συστάσεις

- Ασθενείς με ΣΔ πρέπει να κάνουν τουλάχιστον 150 λεπτά/εβδομάδα μέτριας ως έντονης αεροβικής άσκησης (50-70% μέγιστης καρδιακής συχνότητας) (Α).
- Σε απουσία αντενδείξεων ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 πρέπει να κάνουν ασκήσεις αντοχής τρεις φορές την εβδομάδα (Α).

Οι ανασκοπήσεις και οι μελέτες της ADA έχουν αποδείξει την αξία της άσκησης στο σχέδιο αντιμετώπισης του ΣΔ^{114,115}. Η τακτική άσκηση βελτιώνει τον γλυκαιμικό έλεγχο, μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, συμβάλλει στην ελάττωση του σωματικού βάρους και γενικά στην ευεξία. Επιπροσθέτως προλαμβάνει την εμφάνιση του ΣΔ τύπου 2 σε ανθρώπους υψηλού κινδύνου για την εμφάνισή του^{10,12}. Μελέτες έδειξαν ότι προγράμματα άσκησης διάρκειας 8 εβδομάδων μειώνουν τη HbA1c κατά 0.66% σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 ακόμα και χωρίς αλλαγές στο BMI¹¹⁶. Ενώ εντατικά προγράμματα άσκησης σχετίζονται με μεγαλύτερη μείωση HbA1c και καλύτερη φυσική κατάσταση¹¹⁷.

Συχνότητα και τύπος άσκησης

Η ανακοίνωση US Surgeon General¹¹⁸ συστήνει τουλάχιστον 30 λεπτά άσκησης τις περισσότερες και κατά προτίμηση όλες τις ημέρες της εβδομάδος. Οι μελέτες που συμπεριελήφθησαν στη μετα-ανάλυση¹¹⁶ έδειξαν ότι ο μέσος όρος άσκησης κάθε εβδομάδα ήταν 3.4 ημέρες και η μέση διάρκεια 49 λεπτά κάθε φορά. Άσκηση μέτριας έντασης διάρκειας 150 λεπτών την εβδομάδα έχει ευεργετικό αποτέλεσμα στη ρύθμιση του προ-διαβήτη. Επομένως συστήνεται άσκηση 150 λεπτών εβδομαδιαίως σε ασθενείς με ΣΔ.

Άσκηση με βάρη βελτιώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη όσο και η αερόβια άσκηση¹¹⁹. Κλινικές μελέτες παρέχουν ενδείξεις ότι η άσκηση με βάρη μειώνει τη HbA1c σε ενήλικες με ΣΔ τύπου 2^{120,121} και ότι ο συνδυασμός με αεροβική έχει επιπλέον όφελος¹²².

Εκτίμηση ασθενούς με ΣΔ για έναρξη άσκησης

Οι προηγούμενες οδηγίες πρότειναν την εκτίμηση κάθε ασθενούς για παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου πριν από την έναρξη προγράμματος άσκησης. Όπως θα συζητηθεί παρακάτω η

αναζήτηση ασυμπτωματικών ασθενών για στεφανιαία νόσο παραμένει υπό αίρεση και το πρόσφατο consensus της ADA προτείνει ότι κάτι τέτοιο μάλλον δεν είναι απαραίτητο¹²³. Οι ιατροί πρέπει να στηρίζονται στην κλινική τους εμπειρία. Ασφαλώς ασθενείς σε υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο πρέπει να ξεκινούν με σύντομα προγράμματα χαμηλής έντασης ασκήσεων και σταδιακά να προχωρούν σε πιο εντατικά προγράμματα.

Επίσης πρέπει να αναζητούνται παράγοντες που μπορεί να αντενδείκνυνται σε κάποιους τύπους άσκησης ή μπορούν να προκαλέσουν ατυχήματα, όπως αρρυθμιστή ΑΥ, βαριά νευροπάθεια του Αυτονόμου Νευρικού Συστήματος (ΑΝΣ), βαριά περιφερική νευροπάθεια, ιστορικά διαβητικού ποδός και προχωρημένη αμφιβληστροειδοπάθεια. Η ηλικία και η προηγούμενη φυσική δραστηριότητα του ασθενούς πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν.

Άσκηση σε αρρυθμιστό ΣΔ

Υπεργλυκαιμία: Η άσκηση σε ασθενείς τύπου 1 που μένουν χωρίς ινσουλίνη για 12-48 ώρες και επομένως παρουσιάζουν κετόνες μπορεί να χειροτερεύσει την υπεργλυκαιμία και την κετοξέωση¹²⁴. Πάντως η υπεργλυκαιμία δεν είναι αποκλειστικός παράγοντας αποχής από την άσκηση και ειδικά αν ο ασθενής αισθάνεται καλά και δεν υπάρχουν ενδείξεις κετονών στο αίμα ή στα ούρα.

Υπογλυκαιμία: Σε ασθενείς που λαμβάνουν ινσουλίνη ή εκκριταγωγά η άσκηση μπορεί να προκαλέσει υπογλυκαιμία αν η δοσολογία ή η κατανάλωση υδατανθράκων δεν τροποποιηθεί. Τέτοιοι ασθενείς πρέπει να προσλαμβάνουν υδατάνθρακες αν η τιμή γλυκόζης αίματος είναι <100 mg/dl πριν από την άσκηση^{125,126}. Η υπογλυκαιμία σε ασθενείς που βρίσκονται σε άλλες αγωγές συμβαίνει σπανίως και μέτρα αποφυγής της δεν πρέπει να λαμβάνονται.

Άσκηση σε ασθενείς με διαβητικές επιπλοκές

Αμφιβληστροειδοπάθεια: Εντατική γυμναστική σε ασθενείς με παραγωγική ή προχωρημένη μη παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια πρέπει να αποφεύγεται λόγω κινδύνου αποκόλλησης ή αιμορραγίας¹²⁷.

Περιφερική νευροπάθεια: Η μειωμένη αίσθηση πόνου μπορεί να προκαλέσει αρθροπάθεια Charcot και μολύνσεις και για τον λόγο αυτό σε τέτοιους ασθενείς συνιστάται άσκηση που δεν επιβαρύνει τις αρθρώσεις των ποδιών όπως κολύμπι,

ποδήλατο και ασκήσεις των άνω άκρων^{128,129}.

Νευροπάθεια του ΑΝΣ: Η νευροπάθεια του ΑΝΣ αυξάνει τους κινδύνους από την άσκηση με πολλούς τρόπους όπως τη μειωμένη καρδιακή μεταβλητότητα, την ορθοστατική υπόταση, διαταραχή θερμορρυθμισμού, διαταραχή νυχτερινής όρασης και την απρόβλεπτη απορρόφηση υδατανθράκων λόγω γαστροπάρεσης που μπορεί να οδηγήσει σε υπογλυκαιμία¹²⁸. Επιπροσθέτως σχετίζεται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο^{130,131}. Τέτοιοι ασθενείς πρέπει να υποβληθούν σε καρδιολογικό έλεγχο πριν ξεκινήσουν εντατικά προγράμματα ασκήσεως.

Αλβουμινουρία και νεφροπάθεια: Η άσκηση μπορεί να αυξήσει το λεύκωμα ούρων αλλά δεν σχετίζεται με επιτάχυνση της εξέλιξης της νεφροπάθειας. Συμπερασματικά δεν απαιτείται κανένας περιορισμός της άσκησης σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια¹³².

8. Ψυχοκοινωνική προσέγγιση

Συστάσεις

- Ψυχολογική και κοινωνική κατάσταση των ασθενών πρέπει να συμπεριλαμβάνεται ως συστατικό στη θεραπευτική αντιμετώπιση του ΣΔ (Ε).
- Πρέπει να διενεργείται ψυχοκοινωνική προσέγγιση που θα περιλαμβάνει αλλά δεν θα εξαντλείται στις απόψεις του ασθενούς για την πάθηση, στις προσδοκίες από τη θεραπεία, στο συναίσθημα και τη διάθεση, στην οικονομική-κοινωνική-συναισθηματική στήριξη και στο ψυχιατρικό ιστορικό (Ε).
- Αναζήτηση ψυχιατρικών προβλημάτων όπως κατάθλιψη, αγχώδης διαταραχή, διαταραχές σίτισης και γνωστική έκπτωση απαιτείται όταν η συμμόρφωση στη θεραπεία είναι πτωχή (Ε).

Ψυχολογικά και κοινωνικά προβλήματα μπορούν να εμποδίσουν την ικανότητα του ατόμου^{133,138} ή της οικογένειας¹³⁹ να προβούν στη σωστή θεραπεία. Ο ιατρός οφείλει να εκτιμήσει την ψυχοκοινωνική κατάσταση του ασθενούς και να προβεί στις κατάλληλες κινήσεις.

Ο πιο σωστός χρόνος για την εκτίμηση του ασθενούς είναι κατά τη διάγνωση, στις επισκέψεις στο τακτικό ιατρείο, στις νοσηλείες, στην ανάκληση επιπλοκών ή όταν εμφανίζονται προβλήματα γλυκαιμικού ελέγχου, ποιότητας ζωής ή συμμόρφωσης¹⁴⁰. Οι ασθενείς είναι πιθανό να εμφανίσουν ψυχολογική επιβάρυνση κατά τη διάγνωση και όταν προκύπτουν αλλαγές στην κατάσταση της υγείας τους, π.χ., στο τέλος της περιόδου μέλιτος,

στην έναρξη εντατικής θεραπείας και όταν εμφανίζονται οι πρώτες επιπλοκές της νόσου^{135,137}.

Θέματα που επηρεάζουν την αυτορρυθμισμό και τα αποτελέσματα της θεραπείας αφορούν στις απόψεις του ασθενούς για τη νόσο, στις προσδοκίες από τη θεραπεία, στην ποιότητα ζωής λόγω της νόσου, ψυχιατρικό ιστορικό και οικονομική-κοινωνική-συναισθηματική κάλυψη^{136,137,140,141}. Πάνω σε αυτά τα θέματα έχουν δημιουργηθεί διάφορα εργαλεία προσέγγισης¹⁴². Ενδείξεις για παραπομπή σε ειδικό ψυχίατρο σε θέματα διαβήτη αποτελούν η πλήρης έλλειψη συμμόρφωσης με τη θεραπεία¹⁴¹, κατάθλιψη με ενδείξεις αυτοκτονίας^{134,143}, αγχώδης διαταραχή, ενδείξεις διαταραχών σίτισης¹⁴⁴ και γνωστική έκπτωση που επηρεάζει την κρίση¹⁴. Είναι προτιμότερο η ψυχιατρική εκτίμηση να γίνεται ως ρουτίνα παρά όταν εμφανιστούν κάποιες από τις ανωτέρω διαταραχές¹⁴². Ακόμα και αν ο θεράπων ιατρός δεν δύναται να αντιμετωπίσει τις ψυχιατρικές καταστάσεις που μπορούν να προκύψουν μπορεί να χρησιμοποιήσει τη σχέση που έχει με τον ασθενή του και να τον πείσει να επισκεφθεί κάποιον ειδικό στον τομέα. Είναι πολύ σημαντικό να ξεκαθαριστεί ότι η ψυχική ευεξία είναι τμήμα της θεραπείας του ΣΔ¹⁴⁰.

9. Αποτυχία στόχων

Υπάρχουν πολλοί λόγοι που αφορούν τόσο στον ιατρό όσο και στον ασθενή και που οδηγούν σε αποτυχία της θεραπείας (Πίν. 9). Αναπροσαρμογή της θεραπείας πρέπει να γίνεται αφού εκτιμηθούν όλοι οι παρακάτω παράγοντες όπως το κόστος της νέας θεραπείας, η εκπαίδευση του ασθενούς, η πιθανή εμπλοκή του οικογενειακού περιβάλλοντος. Άλλες προσεγγίσεις αφορούν καλύτερη εκπαίδευση του ασθενούς, ενσωμάτωση ασθενούς σε ομάδες δράσης, αλλαγές στην αντιδιαβητική αγωγή. Επίσης εντατικοποίηση αυτοελέγχου, συνεχής καταγραφή γλυκόζης, συχνή επαφή με τον ασθενή και εκτίμηση από ενδοκρινολόγο είναι τακτικές που μπορούν να βοηθήσουν.

10. Εμβόλιμες ασθένειες

Το στρες από ασθένειες, τραύματα και/ή χειρουργεία επιδεινώνει τον γλυκαιμικό έλεγχο και μπορεί να προδιαθέσει σε κετοξέωση ή μη κετοτικό κώμα, καταστάσεις επικίνδυνες για τη ζωή που απαιτούν άμεση αντιμετώπιση¹⁴⁵. Κάθε κατάσταση που επιδεινώνει τον γλυκαιμικό έλεγχο απαιτεί συχνότερο έλεγχο γλυκόζης αίματος και σε ασθενείς επιρρεπείς σε κετοξέωση έλεγχο κετόνης ούρων ή

και αίματος. Σε εξεσημασμένη υπεργλυκαιμία χρειάζεται προσωρινή τροποποίηση της αγωγής και, αν συνυπάρχουν σημεία ή συμπτώματα κετοξέωσης όπως έμετοι και έκπωση επιπέδου συνείδησης, άμεση επικοινωνία με τον διαβητολόγο. Ασθενείς που βρίσκονται σε αγωγή με δισκία μπορεί να χρειαστούν ινσουλίνη για μικρό χρονικό διάστημα όπως και ασθενείς που αντιμετωπίζουν τον ΣΔ μόνο με δίαιτα. Άφθονα υγρά και θερμίδες πρέπει να χορηγούνται σε τέτοιες περιπτώσεις. Ασθενείς με ΣΔ είναι πιο πιθανό να χρειαστούν νοσηλεία λόγω λοιμώξεων ή αφυδάτωσης από ό,τι μη διαβητικοί.

Στο νοσοκομείο τέτοιες περιπτώσεις πρέπει να αντιμετωπίζονται από ιατρούς εξειδικευμένους στη νόσο. Για περισσότερες πληροφορίες που αφορούν στη θεραπεία ασθενών με υπεργλυκαιμία ενδοноσοκομειακά βλ. κεφάλαιο 8. Η αντιμετώπιση της διαβητικής κετοξέωσης και του μη κετοτικού υπερωσμωτικού κώματος βρίσκεται στην αναφορά 145.

11. Υπογλυκαιμία

Συστάσεις

- Γλυκόζη (15-20 γραμμάρια) είναι η προτιμητέα αντιμετώπιση της υπογλυκαιμίας σε ασθενή που διατηρεί τις αισθήσεις του, ωστόσο κάθε τύπος υδατάνθρακα μπορεί να χρησιμοποιηθεί. Αν η μέτρηση μετά 15 λεπτά παραμένει χαμηλή τότε η διαδικασία επαναλαμβάνεται. Όταν η μέτρηση σακχάρου επανέλθει στο φυσιολογικό τότε ο ασθενής πρέπει να φάει ένα μικρό γεύμα ή ένα σνακ ώστε να αποφευχθεί η υποτροπή (E).
- Γλυκαγόνη πρέπει να συνταγογραφείται σε κάθε ασθενή που έχει κίνδυνο εμφάνισης σοβαρής υπογλυκαιμίας και το ιατρικό προσωπικό αλλά και οι συγγενείς του ασθενούς πρέπει να γνωρίζουν τον τρόπο χορήγησής της. Η χορήγηση γλυκαγόνης δεν περιορίζεται μόνο στο ιατρικό προσωπικό (E).
- Ασθενείς που δεν αντιλαμβάνονται την υπογλυκαιμία ή έχουν παρουσιάσει σοβαρή υπογλυκαιμία πρέπει να καθοδηγηθούν ώστε να έχουν πιο ελαστικούς γλυκαιμικούς στόχους. Σκοπός είναι η αποφυγή υπογλυκαιμίας για αρκετές εβδομάδες ώστε να επανέλθει κατά το δυνατόν η αντίληψη συμπτωμάτων υπογλυκαιμίας (B).

Η υπογλυκαιμία είναι ο πιο σοβαρός περιοριστικός παράγοντας στη θεραπεία του ΣΔ τύπου 1 και του ινσουλινοθεραπευόμενου ΣΔ τύπου 2¹⁴⁶. Η αντιμετώπιση της υπογλυκαιμίας (γλυκόζη αίματος

<70 mg/dl) περιλαμβάνει τη λήψη γλυκόζης ή τροφών πλουσίων σε υδατάνθρακες. Η απάντηση στην υπογλυκαιμία είναι καλύτερη μετά τη λήψη γλυκόζης. Ωστόσο, αν και η καθαρή γλυκόζη είναι προτιμητέα, κάθε τύπος υδατάνθρακα θα αυξήσει το σάκχαρο. Πρόσθετο λίπος μπορεί να καθυστερήσει την αποκατάσταση και επίσης να προκαλέσει επιμήκυνση της υπεργλυκαιμίας μετά το επεισόδιο¹⁴⁷. Η συνεχιζόμενη δράση της ινσουλίνης ή των εκκριταγωγών μπορεί να οδηγήσει σε υποτροπή της υπογλυκαιμίας αν δεν ληφθεί γεύμα μετά την αποδρομή του επεισοδίου.

Η σοβαρή υπογλυκαιμία (όταν ο ασθενής χρειάζεται τη συνδρομή άλλου ατόμου και δεν μπορεί να αντιμετωπίσει την υπογλυκαιμία με λήψη υδατανθράκων από το στόμα) πρέπει να αντιμετωπίζεται με γλυκαγόνη (απαιτείται συνταγογράφηση). Όσοι βρίσκονται στο περιβάλλον του ασθενούς (συγγενείς, συγγάτοιχοι, προσωπικό σχολείων, κυβερνάντες, προσωπικό σωφρονιστικών ιδρυμάτων, συνάδελφοι) πρέπει να είναι εξοικειωμένοι με τη χρήση της. Ιατρικές γνώσεις δεν είναι απαραίτητες. Προσοχή στην ημερομηνία λήξης της γλυκαγόνης.

Η πρόληψη της υπογλυκαιμίας είναι κρίσιμο θέμα στην αντιμετώπιση του ΣΔ. Οι ασθενείς πρέπει να μάθουν να ισορροπούν την ινσουλίνη, την τροφή και την άσκηση. Στον ΣΔ τύπου 1 και στον ινσουλινοθεραπευόμενο ΣΔ τύπου 2 με σημαντική έλλειψη ινσουλίνης το σύνδρομο αδυναμίας αντίληψης της υπογλυκαιμίας επιβαρύνει σημαντικά τον σωστό γλυκαιμικό έλεγχο και την ποιότητα ζωής. Η ανεπάρκεια ορμονών που ανταγωνίζονται την ινσουλίνη είναι αποτέλεσμα της υπογλυκαιμίας και επίσης παράγοντας κινδύνου για υπογλυκαιμία. Ένας τρόπος διακοπής αυτού του φαύλου κύκλου είναι η αποφυγή υπογλυκαιμίας για αρκετές εβδομάδες μετά από ένα τέτοιο επεισόδιο, καθώς έχει βρεθεί ότι αυτό συνεπάγεται βελτίωση στη δράση των ανταγωνιστικών στην ινσουλίνη ορμονών και βελτίωση αντίληψης της υπογλυκαιμίας σε αρκετούς ασθενείς^{146,148,149}. Ως εκ τούτου ασθενείς που υπέστησαν σοβαρή υπογλυκαιμία πρέπει να τεθούν σε πιο χαλαρούς γλυκαιμικούς στόχους τουλάχιστον βραχυπρόθεσμα.

12. Εμβολιασμοί

Συστάσεις

- Ετήσιος εμβολιασμός με αντιγριπικό εμβόλιο σε κάθε διαβητικό ασθενή ηλικίας >6 μηνών (Γ).

- Αντιπνευμονιοκοκκικό εμβόλιο σε όλους τους διαβητικούς ηλικίας >2 ετών. Μια επαναληπτική δόση του εμβολίου πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς >64 ετών που είχαν εμβολιαστεί σε ηλικία <65 ετών ή αν το εμβόλιο χορηγήθηκε περισσότερο από 5 έτη πριν. Άλλες ενδείξεις για επανάληψη του εμβολίου αποτελούν το νεφρωσικό σύνδρομο, η χρόνια νεφρική νόσος και άλλες ανοσοανεπαρκείς καταστάσεις όπως μετά από μεταμόσχευση (Γ).

Η γρίπη και η πνευμονία αποτελούν συχνές λοιμώξεις με υψηλή θνησιμότητα σε ηλικιωμένους και ασθενείς με χρόνιες παθήσεις και μπορούν να προληφθούν. Αν και υπάρχουν λίγες μόνο μελέτες για τη θνησιμότητα της πνευμονίας και της γρίπης σε ασθενείς με ΣΔ, επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι ασθενείς με χρόνιες παθήσεις (συμπεριλαμβανομένου και του ΣΔ) τείνουν να νοσηλεύονται σε μεγαλύτερο ποσοστό λόγω γρίπης ή επιπλοκών της. Ενώ οι διαβητικοί βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο μικροβιαμίας σε πνευμονιοκοκκικές λοιμώξεις και παρουσιάζουν μεγαλύτερο ποσοστό νοσοκομειακής βακτηριαμίας που φθάνει ποσοστό θνητότητας μέχρι και 50%¹⁵⁰.

Ασφαλή και αποτελεσματικά εμβόλια είναι πλέον διαθέσιμα για τις παθήσεις αυτές. Ο εμβολιασμός μειώνει σημαντικά τις σοβαρές επιπλοκές αυτών των ασθενειών^{151,152}. Σε μία μελέτη φάνηκε ότι ο αντιγριπικός εμβολιασμός μπορεί να μειώσει τις εισαγωγές διαβητικών στο νοσοκομείο ως και 79% σε περιόδους επιδημιών γρίπης¹⁵¹. Υπάρχουν αρκετές ενδείξεις που υποστηρίζουν ότι ασθενείς με ΣΔ ανταποκρίνονται ικανοποιητικά τόσο κλινικά όσο και ανοσολογικά σε αυτά τα εμβόλια. Έτσι αντιγριπικός και αντιπνευμονιοκοκκικός εμβολιασμός συνιστώνται σε όλους τους διαβητικούς ασθενείς. Η πρόληψη της γρίπης και των λοιμώξεων από πνευμονιόκοκκο συζητούνται στις αναφορές^{150,153}.

VI. Πρόληψη και αντιμετώπιση των διαβητικών επιπλοκών

A. Καρδιαγγειακή νόσος

Η καρδιαγγειακή νόσος είναι η σημαντικότερη αιτία θανάτων και αναπηρίας σε διαβητικούς ασθενείς και ο σημαντικότερος παράγοντας κόστους της νόσου. Οι παθήσεις που συχνά συνυπάρχουν με τον ΣΔ τύπου 2 (υπέρταση, δυσλιπιδαιμία) είναι επίσης παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο και ο ΣΔ καθ' εαυτός αποτελεί ανεξάρ-

τητο παράγοντα κινδύνου. Πολυάριθμες είναι οι μελέτες που δείχνουν ότι η αντιμετώπιση των επιμέρους παραγόντων κινδύνου προλαμβάνουν ή καθυστερούν την καρδιαγγειακή νόσο σε ασθενείς με ΣΔ. Μέγιστα είναι τα οφέλη όταν επιχειρείται ολική και συνδυαστική αντιμετώπιση των παραγόντων¹⁵⁴. Στις παραγράφους που ακολουθούν η αντιμετώπιση των παραγόντων αναφέρεται συνοπτικά ενώ παρουσιάζεται με λεπτομέρεια στις αναφορές 155 (υπέρταση), 156 (δυσλιπιδαιμία), 157 (ασπιρίνη), 158 (διακοπή καπνίσματος) καθώς και στη διακήρυξη της American Heart Association και της ADA για την πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου¹⁵⁹.

1. Υπέρταση / έλεγχος αρτηριακής πίεσης

Συστάσεις

Έλεγχος και διάγνωση

- Η αρτηριακή πίεση (ΑΠ) πρέπει να μετράται σε κάθε επίσκεψη στο διαβητολογικό ιατρείο. Ασθενείς με συστολική ΑΠ >130 mmHg ή διαστολική ΑΠ >80 mmHg πρέπει να επανελεγχθούν σε δεύτερη μέτρηση κάποια άλλη μέρα. Συνεχείς μετρήσεις συστολικής ΑΠ >130 mmHg και διαστολικής ΑΠ >80 mmHg θέτουν τη διάγνωση της υπέρτασης (Γ).

Στόχοι

- Διαβητικοί ασθενείς πρέπει να έχουν συστολική ΑΠ <130 mmHg (Γ).
- Διαβητικοί ασθενείς πρέπει να έχουν διαστολική ΑΠ <80 mmHg (B).

Αγωγή

- Ασθενείς με συστολική ΑΠ από 130-139 mmHg ή διαστολική ΑΠ από 80-89 mmHg μπορούν να αντιμετωπιστούν με αλλαγή στον τρόπο ζωής το πολύ για 3 μήνες και αν οι στόχοι δεν επιτευχθούν να τεθούν σε αγωγή με δισκία (E).
- Ασθενείς με πιο σοβαρή υπέρταση (συστολική ΑΠ >140 mmHg ή διαστολική ΑΠ >90 mmHg) κατά τη διάγνωση ή μετέπειτα πρέπει να τεθούν σε φαρμακευτική αγωγή σε συνδυασμό με αλλαγή στον τρόπο ζωής (A).
- Η φαρμακευτική αγωγή ασθενών με ΣΔ και υπέρταση περιλαμβάνει είτε έναν ΑΜΕΑ είτε έναν ανταγωνιστή υποδοχέων αγγιοτενσίνης. Αν κάποια από αυτές τις κατηγορίες δεν γίνεται καλά ανεκτή πρέπει να αντικαθίσταται από την άλλη. Επί ενδείξεων, ένα θειαζιδικό διουρητικό

πρέπει να προστίθεται στην αγωγή αν η GFR >30 ml/min/1.73m² ή ένα διουρητικό της αγγύλης αν η GFR < 30 ml/min/1.73 m² (Γ).

- Συνήθως η επίτευξη των στόχων γίνεται με δύο ή και περισσότερα σκευάσματα σε μέγιστη δοσολογία (B).
- Αν χρησιμοποιούνται ΑΜΕΑ, ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης ή διουρητικά η νεφρική λειτουργία και το κάλιο ορού πρέπει να παρακολουθούνται συχνά (E).
- Σε εγκύους οι στόχοι τροποποιούνται ως εξής: 110-129/65-79 mmHg. Αυτό μειώνει τον κίνδυνο ελλιποβαρών μωρών και είναι προς όφελος της υγείας της μητέρας. Τα ΑΜΕΑ και οι ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης αντενδείκνυται κατά την εγκυμοσύνη (E).

Η υπέρταση είναι συχνά συνοδευτική νόσος του ΣΔ, προσβάλλει την πλειονότητα των ασθενών με επιπλοασμό που σχετίζεται με τον τύπο του ΣΔ, την ηλικία, την παχυσαρκία και την εθνικότητα. Η υπέρταση είναι σημαντικός παράγοντας τόσο για καρδιαγγειακή νόσο όσο και για μικροαγγειοπαθητικές επιπλοκές. Στον ΣΔ τύπου 1 η υπέρταση συνήθως είναι αποτέλεσμα υπάρχουσας νεφροπάθειας ενώ στον τύπο 2 συνήθως συνυπάρχει με άλλους μεταβολικούς παράγοντες κινδύνου.

Έλεγχος και διάγνωση

Η μέτρηση ΑΠ στο διαβητολογικό ιατρείο πρέπει να γίνεται από κάποιο έμπειρο άτομο και σύμφωνα με τις οδηγίες για τους μη διαβητικούς ασθενείς: σε καθιστή θέση, πέλματα στο πάτωμα, βραχίονας στο ύψος της καρδιάς, μετά από 5 λεπτά ανάπαυσης. Η περιχειρίδα πρέπει να είναι κατάλληλη για τον βραχίονα. Υψηλές μετρήσεις πρέπει να επιβεβαιώνονται με μέτρηση κάποια άλλη ημέρα. Εξαιτίας της συνεργικής δράσης της ΑΠ και του ΣΔ, το όριο της υπέρτασης σε διαβητικούς είναι χαμηλότερο (>130/80 mmHg) συγκριτικά με τους μη διαβητικούς (>140/90 mmHg)¹⁶⁰.

Οι μετρήσεις στο σπίτι και το holter πίεσης μπορούν να βοηθήσουν στην αποφυγή του συνδρόμου της “λευκής ποδιάς” και όπως πολλές έρευνες έχουν αποδείξει σε μη διαβητικούς, οι μετρήσεις στο σπίτι σχετίζονται καλύτερα με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο από ό,τι οι μετρήσεις στο ιατρείο^{161,162}. Πάντως οι μετρήσεις στο ιατρείο καθοδηγούν την αγωγή και σχετίζονται με καλύτερα αποτελέσματα.

Στόχοι

Τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες έχουν δεί-

ξει καλύτερα αποτελέσματα όσον αφορά στον καρδιαγγειακό κίνδυνο και τη νεφροπάθεια όταν η ΑΠ είναι <140/80 mmHg σε ασθενείς με ΣΔ^{160,163-165}. Επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι ΑΠ >115/75 mmHg σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων και θνητότητας σε διαβητικούς^{160,166,167}. Επομένως στόχος ΑΠ <130/80 mmHg είναι επιθυμητός αν μπορεί να επιτευχθεί με ασφάλεια. Η μελέτη ACCORD στοχεύει να δείξει αν η μείωση της συστολικής ΑΠ <120 mmHg προσφέρει μεγαλύτερη καρδιαγγειακή προστασία από μείωση <140 mmHg σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 (www.accord.org).

Στρατηγική θεραπείας

Αν και δεν υπάρχουν καλές μελέτες εκτίμησης της δίαιτας και της άσκησης στην αντιμετώπιση της υπέρτασης σε διαβητικούς, οι αντίστοιχες μελέτες σε μη διαβητικούς ασθενείς έχουν δείξει αντιυπερτασική δράση παρόμοια με μονοθεραπεία. Συμβάλλουν η αύξηση των φρούτων, των λαχανικών και των αλλαντικών με χαμηλά λιπαρά στη δίαιτα, αποφυγή κατάχρησης αλκοόλ και αυξημένη άσκηση^{160,168}. Αυτές οι μη φαρμακευτικές τροποποιήσεις στον τρόπο ζωής έχουν ευεργετικό αποτέλεσμα στη ρύθμιση του σακχάρου και της δυσλιπιδαιμίας. Πάντως οι δράσεις αυτών των αλλαγών στον καρδιαγγειακό κίνδυνο δεν έχουν ακόμα εδραιωθεί. Μη φαρμακευτική προσέγγιση είναι συνετή μόνο σε διαβητικούς με ήπια ΑΠ (συστολική 130-139 και διαστολική 80-89 mmHg). Αν η ΑΠ είναι >140/90 mmHg στη διάγνωση πρέπει οπωσδήποτε να δοθεί φαρμακευτική αγωγή μαζί με τις τροποποιήσεις στον τρόπο ζωής¹⁶⁰.

