

ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2
ΔΡ ΓΕΩΡΓΙΟΣ Ι. ΚΟΥΡΤΟΓΛΟΥ
ΠΑΘΟΛΟΓΟΣ-ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΟΣ
ΚΛΙΝΙΚΗ «ΑΓΙΟΣ ΛΟΥΚΑΣ» ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης Τύπου 2 (ΣΔ 2) είναι από τους κυριότερους παράγοντες κινδύνου καρδιοαγγειακής νόσου. Ήδη κατά την διάγνωση 50% και πλέον των ασθενών παρουσιάζουν κα άλλες συνοσηρότητες όπως κεντρική παχυσαρκία, υπερλιπιδαιμία, υπέρταση, λιπώδη διήθηση ήπατος, αύξηση πάχους έσω-μέσω χιτώνα, μικρολευκωματινουρία και χαμηλού βαθμού συστηματική φλεγμονή, και πρόωμη αθηρωμάτωση ενώ αρκετοί από τους ασθενείς με προδιαβήτη έχουν ήδη επιπλοκές σχετιζόμενες με τη νόσο (νευροπάθεια, αμφιβληστροειδοπάθεια, νεφροπάθεια και στυτική δυσλειτουργία). Το ιατρικό και κοινωνικό φορτίο του ΣΔ περιλαμβάνει όπως είναι γνωστό αυξημένα ποσοστά τύφλωσης, ακρωτηριασμών, εμφραγμάτων και εγκεφαλικών επεισοδίων, νεφρικής ανεπάρκειας καθώς επίσης και καρκίνων, οστεοπόρωσης και άνοιας. Οι δαπάνες για την αντιμετώπιση του ΣΔ είναι τρομακτικές. Υπολογίζεται ότι στις ΗΠΑ 1 από τα 3 δολάρια που δαπανώνται για την υγεία πηγαίνει για την αντιμετώπιση του ΣΔ.

Ο αριθμός των ατόμων με ΣΔ τύπου 2, ο οποίος είναι και ο πιο συχνός τύπος ΣΔ, υπολογίζεται ότι ανέρχεται τώρα παγκοσμίως στα 285 εκατομμύρια ενώ υπολογίζεται ότι θα ξεπερνάει τα 438 εκατ. το 2030. Αντίστοιχα ο αριθμός των ατόμων με προδιαβήτη (IGT ή IFG) προβλέπεται να ανέλθει από 348 στα 440 εκατ. το 2030. Σε πολλές μελέτες όπως πχ στη μελέτη DECODE η διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη συσχετίστηκε με σημαντικά αυξημένη καρδιαγγειακή θνητότητα. Η διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη σχετίζεται εκτός από τη στεφανιαία νόσο και με περιφερική αγγειοπάθεια και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (συσχέτιση πάχους έσω-μέσου χιτώνα (IMT) με μεταγευματική γλυκόζη και όχι με HbA1c σε πολλές μελέτες) Το ποσοστό νεοδιαγνωσθείσας διαβητικής αμφιβληστροειδοπαθειας σε ασθενείς με IGT στη μελέτη DPP (Diabetes prevention Programm) ήταν 7,9% σε αυτούς με σταθερή HbA1c, ενώ ανήλθε σε 12,6% σε αυτούς που εξελίχθηκαν σε ΣΔ. Συνεπώς τα άτομα με προδιαβήτη αντιπροσωπεύουν ήδη ένα πληθυσμό σε αυξημένο κίνδυνο για καρδιοαγγειακές και μικροαγγειακές επιπλοκές σχετιζόμενες με το ΣΔ. Δεν υπάρχει λοιπόν καμία αμφιβολία ότι η αντιμετώπιση αυτών των ατόμων μέσω της διόρθωσης των βλαπτικών συνεπειών της παθολογικής ανοχής στη γλυκόζη μπορεί να προλάβει τον ΣΔ 2 και τις επιπλοκές του και να βελτιώσει την πρόγνωση τους με προφανή ιατρικά και οικονομικά οφέλη.