Η μείωση της ΑΠ με πλειάδα φαρμάκων φαίνεται να έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου (ΑΜΕΑ, ανταγωνιστής υποδοχέων αγγειοτενσίνης, διουρητικά, ανταγωνιστές ασβεστίου). Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι οι ΑΜΕΑ υπερτερούν των διυδροπυριδινικών ανταγωνιστών ασβεστίου στη μείωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων¹⁶⁹⁻¹⁷¹. Άλλες μελέτες παρόλ' αυτά δεν έχουν δείξει κάτι αντίστοιχο ενώ υπάρχουν κάποιες μελέτες που δείχνουν ότι τα θειαζιδικά διουρητικά προσφέρουν μεγαλύτερη καρδιοπροστασία όταν είναι η πρώτη αγωγή για την υπέρταση στον γενικό πληθυσμό^{160,172,173}.

Σε ασθενείς με διαβήτη οι ανταγωνιστές των υποδοχέων αγγειοτενσίνης έχουν μοναδικά πλεονεκτήματα ως αρχική ή πρώιμη αγωγή. Σε μια μελέτη που δεν αφορούσε υπερτασικούς αλλά ασθε-

νείς υψηλού κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο –μεγάλο τμήμα της οποίας ήταν διαβητικοί– οι AMEA μείωσαν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο¹⁷⁴. Σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια οι ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης μειώνουν τα καρδιαγγειακά συμβάματα¹⁷⁵⁻¹⁷⁸ και σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και σημαντική νεφροπάθεια είναι ανώτεροι των ανταγωνιστών ασβεστίου στη μείωση της καρδιακής ανεπάρκειας¹⁷⁹⁻¹⁸¹. Αν και η ύπαρξη ειδικών πλεονεκτημάτων της χρήσης των ανταγωνιστών υποδοχέων αγγειοτενσίνης στην πρόληψη καρδιαγγειακού κινδύνου παραμένει αντικρουόμενη^{163,182}, ο υψηλός καρδιαγγειακός κίνδυνος σε ασθενείς με ΣΔ και η υψηλή συχνότητα αδιάγνωστης καρδιαγγειακής νόσου ενισχύουν τη χρήση τους ως αντιυπερτασικά φάρμακα πρώτης γραμμής σε διαβητικούς ασθενείς¹⁶⁰.

Πρόσφατα το σκέλος της μελέτης ADVANCE που αφορά στην υπέρταση έδειξε ότι η χορήγηση του AMEA περιδονπρίλη σε σταθερό συνδυασμό με ινδαπαμίδα μείωσε σημαντικά τις μικροαγγειακές και μακροαγγειακές επιπλοκές, την καρδιαγγειακή νόσο και την ολική θνητότητα. Τα αποτελέσματα ωστόσο θα μπορούσαν να αποδοθούν και στη χαμηλότερη γενικά πίεση που επιτεύχθηκε με τον συνδυασμό περιδονπρίλης-ινδαπαμίδης¹⁸³. Τα σημαντικά πλεονεκτήματα στη μείωση της αλβουμινουρίας και στη νεφροπροστασία που προσφέρουν οι ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης ενισχύουν ακόμη περισσότερο την επιλογή τους ως φάρμακα εκλογής.

Συχνά πάντως οι στόχοι επιτυγχάνονται μόνο με συνδυασμό τριών ή και περισσότερων φαρμάκων¹⁶⁰ και αυτό επειδή η επιθυμητή ΑΠ σε διαβητικούς είναι χαμηλότερη. Αν η υπέρταση είναι ανθεκτική παρά τη χρήση συνδυασμών πρέπει να γειύεται η υποψία δευτεροπαθούς υπέρτασης.

Στην εγκυμοσύνη χαμηλότερη ΑΠ (συστολική 110-129 mmHg/διαστολική 65-79 mmHg) πρέπει να επιτυγχάνεται εφόσον αυτό συμβάλλει στη μακροπρόθεσμη υγεία της μητέρας. Όρια χαμηλότερα από τα ανωτέρω σχετίζονται με καθυστέρηση ενδομήτριας ανάπτυξης. Κατά την εγκυμοσύνη αγωγή με AMEA και ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης αντενδείκνυται γιατί μπορούν να προκαλέσουν βλάβες στο έμβρυο. Ασφαλή φάρμακα για τις εγκύους αποτελούν η μεθυλντόπα, η λαβεταλόλη, η διλτιαζέμη, η κλονιδίνη και η πραζοσίνη. Η χρόνια χρήση διουρητικών στην εγκυμοσύνη σχετίζεται με μειωμένο όγκο πλάσματος της μη-

τέρας που μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη παραγωγή αίματος στον πλακούντα¹⁸⁴.

2. Δυσλιπιδαιμία / αντιμετώπιση

Συστάσεις

Έλεγχος

- Σε ενήλικες έλεγχος λιπιδαιμικού προφίλ ετησίως. Σε ενήλικες με χαμηλές τιμές λιπιδίων (LDL <100 mg/dl, HDL >50 mg/dl, και τριγλυκερίδια <150 mg/dl) η εξέταση μπορεί να επαναλαμβάνεται κάθε δύο χρόνια (E).

Συστάσεις θεραπείας και στόχοι

- Αλλαγή της διατροφής με στόχο τη μείωση των κορεσμένων λιπαρών, τρανς λιπαρών και πρόκλησης χοληστερόλης. Απώλεια σωματικού βάρους εφόσον ενδείκνυται πρέπει να επιχειρείται. Αύξηση σωματικής δραστηριότητας (A).
- Θεραπεία με στατίνη –πέραν των αλλαγών στον τρόπο ζωής– πρέπει να δίδεται σε κάθε διαβητικό ασθενή που:
 - 1) Έχει γνωστή καρδιαγγειακή νόσο (A)
 - 2) Χωρίς γνωστή καρδιαγγειακή νόσο αλλά είναι μεγαλύτερος από 40 ετών και έχει τουλάχιστον έναν ακόμα παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο (A)
- Για ασθενείς με χαμηλότερο κίνδυνο (χωρίς γνωστή καρδιαγγειακή νόσο ή που είναι λιγότερο από 40 ετών) η θεραπεία με στατίνη πρέπει να δίνεται μαζί με οδηγίες για αλλαγή τρόπου ζωής αν η LDL είναι >100 mg/dl ή αν ο ασθενής έχει πολλούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου (E).
- Ο στόχος σε ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο είναι LDL <70 mg/dl με τη βοήθεια υψηλής δόσης στατίνης (B).
- Αν ο παραπάνω στόχος δεν επιτυγχάνεται με τη μέγιστη ανεκτή δόση στατίνης, η μείωση της LDL κατά 30-40% από την αρχική τιμή αποτελεί εναλλακτικό στόχο (A).
- Επιθυμητοί στόχοι επίσης αποτελούν: τριγλυκερίδια <150 mg/dl και HDL >40 mg/dl για τους άνδρες και >50 mg/dl για γυναίκες. Πάντως προτιμητέα είναι πάντοτε η μείωση της LDL με στατίνη (Γ).
- Αν οι στόχοι δεν επιτυγχάνονται με τη μέγιστη ανεκτή δόση στατίνης μπορούν να χρησιμοποιηθούν συνδυασμοί αντιλιπιδαιμικών φαρμάκων αν και τέτοιοι συνδυασμοί δεν έχουν μελετηθεί αρκετά όσον αφορά στην επίδρασή τους στην καρδιαγγειακή νόσο και στην ασφάλειά τους (E).

- Θεραπεία με στατίνες αντενδείκνυται στην εγκυμοσύνη (E).

Ενδείξεις ωφέλειας από την αντιλιπιδαιμική θεραπεία.

Ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 εμφανίζουν αυξημένη συχνότητα λιπιδαιμικών διαταραχών που συμβάλλουν στον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Την τελευταία δεκαετία πολλές μελέτες έχουν δείξει το σημαντικό όφελος από τη χρήση κυρίως στατινών στα καρδιαγγειακά συμβάματα σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και στην πρωτογενή πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου¹⁸⁵. Αναλύσεις διαβητικών υπο-ομάδων μεγάλων μελετών¹⁸⁶⁻¹⁹⁰ και μελετών ειδικά σχεδιασμένων για διαβητικούς^{191,192} έχουν δείξει σημαντική πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη καρδιαγγειακών συμβαμάτων και θανάτων από συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια στον διαβητικό πληθυσμό. Όπως φαίνεται στον πίνακα 10 η μείωση στα «σκληρά» καρδιαγγειακά σημεία (θάνατος από συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και μη θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου) είναι πιο εμφανής σε διαβητικούς με υψηλό κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου (γνωστή καρδιαγγειακή νόσος ή/και πολύ υψηλή LDL) αλλά γενικά η θεραπεία με στατίνη σε ασθενείς με διαβήτη παρέχει προστασία.

Χαμηλή HDL σε συνδυασμό με υψηλά τριγλυκερίδια είναι η συνήθης διαταραχή που παρατηρείται στον ΣΔ τύπου 2. Ωστόσο, θεραπείες που στοχεύουν σε αυτές τις διαταραχές δεν έχουν τον ίδιο αντίκτυπο στη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου συγκριτικά με τις στατίνες¹⁹³. Το νικοτινικό οξύ μειώνει τα καρδιαγγειακά συμβάματα¹⁹⁴ αν και η μελέτη που το έδειξε έγινε σε μη διαβητικούς. Η γεμφιβροζίλη μειώνει τα καρδιαγγειακά συμβάματα σε μη διαβητικούς^{195,196} και σε σκέλος ομάδας διαβητικών μιας μεγάλης μελέτης¹⁹⁵. Πάντως σε μια μεγάλη μελέτη ειδικά σχεδιασμένη για διαβητικούς η φαινοφιμπράτη απέτυχε να μειώσει τα ολικά καρδιαγγειακά συμβάματα¹⁹⁷.

Θεραπεία δυσλιπιδαιμίας και στόχοι

Για τους περισσότερους διαβητικούς ασθενείς άμεση προτεραιότητα είναι η μείωση της LDL <100 mg/dl εκτός αν εξεσημασμένη υπερχοληστερολαιμία απαιτεί άμεση αντιμετώπιση¹⁹⁸. Τροποποίηση του τρόπου ζωής με διατροφή, άσκηση, απώλεια σωματικού βάρους και διακοπή καπνίσματος μπορεί να βοηθήσει κάποιους ασθενείς να επιτύχουν τους λιπιδαιμικούς στόχους. Οι αλλαγές

στη διατροφή πρέπει να γίνονται σε σχέση με την ηλικία, τον τύπο του ΣΔ, τη φαρμακευτική αγωγή του ΣΔ, τα επίπεδα των λιπιδίων, τις λοιπές παθήσεις και στόχο έχουν τη μείωση των κορεσμένων λιπαρών, της χοληστερόλης και των trans κορεσμένων λιπαρών στη διατροφή. Η ευγλυκαιμία επίσης επιδρά ευνοϊκά στο λιπιδαιμικό προφίλ ειδικά σε ασθενείς με υψηλά τριγλυκερίδια και αρρυθμιστο ΣΔ.

Σε ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο ή ασθενείς >40 ετών που έχουν και άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου πρέπει να δίδεται αγωγή μαζί με τις οδηγίες για αλλαγή στον τρόπο ζωής και τη διατροφή, ασχέτως με τα αρχικά επίπεδα λιπιδίων. Οι στατίνες είναι τα φάρμακα εκλογής για τη μείωση της LDL.

Ασθενείς που δεν ανήκουν στην ανωτέρω κατηγορία πρέπει να λάβουν στατίνη αν η αλλαγή στον τρόπο ζωής και η ρύθμιση του ΣΔ δεν οδηγήσουν σε μείωση της LDL ή αν ο ασθενής βρίσκεται σε αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου (π.χ., μακρά διάρκεια ΣΔ ή πολλαπλοί παράγοντες κινδύνου). Υπάρχουν πολύ λίγες μελέτες πάνω στο θέμα για ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 <40 ετών και για ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 οποιασδήποτε ηλικίας. Στη μελέτη Heart Protection study μια υποομάδα με 600 διαβητικούς τύπου 1 παρουσίασε ανάλογη μείωση καρδιαγγειακού κινδύνου με τους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 που δεν ήταν στατιστικά σημαντική¹⁸⁷. Αν και δεν υπάρχουν ακόμη οριστικές οδηγίες, οι ίδιοι στόχοι πρέπει να επιδιώκονται σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 (όμοιους με του τύπου 2), ειδικά αν συνυπάρχουν και άλλοι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.

Εναλλακτικοί στόχοι

Ουσιαστικά όλες οι μελέτες που έχουν γίνει αφορούν τη δράση στατινών έναντι εικονικού φαρμάκου, διαφορετικές δόσεις στατινών ή διαφορετικές στατίνες χωρίς να εστιάζονται στα επίπεδα LDL που πρέπει να θεωρούνται στόχος¹⁹⁹. Όπως φαίνεται στον πίνακα 10 σε διάφορες μελέτες με εικονικό φάρμακο διαπιστώνεται ότι με στατίνες επιτυγχάνεται μείωση της LDL κατά 30-40%. Μειώσεις τέτοιου μεγέθους πρέπει να θεωρούνται ικανοποιητικές για ασθενείς που δεν μπορούν να επιτύχουν τους στόχους λόγω πολύ υψηλών αρχικών τιμών ή δυσανεξίας σε μέγιστη δόση των φαρμάκων. Ακόμη, η μείωση κατά 30-40% της LDL προσπατεύει σε μεγαλύτερο βαθμό τους ασθενείς που έχουν οριακά αυξημένη αρχική LDL (>100 mg/dl) και πρέπει και σε αυτούς να επιδιώ-

Πίνακας 10. Μείωση καρδιαγγειακών συμβαμάτων από χρήση στατίνης σε διαβητικούς ασθενείς (n = 16032)

Study (ref.)	CVD prevention	Statin dose and comparator	Risk reduction (%)	Relative risk reduction (%)	Absolute risk reduction (%)	LDL cholesterol reduction
4S-DM ¹⁸⁶	2°	Σιμβαστατίνη 20-40 mg vs. placebo	85.7 to 43.2	50	42.5	186 to 119 mg/dl (36%)
ASPEN 2° ¹⁹¹	2°	Ατορβαστατίνη 10 mg vs. placebo	39.5 to 24.5	34	12.7	112 to 79 mg/dl (29%)
HPS-DM ¹⁸⁷	2°	Σιμβαστατίνη 40 mg vs. placebo	43.8 to 36.3	17	7.5	123 to 84 mg/dl (31%)
CARE-DM ¹⁸⁸	2°	Πραβαστατίνη 40 mg vs. placebo	40.8 to 35.4	13	5.4	136 to 99 mg/dl (27%)
TNT-DM ¹⁸⁹	2°	Ατορβαστατίνη 80 mg vs. 10 mg	26.3 to 21.6	18	4.7	99 to 77 mg/dl (22%)
HPS-DM ¹⁸⁷	1°	Σιμβαστατίνη 40 mg vs. placebo	17.5 to 11.5	34	6.0	124 to 86 mg/dl (31%)
CARDS ²⁰⁹	1°	Ατορβαστατίνη 10 mg vs. placebo	11.5 to 7.5	35	4	118 to 71 mg/dl (40%)
ASPEN ¹⁹¹	1°	Ατορβαστατίνη 10 mg vs. placebo	9.8 to 7.9	19	1.9	114 to 80 mg/dl (30%)
ASCOT-DM ¹⁹⁰	1°	Ατορβαστατίνη 10 mg vs. placebo	11.1 to 10.2	8	0.9	125 to 82 mg/dl (34%)

κεται η μέγιστη δράση των στατινών παρά να αποζητείται μείωση της LDL κάτω του 100 mg/dl.

Πρόσφατες μελέτες σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (οξύ στεφανιαίο επεισόδιο, προηγούμενα καρδιαγγειακά συμβάματα)²⁰⁰⁻²⁰² έχουν δείξει ότι η επιθετική αγωγή με μέγιστη δόση στατινών και μείωση της LDL <70 mg/dl οδήγησε σε ελάττωση νέων επεισοδίων. Για αυτό σε διαβητικούς ασθενείς υψηλού κινδύνου ο στόχος για την LDL είναι καλό να μειώνεται <70 mg/dl²⁰³.

Κάθε ασθενής παρουσιάζει διαφορετική απόκριση στην αγωγή με στατίνες χωρίς αυτό να είναι πλήρως κατανοητό²⁰⁴. Η μείωση της καρδιαγγειακής νόσου σχετίζεται πολύ στενά με τη μείωση της LDL που προκαλούν οι στατίνες¹⁸⁵. Όταν η μέγιστη δόση στατίνης αποτυγχάνει να επιτύχει τον στόχο (μείωση LDL <30-40%) πρέπει να γίνεται προσπάθεια με συνδυασμούς φαρμάκων. Η νιασίνη, η φαινοφιμπράτη, η εζετιμίδη και χολικά οξέα είναι επιπρόσθετα φάρμακα που μπορούν να χρησιμοποιηθούν. Πάντως οι ανωτέρω συνδυασμοί με στατίνη για τη μείωση της καρδιαγγειακής νόσου δεν έχει ακόμη εξακριβωθεί τι προσφέρουν.

Θεραπεία άλλων λιποπρωτεϊνικών κλασμάτων

Σοβαρή υπερτριγλυκεριδαμία πρέπει να αντιμετωπίζεται αμέσως όταν υπάρχει κίνδυνος παγκρεατίτιδας με αλλαγή στον τρόπο ζωής και φάρμακα (παράγωγα φιβρικού οξέος και νιασί-

νη). Αν τα τριγλυκερίδια δεν είναι τόσο αυξημένα θεραπείες που στοχεύουν στη μείωσή τους ή την αύξηση της HDL δεν έχουν την ίδια αξία όσο η θεραπεία με στατίνες¹⁶². Αν η HDL είναι <40 mg/dl και η LDL είναι μεταξύ 100-126 mg/dl τότε μπορεί να χρησιμοποιηθεί η γεμφιβροζίλη ή η νιασίνη ειδικά όταν υπάρχει δυσανεξία σε στατίνες. Η νιασίνη είναι το πιο αποτελεσματικό φάρμακο στην αύξηση της HDL αλλά προκαλεί υπεργλυκαιμία σε μεγάλες δόσεις. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι μέτριες δόσεις (750-2000 mg/ημέρα) βελτιώνουν σημαντικά τα επίπεδα LDL, HDL και τριγλυκεριδίων με ήπια αύξηση γλυκόζης που εύκολα μπορεί να αντιμετωπιστεί με τροποποίηση της αντιδιαβητικής αγωγής^{205,206}.

Οι συνδυασμοί στατινών με φιβράτες ή στατινών με νιασίνη έχουν ευνοϊκή επίδραση και στα τρία κλάσματα λιπιδίων αλλά αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο ηπατικής προσβολής, μυοσίτιδας και ραβδομυόλυσης. Ο κίνδυνος ραβδομυόλυσης είναι μεγαλύτερος όταν χρησιμοποιούνται υψηλές δόσεις στατίνης και όταν υπάρχει νεφρική ανεπάρκεια αλλά είναι μικρότερος όταν οι στατίνες συνδυάζονται με φαινοφιμπράτη παρά με γεμφιβροζίλη²⁰⁷. Υπάρχουν αρκετές μελέτες σε εξέλιξη για την επίδραση των ανωτέρω συνδυασμών στην καρδιαγγειακή νόσο.

Το 2008 η ADA και το American College of Cardiology επισήμαναν την επίδραση των μη-HDL

Πίνακας 11. Σύνοψη για στόχους γλυκόζης, ΑΠ και LDL σε διαβητικούς

HbA1c	<7.0%
ΑΠ	<130/80 mmHg
LDL	<100 ή 70 mg/dl

κλασμάτων και των απολιποπρωτεϊνών Β (από-Β) σε διαβητικούς ασθενείς²⁰⁸. Συνέστησαν ότι σε ασθενείς που λαμβάνουν στατίνη και έχουν στόχο LDL <0 mg/dl (μη-HDL <100 mg/dl) η από-Β πρέπει να είναι <80 mg/dl. Ενώ σε ασθενείς με στόχο LDL <100 mg/dl (μη-HDL <130 mg/dl) η από-Β πρέπει να είναι <90 mg/dl.

Στον 11 υπάρχουν συγκεντρωτικά οι οδηγίες για τους στόχους γλυκόζης, αρτηριακής πίεσης και λιπιδίων σε ενήλικες διαβητικούς.

3. Αντιαιμοπεταλικά

Συστάσεις

- Ασπιρίνη (75-162 mg/ημέρα) ως πρωτογενής πρόληψη σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 ή 2 που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου συμπεριλαμβανομένων και των ασθενών που είναι >40 ετών και έχουν επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου (οικογενειακό ιστορικό, υπέρταση, κάπνισμα, δυσλιπιδαιμία, αλβουμινουρία) (Γ).
- Ασπιρίνη (ίδια δόση) ως δευτερογενής πρόληψη σε ασθενείς με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου (Α).
- Σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο και επιβεβαιωμένη αλλεργία στην ασπιρίνη, χρήση κλοπιδογρέλης (75 mg/ημέρα) (Β).
- Συνδυασμός ασπιρίνης και κλοπιδογρέλης έχει νόημα μόνο για ένα έτος μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (Β).
- Θεραπεία με ασπιρίνη δεν συστήνεται σε ασθενείς <30 ετών λόγω έλλειψης δεδομένων ότι προσφέρουν βοήθεια ενώ αντενδείκνυται σε ασθενείς <21 ετών λόγω αυξημένου κινδύνου για σύνδρομο Reye (Ε).

Η χρήση της ασπιρίνης αναλύεται με λεπτομέρεια στις αναφορές 157 και 210. Η ασπιρίνη συνιστάται ως πρωτογενής^{211,212} και δευτερογενής πρόληψη^{213,214} καρδιαγγειακού κινδύνου σε διαβητικούς αλλά και σε μη διαβητικούς ασθενείς. Μια μεγάλη μετα-ανάλυση και πολλές κλινικές μελέτες έχουν αποδείξει την αποτελεσματικότητα της ασπιρίνης ως προληπτικού μέσου καρδιαγγειακής νόσου συμπεριλαμβανομένων των εγκεφαλι-

κών και των εμφραγμάτων. Υπάρχουν πολλές μελέτες που έχουν δείξει μείωση εμφραγμάτων κατά 30% και εγκεφαλικών κατά 20% σε νέους και μεσήλικες, ασθενείς με ή χωρίς καρδιαγγειακή νόσο, άντρες και γυναίκες και ασθενείς με υπέρταση.

Η δοσολογία στις περισσότερες μελέτες κυμαίνεται από 75 μέχρι 325 mg/ημέρα. Δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία που να καταδεικνύουν μια συγκεκριμένη δόση, αλλά όσο μικρότερη η δόση τόσο λιγότερες και οι παρενέργειες²¹⁵. Μια τυχαίοποιημένη μελέτη έδειξε ότι δόση ασπιρίνης 100 mg/ημέρα παρείχε μικρότερη πρωτογενή προστασία –αν και στατιστικά ασήμαντη– σε διαβητικούς σε σχέση με μη διαβητικούς ασθενείς²¹⁶ από όπου ανέκυψε το ζήτημα της αντίστασης στην ασπιρίνη σε διαβητικούς ασθενείς.

Στη μελέτη USPSTF υπολογίστηκε ότι η ασπιρίνη μείωσε τον κίνδυνο από μη θανατηφόρο και θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου (OR 0.72 [95% CI 0.60-0.87]). Αν και στη μελέτη υπήρχε μικρό ποσοστό διαβητικών ασθενών οι αναλυτές θεωρούν ότι η ευεργετική επίδραση της ασπιρίνης αφορά και σε αυτούς²¹¹. Η USPSTF δηλώνει ότι η χρήση ασπιρίνης παρέχει όφελος όταν ο κίνδυνος καρδιαγγειακής νόσου είναι ίσος ή υπερβαίνει το 3% και γι' αυτό συστήνεται η χρήση ασπιρίνης σε άντρες >40 ετών, μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και νεότερους ανθρώπους με παράγοντες κινδύνου (π.χ., διαβήτη)²¹².

Δεν υπάρχει όριο ηλικίας για την έναρξη ασπιρίνης, αλλά δεν υπάρχουν αρκετές μελέτες για ανθρώπους <30 ετών.

Η κλοπιδογρέλη μειώνει τα καρδιαγγειακά συμβάματα σε διαβητικούς²¹⁷. Η χρήση της επεκτείνεται ως συμπληρωματική θεραπεία μαζί με ασπιρίνη για το πρώτο έτος μετά από οξύ στεφανιαίο συμβάν σε ασθενείς υψηλού κινδύνου ή ως εναλλακτική θεραπεία σε ασθενείς με δυσανεξία στην ασπιρίνη.

4. Διακοπή καπνίσματος

Συστάσεις

- Συμβουλευτέτε όλους τους ασθενείς να μην καπνίζουν (Α).
- Εφαρμόστε συμβουλευτική θεραπεία και άλλους τρόπους αντιμετώπισης του καπνίσματος ως αναπόσπαστο κομμάτι της θεραπείας του διαβήτη (Β).

Θέματα καπνίσματος και ΣΔ αναλύονται με λεπτομέρεια στις αναφορές 158 και 218. Υπάρχουν πολλές επιδημιολογικές μελέτες και αναφο-

ρές που παρέχουν ικανές αποδείξεις για την αιτιολογική σχέση του καπνίσματος με την επιδείνωση της υγείας. Το κάπνισμα σχετίζεται με έναν στους πέντε θανάτους στις ΗΠΑ και είναι ο σημαντικότερος τροποποιήσιμος παράγοντας κινδύνου για πρόωρο θάνατο. Οι αρνητικές επιδράσεις του καπνίσματος δεν διαφέρουν μεταξύ διαβητικών και του γενικού πληθυσμού. Το κάπνισμα αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου και πρόωρου θανάτου σε ασθενείς με ΣΔ. Επίσης σχετίζεται με πρόωμη ανάπτυξη μικροαγγειακών επιπλοκών και ίσως σχετίζεται με την εμφάνιση ΣΔ τύπου 2.

Αρκετές μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν δείξει την αποτελεσματικότητα της συμβουλευτικής πάνω στη διακοπή ή και τη μείωση του καπνίσματος. Πρέπει να λαμβάνεται λεπτομερές ιστορικό καπνίσματος από κάθε ασθενή, αυτό επιτρέπει την καλύτερη επικοινωνία και είναι μέσον στην προσπάθεια του ιατρού να πείσει τον ασθενή να μειώσει ή να διακόψει το κάπνισμα. Επίσης σημαντικό είναι να καθοριστεί το επίπεδο εξάρτησης από τη νικοτίνη που σχετίζεται με τη δυσκολία διακοπής ή υποτροπής^{219,220}.

5. Έλεγχος και θεραπεία χρόνιας καρδιαγγειακής νόσου

Συστάσεις

Έλεγχος

- Σε ασυμπτωματικούς ασθενείς υπολογίστε τον 10ετή κίνδυνο και αντιμετωπίστε τους παράγοντες κινδύνου (B).

Θεραπεία

- Σε ασθενείς με γνωστή καρδιαγγειακή νόσο, οι AMEA (Γ), η ασπιρίνη (Α) και οι στατίνες (Α) –όταν δεν αντενδείκνυνται– πρέπει να χρησιμοποιούνται για μείωση συμβαμάτων.
- Σε ασθενείς με ιστορικό εμφράγματος μυοκαρδίου πρέπει να προστεθεί και β-αποκλειστής –όταν δεν αντενδείκνυται– για μείωση θνητότητας (Α).
- Σε ασθενείς > 40 χρονών με επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου (υπέρταση, οικογενειακό ιστορικό, δυσλιπιδαιμία, μικροαλβουμινουρία, αυτόνομη νευροπάθεια του καρδιαγγειακού, κάπνισμα) η ασπιρίνη και οι στατίνες –αν δεν αντενδείκνυνται– πρέπει να χρησιμοποιούνται ώστε να μειωθούν τα καρδιαγγειακά συμβάματα (B).

- Σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια οι θειαζολιδινεδιόνες αντενδείκνυνται (Γ).
- Η μετφορμίνη μπορεί να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια αν αυτή είναι σταθερή και αν η νεφρική λειτουργία είναι φυσιολογική. Πρέπει να αποφεύγεται σε ασταθείς και νοσηλεύμενους ασθενείς (Γ).

Ο Έλεγχος για στεφανιαία νόσο ανασκοπείται σε μία πρόσφατα επαναδιατυπωθείσα δήλωση ομοφωνίας¹²³. Για να γίνει διάγνωση στεφανιαίας νόσου σε διαβητικούς ασθενείς που δεν έχουν σαφή ή συνηγορούντα συμπτώματα, μια προσέγγιση βασισμένη σε παράγοντες κινδύνου για μια αρχική διαγνωστική εκτίμηση και την κατοπινή παρακολούθηση έχει ενορατική μορφή. Ωστόσο, πρόσφατες μελέτες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι με τη χρησιμοποίηση αυτής της προσέγγισης υπάρχει αποτυχία στο ποιοι ασθενείς θα έχουν σωπηλή ισχαιμία στον προκαταρκτικό έλεγχο^{130,221}.

Υποψήφιοι για καρδιολογικό έλεγχο είναι αυτοί με 1) τυπικά ή άτυπα συμπτώματα και 2) ύποπτο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ). Η αναζήτηση ασυμπτωματικών ασθενών παραμένει αμφιλεγόμενη αν αναλογιστούμε ότι η θεραπεία που λαμβάνουν οι διαβητικοί ασθενείς παρέχει πλέον ισάξια αποτελέσματα με την αγγειοπλαστική²²². Υπάρχουν επίσης στοιχεία για υποχώρηση της σωπηλής διαβητικής ισχαιμίας με τη θεραπεία, πράγμα που κάνει τις ακριβές μεθόδους διάγνωσης της στεφανιαίας νόσου λιγότερο επιτακτικές²²³. Τέλος, μια πρόσφατη τυχαιοποιημένη μελέτη παρατήρησης που παρουσιάστηκε τον Ιούνιο του 2008 δεν έδειξε κανένα κλινικό όφελος από τον καρδιολογικό έλεγχο ασυμπτωματικών ασθενών με ΣΔ και φυσιολογικό ΗΚΓ. Ασχέτως του παθολογικού σπινθηρογραφήματος καρδιάς σε περισσότερους από 20% των διαβητικών που μελετήθηκαν, τα καρδιακά συμβάματα υπήρξαν όμοια μεταξύ των ασθενών που υποβλήθηκαν και αυτών που δεν υποβλήθηκαν στην πολυέξοδη αυτή εξέταση για έλεγχο καρδιακής ισχαιμίας.

Σε όλους τους διαβητικούς ασθενείς οι παράγοντες κινδύνου πρέπει να επανεξετάζονται ετησίως. Παράγοντες κινδύνου θεωρούνται η δυσλιπιδαιμία, η υπέρταση, το οικογενειακό ιστορικό, το κάπνισμα και η μικρο/μακροαλβουμινουρία. Οι παράγοντες αυτοί πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως αναλύθηκε σε αντίστοιχες παραγράφους. Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν ασπιρίνη, στατίνη, AMEA ή ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτενσί-

νης –αν είναι υπερτασικοί– εκτός αν υπάρχουν αντενδείξεις. Αν και τα πλεονεκτήματα της χρήσης AMEA και ανταγωνιστών υποδοχέων αγγειοτενσίνης σε ασθενείς με νεφροπάθεια ή υπέρταση έχουν αποδειχτεί, η ευεργετική τους επίδραση στην πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου δεν είναι ξεκάθαρη σε ασθενείς που δεν έχουν τέτοιες διαταραχές και ειδικά όταν η LDL είναι μέσα στους στόχους (224.225).

B. Έλεγχος για νεφροπάθεια και θεραπεία

Συστάσεις

Γενικές συστάσεις

- Για να μειωθεί ο κίνδυνος εμφάνισης και ο ρυθμός εξέλιξης της διαβητικής νεφροπάθειας πρέπει να επιτευχθεί άριστος γλυκαιμικός έλεγχος (A).
- Για να μειωθεί ο κίνδυνος εμφάνισης και ο ρυθμός εξέλιξης της διαβητικής νεφροπάθειας πρέπει να επιτευχθεί άριστος έλεγχος της αρτηριακής πίεσης (A).

Έλεγχος για διαβητική νεφροπάθεια

- Προσδιορισμός της λευκωματινής ούρων κάθε χρόνο, σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 διάρκειας > από 5 έτη και σε όλους τους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 (E).
- Προσδιορισμός της κρεατινίνης αίματος σε όλους τους ενήλικες διαβητικούς ασχέτως της λευκωματινής ούρων. Η κρεατινίνη αίματος χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό της GFR και τη σταδιοποίηση της χρόνιας νεφρικής νόσου (XNN), αν υπάρχει (E).

Θεραπεία

- AMEA ή ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης πρέπει να χορηγούνται σε όλους τους διαβητικούς με μικρο- ή μακροαλβουμινουρία, εκτός των εγκύων γυναικών (A).
- Αν και δεν υπάρχουν ξεκάθαρες μελέτες σύγκρισης των AMEA και των ανταγωνιστών υποδοχέων αγγειοτενσίνης, υπάρχουν ενδείξεις για τα ακόλουθα:

1) Σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 που έχουν υπέρταση και αλβουμινουρία οι AMEA καθυστερούν την εξέλιξη της νεφροπάθειας (A).

2) Σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 που έχουν υπέρταση και μικροαλβουμινουρία οι AMEA και οι ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης καθυστερούν την εξέλιξη σε μακροαλβουμινουρία (A).

3) Σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 με υπέρταση, μακροαλβουμινουρία και νεφρική ανεπάρκεια (κρεατινίνη ορού >1.5 mg/dl) οι ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης καθυστερούν την εξέλιξη της νεφροπάθειας (A).

4) Αν υπάρχει δυσανεξία στη μία από τις δύο κατηγορίες φαρμάκων τότε αντικαθίσταται από την άλλη (E).

5) Μείωση λήψης λευκωμάτων στο 0.8-1.0 γραμμάριο/Kg σωματικού βάρους/ημέρα σε διαβητικούς με XNN ήπιου σταδίου και μείωση στο 0.8 για XNN προχωρημένου σταδίου, βοηθά στην καθυστέρηση της εξέλιξης της νόσου όπως φαίνεται από την παρακολούθηση της λευκωματουρίας και την GFR (B).

6) Όταν χρησιμοποιούνται AMEA, ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης και διουρητικά πρέπει να γίνεται συχνός έλεγχος της κρεατινίνης ορού και του καλίου για το ενδεχόμενο ανάπτυξης οξείας νεφρικής ανεπάρκειας και υπερκαλιαιμίας (E).

7) Η παρακολούθηση της λευκωματουρίας είναι απαραίτητη για να εκτιμηθεί η ανταπόκριση στη θεραπεία και την εξέλιξη της νόσου (E).

8) Παραπομπή σε νεφρολόγο όταν υπάρχει αβεβαιότητα για την αιτιολογία της νεφρικής νόσου (ενεργό ίζημα ούρων, απουσία αμφιβληστροειδοπάθειας, ταχεία μείωση GFR), δυσκολίες αντιμετώπισης και προχωρημένη νεφρική νόσος. (B).

Η διαβητική νεφροπάθεια επιπλέκει 20-40% των διαβητικών και είναι η πρώτη αιτία νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου (NATΣ). Εμμένουσα αλβουμινουρία από 30-299 mg/24ωρο (μικροαλβουμινουρία) είναι το πρωιμότερο σημάδι διαβητικής νεφροπάθειας στον ΣΔ τύπου 1 και δείκτης ανάπτυξης νεφροπάθειας στον ΣΔ τύπου 2. Η μικροαλβουμινουρία αποτελεί δείκτη αυξημένης καρδιαγγειακής νόσου^{226,227}. Ασθενείς με μικροαλβουμινουρία που προχωρούν σε μακροαλβουμινουρία (>300 mg/24ωρο) είναι πιθανό να φτάσουν σε NATΣ^{228,229}. Εντούτοις, υπάρχουν πολλοί χειρισμοί που μπορούν να γίνουν και να μειώσουν τον κίνδυνο ανάπτυξης και εξέλιξης της νεφρικής νόσου.

Μεγάλες τυχαιοποιημένες προοπτικές μελέτες έχουν δείξει ότι η επίτευξη ευγλυκαιμίας σε τιμές κοντά στις φυσιολογικές μπορεί να καθυστερήσει την εμφάνιση μικροαλβουμινουρίας και την εξέλιξη της μικρο- σε μακροαλβουμινουρία τόσο σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1^{230,231} όσο και σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2^{49,50}. Η UKPDS έδωσε τις πρώτες ισχυρές ενδείξεις ότι ο έλεγχος της υπέρτασης μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης νεφροπάθειας¹⁶³.

Επιπλέον μεγάλες τυχαιοποιημένες προοπτικές μελέτες σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 έχουν δείξει ότι μείωση της συστολικής ΑΠ (<140 mmHg) με ΑΜΕΑ καθυστερεί την εξέλιξη της μικρο- σε μακροαλβουμινουρία σε μεγαλύτερο βαθμό από ό,τι άλλοι αντιυπερτασικοί παράγοντες και επίσης ότι καθυστερεί τη μείωση της GFR σε ασθενείς με μακροαλβουμινουρία^{180,181,232}. Σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 χωρίς αλβουμινουρία και υπέρταση οι ΑΜΕΑ καθυστερούν την εμφάνιση μικροαλβουμινουρίας²³³.

Επιπροσθέτως οι ΑΜΕΑ μειώνουν τα καρδιαγγειακά συμβάματα (έμφραγμα μυοκαρδίου, εγκεφαλικό, θάνατος) σε διαβητικούς ασθενείς¹⁷⁴ ενισχύοντας την άποψη ότι είναι τα φάρμακα πρώτης επιλογής σε ασθενείς με μικροαλβουμινουρία, που είναι ένας παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου. Οι ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης μειώνουν την εξέλιξη της μικρο- σε μακροαλβουμινουρία και την έκπτωση σε ΝΑΤΣ σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2²³⁴⁻²³⁶. Υπάρχουν κάποια στοιχεία που δείχνουν ότι οι ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης προκαλούν μικρότερη αύξηση καλίου σε ασθενείς με νεφροπάθεια συγκριτικά με τους ΑΜΕΑ^{237,238}. Τα πλεονεκτήματα και των δύο κατηγοριών φαρμάκων σχετίζονται με τη μείωση της αλβουμινουρίας. Ο πλήρης αποκλεισμός του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (συνδυασμός ΑΜΕΑ, ανταγωνιστής υποδοχέων αγγειοτενσίνης, ανταγωνιστής αλατοκορτικοειδών, αναστολές ρενίνης) μειώνει ακόμη περισσότερο την αλβουμινουρία²³⁹⁻²⁴². Πάντως οι μακροχρόνιες επιδράσεις τέτοιων συνδυασμών στη νεφρική ή καρδιαγγειακή νόσο δεν έχουν ακόμη εξακριβωθεί με κλινικές μελέτες.

Τα υπόλοιπα αντιυπερτασικά φάρμακα (διουρητικά, ανταγωνιστές ασβεστίου, β αποκλειστές) πρέπει να χρησιμοποιούνται ως συμπληρωματική θεραπεία για περαιτέρω μείωση της ΑΠ σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν ΑΜΕΑ ή ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης¹⁷⁹ ή ως εναλλακτική θεραπεία ασθενών που εμφανίζουν δυσανεξία σε αυτές τις κατηγορίες φαρμάκων (σπανίως).

Μελέτες σε ασθενείς με ποικίλου βαθμού νεφρική νόσο έχουν δείξει ότι η μείωση του λευκώματος στη διατροφή μειώνει την εξέλιξη της αλβουμινουρίας, την ταχύτητα μείωσης της GFR και την έκπτωση σε ΝΑΤΣ²⁴³⁻²⁴⁶. Περιορισμός της λήψης λευκώματος πρέπει να γίνεται σε ασθενείς με εξελισσόμενη νεφρική νόσο παρά την επίτευξη άριστου ελέγχου αρτηριακής πίεσης και γλυκόζης,

τη λήψη ΑΜΕΑ ή ανταγωνιστών υποδοχέων αγγειοτενσίνης²⁴⁶.

Υπολογισμός αλβουμινουρίας και νεφρικής λειτουργίας

Η προτιμητέα μέθοδος ελέγχου της μικροαλβουμινουρίας είναι ο προσδιορισμός του λόγου αλβουμίνης/κρεατινίνης σε τυχαίο δείγμα ούρων. Ο προσδιορισμός σε συλλογές 24ωρου είναι πιο δύσκολος και δεν είναι πιο ακριβής^{247,248}. Ο προσδιορισμός μόνο της αλβουμίνης σε τυχαίο δείγμα ούρων με ειδική ταινία ή ανοσολογικές μεθόδους είναι πιο απλός, αλλά υπόκειται σε πολλά ψευδώς θετικά και αρνητικά αποτελέσματα εφόσον εξαρτάται από πολλούς παράγοντες όπως η πυκνότητα των ούρων.

Στον πίνακα 12 φαίνονται οι παθολογικές τιμές αλβουμίνης στα ούρα. Πρέπει να υπάρχουν τουλάχιστον 3 παθολογικά δείγματα σε διάστημα 3-6 μηνών ώστε ο ασθενής να θεωρηθεί ότι πάσχει από διαβητική νεφροπάθεια. Η άσκηση, οι λοιμώξεις, ο πυρετός, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η υπεργλυκαιμία και η υπέρταση μπορούν να αυξήσουν την αλβουμίνη στα ούρα.

Η παρουσία αλβουμινουρίας σε συνδυασμό με την GFR καθορίζει το στάδιο της ΧΝΝ. Στον πίνακα 13 φαίνεται η σταδιοποίηση της National Kidney Foundation που στηρίζεται στην GFR και διαφέρει από άλλες σταδιοποιήσεις που βασίζονται περισσότερο στην αλβουμινουρία²⁴⁹. Μελέτες έχουν δείξει μείωση της GFR χωρίς σημαντική αλβουμινουρία σε σημαντικό ποσοστό ενηλίκων διαβητικών^{250,251}. Επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν σημαντικό ποσοστό διαβητικών με ΧΝΝ και ήπια ή καθόλου ανιχνεύσιμη αλβουμινουρία²⁵⁰. Για τον λόγο αυτό η κρεατινίνη ορού πρέπει να προσδιορίζεται ετησίως σε όλους τους ενήλικους διαβητικούς ασχέτως του βαθμού αλβουμινουρίας.

Η κρεατινίνη ορού χρησιμοποιείται για τη σταδιοποίηση της ΧΝΝ. Η GFR μπορεί να υπολογιστεί με τον τύπο Cockcroft-Gault ή με άλλες μεθόδους²⁵². Αυτόματοι υπολογιστές της GFR είναι

Πίνακας 12. Ορισμοί ανωμαλιών στην απέκκριση λευκωματίνης

Κατηγορία	Τυχαίο δείγμα (μg/mg κρεατινίνης)
Φυσιολογικό	<30
Μικροαλβουμινουρία	30-299
Μακροαλβουμινουρία	>300

Πίνακας 13. Στάδια νεφρικής νόσου

Στάδιο	Περιγραφή	GFR (ml/min ανά 1.73 m ² επιφάνεια σώματος)
1	Νεφρική βλάβη* με φυσιολογική ή ↑ GFR	>90
2	Νεφρική βλάβη* με ελαφριά μείωση GFR	60-89
3	Μετρίως μειωμένη GFR	30-59
4	Σοβαρά μειωμένη GFR	15-29
5	Νεφρική ανεπάρκεια	<15 ή αιμοκάθαρση

* Νεφρική βλάβη οριζόμενη ως ανωμαλίες στην ιστολογική εικόνα, τα ούρα, το αίμα ή σε απεικονιστικές εξετάσεις²⁴⁸

διαθέσιμοι στο <http://www.nkdep.nih.gov>. Υπάρχουν επίσης πολλά μικροβιολογικά εργαστήρια που προσδιορίζουν την GFR μαζί με την κρεατινίνη ορού.

Ο ετήσιος προσδιορισμός της αλβουμινουρίας μετά τη διάγνωσή της και την έναρξη αγωγής με AMEA ή ανταγωνιστή υποδοχέων αγγειοτενσίνης παραμένει αμφιλεγόμενος. Η παρακολούθηση προσφέρει πληροφορίες για την ανταπόκριση στη θεραπεία και την πορεία της νόσου. Πολλοί προτείνουν ότι η μείωση της αλβουμινουρίας (>30 mg/g) σε επίπεδα κοντά στο φυσιολογικό βελτιώνει τη νεφρική και καρδιαγγειακή πρόγνωση αλλά αυτό δεν έχει αποδειχτεί σε προοπτικές μελέτες.

Οι επιπλοκές της νεφρικής νόσου εξαρτώνται από το στάδιο της. Όταν η GFR είναι <60 ml/min/1.73 m² πρέπει να γίνεται έλεγχος για αναιμία, υποσιτισμό, νεφρική οστεοδυστροφία. Εμβολιασμός για ηπατίτιδα Β συνιστάται για τους ασθενείς που είναι πιθανόν να προχωρήσουν σε NATΣ.

Ο ασθενής πρέπει να παραπέμπεται σε νεφρολόγο όταν υπάρχει αβεβαιότητα για την αιτία της νεφρικής νόσου (ενεργό ίζημα ούρων, απουσία αμφιβληστροειδοπάθειας, ταχεία έκπτωση GFR), δυσκολίες στην αντιμετώπιση ή προχωρημένη νεφρική νόσος. Η συμβουλευτική από νεφρολόγο όταν ο ασθενής φτάσει σε στάδιο 4 μειώνει το κόστος, βελτιώνει την ποιότητα ζωής και απομακρύνει την αιμοκάθαρση^{253,254}. Οι διαβητολόγοι ωστόσο πρέπει να εξηγούν στους ασθενείς την προοδευτική φύση της διαβητικής νεφροπάθειας, τη σημαντικότητα διατήρησης της νεφρικής λειτουργίας με επιθετική αντιμετώπιση της αρτηριακής πίεσης, του γλυκαιμικού ελέγχου και της δυσλιπιδαιμίας, αλλά και να ενημερωθούν για την πιθανότητα αιμοκάθαρσης.

Γ. Αμφιβληστροειδοπάθεια έλεγχος και θεραπεία

Συστάσεις

Γενικές συστάσεις

- Για τη μείωση του κινδύνου και της εξέλιξης της

αμφιβληστροειδοπάθειας απαιτείται άριστος γλυκαιμικός έλεγχος (A).

- Για τη μείωση του κινδύνου και της εξέλιξης της αμφιβληστροειδοπάθειας απαιτείται άριστος έλεγχος αρτηριακής πίεσης (A).

Έλεγχος για αμφιβληστροειδοπάθεια

- Ενήλικες και παιδιά >10 ετών με ΣΔ τύπου 1 πρέπει να εξεταστούν από οφθαλμίατρο μέσα στην πρώτη πενταετία από τη διάγνωση (B).
- Ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 πρέπει να εξεταστούν από οφθαλμίατρο κοντά στη διάγνωση (B).
- Επαναληπτικές εξετάσεις πρέπει να γίνονται ετησίως. Λιγότερο συχνές εξετάσεις (ανά 2-3 έτη) για τους ασθενείς με μία ή περισσότερες φυσιολογικές οφθαλμιατρικές εκτιμήσεις. Πιο συχνές εξετάσεις παρουσία εξελισσόμενης αμφιβληστροειδοπάθειας (B).
- Γυναίκες με ΣΔ που σκοπεύουν να αποκτήσουν παιδί ή που έχουν συλλάβει πρέπει να εξεταστούν από οφθαλμίατρο και να ενημερωθούν για τον κίνδυνο ανάπτυξης ή εξέλιξης της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας. Οι οφθαλμιατρικοί έλεγχοι πρέπει να ξεκινούν στο πρώτο τρίμηνο και να συνεχίζονται τακτικά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και έναν χρόνο μετά τον τοκετό (B).

Θεραπεία

- Άμεση παραπομπή σε οφθαλμίατρο κάθε ασθενούς με οίδημα οπτικής θηλής, μη παραγωγική ή παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια (A).
- Φωτοπηξία ενδείκνυται σε κάθε ασθενή με παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια υψηλού κινδύνου, σημαντικό οίδημα οπτικής θηλής και σοβαρή μη παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος τύφλωσης (A).
- Η αμφιβληστροειδοπάθεια δεν είναι αντένδειξη θεραπείας με ασπιρίνη καθώς δεν αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας (A).

Η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια είναι

μια αγγειακή επιπλοκή του ΣΔ και η συχνότητά της σχετίζεται με τη διάρκεια της νόσου. Αποτελεί τη συχνότερη αιτία τύφλωσης σε ενήλικες από 20-74 ετών. Άλλες παθήσεις όπως το γλαύκωμα και ο καταρράκτης συμβαίνουν προωμότερα και πιο συχνά σε διαβητικούς.

Πέραν της διάρκειας του ΣΔ υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που σχετίζονται με την ανάπτυξη αμφιβληστροειδοπάθειας και αυτοί είναι η υπεργλυκαιμία²⁵⁵, η νεφροπάθεια²⁵⁶ και η υπέρταση²⁵⁷. Η επίτευξη ευγλυκαιμίας κοντά στα φυσιολογικά επίπεδα καθυστερεί την ανάπτυξη και την εξέλιξη της πάθησης, όπως έχει φανεί σε μεγάλες προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες^{45,49,50}. Η μείωση της αρτηριακής πίεσης επιβραδύνει την εξέλιξη της αμφιβληστροειδοπάθειας¹⁶³. Η εγκυμοσύνη σε γυναίκες με ΣΔ τύπου 1 μπορεί να επιδεινώσει την κατάσταση^{258,259} αλλά η φωτοπηξία εξαλείφει τον κίνδυνο αυτό²⁵⁹.

Ο έλεγχος για αμφιβληστροειδοπάθεια επιβάλλεται λόγω του γεγονότος ότι η φωτοπηξία μπορεί αποτελεσματικά να αποτρέψει την τύφλωση. Δύο μεγάλες μελέτες, η Diabetic Retinopathy Study (DRS) και η Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), παρέχουν τα σημαντικότερα δεδομένα για την αποτελεσματικότητα της φωτοπηξίας.

Η DRS²⁶⁰ έδειξε ότι η παναμφιβληστροειδική φωτοπηξία μειώνει τον κίνδυνο τύφλωσης από παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια από 15.9% σε 6.4%. Το όφελος ήταν μεγαλύτερο για τους ασθενείς που παρουσίαζαν κατά την αρχική εκτίμηση χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου (νεοαγγείωση, υαλοειδείς αιμορραγίες). Με δεδομένο ότι η φωτοπηξία μπορεί να προκαλέσει έκπτωση οπτικής οξύτητας και περιορισμό οπτικών πεδίων είναι λογικό να γίνεται κατά κύριο λόγο σε περιπτώσεις παραγωγικής αμφιβληστροειδοπάθειας με χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου.

Η ETDRS²⁶¹ απέδειξε τη χρησιμότητα της τοπικής φωτοπηξίας σε περιπτώσεις οιδήματος οπτικής θηλής με μείωση της διαταραχής της όρασης από 20% σε ασθενείς που δεν έκαναν φωτοπηξία σε 8% σε αυτούς που υποβλήθηκαν σε αυτή. Επίσης έδειξε το σημαντικό όφελος της παναμφιβληστροειδικής φωτοπηξίας σε παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια υψηλού κινδύνου, όχι όμως σε ήπια ή μέτρια μη παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια. Σε ασθενείς με όψιμη εμφάνιση σοβαρής μη παραγωγικής ή λιγότερο από υψηλού κινδύνου παραγωγικής αμφιβληστροειδοπάθειας η φωτοπηξία μείωσε

τον κίνδυνο τύφλωσης και βιτρεκτομής κατά 50%.

Και στις δύο μελέτες η φωτοπηξία μείωσε τον κίνδυνο περαιτέρω απώλειας όρασης αλλά δεν φαίνεται να ανέστρεψε την οπτική οξύτητα που είχε ήδη χαθεί. Τα οφέλη αυτά σε συνδυασμό με το γεγονός ότι οι ασθενείς με παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια και οίδημα οπτικής θηλής παραμένουν πολλές φορές ασυμπτωματικοί καθιστούν τον έλεγχο για αμφιβληστροειδοπάθεια απαραίτητο σε κάθε ασθενή με ΣΔ.

Καθώς υπολογίζεται ότι η αμφιβληστροειδοπάθεια αναπτύσσεται τουλάχιστον 5 χρόνια μετά την εμφάνιση της υπεργλυκαιμίας²⁶², οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 πρέπει να εξεταστούν για την επιπλοκή αυτή μέσα στην πενταετία που ακολουθεί τη διάγνωση. Ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 που γενικά είχαν πολλά χρόνια αδιάγνωστο ΣΔ²⁶³ πρέπει να ελέγχονται αμέσως μετά τη διάγνωση. Η εξέταση πρέπει να γίνεται από οφθαλμίατρο εξοικειωμένο με τη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια. Οι επανέλεγχοι πρέπει να προγραμματίζονται ετησίως. Λιγότερο συχνοί έλεγχοι (κάθε 2-3 χρόνια) μπορούν να μειώσουν το κόστος όταν οι πρώτες δύο ανά έτος εξετάσεις είναι φυσιολογικές²⁶⁴⁻²⁶⁶. Αντιθέτως πιο συχνοί έλεγχοι επιβάλλονται όταν η αμφιβληστροειδοπάθεια είναι εξελισσόμενη.

Ο έλεγχος μπορεί επίσης να γίνεται με φωτογραφία που ελέγχεται από ειδικό. Εκτίμηση του ίδιου του ασθενούς επιβάλλεται όταν εντοπιστούν ανωμαλίες. Η τεχνολογία αυτή έχει χρησιμότητα σε περιοχές που δεν υπάρχουν οφθαλμίατροι και επίσης να μειώσει το κόστος καθώς οι οφθαλμιατρικές επισκέψεις μειώνονται²⁶⁷.

Οι οφθαλμιατρικές εκτιμήσεις πρέπει να επιστρέφουν στον θεράποντα διαβητολόγο. Πιο λεπτομερής ανάλυση της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας στις αναφορές^{268,269}.

4. Νευροπάθεια: έλεγχος και θεραπεία²⁷⁰

Συστάσεις

- Όλοι οι ασθενείς πρέπει να εξετάζονται με απλά τεστ για διαβητική συμμετρική πολυνευροπάθεια (ΔΣΠ) στη διάγνωση και ετησίως έκτοτε (B).
- Ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος απαιτείται σπάνια και κυρίως όταν η συμπτωματολογία είναι άτυπη (E).
- Έλεγχος για καρδιαγγειακή αυτονομική νευροπάθεια πρέπει να γίνεται στη διάγνωση για τον ΣΔ τύπου 2 και 5 χρόνια μετά τη διάγνωση του ΣΔ τύπου 1. Ειδικά τεστ σπανίως απαιτούνται και δεν ε-

πηρεάζουν την αντιμετώπιση ή την πρόγνωση (Ε).
• Φαρμακευτική αγωγή για τη συμπτωματική αντιμετώπιση της ΔΣΠ και διαβητικής νευροπάθειας του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΔΝΑΝΣ) συστήνεται, καθώς βελτιώνει την ποιότητα ζωής των ασθενών (Ε).

Οι διαβητικές νευροπάθειες είναι μια ετερογενής ομάδα νευρολογικών παθήσεων με ποικίλες κλινικές εκδηλώσεις. Είναι τοπικές και διάχυτες. Οι πιο συχνές είναι δύο: η ΔΣΠ και η ΔΝΑΝΣ. Αν και η ΔΣΠ είναι διάγνωση εξ αποκλεισμού εκτεταμένος έλεγχος για αποκλεισμό άλλων παθήσεων σπανίως είναι απαραίτητος.

Η πρώιμη αναγνώριση και αντιμετώπιση της νευροπάθειας είναι σημαντική για πολλούς λόγους: 1) μη διαβητικές νευροπάθειες μπορούν να υπάρχουν σε ασθενείς με ΣΔ και να είναι αντιμετωπίσιμες, 2) υπάρχουν ποικίλοι τρόποι αντιμετώπισης της συμπτωματικής διαβητικής νευροπάθειας, 3) 50% των ασθενών με ΔΣΠ είναι ασυμπτωματικοί και οι ασθενείς είναι σε αυξημένο κίνδυνο τραυματισμού ποδών λόγω μειωμένης αισθητικότητας, 4) η ΔΝΑΝΣ μπορεί να προκαλέσει δυσλειτουργία σε κάθε όργανο του σώματος, 5) η νευροπάθεια του ΑΝΣ του καρδιαγγειακού σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα. Ειδική θεραπεία για τη βλάβη των νευρών δεν είναι υπάρχει και για αυτό η μόνη αντιμετώπιση είναι ο καλός γλυκαιμικός έλεγχος που επιβραδύνει την εξέλιξη της νόσου, αλλά δεν την αναστρέφει. Ήδη υπάρχουν αποτελεσματικές θεραπείες για την ανακούφιση των συμπτωμάτων τόσο της ΔΣΠ όσο και της ΔΝΑΝΣ.

Διάγνωση νευροπάθειας

ΔΣΠ

Οι διαβητικοί πρέπει να εξετάζονται ετησίως για ΔΣΠ με τις δοκιμασίες νυγμού, δόνησης (128 Hz διαπασών), μονοϊνίδιο 10gr στις πελματιαίες επιφάνειες των μεγάλων δακτύλων των ποδιών και στις μεταταρσιοφαλαγγικές αρθρώσεις. Επίσης πρέπει να εξετάζεται το αχίλλειο αντανακλαστικό. Ο συνδυασμός των δοκιμασιών έχει ευαισθησία ως και 87% στη διάγνωση ΔΣΠ. Η απώλεια αντίληψης του μονοϊνιδίου και της δόνησης προοιωνίζεται διαβητικά έλκη²⁷⁰.

ΔΝΑΝΣ²⁷¹

Συμπτώματα και σημεία ΔΝΑΝΣ πρέπει να αναζητούνται στο ιστορικό και την κλινική εξέταση. Στις κλινικές εκδηλώσεις της ΔΝΑΝΣ περι-

λαμβάνονται η ταχυκαρδία ηρεμίας, η έλλειψη ανταπόκρισης στην άσκηση, η ορθοστατική υπόταση, η δυσκοιλιότητα, η γαστροπάρηση, η στυτική δυσλειτουργία, η δυσιδρωσία, διαταραχές στη νευροαγγειακή λειτουργία, ο δυσρhythμιστος διαβήτης και η ανεπάρκεια του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος κατά την υπογλυκαιμία.

Η νευροπάθεια του ΑΝΣ του καρδιαγγειακού θεωρείται παράγοντας καρδιαγγειακού κινδύνου⁹³ και έχει μελετηθεί περισσότερο από τις υπόλοιπες εκδηλώσεις της ΔΝΑΝΣ. Ενδείξεις της αποτελούν η ταχυκαρδία ηρεμίας (>100 παλ.) και η ορθοστατική υπόταση (πτώση συστολικής ΑΠ >20 mmHg χωρίς αντανακλαστική ταχυκαρδία).

Εκδηλώσεις από το γαστρεντερικό σύστημα (γαστροπάρηση, δυσκοιλιότητα, διάρροια, ακράτεια κοπράνων) είναι συχνές καθώς κάθε τμήμα του γαστρεντερικού συστήματος μπορεί να προσβληθεί. Η γαστροπάρηση μπορεί να εκδηλώνεται με δυσρhythμιστο διαβήτη ή συμπτώματα ανωτέρου πεπτικού που δεν μπορούν να αποδοθούν σε άλλη εμφανή αιτία. Το σπινθηρογράφημα γαστρικής κένωσης μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση, αν και τα αποτελέσματα σπανίως σχετίζονται με τον βαθμό των συμπτωμάτων. Εναλλαγές δυσκοιλιότητας με διάρροιες είναι τα πιο συχνά συμπτώματα από το κατώτερο πεπτικό.

Διαταραχές από το ουροποιογεννητικό σύστημα αποτελούν στους άντρες η στυτική δυσλειτουργία και η παλίνδρομη εκσπερμάτωση. Εκτίμηση της λειτουργίας της ουροδόχου κύστης πρέπει να γίνεται σε διαβητικούς με υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις, πυελονεφρίτιδα, ακράτεια ούρων ή ψηλαφητή ουροδόχο κύστη.