Η πανδημία αυτή του ΣΔ 2 τροφοδοτείται από τον υπερσιτισμό και τη συνεχώς ελαττούμενη σωματική δραστηριότητα παράλληλα με την παγκόσμια αστικοποίηση και την υιοθέτηση «δυτικοποιημένου» τρόπου ζωής μεγάλων τμημάτων του πληθυσμού των αναπτυσσομένων χωρών με αποτέλεσμα αυξημένα ποσοστά παχυσαρκίας. Στο Σχ 1 αναδεικνύεται η συσχέτιση διαφόρων δραστηριοτήτων μειωμένης ή αυξημένης ενεργειακής κατανάλωσης με τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ2. Η πανδημία λοιπόν της παχυσαρκίας σε όλες τις ηλικίες, φύλα και φυλές προηγείται της πανδημίας του ΣΔ2. Επίσης η αυξημένη κατανάλωση αλκοόλης (.2-3 μερίδες ημερησίως) και καπνού που υιοθετούνται από τους πληθυσμούς αυτούς έχει συσχετισθεί με την αυξημένη εμφάνιση ΣΔ2. Συνεπώς η παρέμβαση στο τρόπο ζωής (lifestyle intervention) σε όσον το δυνατόν μεγαλύτερο πληθυσμιακό επίπεδο με σκοπό τη υιοθέτηση διατροφής χαμηλής σε θερμίδες, λιπαρά ιδίως κεκορεσμένα και trans και απλούς υδατάνθρακες παράλληλα με δομημένα προγράμματα αυξημένης φυσικής δραστηριότητας είναι λογικά η πρώτη προτεραιότητα. Διαθέτουμε ήδη επαρκή στοιχεία από μεγάλες καλά σχεδιασμένες κλινικές μελέτες (RCTs) ότι η παρέμβαση στον τρόπο ζωής με σκοπό τη πρόληψη του ΣΔ 2 σε άτομα υψηλού κινδύνου με ή χωρίς διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη είναι αποτελεσματική, ασφαλής και οικονομικά αποδοτική (cost effective). Από την ανάλυση των μελετών αυτών προέκυψε ότι η ελάττωση της επίπτωσης του ΣΔ μετά από τρία έτη παρέμβασης σε άτομα με IGT ανέρχεται σε ποσοστό 30-60%. Δυστυχώς όμως η μεταφορά αυτών των μελετών παρέμβασης στον τρόπο ζωής σε πληθυσμιακό επίπεδο είναι πολύ δύσκολη και η επίδραση τους στο «παγκόσμιο κύμα» του νεοδιαγνωσμένου ΣΔ είναι πολύ μικρή. Πολλά άτομα ιδίως μεγαλύτερης ηλικίας είτε δεν επιθυμούν είτε δεν δύνανται να αλλάξουν τον τρόπο ζωής τους ούτως ώστε να μειώσουν τον κίνδυνο εμφάνισης του ΣΔ. Στα άτομα αυτά καθώς και σε άλλα λίαν αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου δηλαδή με ήδη συνυπάρχοντα νοσήματα σχετιζόμενα με το ΣΔ κατά τη διάγνωση του προδιαβήτη η πρόωμη και επιθετική αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας με φαρμακευτικά μέσα ίσως είναι επιβεβλημένη. Σε κάθε περίπτωση είτε

παρέμβασης στον τρόπο ζωής είτε φαρμακευτικής παρέμβασης είτε συνδυασμού τους πρέπει να συνυπολογίζονται εξατομικευμένα το προσδοκώμενο όφελος σε σχέση με τον ελλοχεύοντα κίνδυνο. Ένα άλλο στοιχείο που πρέπει να ληφθεί υπόψη στην απόφαση για τον τρόπο παρέμβασης είναι και ο βαθμός της δυσανεξίας στη γλυκόζη. Ενώ ο κίνδυνος μετάπτωσης των μεμονωμένων IGT(impaired glucose tolerance) ή IFG(impaired fasting glucose) είναι σχετικά χαμηλός, ο ρυθμός μετάπτωσης της συνδυασμένης δυσανεξίας γλυκόζης (CGI, combined glucose intolerance) είναι τέσσερις φορές υψηλότερος όπως έδειξαν στοιχεία από τη μελέτη **RIAD** (Risk Factors in IGT for Atherosclerosis and Diabetes) (**Πιν 1**).