Συμπτωματική θεραπεία

ΔΣΠ

Ο πρώτος στόχος είναι η επίτευξη άριστου γλυκαιμικού ελέγχου. Πολλές μελέτες παρατήρησης δείχνουν ότι τα συμπτώματα βελτιώνονται όχι μόνο με καλή ρύθμιση αλλά και με την αποφυγή μεγάλων διακυμάνσεων στις τιμές σακχάρου. Η επώδυνη ΔΣΠ μπορεί να αντιμετωπιστεί με πολλά φάρμακα. Βλ. πίνακα 14 για παραδείγματα.

ΔΝΑΝΣ

Η γαστροπάρηση μπορεί να αντιμετωπιστεί με αλλαγή στη διαίτα και προκινητικά όπως η μετοκλοπραμίδη ή η ερυθρομυκίνη. Η στυτική δυσλειτουργία μπορεί να βελτιωθεί με αναστολείς φω-

Πίνακας 14. Φάρμακα για συμπτωματική αντιμετώπιση ΔΣΠ

Class	Examples	Typical doses*
Τρικυκλικά φάρμακα	Αμινοτριπτιλίνη Νορτριπτιλίνη Ιμπραμίνη	10-75 mg at bedtime 25-75 mg at bedtime 25-75 mg at bedtime
Αντισπασμωδικά	Γκαμπαπεντίνη Καρβαμαζεπίνη Πρεγκαβαλίνη†	300-1,200 mg t.i.d. 200-400 mg t.i.d. 100 mg t.i.d.
5-Υδροξυτριπταμίνη και νορεπινεφρίνης αναστολείς Αναστολέας ουσίας P	Ντουλοξετίνη† Capsaicin cream	60-120 mg daily 0.025-0.075% applied t.i.d. or q.i.d.

* Η αναγκαία δόση ποικίλλει. Οι αρχικές δόσεις πρέπει να είναι μικρές και να τιτλοποιούνται καταλλήλως.

† Έχει ένδειξη της FDA για την αντιμετώπιση της επώδυνης διαβητικής νευροπάθειας.

σφοδριστεράσης 5, συσκευές κενού, προσθετικά ή ενδοουρηθρικές προσταγλανδίνες. Περισσότερες πληροφορίες μπορείτε να βρείτε στην αναφορά 270. Όλες οι μέθοδοι αντιμετώπισης της νευροπάθειας του ΑΝΣ δεν αλλάζουν την εγκατεστημένη βλάβη στα νεύρα, αλλά σκοπό έχουν τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών.

E. Διαβητικό πόδι

Συστάσεις

- Σε κάθε διαβητικό πρέπει να γίνεται ετήσιος έλεγχος των ποδιών με επισκόπηση, ψηλάφηση παλμού, μονοϊνίδιο 10 gr συν μία από τις ακόλουθες εξετάσεις: διαπασών, νυγμός, αχίλλειο αντανάκλαστικό, δόνηση (B)
- Εκπαίδευση των ασθενών για την υγιεινή και περιποίηση των ποδιών (B).
- Πιο εντατική παρακολούθηση και εκπαίδευση απαιτείται για ασθενείς με έλκος, υψηλό κίνδυνο έλκους ή με ιστορικό ακρωτηριασμού (B).
- Παραπομπή διαβητικών που καπνίζουν, που παρουσιάζουν ανατομικές διαταραχές, που έχουν χάσει την αισθητικότητα στα πόδια ή που έχουν ιστορικό διαβητικού ποδός σε ειδικά κέντρα (Γ).
- Ο αρχικός έλεγχος για περιφερική αρτηριοπάθεια (ΠΑ) περιλαμβάνει ιστορικό και ψηλάφηση παλμού στα άκρα. Ο δείκτης ABI μπορεί να προσφέρει πολλά στη διάγνωση καθώς πολλοί ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί (Γ).
- Ασθενείς με παθολογικό ABI ή ιστορικό διαλείπουσας χωλότητας πρέπει να διερευνούνται με απεικονιστικές μεθόδους και να δίνονται οδηγίες για άσκηση, φάρμακα και πιθανή χειρουργική αντιμετώπιση (Γ).

Ο ακρωτηριασμός και τα έλκη, αποτέλεσμα της διαβητικής νευροπάθειας ή της ΠΑ, είναι συχνά σε διαβητικούς και αποτελούν σημαντικούς

παράγοντες αναπηρίας. Η πρόωπη αναγνώριση και αντιμετώπιση των παραγόντων κινδύνου μπορεί να συνεισφέρει στην αποτροπή τους.

Οι παράγοντες κινδύνου είναι:

- Ιστορικό ακρωτηριασμού
- Ιστορικό έλκους
- ΔΣΠ
- Διαταραχή ανατομίας ποδός
- ΠΑ
- Διαταραχή όρασης
- Διαβητική νεφροπάθεια (ειδικά σε αιμοκάθαρση)
- Κακή ρύθμιση σακχάρου
- Κάπνισμα

Στο παρελθόν πολλές μελέτες συνιστούσαν πολλές και διαφορετικές μεθόδους για την εντόπιση ασθενών σε κίνδυνο διαβητικού ποδός. Η ADA μετά από μελέτη όλων των παραπάνω μεθόδων κατέληξε ότι τα παρακάτω πρέπει να συμπεριλαμβάνονται στην εξέταση των ποδιών διαβητικών ασθενών. Για περισσότερες πληροφορίες δείτε την αναφορά 272.

Όλοι οι ασθενείς με ΣΔ πρέπει να εξετάζονται μια φορά τον χρόνο για παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης έλκους. Το ιστορικό πρέπει να εστιάζεται σε προηγούμενο έλκος ή ακρωτηριασμό, σε συμπτώματα νευροπάθειας ή αρτηριοπάθειας, σε διαταραχές όρασης, στο κάπνισμα και στην υγιεινή των ποδιών. Επισκόπηση ποδός πρέπει να γίνεται σε καλά φωτισμένο χώρο ώστε να εντοπιστούν λύσεις του δέρματος και μυοσκελετικές διαταραχές. Επίσης πρέπει να αξιολογείται η κυκλοφορία με επισκόπηση και ψηλάφηση παλμών.

Συστήνεται η ακόλουθη νευρολογική εξέταση που σκοπό έχει την ανάδειξη πιθανής απώλειας προστατευτικής αισθητικότητας παρά την ανίχνευση νευροπάθειας. Περιλαμβάνει πέντε απλές και α-

νέξοδες εξετάσεις (μονοϊνίδιο 10 gr, διαπασών, νυγμό, αχίλλειο αντανακλαστικό, βιοθεσιόμετρο) που σχετίζονται ισχυρά με την ανάπτυξη έλκους όπως έχουν δείξει προοπτικές μελέτες. Καλύτερα αποτελέσματα έχει ο συνδυασμός τουλάχιστον δύο εξετάσεων και περισσότερο ο συνδυασμός του μονοϊνιδίου με κάποια από τις άλλες. Αν μία ή περισσότερες από τις δοκιμασίες είναι παθολογικές τότε η απώλεια προστατευτικής αισθητικότητας είναι πιθανή ενώ η παρουσία δύο φυσιολογικών δοκιμασιών δεν την αποκλείουν. Αν και η χρήση του βιοθεσιόμετρου έχει τύχει μεγάλης αποδοχής δεν είναι απαραίτητη για τη διάγνωση, καθώς μπορεί να γίνει με υπόλοιπα τεστ, χωρίς την αγορά της συσκευής.

Εκτίμηση για ΠΑ γίνεται με το ιστορικό διαλείπουσας χωλότητας και την ψηλάφηση των αρτηριών των ποδιών. Καθώς η ΠΑ είναι πολύ συχνή σε διαβητικούς και συνήθως ασυμπτωματική η ADA συστήνει τον δείκτη Σφυροβραχιόνιο Δείκτη (ABI) σε όλους τους ασθενείς >50 ετών που έχουν επιπλέον παράγοντες κινδύνου (π.χ., κάπνισμα, υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, διάρκεια ΣΔ >10 έτη)²⁷³. Οι ασθενείς με θετικό ABI ή σημαντικά συμπτώματα πρέπει να διερευνούνται με απεικονιστικό έλεγχο αγγείων και να δίνονται οδηγίες για άσκηση, φάρμακα και πιθανή χειρουργική αντιμετώπιση²⁷³.

Οι ασθενείς που βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τον κίνδυνο απώλειας της προστατευτικής αισθητικότητας, τη σημασία της καθημερινής παρακολούθησης των ποδιών τους, την υγιεινή των ποδιών και την ανάγνηση επιλογής των κατάλληλων υποδημάτων. Η ικανότητα των ασθενών για τα παραπάνω πρέπει επίσης να ελέγχεται. Ασθενείς με προβλήματα όρασης ή περιορισμένη κινητικότητα ή διάνοια πρέπει να εντοπίζονται και οι οδηγίες να δίνονται σε άλλα μέλη της οικογένειας.

Ασθενείς με νευροπάθεια ή σημεία αυξημένης πίεση στο πέλμα (ερύθημα, θερμότητα, κάλοι) μπορούν να αντιμετωπιστούν επαρκώς με κατάλληλα υποδήματα. Οι κάλοι πρέπει να αφαιρούνται. Σε ασθενείς με σκελετικές παραμορφώσεις απαιτούνται πιο φαρδιά ή πιο βαθιά παπούτσια. Όταν υπάρχουν εξεσημασμένες παραμορφώσεις (charcot) απαιτούνται υποδήματα που δεν υπάρχουν στην αγορά και πρέπει να γίνεται η προμήθειά τους κατά παραγγελία.

Τα έλκη και οι πληγές στα πόδια διαβητικών απαιτούν τη συνεργασία ορθοπεδικών, διαβητολόγων, χειρουργών και φυσιάτρων. Για περισσότερες πληροφορίες δείτε την αναφορά 274.

VII. Η αντιμετώπιση του ΣΔ σε ειδικούς πληθυσμούς

A. Παιδιά και έφηβοι

1. ΣΔ Τύπου 1

Σε 75% των περιστατικών με ΣΔ τύπου 1 πρόκειται για ασθενείς ηλικίας <18 ετών. Τα παιδιά δεν αποτελούν μικρογραφία ενήλικα και για αυτό η αντιμετώπιση της νόσου έχει ιδιαιτερότητες σε αυτά. Τα παιδιά διαφέρουν σε πολλά πράγματα όπως η ευαισθησία στην ινσουλίνη λόγω σωματικής αύξησης και ορμονικών αλλαγών, η αδυναμία τους για αυτοέλεγχο, η επιτήρηση στο σχολείο, η αυξημένη ευαισθησία του εγκεφάλου σε υπογλυκαιμία και κετοξέωση. Όλα τα παραπάνω καθορίζουν και τον βασικό σχεδιασμό αντιμετώπισης. Αν και δεν υπάρχουν καλά σχεδιασμένες μελέτες σε παιδιά (κυρίως για ηθικούς λόγους) που οδηγούν σε επιβεβαιωμένες συστάσεις, η ADA παρέχει κάποιες πληροφορίες για την αντιμετώπιση του ΣΔ τύπου 1 σε παιδιά και εφήβους στην αναφορά 275.

Κατά τη διάγνωση η εκπαίδευση τόσο των γονέων όσο και των παιδιών πρέπει να γίνεται κατά τέτοιο τρόπο που να συνυπολογίζονται η ανάπτυξη του παιδιού τόσο η σωματική όσο και η πνευματική. Η εκπαίδευση του παιδιού θα ήταν ιδανικό να επαναλαμβάνεται ετησίως και να γίνεται από εκπαιδευμένο προσωπικό πάνω σε θέματα διατροφής και ψυχολογίας ώστε να αποφευχθούν διαταραχές τροφικών συνηθειών ειδικά κατά την εφηβεία.

a. Γλυκαιμικός έλεγχος

Συστάσεις

- Οι γλυκαιμικοί στόχοι καθορίζονται από την ηλικία των παιδιών με ΣΔ τύπου 1 και είναι λιγότερο αυστηροί όσο μικρότερη είναι η ηλικία (E).

Αν και γενικά ο σκοπός στον ΣΔ είναι η διατήρηση της γλυκόζης όσο γίνεται πιο κοντά στο φυσιολογικό, στα παιδιά ο στόχος αυτός τροποποιείται μιας και πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν ο αυξημένος κίνδυνος υπογλυκαιμίας. Παιδιά <6-7 ετών συνήθως παρουσιάζουν ανεπίγνωση υπογλυκαιμίας. Οι αντιροπιστικοί μηχανισμοί δεν έχουν ωριμάσει πλήρως και συχνά τα παιδιά αδυνατούν να αναγνωρίσουν και κυρίως να αντιδράσουν στα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας. Αυτό αυξάνει τον κίνδυνο σοβαρής υπογλυκαιμίας. Επιπροσθέτως παιδιά <5 ετών είναι σε αυξημένο κίνδυνο μόνιμης εγκεφαλικής βλάβης μετά από σοβαρή υπογλυκαιμία²⁷⁶⁻²⁷⁸. Η επίτευξη σχεδόν φυσιολογικών

τιμών γλυκόζης σε παιδιά και εφήβους είναι σχεδόν αδύνατη μετά τον μήνα του μέλιτος όπως έχουν δείξει πολλές μελέτες. Στη μελέτη DCCT οι έφηβοι που συμμετείχαν στο εντατικό σκέλος της μελέτης πέτυχαν HbA1c κατά 1% μεγαλύτερη από τους ενήλικες και ήταν εκτός στόχων σύμφωνα με την ADA. Οι στόχοι μπορούν να επιτευχθούν πάντως και κυρίως με τη χρήση βασικής ινσουλίνης (συμπεριλαμβανομένων και των αντλιών) ειδικά αν προβαίνουν και στον τακτικό αυτοέλεγχο που απαιτείται στους ενηλίκους^{279,280}.

Όσον αφορά τους στόχους τα οφέλη της μακροχρόνιας υγείας πρέπει να αντισταθμιστούν με τον κίνδυνο της υπογλυκαιμίας στα παιδιά και τις δυσκολίες για την επίτευξη των στόχων. Οι στόχοι ανά ηλικία φαίνονται στον πίνακα 15.

β. Εκτίμηση και αντιμετώπιση των επιπλοκών του ΣΔ σε παιδιά και εφήβους με ΣΔ τύπου 1

I. Νεφροπάθεια

Συστάσεις

- Ετήσιος έλεγχος για μικροαλβουμουρία σε τυχαίο δείγμα ούρων με υπολογισμό του λόγου μικροαλβουμινουρίας/κρεατινίνης όταν το παιδί γίνει 10 ετών και αν έχει ΣΔ > 5 χρόνια. (E)
- Αν η μικροαλβουμουρία αυξάνει σε δύο διαδοχικές μετρήσεις, έναρξη AMEA σε αυξανουσα δόση μέχρι ομαλοποίησης μικροαλβουμουρίας αν αυτό είναι δυνατόν (E).

II. Υπέρταση

Πίνακας 15. Στόχοι HbA1c και σακχάρων αίματος για παιδιά σύμφωνα με την ηλικία

Στόχοι γλυκόζης πλάσματος (mg/dl)				
Ηλικίες	προγευματικά	προ ύπνου	HbA1c	Αιτιολόγηση
0-6	100-180	110-200	<8.5% (αλλά >7.5%)	κίνδυνος υπογλυκαιμίας
6-12	90-180	100-180	<8%	κίνδυνος υπογλυκαιμίας και μικρός κίνδυνος επιπλοκών πριν από την εφηβεία
13-19	90-130	90-150	<7.5%	- κίνδυνος σοβαρής υπογλυκαιμίας - αναπτυξιακοί και ψυχολογικοί λόγοι - χαμηλότερη HbA1c είναι επιθυμητή αν μπορεί να γίνει χωρίς αυξημένη συχνότητα υπογλυκαιμίας

Βασικές αντιλήψεις στον αριθμό γλυκαιμικών στόχων

- οι στόχοι πρέπει να εξατομικεύονται και να είναι πιο αυστηροί αν συνεπάγονται μεγαλύτερα οφέλη
- οι στόχοι γλυκόζης πλάσματος πρέπει να είναι υψηλότεροι για παιδιά με συχνές υπογλυκαιμίες ή ανεπίγνωστη υπογλυκαιμία
- οι μεταγευματικές τιμές γλυκόζης πρέπει να αναζητούνται αν η HbA1c είναι υψηλή παρά την επίτευξη των προγευματικών σακχάρων, και για να βοηθήσουν στην εκτίμηση της γλυκαιμίας σε όσους είναι σε σχήμα τεσσάρων ενέσεων (basal/bolus).

Συστάσεις

- Θεραπεία υψηλής φυσιολογικής πίεσης (συστολική ή διαστολική ΑΠ μεταξύ 90^{ης}-95^{ης} θέση) με αλλαγή στη διατροφή και στην άσκηση με σκοπό τη μείωση σωματικού βάρους. Επί αποτυχίας μετά από διάστημα 6-12 μηνών έναρξη φαρμακευτικής αγωγής (E).
- Έναρξη φαρμακευτικής αγωγής μαζί με αλλαγές στη διατροφή και στην άσκηση αν η ΑΠ είναι >95^η θέση ή αν >130/80 mmHg σε εφήβους (E).
- Οι AMEA είναι η πρώτη επιλογή (E).
- Στόχος είναι ΑΠ <130/80 mmHg ή <90^η θέση, όποιο είναι πιο χαμηλό (E).

Η υπέρταση στα παιδιά ορίζεται ως η μέση συστολική ή διαστολική πίεση στην 95^η θέση ανάλογα με την ηλικία, το φύλο και το ύψος σε τρεις διαφορετικές ημέρες. Υψηλή φυσιολογική ορίζεται η μέση πίεση στην 90^η θέση σε τρεις διαφορετικές ημέρες. Τα στοιχεία αυτά είναι διαθέσιμα στο www.nhlbi.nih.gov/health/prof/heart/hbp/hbp_ped.pdf.

III. Δυσλιπιδαιμία

Συστάσεις

Εκτίμηση

- Αν υπάρχει οικογενειακό ιστορικό υπερχοληστερολαιμίας (χοληστερόλη >240 mg/dl) ή καρδιαγγειακό συμβάν σε ηλικία < 55 ετών ή αν το οικογενειακό ιστορικό είναι άγνωστο, έλεγχος λιπιδαιμικού προφίλ πρέπει να γίνεται σε παιδιά

>2 ετών κοντά στη διάγνωση και όταν η υπεργλυκαιμία έχει αντιμετωπισθεί. Αν το οικογενειακό ιστορικό είναι αρνητικό ή πρώτη μέτρηση πρέπει να γίνεται στην αρχή της εφηβείας (>10 ετών). Όλα τα παιδιά που διαγιγνώσκονται με ΣΔ στην ή μετά την εφηβεία πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο του λιπιδαιμικού προφίλ μόλις η υπεργλυκαιμία έχει αντιμετωπισθεί (E).

- Αν το λιπιδαιμικό προφίλ είναι παθολογικό τότε συνιστάται ετήσιος επανέλεγχος. Αν η LDL <100 mg/dl τότε η επανάληψη γίνεται ανά 5 έτη (E).

Θεραπεία

- Αρχική θεραπεία είναι η ομαλοποίηση του σακχάρου και δίαιτα μειωμένων κορεσμένων λιπαρών (E).
- Μετά την ηλικία των 10 ετών προσθήκη στατίνης μαζί με διαιτητικές τροποποιήσεις και άσκηση αν η LDL >160 mg/dl ή >130 mg/dl μαζί με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου (E).
- Ο στόχος είναι LDL <100 mg/dl (E).

Ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 κατά την παιδική ηλικία έχουν αυξημένο κίνδυνο για υποκλινική²⁸¹⁻²⁸³ και κλινική²⁸⁴ εκδήλωση καρδιαγγειακής νόσου. Τέτοιοι ασθενείς θεωρούνται υψηλού κινδύνου και συστήνεται τόσο φαρμακευτική αγωγή με στατίνη όσο και αλλαγές στον τρόπο ζωής αν η LDL χοληστερόλη είναι αυξημένη^{285,286}. Αρχική θεραπεία είναι η μείωση κορεσμένων λιπαρών οξέων από τη διατροφή στο 7% των ολικών θερμίδων και μείωση χοληστερίνης από γαλακτοκομικά προϊόντα στα 200 mg/ ημέρα. Τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν δείξει ότι τέτοιες δίαιτες δεν επηρεάζουν τη φυσιολογική ανάπτυξη ακόμα και αν αρχίσουν σε ηλικία 7 μηνών^{287,288}.

Σε παιδιά > 10 ετών όταν τα παραπάνω μέτρα αποτύχουν γίνεται έναρξη στατίνης. Πάντως η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της θεραπείας δεν έχουν ακόμα αποδειχτεί σε παιδιά. Πρόσφατες μελέτες πάντως παρουσιάζουν βραχυπρόθεσμη ασφάλεια, ικανότητα μείωσης της LDL, βελτίωση ενδοθηλιακής λειτουργίας και μείωση πάχυνσης του ενδοθηλίου στις καρωτίδες²⁸⁹⁻²⁹¹. Καμία στατίνη δεν έχει ένδειξη για παιδιά <10 ετών και γενικά η χρήση τους πρέπει να αποφεύγεται σε ηλικίες μικρότερες από αυτή.

IV. Αμφιβληστροειδοπάθεια

Συστάσεις

- Η πρώτη οφθαλμιατρική εκτίμηση πρέπει να γί-

νεται όταν το παιδί είναι > 10 ετών και έχει ΣΔ 3-5 έτη (E).

- Ετήσιος επανέλεγχος επιβάλλεται εκτός αν εξειδικευμένος οφθαλμίατρος κρίνει διαφορετικά (E).

Αν και αμφιβληστροειδοπάθεια εμφανίζεται συνήθως μετά την έναρξη της εφηβείας και όταν ο ΣΔ έχει διάρκεια 5-10 έτη έχει αναφερθεί και σε παιδιά προεφηβικής ηλικίας με διάρκεια ΣΔ μόνο 1-2 έτη.

V. Κοιλιοκάκη

Συστάσεις

- Ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 πρέπει να ελέγχονται για κοιλιοκάκη αμέσως μετά τη διάγνωση με τρανσγλουταμινάση και αντισώματα έναντι ενδομυσίου (E).
- Ο έλεγχος πρέπει να επαναλαμβάνεται σε περιπτώσεις ανεπαρκούς ανάπτυξης, αδυναμίας αύξησης βάρους, απώλειας βάρους και γαστρεντερολογικά συμπτώματα (E).
- Σε ασυμπτωματικά παιδιά συστήνεται περιοδικός επανέλεγχος (E).
- Παιδιά με θετικά αντισώματα πρέπει να παραπέμπονται σε γαστρεντερολόγο (E).
- Παιδιά με διαγνωσμένη κοιλιοκάκη πρέπει να συμβουλευονται διαιτολόγο και να λαμβάνουν δίαιτα ελεύθερη γλουτένης (E).

Η κοιλιοκάκη είναι μια παθολογική οντότητα ανοσολογικής αρχής που εμφανίζεται με αυξημένη συχνότητα σε παιδιά με ΣΔ τύπου 1 (0.3-1% στον γενικό πληθυσμό, 1-16% σε τύπου 1 ΣΔ)^{292,293}. Τα συμπτώματα της νόσου είναι διάρροιες, απώλεια βάρους, κοιλιαλγία, χρόνια κόπωση, υποθρεψία και άλλα γαστρεντερολογικά συμπτώματα ενώ επίσης σχετίζεται με ανεξήγητη υπογλυκαιμία και ανεξήγητες τιμές σακχάρου κατά τις μετρήσεις.

VI. Υποθυρεοειδισμός

Συστάσεις

- Ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 πρέπει να εξετάζονται για θυρεοειδική περοξειδάση και θυρεοσφαιρίνη κατά τη διάγνωση (E).
- Η TSH πρέπει να ελέγχεται μόλις αντιμετωπιστεί η υπεργλυκαιμία. Επί φυσιολογικού αποτελέσματος ο επανέλεγχος πρέπει να γίνεται κάθε 1-2 χρόνια ή αν ο ασθενής εμφανίσει συμπτώματα θυρεοειδοπάθειας, βρογχοκήλη ή διαταραχές ανάπτυξης. Η free-T4 πρέπει να ελέγχεται αν η TSH είναι παθολογική (E).

Η αυτοάνοση θυρεοειδοπάθεια είναι η πιο

συχνή αυτοάνοση διαταραχή που σχετίζεται με ΣΔ και συμβαίνει σε 17-30% των ασθενών με ΣΔ τύπου 1²⁹⁴. Η παρουσία θυρεοειδικών αντισωμάτων είναι ένδειξη δυσλειτουργίας κυρίως υποθυρεοειδισμού και σπανιότερα υπερθυρεοειδισμού²⁹⁵. Υποκλινικός υποθυρεοειδισμός σχετίζεται με αυξημένη συμπτωματική υπογλυκαιμία²⁹⁶ και μειωμένη ανάπτυξη²⁹⁷. Ο υπερθυρεοειδισμός μεταβάλλει τον μεταβολισμό της γλυκόζης και δύναται να οδηγήσει σε απορρύθμιση.

γ. Συμμόρφωση

Η συμμετοχή της οικογένειας είναι άκρως σημαντική στην αντιμετώπιση του ΣΔ κατά την παιδική ηλικία και την εφηβεία. Κάθε διαβητολόγος επομένως πρέπει να εκτιμά κατάλληλα τους παράγοντες συμπεριφοράς-ψυχολογίας που μπορεί να εκτρέψουν τη σωστή ρύθμιση και να επιχειρεί να τους λύσει και/ή να τροποποιεί τους στόχους ανάλογα.

δ. Σχολείο

Δεδομένου ότι στο μεγαλύτερο μέρος μιας ημέρας το παιδί βρίσκεται στο σχολείο είναι ευνόητη η συνεισφορά της τακτικής επικοινωνίας γιατρού και εκπαιδευτικού για τη σωστή ρύθμιση και ασφάλεια. Βλ. παράγραφο V.III.B

2. ΣΔ τύπου 2

Η επίπτωση του ΣΔ τύπου 2 σε εφήβους αυξάνεται²⁰. Η διάκριση μεταξύ των δύο τύπων ΣΔ στα παιδιά είναι πολλές φορές δύσκολη μιας και η παχυσαρκία στην παιδική ηλικία ολοένα και αυξάνεται και από την άλλη κετοξέωση και αυτοαντιγόνα μπορεί να υπάρχουν και στον ΣΔ τύπου 2. Η διάκριση όμως είναι απαραίτητη αφού η αγωγή, η διαίτα και οι οδηγίες είναι τελείως διαφορετικές. Επειδή ο ΣΔ τύπου 2 συνήθως συνυπάρχει με υπέρταση, δυσλιπιδαιμία και μικροαλβουμινουρία κατά τη διάγνωση²⁹⁸ συστήνεται ο έλεγχος για επιπλοκές (λιπιδαιμικό προφίλ, μικροαλβουμινουρία, οφθαλμιατρική εκτίμηση) να γίνεται αμέσως μετά τη διάγνωση. Περισσότερες πληροφορίες για το θέμα στην αναφορά 22.

B. Προγεννητικός έλεγχος

Συστάσεις

- Η HbA1c πρέπει να είναι όσο γίνεται πιο κοντά στο φυσιολογικό (<7%) (B).
- Από την αρχή της εφηβείας οδηγίες σχετικά με τον προγεννητικό έλεγχο πρέπει να δίνονται σε

κάθε κορίτσι ικανό για σύλληψη (Γ).

- Γυναίκες που σκέφτονται να κυοφορήσουν πρέπει να εκτιμηθούν για αμφιβληστροειδοπάθεια, νεφροπάθεια, νευροπάθεια και καρδιαγγειακή νόσο και να αντιμετωπισθούν κατάλληλα (E).
- Η φαρμακευτική αγωγή που λαμβάνουν οι γυναίκες πρέπει να τροποποιηθεί πριν από την εγκυμοσύνη δεδομένου ότι τα περισσότερα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στον ΣΔ είτε αντενδείκνυνται είτε δεν συστήνονται κατά την κύηση και τη γαλουχία (AMEA, ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης, στατίνες, αντιδιαβητικά δισκία) (E).

Οι βαριές συγγενείς ανωμαλίες αποτελούν τη σημαντικότερη αιτία βρεφικής θνητότητας γυναικών σε ΣΔ τύπου 1 και 2. Όπως φάνηκε από μελέτες παρατήρησης ο κίνδυνος συγγενών ανωμαλιών αυξάνεται ανάλογα με την αύξηση της HbA1c κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης (πρώτες 6-8 εβδομάδες). Δεν υπάρχει όριο HbA1c κάτω από το οποίο ο κίνδυνος ανωμαλιών εξαλείφεται τελείως. Πάντως, αύξηση HbA1c >1% σχετίζεται με αύξηση κατά 1-2% των συγγενών ανωμαλιών συγκριτικά με μη διαβητικές μητέρες.

Πέντε μη τυχαιοποιημένες μελέτες με γυναίκες που είτε συμμετείχαν είτε όχι σε προγράμματα προγεννητικού ελέγχου εντατικής γλυκαιμικής ρύθμισης έδειξαν ότι τα παιδιά των γυναικών που συμμετείχαν εμφάνιζαν μειωμένο κίνδυνο ανωμαλιών (1.0-1.7% έναντι 1.4-10.9%). Οι γυναίκες που συμμετείχαν στο πρόγραμμα είχαν στόχο HbA1c κοντά στο φυσιολογικό και 80% αυτών πέτυχαν τον στόχο με εντατικό σχήμα ινσουλίνης, κατάλληλη διαίτα και συχνούς αυτοελέγχους πριν να συλλάβουν²⁹⁹⁻³⁰³. Οι γυναίκες που δεν συμμετείχαν στο πρόγραμμα τέθηκαν σε εντατικό σχήμα ινσουλίνης μετά τη σύλληψη. Το κυριότερο μειονέκτημα των ανωτέρω μελετών είναι ότι δεν είναι τυχαιοποιημένες και επομένως το όφελος δεν μπορεί ξεκάθαρα να αποδοθεί στην καλή γλυκαιμική ρύθμιση. Πάντως παρέχεται το μήνυμα ότι η καλή ρύθμιση του σακχάρου προ της σύλληψης συνεισφέρει στη μείωση των συγγενών ανωμαλιών.

Ο προγραμματισμός της κύησης θα βοηθούσε σημαντικά, όμως περίπου τα 2/3 των κύσεων δεν είναι προγραμματισμένα. Αυτό οδηγεί σε υψηλό ποσοστό ανωμαλιών σε παιδιά διαβητικών γυναικών. Για τη μείωση αυτών των καταστροφικών επιπλοκών είναι καλό σε κάθε κορίτσι με δυνατότητα σύλληψης να γίνονται τα ακόλουθα κατά την εφηβεία: 1) ενημέρωση για τον κίνδυνο ανωμαλιών

που σχετίζονται με μη προγραμματισμένες εγκυμοσύνες και κακό γλυκαιμικό έλεγχο, 2) χρήση αντισυλληπτικών μεθόδων εκτός αν είναι καλά ρυθμισμένη και προσπαθεί να συλλάβει.

Σκοπός των προγεννητικών προγραμμάτων είναι: 1) η ενασχόληση της ίδιας υποψήφιας μητέρας με την καλύτερη ρύθμιση του ΣΔ, 2) η επίτευξη της καλύτερης δυνατής HbA1c χωρίς σημαντική υπογλυκαιμία, 3) η χρήση αντισυλληπτικής μεθόδου μέχρι την επίτευξη ευγλυκαιμίας, 4) η εντόπιση και αντιμετώπιση των επιπλοκών του ΣΔ.

Ανάμεσα στα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του ΣΔ κάποια αντενδείκνυνται σε κύηση και γαλουχία. Οι στατίνες αντενδείκνυνται σε εγκυμοσύνη και πρέπει να διακόπτονται πριν από τη σύλληψη, όπως και οι ΑΜΕΑ³⁰⁴. Οι ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης επίσης πρέπει να διακόπτονται πριν από την εγκυμοσύνη. Όσον αφορά τα από του στόματος αντιδιαβητικά, η μετφορμίνη και η ασκαρβόζη δεν παρουσιάζουν ενδείξεις κινδύνου. Πάντως τα στοιχεία είναι ελλιπή και πρέπει με μεγάλη προσοχή να συνυπολογίζεται ο πιθανός κίνδυνος για το παιδί.

Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το θέμα στις αναφορές 305 και 306.

Γ. Ηλικιωμένοι ασθενείς

Συστάσεις

- Ηλικιωμένοι που είναι λειτουργικοί, έχουν διανοητική διαύγεια και μεγάλο προσδόκιμο ζωής πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως οι νεότεροι ασθενείς (E).
- Όταν οι στόχοι δεν επιτυγχάνονται πρέπει να εξατομικεύονται με βασικό κριτήριο την αποφυγή συμπτωμάτων και επιπλοκών υπεργλυκαιμίας (E).
- Οι υπόλοιποι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου πρέπει να αντιμετωπίζονται σε σχέση με το προσδόκιμο. Η υπέρταση πρέπει να αντιμετωπίζεται πάντοτε ενώ αντιλιπιδαιμικά φάρμακα και ασπιρίνη πρέπει να χορηγούνται ανάλογα (E).
- Έλεγχος για επιπλοκές πρέπει να γίνεται σε εξατομικευμένο επίπεδο και όχι σε όλους αλλά πρέπει να δίνεται σημασία σε επιπλοκές που μπορούν να οδηγήσουν σε μείωση λειτουργικής ικανότητας του ασθενούς (E).

Ο ΣΔ είναι σημαντικό πρόβλημα υγείας σε ηλικιωμένους ασθενείς. Σχεδόν 20% ασθενών >65 έτη έχουν ΣΔ και ο αριθμός αυτός μάλλον θα

αυξηθεί σημαντικά τα επόμενα χρόνια. Οι ηλικιωμένοι με ΣΔ έχουν μεγαλύτερο ποσοστό πρώιμου θανάτου, λειτουργικής έκπτωσης και συνυπαρχουσών παθήσεων, π.χ., υπέρταση, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και ΑΒΕ συγκριτικά με μη διαβητικούς. Επίσης παρουσιάζουν πιο συχνά κατάθλιψη, γνωστική έκπτωση, ακράτεια ούρων, πτώσεις, επίμονα άλγη και συνήθως λαμβάνουν πολλά φάρμακα. Η Αμερικάνικη Γηριατρική Εταιρία με τις οδηγίες που παρέχει για ηλικιωμένους με ΣΔ επηρέασε τα παρακάτω³⁰⁷. Οι ηλικιωμένοι διαβητικοί παρουσιάζουν μεγάλη ετερογένεια, κάποιοι έχουν ιστορικό ΣΔ πολλά χρόνια και σημαντικές επιπλοκές, άλλοι μπορεί μόλις να διαγνώστηκαν αλλά να έχουν ΣΔ για πολλά χρόνια χωρίς να το γνωρίζουν με ή χωρίς επιπλοκές. Κάποιοι είναι λειτουργικά περιορισμένοι λόγω διαβητικών επιπλοκών ή άλλων υποκείμενων παθήσεων, άλλοι είναι ενεργοί. Το προσδόκιμο επιβίωσης ποικίλλει, αλλά συνήθως είναι μεγαλύτερο από αυτό που οι ιατροί πιστεύουν.

Υπάρχουν λίγες μόνο μελέτες για τις ευνοϊκές επιδράσεις του εντατικού γλυκαιμικού ελέγχου σε συνδυασμό με καλή ρύθμιση πίεσης και λιπιδίων σε ηλικιωμένους. Ασθενείς της τρίτης ηλικίας που έχουν καλό προσδόκιμο, που είναι ενεργοί, που έχουν καλό νοητικό επίπεδο και μπορούν να αναλάβουν την ευθύνη αυτοελέγχου πρέπει να αντιμετωπίζονται με τον ίδιο τρόπο και τους ίδιους στόχους όπως οι νεότεροι διαβητικοί.

Αντιθέτως, για ασθενείς με προχωρημένες διαβητικές επιπλοκές, περιορισμένο προσδόκιμο, σημαντική σωματική και νοητική υστέρηση οι στόχοι πρέπει να είναι πιο χαλαροί. Τέτοιοι ασθενείς είναι πιο πιθανό να μην επωφεληθούν από τη μείωση των μικροαγγειοπαθητικών επιπλοκών του ΣΔ, αλλά αντιθέτως να παρουσιάσουν σημαντικές επιπλοκές από υπογλυκαιμία. Πάντως, ακόμα και τέτοιοι ασθενείς πρέπει να αντιμετωπίζονται στον βαθμό που δεν παρουσιάζουν κάποιες σημαντικές επιπλοκές της υπεργλυκαιμίας όπως η αφυδάτωση, η κακή επούλωση και το υπεργλυκαιμικό υπερωσμωτικό κώμα.

Αν και ο έλεγχος της υπεργλυκαιμίας είναι σημαντικός σε ηλικιωμένους διαβητικούς, πιο σημαντική μείωση στη θνητότητα μπορεί να προκύψει από την αντιμετώπιση άλλων καρδιαγγειακών παραγόντων. Υπάρχουν πολλές μελέτες για την αξία αντιμετώπισης της υπέρτασης^{308,309}. Όσον αφορά την αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας και τη χρήση ασπιρίνης οι οδηγίες είναι ασαφείς. Πά-

ντως τέτοιοι φαρμακευτικοί παράγοντες για πρόληψη έχουν θέση σε ασθενείς με προσδόκιμο μεγαλύτερο ή ίσο του χρόνου που διήρκεσαν οι αντίστοιχες μελέτες.

Ειδική μέριμνα πρέπει να δίνεται και στη συνταγογράφηση. Η μετφορμίνη συνήθως αντενδείκνυται λόγω νεφρικής και καρδιακής ανεπάρκειας. Οι θειαζολιδινεδιόνες προκαλούν κατακράτηση νερού και μπορούν να οδηγήσουν σε καρδιακή ανεπάρκεια. Αντενδείκνυται σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (NYHA 3 και 4) και πρέπει να χορηγούνται με ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με ηπιότερη καρδιακή ανεπάρκεια. Οι σουλφονυλουρίες, η ινσουλίνη και άλλα εκκριταγωγά μπορούν να προκαλέσουν υπογλυκαιμία. Η χρήση ινσουλίνης προϋποθέτει καλή όραση, ικανότητα κίνησης χειρών και καλό νοητικό επίπεδο. Γενικά τα φάρμακα πρέπει να συνταγογραφούνται στη χαμηλότερη δόση και σταδιακά να αυξάνονται μέχρι την επίτευξη των στόχων ή μέχρι την εμφάνιση παρενεργειών.

Ο έλεγχος για διαβητικές επιπλοκές πρέπει επίσης να εξατομικεύεται. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται σε επιπλοκές που μπορούν να εμφανιστούν σε μικρό χρονικό διάστημα ή να προκαλέσουν σημαντική έκπτωση στη λειτουργικότητα, π.χ., διαταραχές όρασης και διαβητικά έλκη.

VIII. Αντιμετώπιση ΣΔ σε συγκεκριμένα μέρη

A. Αντιμετώπιση ΣΔ στο νοσοκομείο

Συστάσεις

- Ο ΣΔ πρέπει να δηλώνεται στο έντυπο ιστορικού κάθε διαβητικού που εισάγεται στο νοσοκομείο (E).
- Όλοι οι ασθενείς με ΣΔ πρέπει να εξετάζονται τακτικά με ταινίες και τα αποτελέσματα των μετρήσεων να είναι διαθέσιμα σε όλους τους ιατρούς της κλινικής (E).
- Οι στόχοι είναι:

1) Βαριές περιπτώσεις: όσο γίνεται πιο κοντά στα 110 mg/dl και γενικά <140 mg/dl (A). Συνήθως απαιτείται ενδοφλέβιο σύστημα ινσουλίνης με ιδιαίτερη προσοχή στην επίτευξη των στόχων χωρίς την πρόκληση υπογλυκαιμίας (E).

2) Βαριές μη χειρουργικές περιπτώσεις: οι στόχοι είναι ασαφείς. Ενδοφλέβια συστήματα ινσουλίνης με στόχους <110-140 mg/dl μειώνουν τη θνητότητα σε κάποιες μελέτες αλλά όχι σε άλλες. Γενικά, ενδοφλέβια ινσουλίνη με στόχο <140 mg/

dl συνιστάται σε τέτοιους ασθενείς (Γ).

3) Όχι βαριές περιπτώσεις: οι στόχοι είναι ασαφείς. Οι στόχοι είναι <126 mg/dl προγευματικά και <180-200 mg/dl σε τυχαίες μετρήσεις. Το προτιμητέο φάρμακο και πάλι είναι η ινσουλίνη για την πλειονότητα των ασθενών (E).

4) Λόγω του κινδύνου υπογλυκαιμίας είναι δυνατόν σε κάποια νοσοκομεία να θεωρηθούν οι ανωτέρω στόχοι μάλλον υπερβολικοί, τουλάχιστον στην αρχή της εφαρμογής τους. Η βελτίωση του προγράμματος ελέγχου και οι κατάλληλες δόσεις ινσουλίνης πρέπει να δίνονται για να επιτευχθούν οι ανωτέρω στόχοι (E).

- Οι δόσεις ινσουλίνης πρέπει να συγχρονίζονται με τα γεύματα (Γ).
- Η χορήγηση συμπληρωματικών δόσεων ινσουλίνης, πέραν του σταθερού δοσολογικού σχήματος, συνιστάται (E).
- Έλεγχος σακχάρου με στικ πρέπει να γίνεται και σε μη γνωστούς διαβητικούς ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία η οποία μπορεί να προκαλέσει υπεργλυκαιμία (κορτικοστεροειδή, παρεντερική διατροφή, οκτρεοτίδη, ανοσοκατασταλτικά) (B). Αν διαπιστωθεί υπεργλυκαιμία πρέπει να γίνει έναρξη μικτού σχήματος ινσουλίνης με όμοιους με τους προαναφερθέντες στόχους (E).
- Πρέπει να οριστεί πρωτόκολλο αντιμετώπισης υπογλυκαιμίας για κάθε ασθενή και τα επεισόδια υπογλυκαιμίας πρέπει να καταγράφονται και να μελετούνται (E).
- Όλοι οι διαβητικοί πρέπει να ελέγχονται με HbA1c αν δεν έχουν εξεταστεί στους τελευταίους 2-3 μήνες (E).
- Οι ασθενείς πρέπει να εκπαιδεύονται ξανά και να συνδέονται με τακτικό ιατρείο για παρακολούθηση (E).
- Ασθενείς με υπεργλυκαιμία κατά τη νοσηλεία πρέπει να παρακολουθούνται από τακτικό ιατρείο μετά το εξιτήριο (E).

Λεπτομερείς οδηγίες για την αντιμετώπιση του ΣΔ ενδο νοσοκομειακώς υπάρχουν στην αναφορά 310. Οι παρακάτω οδηγίες στηρίζονται σε consensus μεταξύ της Αμερικάνικης Διαβητολογικής Εταιρείας και της Αμερικάνικης Ενδοκρινολογικής Εταιρείας³¹¹⁻³¹³.

Από τη βιβλιογραφία υπάρχουν τρεις κατηγορίες νοσηλευομένων ασθενών με υπεργλυκαιμία:

- Γνωστός ΣΔ
- Μη διαγνωσθείς ΣΔ: υπεργλυκαιμία νηστείας >126 mg/dl ή τυχαία μέτρηση >200 mg/dl κατά τη διάρκεια της νοσηλείας και επιβεβαίωση διά-

γνωσης μετά το εξιτήριο.

- Υπεργλυκαιμία που σχετίζεται με τη νοσηλεία: υπεργλυκαιμία νηστείας >126 mg/dl ή τυχαία μέτρηση >200 mg/dl κατά τη διάρκεια της νοσηλείας αλλά επιστροφή στο φυσιολογικό μετά το εξιτήριο.

Ο επιπολασμός του ΣΔ σε ενήλικους νοσηλευόμενους ασθενείς είναι άγνωστος. Το 2000 12.4% των εξιτηρίων στις ΗΠΑ είχαν τον ΣΔ στη διάγνωση. Μάλλον το ποσοστό αυτό υποτιμά την πραγματικότητα. Ο πραγματικός επιπολασμός υπολογίζεται σε 12-25% ανάλογα με το πόσο επιμένουν οι ιατροί στον εντοπισμό των διαβητικών ασθενών. Το 2003 οι διαγνώσεις με ΣΔ έφτασαν τα 5.1 εκατομμύρια στις ΗΠΑ, αύξηση κατά 2.3 φορές συγκριτικά με το 1980³¹⁴.

Η αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας παραδοσιακά ήταν δευτερεύουσας σημασίας σε σχέση με τον λόγο εισαγωγής³¹³.

Υπάρχουν αυξανόμενα στοιχεία που συνηγορούν για το ότι η αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας κατά τη νοσηλεία, ασχέτως του λόγου εισαγωγής, μειώνει τη θνητότητα, τη νοσηρότητα και το κόστος νοσηλείας. Η υπεργλυκαιμία στο νοσοκομείο μπορεί να οφείλεται σε στρες, απορρύθμιση ΣΔ τύπου 1 ή 2, άλλες μορφές ΣΔ ή να είναι ιατρογενής από μείωση αντιδιαβητικών δισκίων ή προσθήκη αγωγών που προκαλούν υπεργλυκαιμία.

1. Υπεργλυκαιμία εντός του νοσοκομείου

α. Παθολογικές και χειρουργικές κλινικές. Μελέτες παρακολούθησης σχετίζουν την υπεργλυκαιμία με αυξημένη θνητότητα. Χειρουργημένοι ασθενείς με γλυκόζη αίματος >220 mg/dl την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων³¹⁵.

Οι ασθενείς που παρουσίασαν υπεργλυκαιμία κατά τη νοσηλεία τους παρουσιάζουν την ίδια αυξημένη θνητότητα με διαγνωσμένους διαβητικούς. Επίσης η διάρκεια νοσηλείας και η πιθανότητα διακομιδής σε ΜΕΘΑ ή ίδρυμα αποκατάστασης ήταν μεγαλύτερη συγκριτικά με ασθενείς που δεν παρουσίασαν υπεργλυκαιμία. Η τελική έκβαση γενικά ήταν καλύτερη για ασθενείς με γλυκόζη νηστείας <126 mg/dl και τυχαίες μετρήσεις <200 mg/dl³¹⁶.

β. Καρδιαγγειακή νόσος και βαρείς ασθενείς. Υπάρχει στενή σχέση μεταξύ εμφράγματος μυοκαρδίου και υπεργλυκαιμίας. Μια μετα-ανάλυση 15 εργασιών πάνω στη θνητότητα υπεργλυκαιμικών και νορμογλυκαιμικών ασθενών με έμφραγμα

μυοκαρδίου έδειξε τα ακόλουθα: μη διαβητικοί ασθενείς, με μέση γλυκόζη αίματος 109.8 mg/dl κατά την εισαγωγή, παρουσίαζαν αυξημένο κίνδυνο θνητότητας. Διαβητικοί ασθενείς με μέση τιμή γλυκόζης εισαγωγής 180 mg/dl παρουσίαζαν αυξημένο κίνδυνο θανάτου συγκριτικά με διαβητικούς με μικρότερη υπεργλυκαιμία³¹⁷. Μια άλλη μελέτη³¹⁸ έδειξε ισχυρή συσχέτιση γλυκόζης αίματος κατά την εισαγωγή με τον κίνδυνο θανάτου τόσο ενδονοσοκομειακώς όσο και ένα έτος μετά το εξιτήριο μεταξύ ασθενών με γλυκόζη αίματος <100,8 mg/dl και 199.8 mg/dl.

Οι παραπάνω μελέτες εστίασαν στον ρόλο της υπεργλυκαιμίας ως προγνωστικού παράγοντα επιβίωσης, παρά στον ρόλο της σωστής αντιμετώπισης της υπεργλυκαιμίας. Υψηλή υπεργλυκαιμία κατά την εισαγωγή σε ασθενείς με ΣΔ μπορεί να σημαίνει κακή ρύθμιση προ της εισαγωγής και έτσι να επιβαρύνεται η τελική έκβαση. Η υπεργλυκαιμία σε μη διαβητικούς ασθενείς μπορεί να σημαίνει λανθάνοντα ΣΔ ή να αντανακλά τη βαρύτητα της πάθησης κατά την εισαγωγή.

Στη μελέτη DIGAMI^{319,320} η ενδοφλέβια χορήγηση ινσουλίνης σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου κατά τη νοσηλεία τους και ακολούθως υποδορίως ινσουλίνη για τρεις μήνες βελτίωσε την επιβίωση. Η μέση γλυκόζη στο εντατικό σκέλος ήταν 172.8 mg/dl έναντι 210.6 mg/dl στο συμβατικό. Το μεγάλο εύρος διακύμανσης της γλυκόζης στα δύο σκέλη δεν επιτρέπει την ασφαλή τοποθέτηση οριών γλυκόζης που βελτιώνουν την επιβίωση.

Τρεις νεότερες μελέτες³²¹⁻³²³ στις οποίες χορηγήθηκαν ενδοφλεβίως ινσουλίνη και σακχαρούχοι οροί δεν έδειξαν μείωση θνητότητας. Πάντως και στις μελέτες αυτές υπήρξε συσχέτιση μεταξύ υπεργλυκαιμίας και επιβίωσης. Στη μελέτη HI-5 παρατηρήθηκε μείωση συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και επέκτασης εμφράγματος σε ασθενείς που βρισκόνταν σε εντατική ινσουλινοθεραπεία τουλάχιστον για 24 ώρες.

γ. Εγχειρήσεις καρδιάς. Ο καλός γλυκαιμικός έλεγχος σχετίζεται με μείωση θνητότητας και λοίμωξης στην τομή του στέρνου^{324,325}. Αν και οι μελέτες αυτές δεν είναι τυχαιοποιημένες υποστηρίζουν την άποψη ότι η υπεργλυκαιμία είναι ανεξάρτητος παράγοντας λοίμωξης σε ασθενή με ΣΔ³²⁶ και ότι η θνητότητα είναι μικρότερο σε ασθενείς με γλυκόζη <150 mg/dl³²⁷.

δ. ΜΕΘΑ. Μελέτες ασθενών με ΣΔ και χωρίς ΣΔ που εισήχθησαν σε ΜΕΘΑ και είτε αντιμετωπίστηκαν εντατικά με ινσουλίνη ενδοφλεβίως

(στόχος 80-110 mg/dl) είτε συμβατικά έδειξαν μείωση θνητότητας στη ΜΕΘΑ, αλλά ολική νοσοκομειακή θνητότητα στο εντατικό σκέλος (μέση γλυκόζη 103 mg/dl)³²⁸. Η επιβίωση σχετιζόταν γραμμικά με τη γλυκόζη αίματος που επιτεύχθηκε στη ΜΕΘΑ και η χαμηλότερη θνητότητα υπήρξε για ασθενείς με μέση γλυκόζη αίματος <110 mg/dl³²⁹.

Σε μια παρόμοια μελέτη σε ασθενείς ΜΕΘΑ³³⁰ φάνηκε ότι η εντατική ινσουλινοθεραπεία μείωνε τη νοσηρότητα, αλλά όχι την ολική θνητότητα. Οι θάνατοι ήταν λιγότεροι σε ασθενείς που δέχτηκαν ινσουλινοθεραπεία τουλάχιστον τρεις ημέρες. Μια τρίτη μελέτη σε σηπτικούς ασθενείς δεν έδειξε διαφορά στη θνητότητα μεταξύ εντατικής και συμβατικής θεραπείας της υπεργλυκαιμίας, ενώ παρατηρήθηκαν περισσότερες υπογλυκαιμίες στους ασθενείς με εντατική αντιμετώπιση³³¹.

Ενώ μια προηγούμενη μετα-ανάλυση κατέληξε ότι η ινσουλινοθεραπεία σε βαριές περιπτώσεις έχει ευεργετική επίδραση στη βραχυπρόθεσμη θνητότητα³³², μια πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση 28 μελετών και 8000 ασθενών δεν ανέδειξε όφελος από την εντατική ινσουλινοθεραπεία. Οι αυστηροί στόχοι πάντως μείωσαν τον κίνδυνο σηψαιμίας κατά 26%³³³. Αν και στην εν λόγω μετα-ανάλυση μελετήθηκαν κυρίως εργασίες με πολύ αυστηρούς στόχους (80-110 mg/dl), ωστόσο συμπεριελήφθησαν και εργασίες με πιο χαλαρούς στόχους χωρίς να διαπιστωθεί διαφορά στον κίνδυνο θανάτου. Οι συγγραφείς καταλήγουν στο ότι οι στόχοι πρέπει να μεταβληθούν, τουλάχιστον όσον αφορά τις βαριές περιπτώσεις³²⁸⁻³³¹.

Αν και υπάρχουν μελέτες που είναι σε εξέλιξη και τα πορίσματά τους θα μας διαφωτίσουν στο μέλλον, είναι σίγουρο ότι η υπεργλυκαιμία σχετίζεται με επιδείνωση της νοσηρότητας σε βαρέως πάσχοντες και η επίτευξη γλυκόζης <140 mg/dl είναι ο στόχος που επιδιώκεται με την προϋπόθεση να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας.

2. Στόχοι σε νοσηλεύόμενους ασθενείς

Ο γλυκαιμικός στόχος σε χειρουργικούς ασθενείς που νοσηλεύονται σε ΜΕΘΑ πρέπει να είναι <110 mg/dl όπως δείχνουν πολλές τυχαίοποιημένες μελέτες³²⁸⁻³³⁰. Εντούτοις σε αρκετές μελέτες έχει παρατηρηθεί τριπλασιασμός των επεισοδίων υπογλυκαιμίας (<40 mg/dl) σε βαρέως πάσχοντες σε σχέση με λιγότερο βαριές περιπτώσεις^{330,331,333}. Η υπογλυκαιμία ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου θανάτου σε ασθενείς ΜΕΘΑ³³⁴ πρέπει να συνυπολογίζεται όταν τίθενται

στόχοι 80-110 mg/dl.

Οι στόχοι για τους ασθενείς που νοσηλεύονται σε κλινικές δεν είναι ξεκάθαροι. Επιδημιολογικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι η υπεργλυκαιμία σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση χωρίς να ξεκαθαρίζεται αν η υπεργλυκαιμία απλά αντανακλά τη σοβαρότητα της υποκείμενης πάθησης ή είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου. Οι γλυκαιμικοί στόχοι που συνιστώνται για τους υγιείς διαβητικούς είναι δύσκολο να επιτευχθούν στο νοσοκομείο λόγω στρες, αλλαγής διατροφής και διακοπές στο φαρμακευτικό σχήμα. Οι στόχοι που σχετίζονται με καλά αποτελέσματα είναι: γλυκόζη νηστείας <126 mg/dl και τυχαίες μετρήσεις <180-200 mg/dl αρκεί να επιτυγχάνονται με ασφάλεια.

Γενικά πάντως οι γλυκαιμικοί στόχοι σε κάθε ασθενή πρέπει να εξατομικεύονται ανάλογα με την πάθηση κάθε ασθενούς και τις δυνατότητες κάθε κλινικής για καλό έλεγχο.

3. Φάρμακα για την αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας στο νοσοκομείο

α. Μη ινσουλινοί παράγοντες

Δεν υπάρχουν μελέτες που να συγκρίνουν τους διάφορους μη ινσουλινοί παράγοντες σε νοσηλεύόμενους ασθενείς. Η χρήση του κάθε φαρμακευτικού παράγοντα παρουσιάζει ιδιαιτερότητες.

Η παρατεταμένη δράση των σουλφονυλουριών και ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας σε νοσηλεύμενους, λόγω αλλαγής στη σίτιση, αποτελούν σχετικές αντενδείξεις στη χρήση τους³³⁵. Οι γλινίδες θεωρητικά προκαλούν λιγότερη υπογλυκαιμία, αλλά η έλλειψη μελετών και το γεγονός ότι αφορούν μόνο τη μεταγευματική υπεργλυκαιμία περιορίζουν τη χρήση τους. Ο κυριότερος λόγος για περιορισμό της χρήσης μεφορμίνης στο νοσοκομείο είναι ο κίνδυνος γαλακτικής οξέωσης. Η γαλακτική οξέωση μπορεί να προκληθεί σε ασθενείς με βαριά συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, υπόταση, νεφρική ανεπάρκεια, προχωρημένη ηλικία και ΧΑΠ³³⁶. Στο νοσοκομείο ο κίνδυνος υποξίας, υπότασης και νεφρικής ανεπάρκειας είναι γενικά μεγαλύτερος και είναι συνετή η διακοπή της μεφορμίνης κατά τη νοσηλεία.*

Οι θειαζολιδινεδιόνες λόγω της καθυστερημένης δράσης τους δεν συνιστώνται για έναρξη κατά τη νοσηλεία. Επιπλέον αυξάνουν τον ενδαγγειακό όγκο και μπορούν να επιδεινώσουν ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και οξέα στεφανιαία συμβάματα. Τα ανάλογα GLP μειώνουν κυρίως τη

μεταγευματική υπεργλυκαιμία και δεν συνιστώνται σε ασθενείς που υποσιτίζονται ή βρίσκονται σε ασιτία. Επιπλέον μπορούν να επιπλέξουν τη νοσηλεία λόγω ναυτίας και εμέτου. Υπάρχουν λίγα στοιχεία για τους αναστολείς-DPP4. Δρουν στη μεταγευματική υπεργλυκαιμία και έτσι δεν έχουν δράση σε ασθενείς που δεν σιτίζονται.

Συμπερασματικά, κάθε κατηγορία υπογλυκαιμικών παραγόντων έχει σημαντικούς περιορισμούς στη χρήση τους. Τα υπογλυκαιμικά φάρμακα (πλην της ινσουλίνης) παρουσιάζουν μικρή ευελιξία για την αντιμετώπιση οξείων διακυμάνσεων του σακχάρου που είναι συχνή σε νοσηλευόμενους ασθενείς. Για τον λόγο αυτό η ινσουλίνη είναι ο καταλληλότερος υπογλυκαιμικός παράγοντας για νοσηλευόμενους ασθενείς.

β. Ινσουλίνη

i. Υποδόρια. Η υποδόρια ινσουλινοθεραπεία είναι η πιο συχνή θεραπεία για την πληθώρα των ασθενών που νοσηλεύονται σε κλινικές. Η ινσουλίνη πρέπει να καλύπτει τις βασικές και τις γευματικές ανάγκες και πρέπει να χωρίζεται σε σταθερά δοσολογικά σχήματα και διορθωτικές δόσεις. Οι διορθωτικές δόσεις είναι σημαντικές σε ένα σταθερό σχήμα τόσο για τον προσδιορισμό των αναγκών όσο και την αποφυγή υπεργλυκαιμίας. Όταν οι διορθωτικές δόσεις είναι πολλές πρέπει να γίνουν αυξήσεις στο σταθερό δοσολογικό σχήμα. Προς στιγμήν δεν υπάρχουν μελέτες σύγκρισης ανθρώπινης ινσουλίνης και αναλόγων όσον αφορά τις διορθωτικές δόσεις.

Τα διαδεδομένα σχήματα ταχειών ινσουλινών (π.χ., Actrapid x4) χωρίς τη χρήση μέσης ή μακράς δράσης ινσουλίνης είναι αναποτελεσματικά³³⁹⁻³⁴¹. Ένα μειονέκτημα του σχήματος αυτού είναι ότι πιθανότατα θα μείνει χωρίς αλλαγή σε όλη τη νοσηλεία ακόμη και αν ο γλυκαιμικός έλεγχος δεν είναι καλός. Επίσης αυτό το σχήμα στην ουσία θεραπεύει την υπεργλυκαιμία που ήδη έχει εγκατασταθεί αντί να την προλαμβάνει. Αυτός ο τρόπος αντιμετώπισης οδηγεί σε μεγάλες διακυμάνσεις σακχάρου με αποτέλεσμα εναλλαγές υπερ- και υπογλυκαιμίας.

Μια πρόσφατη μελέτη ανέδειξε την αξία και την αποτελεσματικότητα σχημάτων με μείγματα ινσουλίνης με δοσολογία που καθορίζεται από το βάρος του ασθενούς με ΣΔ τύπου 2³⁴². Τέτοια σχήματα πέτυχαν γλυκαιμικό στόχο με γλυκόζη <140 mg/dl στο 68% των ασθενών έναντι 38% όσων βρίσκονταν σε σχήμα Actrapid x 4. Τα δύο σχήματα

δεν παρουσίαζαν διαφορές στην υπογλυκαιμία. Πρέπει να τονιστεί ότι οι ασθενείς σε αυτή τη μελέτη ήταν παχύσαρκοι και οι δόσεις (0.4-0.5 μονάδες/kg) ήταν σχετικά υψηλές σε σχέση με αυτές που θα απαιτούνταν σε ασθενείς τύπου 1 ή ασθενείς με μικρότερο βάρος σώματος.

ii. Ενδοφλεβίως. Η συνεχής ενδοφλέβια χορήγηση ταχείας δράσης ανθρώπινης ινσουλίνης αποτελεί τον πλέον ενδεδειγμένο τρόπο αντιμετώπισης της υπεργλυκαιμίας στο νοσοκομείο. Δεν υπάρχει λόγος χρησιμοποίησης αναλόγων σε τέτοια διαλύματα. Η χρήση ενδοφλεβίων διαλυμάτων ενδείκνυται σύμφωνα με τη βιβλιογραφία για τη διαβητική κετοξέωση, το μη κετοτικό υπερωσμωτικό κώμα, την προ-περι-μετεγχειρητική περίοδο, την υπεργλυκαιμία από κορτικοειδή, τη θεραπεία ασθενών τύπου 1 που βρίσκονται σε ασιτία, τη θεραπεία ασθενών σε ΜΕΘΑ. Επίσης χρησιμοποιείται ως μέσο υπολογισμού των ημερησίων αναγκών σε ινσουλίνη ασθενών τύπου 1 ή 2.

Υπάρχουν πολλοί αλγόριθμοι για την ενδοφλέβια χορήγηση ινσουλίνης χωρίς να έχουν γίνει μελέτες σύγκρισης μεταξύ τους. Ο ιδανικός αλγόριθμος είναι αυτός που συνυπολογίζει το νυν και πρώην γλυκαιμικό στάτους του ασθενούς, τον ρυθμό αλλαγής γλυκόζης στο πλάσμα και τον ρυθμό έγχυσης ινσουλίνης. Σε όλες τις περιπτώσεις ενδοφλεβίας χορήγησης ινσουλίνης απαιτούνται συχνοί έλεγχοι σακχάρου (κάθε 1-2 ώρες).

iii. Αλλαγή από ενδοφλέβια σε υποδόρια ινσουλίνη. Για ασθενείς που θα επιστρέψουν σε υποδόριο σχήμα η διακοπή του ενδοφλεβίου συστήματος πρέπει να γίνει μετά την πρώτη υποδόρια δόση λόγω του πολύ μικρού χρόνου ημίσειας ζωής της ινσουλίνης. Αν η υποδόρια δόση αφορά ταχεία ινσουλίνη η διακοπή του συστήματος θα γίνει 1-2 ώρες μετά ενώ, αν γίνει υποδόρια δόση μέσης ή μακράς διάρκειας ινσουλίνης, η διακοπή θα γίνει 2-3 ώρες αργότερα. Το μείγμα ταχείας / μέσης ινσουλίνης είναι προτιμητέο. Η βασική ινσουλίνη μπορεί να γίνει οποιαδήποτε ώρα της ημέρας και όχι απαραίτητα το βράδυ. Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι αν χρησιμοποιηθεί το 80% των μονάδων ινσουλίνης που εδόθησαν με ενδοφλέβιο σύστημα το 24ωρο προ της αλλαγής σε σχήμα μείγματος ινσουλίνης, θα επιτευχθεί γλυκαιμικός έλεγχος μεταξύ 80-150 mg/dl μετά τη διακοπή του ενδοφλεβίου σχήματος³⁴³.

4. Αυτοέλεγχος στο νοσοκομείο

Η αυτορρύθμιση του σακχάρου είναι δυνατή

για ασθενείς που είναι ικανοί, έχουν καλό επίπεδο συνείδησης, απαιτούν σταθερές μονάδες ινσουλίνης, έλεγχαν ικανοποιητικά το σάκχαρό τους στο σπύτι, έχουν τη φυσική ικανότητα να κάνουν ενέσεις και μετρήσεις με σακχαρόμετρο, σιτίζονται ικανοποιητικά, ξέρουν να υπολογίζουν ισοδύναμα και που έχουν την ικανότητα για πολλαπλές ενέσεις ινσουλίνης. Ο ασθενής μπορεί να αναλάβει να ελέγχει μόνος του το σάκχαρο σε συνεννόηση με τους ιατρούς του και οι μετρήσεις του και η ινσουλίνη που χορηγεί στον εαυτό του θεωρούνται τμήμα του ιατρικού φακέλου του ασθενούς. Η χρήση αντλιών ινσουλίνης μπορεί να συνεχιστεί στο νοσοκομείο αν το προσωπικό είναι εξοικειωμένο με τη λειτουργία της. Για βαριές περιπτώσεις που δεν μπορούν οι ασθενείς να ρυθμίσουν το σάκχαρό τους μόνοι τους, σχήματα πολλαπλών ενέσεων ή συνεχούς έγχυσης και ακολούθως ινσουλίνη υποδορίως είναι η ενδεδειγμένη λύση, σε δόσεις που καθορίζονται με βάση τις ενδονοσοκομειακές ανάγκες και τροποποιούνται με βάση τη θρέψη του εκάστοτε ασθενούς.

5. Πρόληψη υπογλυκαιμίας

Η υπογλυκαιμία είναι ο κυριότερος παράγοντας που περιορίζει τη θεραπευτική αγωγή τόσο σε ΣΔ τύπου 1 αλλά και ΣΔ τύπου 2¹⁴⁶. Κατά τη νοσηλεία συνυπάρχουν πολλοί παράγοντες που προδιαθέτουν σε υπογλυκαιμία. Ασθενείς με ή χωρίς ΣΔ μπορούν να παρουσιάσουν υπογλυκαιμία λόγω υποθρεψίας, καρδιακής ανεπάρκειας, ηπατικής ή νεφρικής βλάβης, κακοήθειας, λοίμωξης ή σήψης^{344,345}. Επιπρόσθετοι παράγοντες ιατρογενούς υπογλυκαιμίας είναι η απότομη διακοπή κορτικοειδών, η αδυναμία πολλών ασθενών να αναφέρουν τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας, η μείωση σίτισης ή διακοπή της, ο κακός συγχρονισμός με τα γεύματα ινσουλινών που δρουν αμέσως ή ταχέως και η μείωση ορών και παρεντερικών διαλυμάτων.

Παρά το γεγονός ότι οι περισσότερες περιπτώσεις υπογλυκαιμίας είναι προβλέψιμες, οι διάφορες κλινικές έχουν συνήθως πρωτόκολλα αντιμετώπισης παρά πρωτόκολλα πρόβλεψης. Η καταγραφή και η ανάλυση της αιτίας κάθε υπογλυκαιμίας μπορεί να βοηθήσει στη σωστή πρόληψη.

6. Διαβητολογική κάλυψη στο νοσοκομείο

Παρότι η αντιμετώπιση του ΣΔ αποτελεί αντικείμενο γενικών ιατρών, ενδοκρινολόγων και παθολόγων, η συμβουλευτική από διαβητολόγους μειώνει τον χρόνο νοσηλείας, τον γλυκαιμικό έλεγχο

και βελτιώνει τα αποτελέσματα³⁴⁶⁻³⁴⁹. Η εφαρμογή πρωτοκόλλων υποδορίων ή ενδοφλεβίων σχημάτων ινσουλίνης και η εγκατάλειψη του συνηθισμένου σχήματος τεσσάρων ενέσεων ταχείας δράσης ινσουλίνης σχετίζεται με καλύτερα αποτελέσματα και επίτευξη των γλυκαιμικών στόχων³⁵⁰.

7. Εκπαίδευση ασθενούς

Η εκπαίδευση του ασθενούς κατά τη νοσηλεία του για άλλο λόγο είναι πολύ δύσκολη υπόθεση. Οι ασθενείς βρίσκονται κάτω από μεγάλο στρες λόγω της πάθησής τους και το νοσοκομείο δεν είναι ο καταλληλότερος χώρος για εκπαίδευση. Τα τακτικά ιατρεία είναι πολύ καλύτερα για αυτό τον λόγο.

Για τους ασθενείς που νοσηλεύονται πρέπει να δίνονται οι αδρές και κύριες οδηγίες, ειδικά για τους ασθενείς που πρωτοδιαγιγνώσκονται με ΣΔ ή αρχίζουν θεραπεία με ινσουλίνη. Τέτοιοι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται και να εκπαιδεύονται πριν από το εξιτήριο. Οι ασθενείς που νοσηλεύτηκαν για επιπλοκή ΣΔ (υπογλυκαιμία ή απορρυθμισμένη) πρέπει να καθοδηγούνται για αποφυγή υποτροπής τέτοιων επεισοδίων. Οδηγίες πρέπει επίσης να δίνονται για παρακολούθηση από τακτικό ιατρείο μετά το εξιτήριο.

8. Διατροφή και άσκηση στο νοσοκομείο

Οι δίαιτες στο νοσοκομείο εξακολουθούν να βασίζονται στις θερμίδες. Οι πιο πρόσφατες συστάσεις μιλούν για εξατομίκευση της δίαιτας κάθε ασθενούς βασιζόμενη στη θεραπεία, σε οργανικούς παράγοντες και τους στόχους. Για να γίνει κάτι τέτοιο απαραίτητη είναι η παρουσία διατροφολόγου. Ο διατροφολόγος πρέπει να συνυπολογίσει την κλινική κατάσταση, τις διατροφικές συνήθειες και τους στόχους στον σχεδιασμό του διαιτολογίου^{351,352}.

9. Μετρήσεις σακχάρου

Οι ταινίες σακχάρου θεωρούνται ζωτικό σημείο για έναν διαβητικό ασθενή. Οι μετρήσεις με το σακχαρόμετρο υπερέχουν της αιμοληψίας λόγω του γρήγορου αποτελέσματος. Το προσωπικό πρέπει να είναι εξοικειωμένο με τη χρήση των σακχαρομέτρων. Έχει σημασία να παρακολουθούνται οι υπο- ή οι υπεργλυκαιμίες. Οι μετρήσεις που γίνονται πρέπει να καταγράφονται και να είναι προσβάσιμες σε κάθε ιατρό της κλινικής.

Για ασθενείς που σιτίζονται απαιτούνται προγευματικές και προ ύπνου μετρήσεις. Για ασθενείς

που δεν σιτίζονται συνήθως είναι απαραίτητος ο έλεγχος κάθε 4-6 ώρες. Για ασθενείς που λαμβάνουν συστήματα ενδοφλέβιας ινσουλίνης απαιτείται μέτρηση κάθε ώρα μέχρι σταθεροποίηση του σακχάρου και έπειτα ανά δώρο.

10. Αγωγή μετά το ξητήριο

Η φαρμακευτική αγωγή εξαρτάται από τον τύπο και τη σοβαρότητα της υπεργλυκαιμίας, την επίδραση της πάθησης του ασθενούς στην υπεργλυκαιμία και στις ικανότητες και επιθυμίες κάθε ασθενούς. Άμεση επανεκτίμηση σε τακτικό ιατρείο πρέπει να γίνεται για όλους τους ασθενείς που αρχίζουν ινσουλίνη και για αυτούς που έχει αλλαχθεί σημαντικά το φαρμακευτικό τους σχήμα. Για τους ασθενείς που πρωτοδιαγνώστηκαν πρέπει να έχουν δοθεί οι απαραίτητες και κυριότερες πληροφορίες και μια βασική εκπαίδευση προ του ξητηρίου. Για όσους παρουσίασαν υπεργλυκαιμία κατά τη νοσηλεία αλλά δεν τέθηκαν σε αγωγή πρέπει να γίνεται επανεκτίμηση διότι οι περισσότεροι θα μεταπέσουν μελλοντικά σε διαβήτη.

B. Αντιμετώπιση ΣΔ στο σχολείο³⁵³

Συστάσεις

- Πρέπει να σχεδιαστεί ένα εξατομικευμένο σχέδιο δράσης μεταξύ κηδεμόνα και προσωπικού του σχολείου βασισμένο σε πληροφορίες για το παιδί που παρέχει ο κηδεμόνας (E).
- Όλοι οι καθηγητές πρέπει να γνωρίζουν τα βασικά για το διαβήτη (E).
- Κάποιοι εκ των καθηγητών πρέπει εξασκηθούν στην αντιμετώπιση επειγουσών καταστάσεων όπως η μέτρηση με σακχαρόμετρο, η χορήγηση ινσουλίνης ή γλουκαγόνου (E).
- Κάθε μαθητής με ΣΔ πρέπει να έχει άμεση πρόσβαση σε ότι αφορά την πάθηση του (μετρητές, ινσουλίνη, τροφή) και πρέπει να του είναι επιτρεπτό να προβαίνει σε μετρήσεις, τροφή ή και ενέσεις ανά πάσα στιγμή χωρίς καθυστέρηση και χωρίς να ζητά την άδεια των καθηγητών του (E).

Ακόμα και σήμερα οι μαθητές με ΣΔ υπόκεινται σε διακρίσεις. Πολλοί μαθητές ζητούν ιδιωτικό χώρο για τις μετρήσεις τους και αυτό πρέπει να γίνεται σεβαστό. Για περισσότερες πληροφορίες δείτε αναφορές^{354,355}.

Γ. Αντιμετώπιση ΣΔ σε κατασκηνώσεις³⁵⁶

Συστάσεις

- Κάθε κατασκηνωτής πρέπει να έχει ένα πιστο-

ποιητικό υπογεγραμμένο από την οικογένειά του και τον ιατρό του (E).

- Το ιατρικό προσωπικό της κατασκήνωσης πρέπει να διαθέτει ιατρό με εμπειρία στην αντιμετώπιση ΣΔ τύπου 1 και 2 και να πλαισιώνεται από νοσηλεύτριες και διαιτολόγους (E).
- Όλο το προσωπικό της κατασκήνωσης πρέπει να είναι εξοικειωμένο και ικανό να δουλέψει με παιδιά (E).

Για κάθε κατασκηνωτή πρέπει να υπάρχει ιατρικό σημείωμα με το ιατρικό του ιστορικό, τους εμβολιασμούς του και την αντιδιαβητική αγωγή του. Οι ανάγκες και το πρόγραμμα σε ινσουλίνη προ της κατασκήνωσης πρέπει να είναι γνωστό είτε πρόκειται για υποδόριες ενέσεις είτε για αντλία. Επειδή στην κατασκήνωση υπάρχει αυξημένη δραστηριότητα η δοσολογία ινσουλίνης συνήθως πρέπει να μειώνεται. Επίσης οι γλυκαιμικοί στόχοι πρέπει να είναι πιο χαλαροί. Μετρήσεις πρέπει να γίνονται όλο το 24ωρο (προγευματικά, προ ύπνου, πριν και κατά τη διάρκεια άσκησης και στη μέση της νύχτας). Οι αλλαγές στο σχήμα ινσουλίνης και άλλα συμβάντα πρέπει να συζητηθούν με τους γονείς και τον θεράποντα ιατρό κάθε κατασκηνωτή. Η κατασκήνωση πρέπει να βρίσκεται σε επαφή με το οικείο νοσοκομείο για πιθανή αντιμετώπιση κάποιας επείγουσας πτώσης.

Δ. Αντιμετώπιση ΣΔ σε σωματιοσυστασιακά ιδρύματα³⁵⁷

Συστάσεις

- Το προσωπικό πρέπει να αναγνωρίζει και να αντιμετωπίζει καταστάσεις υπο- και υπεργλυκαιμίας (E).
- Ασθενείς με ΣΔ πρέπει δίνουν πλήρες ιατρικό ιστορικό και να δέχονται πλήρη κλινική εξέταση κατά την είσοδό τους σε κάποιο σωματιοσυστασιακό ίδρυμα. Οι ινσουλινοθεραπευόμενοι ασθενείς πρέπει να εξετάζονται με στικ μέσα στο πρώτο 2ωρο της προσαγωγής τους. Οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 πρέπει να αναγνωρίζονται προς αποφυγή κετοξέωσης (E).
- Η αγωγή και ο αυτοέλεγχος πρέπει να συνεχίζονται κανονικά μετά την προσαγωγή (E).
- Πρέπει να επιτρέπεται ο συχνός έλεγχος σακχάρου, ανάλογα με το θεραπευτικό σχήμα, και πρέπει να υπάρχει επαφή με ιατρό αν οι μετρήσεις γίνουν ακραίες (E).
- Κατά τις μεταφορές κάθε κρατούμενος πρέπει να φέρει μαζί του ένα ιατρικό ενημερωτικό κα-

θώς επίσης τα απαραίτητα σύνεργα και φάρμακα (E).

- Προ της εξόδου από το σωφρονιστικό ίδρυμα πρέπει να γίνεται μέριμνα για διασύνδεση με κάποιο τακτικό ιατρείο διαβήτη (E).

E. Βαλιτσάκι πρώτων βοηθειών

Συστάσεις

- Οι διαβητικοί πρέπει να διαθέτουν ένα βαλιτσάκι με υλικά απαραίτητα για την πάθησή τους (E).
- Αυτό το βαλιτσάκι πρέπει να ελέγχεται τουλάχιστον δύο φορές τον χρόνο (E).

Το χτύπημα του τυφώνα Κατρίνα στις ΗΠΑ ανέδειξε την ανάγκη για ένα τέτοιο αδιάβροχο βαλιτσάκι³⁵⁹. Στο βαλιτσάκι αυτό είναι καλό να υπάρχουν ταινίες μέτρησης σακχάρου, σκαρφιστήρες, σακχαρόμετρο, ινσουλίνη σε ψύξη (2-8 °C), σύριγγες, γλυκόζη, αντιβιοτικές αλοιφές, γλυκαγόνο και φωτοαντίγραφα από ιατρικές εξετάσεις.

IX. ΣΔ και εργασία³⁶⁰

Συστάσεις

- Για την πρόσληψη σε εργασία πρέπει να γίνεται εκτίμηση της κατάστασης της υγείας του υποψηφίου από ιατρό εργασίας με εμπειρία στον ΣΔ και στοιχεία από τον θεράποντα ιατρό του ασθενούς πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν (E).
- Για την ασφάλεια του εργαζόμενου πρέπει να ελέγχονται οι μετρήσεις του ασθενούς, το ιστορικό επεισοδίων σοβαρής υπογλυκαιμίας και ανεπίγνωσης υπογλυκαιμίας και η παρουσία επιπλοκών από τον ΣΔ. Οι μετρήσεις γλυκόζης στα ούρα και η HbA1c δεν προσφέρουν τίποτα (E).

Κάθε ασθενής με ΣΔ μπορεί να εργαστεί σε οποιαδήποτε δουλειά για την οποία έχει τα κατάλληλα προσόντα. Όταν υπάρχουν αμφιβολίες από την εργοδοσία όσον αφορά την ασφάλεια του εργαζόμενου πρέπει να γίνεται εκτίμηση από ιατρό εργασίας με εμπειρία στον ΣΔ.

Δεν πρέπει η απόφαση για την πρόσληψη ή την εξέλιξη κάποιου εργαζόμενου με ΣΔ να στηρίζεται σε στερεότυπα για την πάθηση, καθώς είναι απαράδεκτο τόσο ιατρικώς όσο και νομικώς. Ούτε η χρήση ινσουλίνης δικαιολογεί τέτοιες διακρίσεις. Δεν υπάρχει λόγος να πιστεύουμε ότι ένας διαβητικός που εργάζεται αποτελεί κίνδυνο για τους υπόλοιπους εργαζομένους ή για το κοινό. Πάντως για συγκεκριμένα πόστα που απαιτούν μεγάλη προσοχή* ο μόνος λόγος ανησυχίας είναι η έκπτωση επιπέδου συνείδησης που μπορεί να προκα-

λέσει η υπογλυκαιμία. Επεισόδια σοβαρής υπογλυκαιμίας πρέπει να καταγράφονται και να καθορίζεται κατά πόσο έχουν επιπτώσεις στην απόδοση και την ασφάλεια του εργαζομένου. Η υπεργλυκαιμία συνήθως δεν αποτελεί πρόβλημα παρά μόνο αν έχουν εμφανιστεί βαριές επιπλοκές που αποτελούν εμπόδιο για την εργασία του.

Η εργοδοσία μπορεί να βοηθήσει εργαζομένους με ΣΔ να δουλεύουν με ασφάλεια επιτρέποντάς τους να έχουν διαλείμματα για έλεγχο σακχάρου, να έχουν πρόσβαση σε τροφή, να κάνουν ενέσεις ινσουλίνης. Ορισμένοι εργαζόμενοι μπορεί να επωφεληθούν από ελαστικά ωράρια εργασίας.

X. Κάλυψη από ασφαλιστικά ταμεία

Συστάσεις

- Πρέπει να υπάρχει κάλυψη από τα ταμεία για όλα τα φάρμακα, όλα τα αναλώσιμα και όλες τις συσκευές με τον ελάχιστο μόνο έλεγχο και γραφειοκρατία (E).
- Πρέπει να υπάρχει κάλυψη για την παρακολούθηση των ασθενών (E).

Η καλή παρακολούθηση και ο καλός γλυκαιμικός έλεγχος μειώνουν μακροπρόθεσμα τις επιπλοκές και το συνολικό κόστος στην υγεία.

XI. Στρατηγικές βελτίωσης αντιμετώπισης ΣΔ³⁶³⁻³⁷⁰

Η εφαρμογή των οδηγιών που προαναφέρθηκαν δεν επέτυχε τον απόλυτο γλυκαιμικό έλεγχο. Μια πρόσφατη μελέτη³⁶² έδειξε ότι μόνο 37% των ασθενών πέτυχε HbA1c < 7%, μόνο 36% των ασθενών είχε ΑΠ < 130/80 mmHg και μόνο 48% είχε ολική χοληστερόλη < 200 mg/dl. Ακόμα πιο ανησυχητικό είναι το γεγονός ότι μόνο 7.3% των ασθενών επιτυγχάνει και τους τρεις στόχους.

Τα στοιχεία που μπορούν να βοηθήσουν περισσότερο στη βελτίωση της αντιμετώπισης του ΣΔ περιλαμβάνουν:

- Ενημέρωση των ιατρών για τις οδηγίες αντιμετώπισης μέσω εκπαιδευτικών προγραμμάτων.
- Ανάδειξη της αξίας της εκπαίδευσης του ίδιου του ασθενούς στην επιτυχημένη αντιμετώπιση.
- Υιοθέτηση των κατευθυντήριων οδηγιών που πρέπει να είναι προσβάσιμες με τη μορφή εγχειριδίων σε όλα τα διαβητολογικά ιατρεία.
- Χρήση της νέας τεχνολογίας με ηλεκτρονικά συστήματα ειδοποίησης ιατρών και ασθενών όσον αφορά την αποτυχία επίτευξης των στόχων.
- Συστήματα επεξεργασίας των δεδομένων που

επιτρέπουν περαιτέρω βελτίωση ανάλογα με τα δεδομένα της κλινικής εμπειρίας.

- Η εκτίμηση του ασθενούς από όλους τους εμπλεκόμενους ιατρούς στην ίδια επίσκεψη στο τακτικό ιατρείο νοσοκομείου.
- Κεντρικό σύστημα παρακολούθησης κάθε ασθενούς ακόμα και όταν επισκέπτεται διαφορετικά νοσοκομεία για συνεχόμενη παρακολούθηση³⁷¹.
- Η χρήση μη αυτοματοποιημένων μέσων (τηλεφωνήματα, αλληλογραφία κ.ά.) υπενθύμισης των ασθενών για τα ραντεβού τους θα μπορούσε επίσης να βοηθήσει.
- Η χρήση μηχανογραφημένων οδηγιών από μη ιατρικό προσωπικό (νοσοκόμες, φαρμακοποιοί, διαιτολόγοι) μπορεί επίσης να φανεί χρήσιμη³⁷².
- Εκτιμήσεις από εξειδικευμένους ιατρούς όπως ενδοκρινολόγους και διαβητολόγους.

Είναι φανερό ότι η αντιμετώπιση του ΣΔ απαιτεί συντονισμένο έργο από μια πλειάδα εμπλεκόμενων επαγγελματιών.

Βιβλιογραφία

1. *American Diabetes Association*. Medical Management of Type 1 Diabetes. 5th ed. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2008
2. *American Diabetes Association*. Medical Management of Type 2 Diabetes. 6th ed. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2008.
3. *American Diabetes Association*. Intensive Diabetes Management. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2003.
4. *Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 20: 1183-1197, 1997.
5. *Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 26:3160-3167, 2003.
6. *Davidson MB, Schriger DL, Peters AL, Lorber B*. Relationship between fasting plasma glucose and glycosylated hemoglobin: potential for false-positive diagnoses of type 2 diabetes using new diagnostic criteria. *JAMA* 281:1203-1210, 1999.
7. *Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R, Zinman B*. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care* 30:753-759, 2007.
8. *Engelgau MM, Narayan KM, Herman WH*. Screening for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 23:1563-1580, 2000.
9. *Gabir MM, Hanson RL, Dabelea D, Imperatore G, Roumain J, Bennett PH, Knowler WC*. The 1997 American Diabetes Association and 1999 World Health Organization criteria for hyperglycemia in the diagnosis and prediction of diabetes. *Diabetes Care* 23:1108-1112, 2000.
10. *Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM*. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 346:393-403, 2002.
11. *Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukkaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M*. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 344:1343-1350, 2001.
12. *Pan XR, Li GW, Hu YH, Wang JX, Yang WY, An ZX, Hu ZX, Lin J, Xiao JZ, Cao HB, Liu PA, Jiang XG, Jiang YY, Wang JP, Zheng H, Zhang H, Bennett PH, Howard BV*. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: the Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 20:537-544, 1997.
13. *Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Marroquin A, Goico J, Ochoa C, Tan S, Berkowitz K, Hodis HN, Azen SP*. Preservation of pancreatic β -cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk hispanic women. *Diabetes* 51:2796-2803, 2002.
14. *Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M*. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 359:2072-2077, 2002.
15. *Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, Hanefeld M, Hoogwerf B, Laakso M, Mohan V, Shaw J, Zinman B, Holman RR*. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 368: 1096-1105, 2006.
16. *Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijay V*. The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia* 49:289-297, 2006.
17. *Johnson SL, Tabaei BP, Herman WH*. The efficacy and cost of alternative strategies for systematic screening for type 2 diabetes in the U.S. population 45-74 years of age. *Diabetes Care* 28:307-311, 2005.
18. *Harris R, Donahue K, Rathore SS, Frame P, Woolf SH, Lohr KN*. Screening adults for type 2 diabetes: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 138: 215-229, 2003.
19. *USPSTF*: Screening for type 2 diabetes mellitus in adults: recommendations and rationale. *Ann Intern Med* 138: 212-214, 2003.
20. *Dabelea D, Bell RA, D'Agostino RB Jr, Imperatore G, Johansen JM, Linder B, Liu LL, Loots B, Marcovina S, Mayer-Davis EJ, Pettitt DJ, Waitzfelder B*. Incidence of diabetes in youth in the United States. *JAMA* 297: 2716-2724, 2007.
21. *Liese AD, D'Agostino RB Jr, Hamman RF, Kilgo PD, Lawrence JM, Liu LL, Loots B, Linder B, Marcovina S, Rodriguez B, Standiford D, Williams DE*. The burden of diabetes mellitus among US youth: prevalence estimates from the SEARCH for Diabetes in Youth Study.

- Pediatrics 118: 1510-1518, 2006.
22. *American Diabetes Association*. Type 2 diabetes in children and adolescents (Consensus Statement). *Diabetes Care* 23: 381-389, 2000
 23. *American Diabetes Association*. Gestational diabetes mellitus (Position Statement). *Diabetes Care* 27 (Suppl. 1): S88-S90, 2004
 24. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarind U, Coustan DR, Hadden DR, McCance DR, Hod M, McIntyre HD, Oats JJ, Persson B, Rogers MS, Sacks DA. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 358: 1991-2002, 2008.
 25. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 25: 1862-1868, 2002.
 26. Lindstrom J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemio K, Hamalainen H, Harkonen P, Keinanen-Kiukkaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Mannelin M, Paturi M, Sundvall J, Valle TT, Uusitupa M, Tuomilehto J. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet* 368: 1673-1679, 2006.
 27. Li G, Zhang P, Wang J, Gregg EW, Yang W, Gong Q, Li H, Li H, Jiang Y, An Y, Shuai Y, Zhang B, Zhang J, Thompson TJ, Gerzoff RB, Roglic G, Hu Y, Bennett PH. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet* 371: 1783-1789, 2008.
 28. Kosaka K, Noda M, Kuzuya T. Prevention of type 2 diabetes by lifestyle intervention: a Japanese trial in IGT males. *Diabetes Res Clin Pract* 67: 152-162, 2005.
 29. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 27: 155-161, 2004.
 30. Gerstein HC. Point: If it is important to prevent type 2 diabetes, it is important to consider all proven therapies within a comprehensive approach. *Diabetes Care* 30: 432-434, 2007.
 31. *American Diabetes Association*. Consensus statement on self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care* 10: 95-99, 1987.
 32. *American Diabetes Association*. Self-monitoring of blood glucose. *Diabetes Care* 17: 81-86, 1994.
 33. Welschen LM, Bloemendal E, Nijpels G, Dekker JM, Heine RJ, Stalman WA, Bouter LM. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes who are not using insulin: a systematic review. *Diabetes Care* 28: 1510-1517, 2005.
 34. Farmer A, Wade A, Goyder E, Yudkin P, French D, Craven A, Holman R, Kinmonth AL, Neil A. Impact of self monitoring of blood glucose in the management of patients with non-insulin treated diabetes: open parallel group randomised trial. *BMJ* 335: 132, 2007.
 35. O'Kane MJ, Bunting B, Copeland M, Coates VE. Efficacy of self monitoring of blood glucose in patients with newly diagnosed type 2 diabetes (ESMON study): randomised controlled trial. *BMJ* 336: 1174-1177, 2008.
 36. Simon J, Gray A, Clarke P, Wade A, Neil A, Farmer A. Cost effectiveness of self monitoring of blood glucose in patients with non-insulin treated type 2 diabetes: economic evaluation of data from the DiGEM trial. *BMJ* 336: 1177-1180, 2008.
 37. Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM, Parrott M. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem* 48: 436-472, 2002.
 38. *The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group*. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med* 359: 1464-1476, 2008.
 39. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35). prospective observational study. *BMJ* 321: 405-412, 2000.
 40. Cagliero E, Levina EV, Nathan DM. Immediate feedback of HbA1c levels improves glycemic control in type 1 and insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 22: 1785-1789, 1999.
 41. Miller CD, Barnes CS, Phillips LS, Ziemer DC, Gallina DL, Cook CB, Maryman SD, El Kebbi IM. Rapid A1c availability improves clinical decision-making in an urban primary care clinic. *Diabetes Care* 26: 1158-1163, 2003.
 42. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care* 31: 1473-1478, 2008.
 43. Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE. Defining the relationship between plasma glucose and HbA(1c). analysis of glucose profiles and HbA(1c) in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 25: 275-278, 2002.
 44. Wilson DM, Kollman. Relationship of A1C to glucose concentrations in children with type 1 diabetes. assessments by high-frequency glucose determinations by sensors. *Diabetes Care* 31: 381-385, 2008
 45. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 329: 977-986, 1993.
 46. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. *N Engl J Med* 342: 381-389, 2000.
 47. Martin CL, Albers J, Herman WH, Cleary P, Waberski B, Greene DA, Stevens MJ, Feldman EL. Neuropathy among the diabetes control and complications trial cohort 8 years after trial completion. *Diabetes Care* 29: 340-344, 2006.
 48. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, Kojima Y, Furuyoshi N, Shichiri M. Intensive

- insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 28: 103-117, 1995.
49. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 352: 854-865, 1998.
 50. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 352: 837-853, 1998.
 51. *Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA.* 10-Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359: 1577-1589, 2008.
 52. *Lawson ML, Gerstein HC, Tsui E, Zinman B.* Effect of intensive therapy on early macrovascular disease in young individuals with type 1 diabetes. a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 22 (Suppl. 2): B35-B39, 1999.
 53. *Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR, Golden SH.* Meta-analysis. glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 141: 421-431, 2004.
 54. *Stettler C, Allemann S, Juni P, Cull CA, Holman RR, Egger M, Krahenbuhl S, Diem P.* Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus. meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 152: 27-38, 2006.
 55. *Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B.* Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 353: 2643-2653, 2005.
 56. *Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT.* Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358: 2545-2559, 2008.
 57. *Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, De Galan BE, Joshi R, Travert F.* Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358: 2560-2572, 2008.
 58. *Duckworth W.* VADT results. Presented at the 68th Annual Meeting of the American Diabetes Association, 6-10 June 2008, at the Moscone Convention Center, San Francisco, CA.
 59. *American Diabetes Association.* Postprandial blood glucose (Consensus Statement). *Diabetes Care* 24: 775-778, 2001.
 60. *Ceriello A, Taboga C, Tonutti L, Quagliaro L, Piconi L, Bais B, Da Ros R, Motz E.* Evidence for an independent and cumulative effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on endothelial dysfunction and oxidative stress generation. effects of short- and long-term simvastatin treatment. *Circulation* 106: 1211-1218, 2002.
 61. *Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, Hod M, Kitzmiller JL, Kjos SL, Oats JN, Pettitt DJ, Sacks DA, Zoupas C.* Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 30 (Suppl. 2): S251-S260, 2007
 62. *Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM, Catalano PM, Conway DL, Coustan DR, Gunderson EP, Herman WH, Hoffman LD, Inturrisi M, Jovanovic LB, Kjos SI, Knopp RH, Montoro MN, Ogata ES, Paramsothy P, Reader DM, Rosenn BM, Thomas AM, Kirkman MS.* Managing preexisting diabetes for pregnancy. summary of evidence and consensus recommendations for care. *Diabetes Care* 31: 1060-1079, 2008.
 63. *DeWitt DE, Hirsch IB.* Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus. scientific review. *JAMA* 289: 2254-2264, 2003.
 64. *Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, Fritsche A, Lin Z, Salzman A.* Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine. a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28: 950-955, 2005.
 65. *Mooradian AD, Bernbaum M, Albert SG.* Narrative review. a rational approach to starting insulin therapy. *Ann Intern Med* 145: 125-134, 2006.
 66. *Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, Zinman B.* Management of hyperglycemia in type 2 diabetes. a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 29: 1963-1972, 2006.
 67. *Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B.* Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes. a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 32: 193-203, 2009.
 68. American Diabetes Association. Nutrition recommendations and interventions for diabetes—2006. *Diabetes Care* 29: 2140-2157, 2006.
 69. *DAFNE Study Group.* Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes. dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomised controlled trial. *BMJ* 325: 746, 2002.
 70. *Franz MJ, Monk A, Barry B, McClain K, Weaver T, Cooper N, Upham P, Bergenstal R, Mazze RS.* Effectiveness of medical nutrition therapy provided by dietitians in the management of non-insulin-dependent diabetes mellitus. a randomized, controlled clinical trial. *J Am Diet Assoc* 95: 1009-1017, 1995.
 71. *Goldhaber-Fiebert JD, Goldhaber-Fiebert SN, Tristan ML, Nathan DM.* Randomized controlled community-based nutrition and exercise intervention improves glycemia and cardiovascular risk factors in type 2 diabetic patients

- in rural Costa Rica. *Diabetes Care* 26: 24-29, 2003.
72. *Lemon CC, Lacey K, Lohse B, Hubacher DO, Klawitter B, Palta M.* Outcomes monitoring of health, behavior, and quality of life after nutrition intervention in adults with type 2 diabetes. *J Am Diet Assoc* 104: 1805-1815, 2004.
 73. *Miller CK, Edwards L, Kissling G, Sanville L.* Nutrition education improves metabolic outcomes among older adults with diabetes mellitus. results from a randomized controlled trial. *Prev Med* 34: 252-259, 2002.
 74. *Wilson C, Brown T, Acton K, Gilliland S.* Effects of clinical nutrition education and educator discipline on glycemic control outcomes in the Indian health service. *Diabetes Care* 26: 2500-2504, 2003.
 75. *Graber AL, Elasy TA, Quinn D, Wolff K, Brown A.* Improving glycemic control in adults with diabetes mellitus. shared responsibility in primary care practices. *South Med J* 95: 684-690, 2002.
 76. *Gaetke LM, Stuart MA, Trusczyńska H.* A single nutrition counseling session with a registered dietitian improves short-term clinical outcomes for rural Kentucky patients with chronic diseases. *J Am Diet Assoc* 106: 109-112, 2006.
 77. *Yu-Poth S, Zhao G, Etherton T, Naglak M, Jonnalagadda S, Kris-Etherton PM.* Effects of the National Cholesterol Education Program's Step I and Step II dietary intervention programs on cardiovascular disease risk factors. a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 69: 632-646, 1999.
 78. *Van Horn L, McCoin M, Kris-Etherton PM, Burke F, Carson JA, Champagne CM, Karmally W, Sikand G.* The evidence for dietary prevention and treatment of cardiovascular disease. *J Am Diet Assoc* 108: 287-331, 2008.
 79. *Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, Bray GA, Vogt TM, Cutler JA, Windhauser MM, Lin PH, Karanja N.* A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 336: 1117-1124, 1997.
 80. *Norris SL, Zhang X, Avenell A, Gregg E, Bowman B, Schmid CH, Lau J.* Long-term effectiveness of weight-loss interventions in adults with pre-diabetes. a review. *Am J Prev Med* 28: 126-139, 2005.
 81. *Klein S, Sheard NF, Pi-Sunyer X, Daly A, Wylie-Rosett J, Kulkarni K, Clark NG.* Weight management through lifestyle modification for the prevention and management of type 2 diabetes. rationale and strategies. a statement of the American Diabetes Association, the North American Association for the Study of Obesity, and the American Society for Clinical Nutrition. *Diabetes Care* 27: 2067-2073, 2004.
 82. *Norris SL, Zhang X, Avenell A, Gregg E, Schmid CH, Kim C, Lau J.* Efficacy of pharmacotherapy for weight loss in adults with type 2 diabetes mellitus. a meta-analysis. *Arch Intern Med* 164: 1395-1404, 2004.
 83. *Wolf AM, Conaway MR, Crowther JQ, Hazen KY, Nadler L, Oneida B, Bovbjerg VE.* Translating lifestyle intervention to practice in obese patients with type 2 diabetes. Improving Control with Activity and Nutrition (ICAN) study. *Diabetes Care* 27: 1570-1576, 2004.
 84. *Manning RM, Jung RT, Leese GP, Newton RW.* The comparison of four weight reduction strategies aimed at overweight patients with diabetes mellitus. four-year follow-up. *Diabet Med* 15: 497-502, 1998.
 85. *Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Shahar DR, Witkow S, Greenberg I, Golan R, Fraser D, Bolotin A, Vardi H, Tangi-Rozental O, Zuk-Ramot R, Sarusi B, Brickner D, Schwartz Z, Sheiner E, Marko R, Katorza E, Thiery J, Fiedler GM, Bluher M, Stumvoll M, Stampfer MJ.* Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med* 359: 229-241, 2008.
 86. *Franz MJ, VanWormer JJ, Crain AL, Boucher JL, Histon T, Caplan W, Bowman JD, Pronk NP.* Weight-loss outcomes. a systematic review and meta-analysis of weight-loss clinical trials with a minimum 1-year follow-up. *J Am Diet Assoc* 107: 1755-1767, 2007.
 87. *Pi-Sunyer X, Blackburn G, Brancati FL, Bray GA, Bright R, Clark JM, Curtis JM, Espeland MA, Foreyt JP, Graves K, Haffner SM, Harrison B, Hill JO, Horton ES, Jakicic J, Jeffery RW, Johnson KC, Kahn S, Kelley DE, Kitabchi AE, Knowler WC, Lewis CE, Maschak-Carey BJ, Montgomery B, Nathan DM, Patricio J, Peters A, Redmon JB, Reeves RS, Ryan DH, Safford M, Van Dorsten B, Wadden TA, Wagenknecht L, Wesche-Thobaben J, Wing RR, Yanovski SZ.* Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes. 1-year results of the Look AHEAD trial. *Diabetes Care* 30: 1374-1383, 2007.
 88. *Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, McGuckin BG, Brill C, Mohammed BS, Szapary PO, Rader DJ, Edman JS, Klein S.* A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity. *N Engl J Med* 348: 2082-2090, 2003.
 89. *Stern L, Iqbal N, Seshadri P, Chicano KL, Daily DA, McGroarty J, Williams M, Gracey EJ, Samaha FF.* The effects of low-carbohydrate versus conventional weight loss diets in severely obese adults. one-year follow-up of a randomized trial. *Ann Intern Med* 140: 778-785, 2004.
 90. *Gardner C, Kiazand A, Alhassan S, Soowon K, Stafford R, Balise R, Kraemer H, King A.* Comparison of the Atkins, Zone, Ornish, and LEARN diets for change in weight and related risk factors among overweight premenopausal women *JAMA* 297: 969-977, 2007
 91. *Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, Keller U, Yancy WS Jr, Brehm BJ, Bucher HC.* Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors. a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 166: 285-293, 2006æ.
 92. *Institute of Medicine.* Dietary Reference Intakes. Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids. Washington, D.C., National Academies Press, 2002.
 93. *Barnard ND, Cohen J, Jenkins DJ, Turner-McGrievy G, Gloede L, Jaster B, Seidl K, Green AA, Talpers S.* A low-fat vegan diet improves glycemic control and cardiovascular risk factors in a randomized clinical trial in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 29: 1777-1783, 2006.
 94. *Turner-McGrievy GM, Barnard ND, Cohen J, Jenkins DJ, Gloede L, Green AA.* Changes in nutrient intake and dietary quality among participants with type 2 diabetes following a low-fat vegan diet or a conventional diabetes

- diet for 22 weeks. *J Am Diet Assoc* 108: 1636-1645, 2008.
95. Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, Brunzell JD, Chiasson JL, Garg A, Holzmeister LA, Hoogwerf B, Mayer-Davis E, Mooradian AD, Purnell JQ, Wheeler M. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. *Diabetes Care* 25: 148-198, 2002.
 96. Buchwald H, Estok R, Fahrenbach K, Banel D, Jensen MD, Pories WJ, Bantle JP, Sledge I. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery. systematic review and meta-analysis. *Am J Med*. In Press.
 97. Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, Chapman L, Schachter LM, Skinner S, Proietto J, Bailey M, Anderson M. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes. a randomized controlled trial. *JAMA* 299: 316-323, 2008.
 98. Buchwald H, Estok R, Fahrenbach K, Banel D, Sledge I. Trends in mortality in bariatric surgery. a systematic review and meta-analysis. *Surgery* 142: 621-632, 2007.
 99. Sjostrom L, Narbro K, Sjostrom CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, Lystig T, Sullivan M, Bouchard C, Carlsson B, Bengtsson C, Dahlgren S, Gummesson A, Jacobson P, Karlsson J, Lindroos AK, Lonroth H, Naslund I, Olbers T, Stenlof K, Torgerson J, Agren G, Carlsson LM. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 357: 741-752, 2007.
 100. Piette JD, Glasgow RE. Strategies for improving behavioral and health outcomes among people with diabetes. self management education. In *Evidence-Based Diabetes Care*. Gerstein HC, Hayes RB, Eds. Ontario, Canada, BC Decker, 2000.
 101. Norris SL, Engelgau MM, Narayan KM. Effectiveness of self-management training in type 2 diabetes. a systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 24: 561-587, 2001.
 102. Norris SL, Lau J, Smith SJ, Schmid CH, Engelgau MM. Self-management education for adults with type 2 diabetes. a meta-analysis of the effect on glycemic control. *Diabetes Care* 25: 1159-1171, 2002.
 103. Gary TL, Genkinger JM, Guallar E, Peyrot M, Brancati FL. Meta-analysis of randomized educational and behavioral interventions in type 2 diabetes. *Diabetes Educ* 29: 488-501, 2003.
 104. Steed L, Cooke D, Newman S. A systematic review of psychosocial outcomes following education, self-management and psychological interventions in diabetes mellitus. *Patient Educ Couns* 51: 5-15, 2003.
 105. Ellis SE, Speroff T, Dittus RS, Brown A, Pichert JW, Elasy TA. Diabetes patient education. a meta-analysis and meta-regression. *Patient Educ Couns* 52: 97-105, 2004
 106. Warsi A, Wang PS, LaValley MP, Avorn J, Solomon DH. Self-management education programs in chronic disease. a systematic review and methodological critique of the literature. *Arch Intern Med* 164: 1641-1649, 2004
 107. Funnell MM, Brown TL, Childs BP, Haas LB, Hoseney GM, Jensen B, Maryniuk M, Peyrot M, Piette JD, Reader D, Siminerio LM, Weinger K, Weiss MA. National standards for diabetes self-management education. *Diabetes Care* 30: 1630-1637, 2007.
 108. Mulcahy K, Maryniuk M, Peebles M, Peyrot M, Tomky D, Weaver T, Yarborough P. Diabetes self-management education core outcomes measures. *Diabetes Educ* 29: 768-84: 787, 2003.
 109. Glasgow RE, Peebles M, Skovlund SE. Where is the patient in diabetes performance measures? The case for including patient-centered and self-management measures. *Diabetes Care* 31: 1046-1050, 2008.
 110. Barker JM, Goehrig SH, Barriga K, Hoffman M, Slover R, Eisenbarth GS, Norris JM, Klingensmith GJ, Rewers M. Clinical characteristics of children diagnosed with type 1 diabetes through intensive screening and follow-up. *Diabetes Care* 27: 1399-1404, 2004.
 111. Rickheim PL, Weaver TW, Flader JL, Kendall DM. Assessment of group versus individual diabetes education. a randomized study. *Diabetes Care* 25: 269-274, 2002.
 112. Trento M, Passera P, Borgo E, Tomalino M, Bajardi M, Cavallo F, Porta M. A 5-year randomized controlled study of learning, problem solving ability, and quality of life modifications in people with type 2 diabetes managed by group care. *Diabetes Care* 27: 670-675, 2004.
 113. Norris SL, Chowdhury FM, Van Le K, Horsley T, Brownstein JN, Zhang X, Jack L Jr, Satterfield DW. Effectiveness of community health workers in the care of persons with diabetes. *Diabet Med* 23: 544-556, 2006.
 114. Sigal RJ, Kenny GP, Wasserman DH, Castaneda-Sceppa C. Physical activity/exercise and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27: 2518-2539, 2004.
 115. Wasserman DH, Zinman B. Exercise in individuals with IDDM. *Diabetes Care* 17: 924-937, 1994.
 116. Boulé NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus. a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA* 286: 1218-1227, 2001.
 117. Boulé NG, Kenny GP, Haddad E, Wells GA, Sigal RJ. Meta-analysis of the effect of structured exercise training on cardiorespiratory fitness in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 46: 1071-1081, 2003.
 118. US Department of Health and Human Services. Physical Activity and Health. A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA, Centers for Disease Control and Prevention, 1996.
 119. Ivy JL. Role of exercise training in the prevention and treatment of insulin resistance and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Sports Med* 24: 321-336, 1997.
 120. Dunstan DW, Daly RM, Owen N, Jolley D, de Court, Shaw J, Zimmet P. High-intensity resistance training improves glycemic control in older patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 25: 1729-1736, 2002.
 121. Castaneda C, Layne JE, Munoz-Orians L, Gordon PL, Walsmith J, Foldvari M, Roubenoff R, Tucker KL, Nelson ME. A randomized controlled trial of resistance exercise training to improve glycemic control in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 25: 2335-2341, 2002.
 122. Sigal RJ, Kenny GP, Boule NG, Wells GA, Prud'homme D, Fortier M, Reid RD, Tulloch H, Coyle D, Phillips P, Jennings A, Jaffey J. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2

- diabetes. a randomized trial. *Ann Intern Med* 147: 357-369, 2007.
123. *Bax JJ, Young LH, Frye RL, Bonow RO, Steinberg HO, Barrett EJ.* Screening for coronary artery disease in patients with diabetes. *Diabetes Care* 30: 2729-2736, 2007.
 124. *Berger M, Berchtold P, Cuppers HJ, Drost H, Kley HK, Muller WA, Wiegelmann W, Zimmerman-Telschow H, Gries FA, Kruskemper HL, Zimmermann H.* Metabolic and hormonal effects of muscular exercise in juvenile type diabetics. *Diabetologia* 13: 355-365, 1977.
 125. *American Diabetes Association.* Physical activity/exercise and diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 27 (Suppl. 1): S58-S62, 2004.
 126. *Berger M.* Adjustment of insulin and oral agent therapy. In *Handbook of Exercise in Diabetes*. 2nd ed. Ruderman N, Devlin JTSSH, Krisska A, Eds. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2002, p. 365-376.
 127. *Aiello LP, Wong J, Cavallerano J, Bursell SE, Aiello LM.* Retinopathy. In *Handbook of Exercise in Diabetes*. 2nd ed. Ruderman N, Devlin JT, Kriska A, Eds. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2002, p. 401-413.
 128. *Vinik A, Erbas T.* Neuropathy. In *Handbook of Exercise in Diabetes*. 2nd ed. Ruderman N, Devlin JT, Kriska A, Eds. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2002, p. 463-496.
 129. *Levin ME.* The Diabetic Foot. In *Handbook of Exercise in Diabetes*. Ruderman N, Devlin JT, Kriska A, Eds. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2002, p. 385-399.
 130. *Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, Wittlin SD, Heller GV, Filipchuk N, Engel S, Ratner RE, Iskandrian AE.* Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects. the DIAD study. *Diabetes Care* 27: 1954-1961, 2004.
 131. *Valensi P, Sachs RN, Harfouche B, Lormeau B, Paries J, Cosson E, Paycha F, Leutenegger M, Attali JR.* Predictive value of cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients with or without silent myocardial ischemia. *Diabetes Care* 24: 339-343, 2001.
 132. *Mogensen CE.* Nephropathy. In *Handbook of Exercise in Diabetes*. 2nd ed. Ruderman N, Devlin JT, Kriska A, Eds. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2002, p. 433-449.
 133. *Anderson RJ, Grigsby AB, Freedland KE, de Groot M, McGill JB, Clouse RE, Lustman PJ.* Anxiety and poor glycemic control. a meta-analytic review of the literature. *Int J Psychiatry Med* 32: 235-247, 2002.
 134. *Jacobson AM.* Depression and diabetes. *Diabetes Care* 16: 1621-1623, 1993.
 135. *Rubin RR, Peyrot M.* Psychosocial problems and interventions in diabetes. a review of the literature. *Diabetes Care* 15: 1640-1657, 1992.
 136. *Surwit RS, Schneider MS, Feinglos MN.* Stress and diabetes mellitus. *Diabetes Care* 15: 1413-1422, 1992.
 137. *Young-Hyman D.* Psychosocial factors affecting adherence, quality of life, and well-being. Helping patients cope. In *Medical Management of Type 1 Diabetes*. 4th ed. Bode B, Ed. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2004, p. 162-182.
 138. *Delahanty LM, Grant RW, Wittenberg E, Bosch JL, Wexler DJ, Cagliero E, Meigs JB.* Association of diabetes-related emotional distress with diabetes treatment in primary care patients with type 2 diabetes. *Diabet Med* 24: 48-54, 2007.
 139. *Anderson BJ, Auslander WF, Jung KC, Miller JP, Santiago JV.* Assessing family sharing of diabetes responsibilities. *J Pediatr Psychol* 15: 477-492, 1990.
 140. *McCulloch DK, Glasgow RE, Hampson SE, Wagner E.* A systematic approach to diabetes management in the post-DCCT era. *Diabetes Care* 17: 765-769, 1994.
 141. *Rubin RR, Peyrot M.* Psychological issues and treatments for people with diabetes. *J ClinPsychol* 57: 457-478, 2001.
 142. *Peyrot M, Rubin RR.* Behavioral and psychosocial interventions in diabetes. a conceptual review. *Diabetes Care* 30: 2433-2440, 2007.
 143. *Lustman PJ, Griffith LS, Clouse RE, Cryer PE.* Psychiatric illness in diabetes mellitus. relationship to symptoms and glucose control. *J Nerv Ment Dis* 174: 736-742, 1986.
 144. *Marcus MD, Wing RR.* Eating disorders and diabetes. In *Neuropsychological and Behavioral Aspects of Diabetes*. Holmes CS, Ed. New York, Springer-Verlag, 1990, 102-121.
 145. *American Diabetes Association.* Hyperglycemic crises in diabetes. *Diabetes Care* 27 (Suppl. 1): S94-S102, 2004.
 146. *Cryer PE.* Hypoglycaemia. the limiting factor in the glycaemic management of type I and type II diabetes. *Diabetologia* 45: 937-948, 2002.
 147. *Gannon MC, Nuttall FQ.* Protein and diabetes. In *American Diabetes Association Guide to Medical Nutrition Therapy for Diabetes*. Franz MJ, Bantle JP, Eds. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 1999, p. 107-125.
 148. *Cryer PE.* Diverse causes of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *N Engl J Med* 350: 2272-2279, 2004.
 149. *Cryer PE, Davis SN, Shamoan H.* Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care* 26: 1902-1912, 2003.
 150. *Smith SA, Poland GA.* Use of influenza and pneumococcal vaccines in people with diabetes. *Diabetes Care* 23: 95-108, 2000.
 151. *Colquhoun AJ, Nicholson KG, Botha JL, Raymond NT.* Effectiveness of influenza vaccine in reducing hospital admissions in people with diabetes. *Epidemiol Infect* 119: 335-341, 1997.
 152. *Bridges CB, Fukuda K, Uyeki TM, Cox NJ, Singleton JA.* Prevention and control of influenza. recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 51: 1-31, 2002.
 153. *American Diabetes Association.* Influenza and pneumococcal immunization in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 27 (Suppl. 1): S111-S113, 2004.

154. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358: 580-591, 2008.
155. Arauz-Pacheco C, Parrott MA, Raskin P. The treatment of hypertension in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 25: 134-147, 2002.
156. Haffner SM. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care* 21: 160-178, 1998.
157. Colwell JA. Aspirin therapy in diabetes. *Diabetes Care* 20: 1767-1771, 1997.
158. Haire-Joshu D, Glasgow RE, Tibbs TL. Smoking and diabetes. *Diabetes Care* 22: 1887-1898, 1999.
159. Buse JB, Ginsberg HN, Barkis GL, Clark NG, Costa F, Eckel R, Fonseca V, Gerstein HC, Grundy S, Nesto RW, Pignone MP, Plutzky J, Porte D, Redberg R, Stitzel KF, Stone NJ. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus. a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 30: 162-172, 2007.
160. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. the JNC 7 report. *JAMA* 289: 2560-2572, 2003.
161. Bobrie G, Chatellier G, Genes N, Clerson P, Vaur L, Vaisse B, Menard J, Mallion JM. Cardiovascular prognosis of "masked hypertension" detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA* 291: 1342-1349, 2004.
162. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi G, Mancina G. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population. follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation* 111: 1777-1783, 2005.
163. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 317: 703-713, 1998.
164. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension. principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 351: 1755-1762, 1998.
165. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, Wright AD, Turner RC, Holman RR. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36). prospective observational study. *BMJ* 321: 412-419, 2000.
166. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality. a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 360: 1903-1913, 2002.
167. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 16: 434-444, 1993.
168. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, Obarzanek E, Conlin PR, Miller ER III, Simons-Morton DG, Karanja N, Lin PH. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. DASH-Sodium Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 344: 3-10, 2001.
169. Tatti P, Pahor M, Byington RP, Di Mauro P, Guarisco R, Strollo G, Strollo F. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 21: 597-603, 1998.
170. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 338: 645-652, 1998.
171. Schrier RW, Estacio RO, Mehler PS, Hiatt WR. Appropriate blood pressure control in hypertensive and normotensive type 2 diabetes mellitus. a summary of the ABCD trial. *Nat Clin Pract Nephrol* 3: 428-438, 2007.
172. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 288: 2981-2997, 2002.
173. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, Weiss NS. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents. a network meta-analysis. *JAMA* 289: 2534-2544, 2003.
174. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus. results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 355: 253-259, 2000.
175. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Yusuf S, Pocock S. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. the CHARM-Overall programme. *Lancet* 362: 759-766, 2003.
176. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, Swedberg K. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors. the CHARM- Alternative trial. *Lancet* 362: 772-776, 2003.
177. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Yusuf S, Pfeffer MA. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors. the CHARM-Added trial. *Lancet* 362: 767-771, 2003.

178. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Aurup P, Edelman J, Snapinn S. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE). a randomised trial against atenolol. *Lancet* 359: 1004-1010, 2002.
179. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, Pfeffer MA, Porush JG, Rouleau JL, Drury PL, Esmatjes E, Hricik D, Parikh CR, Raz I, Vanhille P, Wiegmann TB, Wolfe BM, Locatelli F, Goldhaber SZ, Lewis EJ. Cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. *Ann Intern Med* 138: 542-549, 2003.
180. Laffel LM, McGill JB, Gans DJ. The beneficial effect of angiotensin-converting enzyme inhibition with captopril on diabetic nephropathy in normotensive IDDM patients with microalbuminuria. North American Microalbuminuria Study Group. *Am J Med* 99: 497-504, 1995.
181. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein M, Toto R, Tuttle K, Douglas J, Hsueh W, Sowers J. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes. a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis* 36: 646-661, 2000.
182. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, Koepsell TD, Weiss NS, Heckbert SR, Lemaitre RN, Wagner EH, Furberg CD. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 277: 739-745, 1997.
183. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, Harrap S, Poulter N, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee DE, Hamet P, Heller S, Liu LS, Mancia G, Mogensen CE, Pan CY, Rodgers A, Williams B. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial). a randomised controlled trial. *Lancet* 370: 829-840, 2007.
184. Sibai BM. Treatment of hypertension in pregnant women. *N Engl J Med* 335: 257-265, 1996.
185. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment. prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 366: 1267-1278, 2005.
186. Pyorala K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. a subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 20: 614-620, 1997.
187. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes. a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 361: 2005-2016, 2003.
188. Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, Moye LA, Howard BV, Howard WJ, Davis BR, Cole TG, Pfeffer MA, Braunwald E. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels. subgroup analyses in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. the Care Investigators. *Circulation* 98: 2513-2519, 1998.
189. Shepherd J, Barter P, Carmena R, Deedwania P, Fruchart JC, Haffner S, Hsia J, Breazna A, LaRosa J, Grundy S, Waters D. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes. the Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care* 29: 1220-1226, 2006.
190. Sever PS, Poulter NR, Dahlof B, Wedel H, Collins R, Beevers G, Caulfield M, Kjeldsen SE, Kristiansson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J. Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA). *Diabetes Care* 28: 1151-1157, 2005.
191. Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes. the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in Non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care* 29: 1478-1485, 2006.
192. Singh IM, Shishehbor MH, Ansell BJ. High-density lipoprotein as a therapeutic target. a systematic review. *JAMA* 298: 786-798, 2007.
193. Singh IM, Shishehbor MH, Ansell BJ. High-density lipoprotein as a therapeutic target. a systematic review. *JAMA* 298: 786-798, 2007.
194. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, Stamler J, Friedman L, Prineas RJ, Friedewald W. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients. long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 8: 1245-1255, 1986.
195. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, Faas FH, Linares E, Schaefer EJ, Schectman G, Wilt TJ, Wittes J. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 341: 410-418, 1999.
196. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, Huttunen JK, Kaitaniemi P, Koskinen P, Manninen V. Helsinki Heart Study. primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 317: 1237-1245, 1987.
197. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, Forder P, Pillai A, Davis T, Glasziou P, Drury P, Kesaniemi YA, Sullivan D, Hunt D, Colman P, d'Emden M, Whiting M, Ehnholm C, Laakso M. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD

- study). randomised controlled trial. *Lancet* 366: 1849-1861, 2005.
198. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285: 2486-2497, 2001.
 199. *Hayward RA, Hofer TP, Vijan S*. Narrative review. lack of evidence for recommended low-density lipoprotein treatment targets. a solvable problem. *Ann Intern Med* 145: 520-530, 2006.
 200. *Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeiffer MA, Skene AM*. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 350: 1495-1504, 2004.
 201. *de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, Rouleau JL, Pedersen TR, Gardner LH, Mukherjee R, Ramsey KE, Palmisano J, Bilheimer DW, Pfeiffer MA, Califf RM, Braunwald E*. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes. phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 292: 1307-1316, 2004.
 202. *Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, Crowe T, Howard G, Cooper CJ, Brodie B, Grines CL, DeMaria AN*. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. a randomized controlled trial. *JAMA* 291: 1071-1080, 2004.
 203. *Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ*. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 110: 227-239, 2004.
 204. *Chasman DI, Posada D, Subrahmanyam L, Cook NR, Stanton VP Jr, Ridker PM*. Pharmacogenetic study of statin therapy and cholesterol reduction. *JAMA* 291: 2821-2827, 2004.
 205. *Elam MB, Hunninghake DB, Davis KB, Garg R, Johnson C, Egan D, Kostis JB, Sheps DS, Brinton EA*. Effect of niacin on lipid and lipoprotein levels and glycemic control in patients with diabetes and peripheral arterial disease. the ADMIT study. a randomized trial. Arterial Disease Multiple Intervention Trial. *JAMA* 284: 1263-1270, 2000.
 206. *Grundy SM, Vega GL, McGovern ME, Tulloch BR, Kendall DM, Fitz-Patrick D, Ganda OP, Rosenson RS, Buse JB, Robertson DD, Sheehan JP*. Efficacy, safety, and tolerability of once-daily niacin for the treatment of dyslipidemia associated with type 2 diabetes. results of the assessment of diabetes control and evaluation of the efficacy of niaspan trial. *Arch Intern Med* 162: 1568-1576, 2002.
 207. *Jones PH, and Davidson MH* Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate + statin versus gemfibrozil + any statin. *Am J Cardiol* 95: 120-122, 2005.
 208. *Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, Goldberg RB, Howard BV, Stein JH, Witztum JL*. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk. consensus statement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *Diabetes Care* 31: 811-822, 2008.
 209. *Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH*. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 364: 685-696, 2004.
 210. *American Diabetes Association*. Aspirin therapy in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 27 (Suppl. 1): S72-S73, 2004.
 211. *Hayden M, Pignone M, Phillips C, Mulrow C*. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events. a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 136: 161-172, 2002.
 212. *US Preventive Services Task Force*. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events. recommendation and rationale. *Ann Intern Med* 136: 157-160, 2002.
 213. *Antithrombotic Trialists Collaboration*. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 324: 71-86, 2002.
 214. *Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC, Grundy SM, Hiratzka L, Jones D, Krumholz HM, Mosca L, Pasternak RC, Pearson T, Pfeiffer MA, Taubert KA*. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease. 2006 update. endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 113: 2363-2372, 2006.
 215. *Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, Steinhubl SR*. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease. a systematic review. *JAMA* 297: 2018-2024, 2007.
 216. *Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC, Avanzini F, Tognoni G, Nicolucci A*. Primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients. results of the Primary Prevention Project (PPP) trial. *Diabetes Care* 26: 3264-3272, 2003.
 217. *Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ*. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 90: 625-628, 2002.
 218. *American Diabetes Association*. Smoking and diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 27 (Suppl. 1): S74-S75, 2004.
 219. *US Preventive Services Task Force*. Counseling to prevent tobacco use and tobacco-related diseases. recommendation statement. Rockville, MD, Agency for Healthcare Research and Quality, 2003.
 220. *Ranney L, Melvin C, Lux L, McClain E, Lohr KN*. Systematic review. smoking cessation intervention strategies for adults and adults in special populations. *Ann Intern Med* 145: 845-856, 2006.
 221. *Scognamiglio R, Negut C, Ramondo A, Tiengo A, Avogaro A*. Detection of coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 47: 65-71, 2006.
 222. *Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron*

- DJ, Kostuk WJ, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL, Chaitman BR, Shaw L, Gosselin G, Nawaz S, Title LM, Gau G, Blaustein AS, Booth DC, Bates ER, Spertus JA, Berman DS, Mancini GB, Weintraub WS.* Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 356: 1503-1516, 2007.
223. *Wackers FJ, Chyun DA, Young LH, Heller GV, Iskandrian AE, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, Wittlin SD, Filipchuk N, Ratner RE, Inzucchi SE.* Resolution of asymptomatic myocardial ischemia in patients with type 2 diabetes in the Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics (DIAD) study. *Diabetes Care* 30: 2892-2898, 2007.
224. *Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J, Pfeffer MA, Rice MM, Rosenberg YD, Rouleau JL.* Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 351: 2058-2068, 2004.
225. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors. a randomized controlled trial. *Lancet* 372: 1174-1183, 2008.
226. *Garg JP, Bakris GL.* Microalbuminuria. marker of vascular dysfunction, risk factor for cardiovascular disease. *Vasc Med* 7: 35-43, 2002.
227. *Klausen K, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B, Jensen G, Clausen P, Scharling H, Appleyard M, Jensen JS.* Very low levels of microalbuminuria are associated with increased risk of coronary heart disease and death independently of renal function, hypertension, and diabetes. *Circulation* 110: 32-35, 2004.
228. *Gall MA, Hougaard P, Borch-Johnsen K, Parving HH.* Risk factors for development of incipient and overt diabetic nephropathy in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. prospective, observational study. *BMJ* 314: 783-788, 1997.
229. *Ravid M, Lang R, Rachmani R, Lishner M.* Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. a 7-year follow-up study. *Arch Intern Med* 156: 286-289, 1996.
230. *Reichard P, Nilsson BY, Rosenqvist U.* The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329: 304-309, 1993.
231. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. the Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group. *Kidney Int* 47: 1703-1720, 1995.
232. *Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD.* The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. the Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 329: 1456-1462, 1993.
233. *Remuzzi G, Macia M, Ruggenenti P.* Prevention and treatment of diabetic renal disease in type 2 diabetes. the BENEDICT study. *J Am Soc Nephrol* 17: S90-S97, 2006.
234. *Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I.* Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345: 851-860, 2001.
235. *Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S.* Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345: 861-869, 2001.
236. *Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P.* The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345: 870-878, 2001.
237. *Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, Mancina G, Cangiano JL, Garcia-Barreto D, Keltai M, Erdine S, Bristol HA, Kolb HR, Bakris GL, Cohen JD, Parmley WW.* A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. the International Verapamil-Trandolapril study (INVEST). a randomized controlled trial. *JAMA* 290: 2805-2816, 2003.
238. *Bakris GL, Siomos M, Richardson D, Janssen I, Bolton WK, Hebert L, Agarwal R, Catanzaro D.* ACE inhibition or angiotensin receptor blockade. impact on potassium in renal failure. VAL-K Study Group. *Kidney Int* 58: 2084-2092, 2000.
239. *Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, Cooper ME.* Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes. the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 321: 1440-1444, 2000.
240. *Schjoedt KJ, Jacobsen P, Rossing K, Boomsma F, Parving HH.* Dual blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in diabetic nephropathy. the role of aldosterone. *Horm Metab Res* 37 (Suppl. 1): 4-8, 2005.
241. *Schjoedt KJ, Rossing K, Juhl TR, Boomsma F, Rossing P, Tarnow L, Parving HH.* Beneficial impact of spironolactone in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 68: 2829-2836, 2005.
242. *Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK.* Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 358: 2433-2446, 2008.
243. *Pijls LT, de Vries H, Donker AJ, van Eijk JT.* The effect of protein restriction on albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. a randomized trial. *Nephrol Dial Transplant* 14: 1445-1453, 1999.
244. *Pedrini MT, Levey AS, Lau J, Chalmers TC, Wang PH.* The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases. a meta-analysis. *Ann Intern Med* 124: 627-632, 1996.
245. *Hansen HP, Tauber-Lassen E, Jensen BR, Parving HH.* Effect of dietary protein restriction on prognosis in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 62: 220-228, 2002.
246. *Kasiske BL, Lakatua JD, Ma JZ, Louis TA.* A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the

- rate of decline in renal function. *Am J Kidney Dis* 31: 954-961, 1998.
247. *Eknoyan G, Hostetter T, Bakris GL, Hebert L, Levey AS, Parving HH, Steffes MW, Toto R.* Proteinuria and other markers of chronic kidney disease. a position statement of the national kidney foundation (NKF) and the national institute of diabetes and digestive and kidney diseases (NIDDK). *Am J Kidney Dis* 42: 617-622, 2003.
 248. *Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, Hogg RJ, Perrone RD, Lau J, Eknoyan G.* National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease. evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 139: 137-147, 2003.
 249. *Kramer H, Molitch ME.* Screening for kidney disease in adults with diabetes. *Diabetes Care* 28: 1813-1816, 2005.
 250. *Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G, Hsu CY.* Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 289: 3273-3277, 2003.
 251. *Tsalamandris C, Allen TJ, Gilbert RE, Sinha A, Panagiotopoulos S, Cooper ME, Jerums G.* Progressive decline in renal function in diabetic patients with and without albuminuria. *Diabetes* 43: 649-655, 1994.
 252. *Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D.* A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine. a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 130: 461-470, 1999.
 253. *Levin NG.* Specialist evaluation in chronic kidney disease. too little, too late. *Ann Intern Med* 137: 542-543, 2002.
 254. *American Diabetes Association.* Nephropathy in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 27 (Suppl. 1): S79-S83, 2004.
 255. *Klein R.* Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 18: 258-268, 1995.
 256. *Estacio RO, McFarling E, Biggerstaff S, Jeffers BW, Johnson D, Schrier RW.* Overt albuminuria predicts diabetic retinopathy in Hispanics with NIDDM. *Am J Kidney Dis* 31: 947-953, 1998.
 257. *Leske MC, Wu SY, Hennis A, Hyman L, Nemesure B, Yang L, Schachat AP.* Hyperglycemia, blood pressure, and the 9-year incidence of diabetic retinopathy. the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology* 112: 799-805, 2005.
 258. *Fong DS, Aiello LP, Ferris FL III, Klein R.* Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 27: 2540-2553, 2004.
 259. *DCCT.* Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes Care* 23: 1084-1091, 2000.
 260. *The Diabetic Retinopathy Study (DRS) Research Group.* Preliminary report on the effects of photocoagulation therapy. DRS Report #1. *Am J Ophthalmol* 81: 383-396, 1976.
 261. *Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1.* Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Arch Ophthalmol* 103: 1796-1806, 1985.
 262. *Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL.* The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 102: 520-526, 1984.
 263. *Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knudman MW.* Onset of NIDDM occurs at least 4-7 yr before clinical diagnosis. *Diabetes Care* 15: 815-819, 1992.
 264. *Vijan S, Hofer TP, Hayward RA.* Cost-utility analysis of screening intervals for diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 283: 889-896, 2000.
 265. *Klein R.* Screening interval for retinopathy in type 2 diabetes. *Lancet* 361: 190-191, 2003.
 266. *Younis N, Broadbent DM, Vora JP, Harding SP.* Incidence of sight-threatening retinopathy in patients with type 2 diabetes in the Liverpool Diabetic Eye Study. a cohort study. *Lancet* 361: 195-200, 2003.
 267. *Ahmed J, Ward TP, Bursell SE, Aiello LM, Cavallerano JD, Vigersky RA.* The sensitivity and specificity of nonmydriatic digital stereoscopic retinal imaging in detecting diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 29: 2205-2209, 2006.
 268. *American Diabetes Association.* Retinopathy in diabetes. *Diabetes Care* 27 (Suppl. 1): S84-S87, 2004.
 269. *Ciulla TA, Amador AG, Zinman B.* Diabetic retinopathy and diabetic macular edema. pathophysiology, screening, and novel therapies. *Diabetes Care* 26: 2653-2664, 2003.
 270. *Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, Malik RA, Maser RE, Sosenko JM, Ziegler D.* Diabetic neuropathies. a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 28: 956-962, 2005.
 271. *Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R.* Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 26: 1553-1579, 2003.
 272. *Boulton AJ, Armstrong DG, Albert SF, Frykberg RG, Hellman R, Kirkman MS, Lavery LA, Lemaster JW, Mills JL Sr, Mueller MJ, Sheehan P, Wukich DK.* Comprehensive foot examination and risk assessment. a report of the task force of the foot care interest group of the American Diabetes Association, with endorsement by the American Association of Clinical Endocrinologists. *Diabetes Care* 31: 1679-1685, 2008.
 273. *American Diabetes Association.* Peripheral arterial disease in people with diabetes (Consensus Statement). *Diabetes Care* 26: 3333-3341, 2003.
 274. *American Diabetes Association.* Consensus Development Conference on Diabetic Foot Wound Care. 7-8 April 1999, Boston, Massachusetts. *Diabetes Care* 22: 1354-1360, 1999.
 275. *Silverstein J, Klingensmith G, Copeland KC, Plotnick L, Kaufman F, Laffel L, Deeb LC, Grey M, Anderson BJ, Holzmeister LA, Clark NG.* Care of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. a statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 28: 186-212, 2005.
 276. *Northam EA, Anderson PJ, Werther GA, Warne GL, Adler RG, Andrewes D.* Neuropsychological complications of IDDM in children 2 years after disease onset.

- Diabetes Care 21: 379-384, 1998.
277. *Rovet J, Alvarez M.* Attentional functioning in children and adolescents with IDDM. *Diabetes Care* 20: 803-810, 1997.
 278. *Bjorgaas M, Gimse R, Vik T, Sand T.* Cognitive function in type 1 diabetic children with and without episodes of severe hypoglycaemia. *Acta Paediatr* 86: 148-153, 1997.
 279. *Doyle EA, Weinzimer SA, Steffen AT, Ahern JA, Vincent M, Tamborlane WV.* A randomized, prospective trial comparing the efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injections using insulin glargine. *Diabetes Care* 27: 1554-1558, 2004.
 280. *Nimri R, Weintrob N, Benzaquen H, Ofan R, Fayman G, Phillip M.* Insulin pump therapy in youth with type 1 diabetes. a retrospective paired study. *Pediatrics* 117: 2126-2131, 2006.
 281. *Krantz JS, Mack WJ, Hodis HN, Liu CR, Liu CH, Kaufman FR.* Early onset of subclinical atherosclerosis in young persons with type 1 diabetes. *J Pediatr* 145: 452-457, 2004.
 282. *Jarvisalo MJ, Putto-Laurila A, Jartti L, Lehtimäki T, Solakivi T, Ronnema T, Raitakari OT.* Carotid artery intima-media thickness in children with type 1 diabetes. *Diabetes* 51: 493-498, 2002.
 283. *Haller MJ, Samyn M, Nichols WW, Brusko T, Wasserfall C, Schwartz RF, Atkinson M, Shuster JJ, Pierce GL, Silverstein JH.* Radial artery tonometry demonstrates arterial stiffness in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 27: 2911-2917, 2004.
 284. *Orchard TJ, Forrest KY, Kuller LH, Becker DJ.* Lipid and blood pressure treatment goals for type 1 diabetes. 10-year incidence data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 24: 1053-1059, 2001.
 285. *Kavey RE, Allada V, Daniels SR, Hayman LL, McCrindle BW, Newburger JW, Parekh RS, Steinberger J.* Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients. a scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research. endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 114: 2710-2738, 2006.
 286. *McCrindle BW, Urbina EM, Dennison BA, Jacobson MS, Steinberger J, Rocchini AP, Hayman LL, Daniels SR.* Drug therapy of high-risk lipid abnormalities in children and adolescents. a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee, Council of Cardiovascular Disease in the Young, with the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation* 115: 1948-1967, 2007.
 287. *Salo P, Viikari J, Hamalainen M, Lapinleimu H, Routi T, Ronnema T, Seppanen R, Jokinen E, Valimäki I, Simell O.* Serum cholesterol ester fatty acids in 7- and 13-month-old children in a prospective randomized trial of a low-saturated fat, low-cholesterol diet. the STRIP baby project. Special Turku coronary Risk factor Intervention Project for children. *Acta Paediatr* 88: 505-512, 1999.
 288. Efficacy and safety of lowering dietary intake of fat and cholesterol in children with elevated low-density lipoprotein cholesterol. the Dietary Intervention Study in Children (DISC). the Writing Group for the DISC Collaborative Research Group. *JAMA* 273: 1429-1435, 1995.
 289. *McCrindle BW, Ose L, Marais AD.* Efficacy and safety of atorvastatin in children and adolescents with familial hypercholesterolemia or severe hyperlipidemia. a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 143: 74-80, 2003.
 290. *de Jongh S, Lilien MR, op't RJ, Stroes ES, Bakker HD, Kastelein JJ.* Early statin therapy restores endothelial function in children with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 40: 2117-2121, 2002.
 291. *Wiegman A, Hutten BA, de Groot E, Rodenburg J, Bakker HD, Buller HR, Sijbrands EJ, Kastelein JJ.* Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia. a randomized controlled trial. *JAMA* 292: 331-337, 2004.
 292. *Holmes GK.* Screening for coeliac disease in type 1 diabetes. *Arch Dis Child* 87: 495-498, 2002.
 293. *Rewers M, Liu E, Simmons J, Redondo MJ, Hoffenberg EJ.* Celiac disease associated with type 1 diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am* 33: 197-214, 2004.
 294. *Roldan MB, Alonso M, Barrio R.* Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Nutr Metab* 12: 27-31, 1999.
 295. *Kordonouri O, Deiss D, Danne T, Dorow A, Bassir C, Gruters-Kieslich A.* Predictivity of thyroid autoantibodies for the development of thyroid disorders in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabet Med* 19: 518-521, 2002.
 296. *Mohn A, Di Michele S, Di Luzio R, Tumini S, Chiarelli F.* The effect of subclinical hypothyroidism on metabolic control in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 19: 70-73, 2002.
 297. *Chase HP, Garg SK, Cockerham RS, Wilcox WD, Walravens PA.* Thyroid hormone replacement and growth of children with subclinical hypothyroidism and diabetes. *Diabet Med* 7: 299-303, 1990.
 298. *Eppens MC, Craig ME, Cusumano J, Hing S, Chan AK, Howard NJ, Silink M, Donaghue KC.* Prevalence of diabetes complications in adolescents with type 2 compared with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 29: 1300-1306, 2006.
 299. *Kitzmiller JL, Gavin LA, Gin GD, Jovanovic-Peterson L, Main EK, Zigrang WD.* Preconception care of diabetes. glycemic control prevents congenital anomalies. *JAMA* 265: 731-736, 1991.
 300. *Goldman JA, Dicker D, Feldberg D, Yeshaya A, Samuel N, Karp M.* Pregnancy outcome in patients with insulin-dependent diabetes mellitus with preconceptional diabetic control. a comparative study. *AmJ Obstet*

- Gynecol 155: 293-297, 1986.
301. *Rosenn B, Miodovnik M, Combs CA, Khoury J, Siddiqi TA.* Pre-conception management of insulin-dependent diabetes. improvement of pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 77: 846-849, 1991.
 302. *Tchobroutsky C, Vray MM, Altman JJ.* Risk/benefit ratio of changing late obstetrical strategies in the management of insulin-dependent diabetic pregnancies. a comparison between 1971-1977 and 1978-1985 periods in 389 pregnancies. *Diabete Metab* 17: 287-294, 1991.
 303. *Willhoite MB, Bennert HW Jr, Palomaki GE, Zaremba MM, Herman WH, Williams JR, Spear NH.* The impact of preconception counseling on pregnancy outcomes. the experience of the Maine Diabetes in Pregnancy Program. *Diabetes Care* 16: 450-455, 1993.
 304. *Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer S, Gideon PS, Hall K, Ray WA.* Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 354: 2443-2451, 2006.
 305. *Kitzmiller JL, Buchanan TA, Kjos S, Combs CA, Ratner RE.* Pre-conception care of diabetes, congenital malformations, and spontaneous abortions. *Diabetes Care* 19: 514-541, 1996.
 306. *American Diabetes Association.* Preconception care of women with diabetes (Position Statement). *Diabetes Care* 27 (Suppl. 1): S76-S78, 2004.
 307. *Brown AF, Mangione CM, Saliba D, Sarkisian CA.* Guidelines for improving the care of the older person with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 51: S265-S280, 2003.
 308. *Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, Savage PJ, Applegate WB, Black H, Camel G, Davis BR, Frost PH, Gonzalez N, Guthrie G, Oberman A, Rutan GH, Stamler J.* Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. *JAMA* 276: 1886-1892, 1996.
 309. *Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, Stoyanovsky V, Antikainen RL, Nikitin Y, Anderson C, Belhanni A, Forette F, Rajkumar C, Thijs L, Banya W, Bulpitt CJ.* Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 358: 1887-1898, 2008.
 310. *Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG, Hirsh IB.* Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care* 27: 553-591, 2004.
 311. *American Association of Clinical Endocrinologists.* Inpatient diabetes and metabolic control. conference proceedings. *Endocr Pract* 10 (Suppl. 2): 1-108, 2004.
 312. *Garber AJ, Moghissi ES, Bransome ED Jr, Clark NG, Clement S, Cobin RH, Furnary AP, Hirsch IB, Levy P, Roberts R, van den BG, Zamudio V.* American College of Endocrinology position statement on inpatient diabetes and metabolic control. *EndocrPract* 10 (Suppl. 2): 4-9, 2004.
 313. *ACE/ADA Task Force on Inpatient Diabetes.* American College of Endocrinology and American Diabetes Association Consensus statement on inpatient diabetes and glycemic control. a call to action. *Diabetes Care* 29: 1955-1962, 2006.
 314. *Centers for Disease Control and Prevention.* *Hospitalizations for Diabetes as Any-Listed Diagnosis.* National Diabetes Surveillance System. Atlanta, Georgia, Centers for Disease Control and Prevention, 2003.
 315. *Pomposelli JJ, Baxter JK III, Babineau TJ, Pomfret EA, Driscoll DF, Forse RA, Bistrain BR.* Early postoperative glucose control predicts nosocomial infection rate in diabetic patients. *J Parenter Enteral Nutr* 22: 77-81, 1998.
 316. *Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE.* Hyperglycemia. an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 978-982, 2002.
 317. *Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC.* Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes. a systematic overview. *Lancet* 355: 773-778, 2000.
 318. *Bolk J, van der PT, Cornel JH, Arnold AE, Sepers J, Umans VA.* Impaired glucose metabolism predicts mortality after a myocardial infarction. *Int J Cardiol* 79: 207-214, 2001.
 319. *Malmberg K.* Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ* 314: 1512-1515, 1997.
 320. *Malmberg K, Ryden L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenstrom A, Wedel H, Welin L.* Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study). effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 26: 57-65, 1995.
 321. *Malmberg K, Ryden L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, Efendic S, Fisher M, Hamsten A, Herlitz J, Hildebrandt P, MacLeod K, Laakso M, Torp-Pedersen C, Waldenstrom A.* Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2). effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J* 26: 650-661, 2005.
 322. *Mehta SR, Yusuf S, Diaz R, Zhu J, Pais P, Xavier D, Paolasso E, Ahmed R, Xie C, Kazmi K, Tai J, Orlandini A, Pogue J, Liu L.* Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. the CREATE-ECLA randomized controlled trial. *JAMA* 293: 437-446, 2005.
 323. *Cheung NW, Wong VW, McLean M.* The hyperglycemia. intensive insulin infusion in infarction (HI-5) study. a randomized controlled trial of insulin infusion therapy for myocardial infarction. *Diabetes Care* 29: 765-770, 2006.
 324. *Furnary AP, Gao G, Grunkemeier GL, Wu Y, Zerr KJ, Bookin SO, Floten HS, Starr A.* Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 125: 1007-1021, 2003.
 325. *Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL, Starr A.* Conti-

- nuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. *Ann Thorac Surg* 67: 352-360, 1999.
326. Golden SH, Peart-Vigilance C, Kao WH, Brancati FL. Perioperative glycemic control and the risk of infectious complications in a cohort of adults with diabetes. *Diabetes Care* 22: 1408-1414, 1999.
 327. Zerr KJ, Furnary AP, Grunkemeier GL, Bookin S, Kanhere V, Starr A. Glucose control lowers the risk of wound infection in diabetics after open heart operations. *Ann Thorac Surg* 63: 356-361, 1997.
 328. van den BG, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 345: 1359-1367, 2001.
 329. van den BG, Wouters PJ, Bouillon R, Weekers F, Verwaest C, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill. insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med* 31: 359-366, 2003.
 330. van den BG, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, Van Wijngaerden E, Bobbaers H, Bouillon R. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 354: 449-461, 2006.
 331. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, Moerer O, Gruendling M, Oppert M, Grond S, Olthoff D, Jaschinski U, John S, Rossaint R, Welte T, Schaefer M, Kern P, Kuhnt E, Kiehntopf M, Hartog C, Natanson C, Loeffler M, Reinhart K. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 358: 125-139, 2008.
 332. Pittas AG, Siegel RD, Lau J. Insulin therapy for critically ill hospitalized patients. a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 164: 2005-2011, 2004.
 333. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults. a meta-analysis. *JAMA* 300: 933-944, 2008.
 334. Krinsley J. Glycemic control in critically ill patients. Leuven and beyond. *Chest* 132: 1-2, 2007.
 335. Miller CD, Phillips LS, Ziemer DC, Gallina DL, Cook CB, El Kebbi IM. Hypoglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 161: 1653-1659, 2001.
 336. Misbin RI, Green L, Stadel BV, Gueriguian JL, Gubbi A, Fleming GA. Lactic acidosis in patients with diabetes treated with metformin. *N Engl J Med* 338: 265-266, 1998.
 337. Misbin RI. The phantom of lactic acidosis due to metformin in patients with diabetes. *Diabetes Care* 27: 1791-1793, 2004.
 338. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 163: 2594-2602, 2003.
 339. Queale WS, Seidler AJ, Brancati FL. Glycemic control and sliding scale insulin use in medical inpatients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 157: 545-552, 1997.
 340. Gearhart JG, Duncan JL, III, Replogle WH, Forbes RC, Walley EJ. Efficacy of sliding-scale insulin therapy. a comparison with prospective regimens. *Fam Pract Res J* 14: 313-322, 1994.
 341. Walts LF, Miller J, Davidson MB, Brown J. Perioperative management of diabetes mellitus. *Anesthesiology* 55: 104-109, 1981.
 342. Umpierrez GE, Smiley D, Zisman A, Prieto LM, Palacio A, Ceron M, Puig A, Mejia R. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes (RABBIT 2 trial). *Diabetes Care* 30: 2181-2186, 2007.
 343. Schmeltz LR, DeSantis AJ, Schmidt K, O'Shea-Mahler E, Rhee C, Brandt S, Peterson S, Molitch ME. Conversion of intravenous insulin infusions to subcutaneously administered insulin glargine in patients with hyperglycemia. *Endocr Pract* 12: 641-650, 2006.
 344. Shilo S, Berezovsky S, Friedlander Y, Sonnenblick M. Hypoglycemia in hospitalized nondiabetic older patients. *J Am Geriatr Soc* 46: 978-982, 1998.
 345. Fischer KF, Lees JA, Newman JH. Hypoglycemia in hospitalized patients. causes and outcomes. *N Engl J Med* 315: 1245-1250, 1986.
 346. Markovitz LJ, Wiechmann RJ, Harris N, Hayden V, Cooper J, Johnson G, Harelstad R, Calkins L, Braithwaite SS. Description and evaluation of a glycemic management protocol for patients with diabetes undergoing heart surgery. *EndocrPract* 8: 10-18, 2002.
 347. Levetan CS, Salas JR, Wilets IF, Zumoff B. Impact of endocrine and diabetes team consultation on hospital length of stay for patients with diabetes. *Am J Med* 99: 22-28, 1995.
 348. Levetan CS, Passaro MD, Jablonski KA, Ratner RE. Effect of physician specialty on outcomes in diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 22: 1790-1795, 1999.
 349. Koproski J, Pretto Z, Poretsky L. Effects of an intervention by a diabetes team in hospitalized patients with diabetes. *Diabetes Care* 20: 1553-1555, 1997.
 350. Furnary AP, Braithwaite SS. Effects of outcome on in-hospital transition from intravenous insulin infusion to subcutaneous therapy. *Am J Cardiol* 98: 557-564, 2006.
 351. American Diabetes Association. Diabetes nutrition recommendations for health care institutions (Position Statement). *Diabetes Care* 27 (Suppl. 1): S55-S57, 2004.
 352. Boucher JL, Swift CS, Franz MJ, Kulkarni K, Schafer RG, Pritchett E, Clark NG. Inpatient management of diabetes and hyperglycemia. implications for nutrition practice and the food and nutrition professional. *J Am Diet Assoc* 107: 105-111, 2007.
 353. American Diabetes Association. Diabetes care in the school and day care setting. *Diabetes Care* 29 (Suppl. 1): S49-S55, 2006.
 354. National Diabetes Education Program. Helping the student with diabetes succeed. a guide for school personnel (article online), 2006. Available from <http://www.ndep.nih.gov/resources/school.htm>.
 355. American Diabetes Association. Diabetes care tasks at school. what key personnel need to know (article online), 2005. Available from <http://diabetes.org>.
 356. American Diabetes Association. Diabetes care at diabetes camps. *Diabetes Care* 29 (Suppl. 1): S56-S58, 2006.

357. *American Diabetes Association*. Diabetes management in correctional institutions. *Diabetes Care* 29 (Suppl. 1): S59-S66, 2006.
358. *American Diabetes Association*. Statement on Emergency and Disaster Preparedness. a report of the Disaster Response Task Force. *Diabetes Care* 30: 2395-2398, 2007.
359. *Cefalu WT, Smith SR, Blonde L, Fonseca V*. The Hurricane Katrina aftermath and its impact on diabetes care. observations from "ground zero". lessons in disaster preparedness of people with diabetes. *Diabetes Care* 29: 158-160, 2006.
360. *American Diabetes Association*. Hypoglycemia and employment/licensure. *Diabetes Care* 29 (Suppl. 1): S67, 2006.
361. *American Diabetes Association*. Third-party reimbursement for diabetes care, self-management education, and supplies. *Diabetes Care* 29 (Suppl. 1): S68-S69, 2006.
362. *Saydah SH, Fradkin J, Cowie CC*. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. *JAMA* 291: 335-342, 2004.
363. *Clark CM Jr, Snyder JW, Meek RL, Stutz LM, Parkin CG*. A systematic approach to risk stratification and intervention within a managed care environment improves diabetes outcomes and patient satisfaction. *Diabetes Care* 24: 1079-1086, 2001.
364. *Meigs JB, Cagliero E, Dubey A, Murphy-Sheehy P, Gildesgame C, Chueh H, Barry MJ, Singer DE, Nathan DM*. A controlled trial of web-based diabetes disease management. the MGH diabetes primary care improvement project. *Diabetes Care* 26: 750-757, 2003.
365. *O'Connor PJ, Desai J, Solberg LI, Reger LA, Crain AL, Asche SE, Pearson TL, Clark CK, Rush WA, Cherney LM, Sperl-Hillen JM, Bishop DB*. Randomized trial of quality improvement intervention to improve diabetes care in primary care settings. *Diabetes Care* 28: 1890-1897, 2005.
366. *Sperl-Hillen JM, O'Connor PJ*. Factors driving diabetes care improvement in a large medical group. ten years of progress. *Am J Manag Care* 11: S177-S185, 2005.
367. *Siminerio LM*. Implementing diabetes self-management training programs. breaking through the barriers in primary care. *Endocr Pract* 12 (Suppl. 1): 124-130, 2006.
368. *Mahoney JJ*. Reducing patient drug acquisition costs can lower diabetes health claims. *Am J Manag Care* 11: S170-S176, 2005.
369. *Maney M, Tseng CL, Safford MM, Miller DR, Pogach LM*. Impact of self-reported patient characteristics upon assessment of glycemic control in the Veterans Health Administration. *Diabetes Care* 30: 245-251, 2007.
370. *Bergenstal RM*. Treatment models from the International Diabetes Center. advancing from oral agents to insulin therapy in type 2 diabetes. *Endocr Pract* 12 (Suppl. 1): 98-104, 2006.
371. *O'Connor PJ*. Electronic medical records and diabetes care improvement. are we waiting for Godot? *Diabetes Care* 26: 942-943, 2003.
372. *Shojania KG, Ranji SR, McDonald KM, Grimshaw JM, Sundaram V, Rushakoff RJ, Owens DK*. Effects of quality improvement strategies for type 2 diabetes on glycemic control. a meta-regression analysis. *JAMA* 296: 427-440, 2006.