Θα αναλύσουμε παρακάτω τις κυριότερες μελέτες παρέμβασης τρόπου ζωής και φαρμακευτικής όσον αφορά την πρόληψη του ΣΔ 2, την πρόληψη ή καθυστέρηση των μακροαγγειακών και μικροαγγειακών επιπλοκών του καθώς και τις προσπάθειες εφαρμογής των μελετών αυτών(implementation) σε ευρείς πληθυσμούς. Προηγουμένως όμως θα αναφέρουμε ορισμένα βασικά στοιχεία παθοφυσιολογίας της διαταραγμένης ανοχής γλυκόζης και του ΣΔ 2 Σε κάθε περίπτωση η πρόληψη του ΣΔ 2 δεδομένης της επίπτωσης του στην υγεία του πάσχοντος και του τρομακτικού οικονομικού και κοινωνικού φορτίου που φέρει είναι πρώτης προτεραιότητας στη σύγχρονη εποχή μας.

Ο ΣΔ 2 οφείλεται σε δύο **βασικές παθοφυσιολογικές διαταραχές την αυξημένη αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης και την ελαττωματική έκκριση ινσουλίνης από το β κύτταρο.**

Τελευταίως θεωρείται ότι και η ανεπάρκεια του συστήματος ινκρετινών μαζί με την αυξημένη παραγωγή γλυκαγόνης από το α κύτταρο συμμετέχουν στη δημιουργία της υπεργλυκαιμίας. Στρατηγικές συνελώς που στοχεύουν στη διόρθωση των μηχανισμών αυτών όσο το δυνατόν ενωρίτερα δυνατόν να οδηγήσουν στη πρόληψη του ΣΔ 2 Η αυξημένη αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης αντιρροπείται αρχικά από την αυξημένη έκκριση ινσουλίνης από το β κύτταρο. Προοδευτικά όμως συνελεύει κυρίως της λιποτοξικότητας, της γλυκοτοξικότητας και του αυξημένου οξειδωτικού stress το β κύτταρο εκπίπτει με αποτέλεσμα αρχικώς εμφάνιση IGT ή IFG και αργότερα ΣΔ τύπου 2 Η όλη διαδικασία μετάπτωσης από τη φυσιολογική στη διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη και μετά στο ΣΔ2 διαρκεί πολλά χρόνια(**Σχήμα 2**) Σε νεκροτομικές μελέτες σε άτομα με IGT η μάζα των β κυττάρων βρέθηκε ελαττωμένη κατά 40%. Με τη διάγνωση του ΣΔ 2 η λειτουργική μάζα των β κυττάρων βρέθηκε ελαττωμένη κατά περισσότερο από 50% και η ελάττωση αυτή μπορεί να φτάνει και το 80% σε τιμές 2 h post OGGT 180-199 mg/dl. Παράλληλα η γλυκοτοξικότητα και η λιποτοξικότητα μέσω ενός φαύλου κύκλου προκαλούν περαιτέρω αύξηση της ινσουλινοαντίστασης και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία με συνέπεια αυξημένη αθηρωμάτωση και καρδιαγγειακή νόσο. Ταυτόχρονα η αυξημένη διακύμανση της γλυκόζης με την μεταγευματική υπεργλυκαιμία σχετίζονται με αύξηση χρόνιας χαμηλού βαθμού φλεγμονής. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η μεταγευματική υπεργλυκαιμία συσχετίζεται με αυξημένα επίπεδα hsCRP, αυξημένη δραστηριότητα υποδοχέων NF-κB(Nuclear Factor-κB) και αυξημένη έκφραση γονιδίων που ρυθμίζουν τις μεταβολικές οδούς που σχετίζονται με τον NF-κB. Στον προδιαβήτη είναι επίσης διαταραγμένη η πρώτη φάση έκκρισης ινσουλίνης καθώς και η μετατροπή της προινσουλίνης σε ινσουλίνη. Η προινσουλίνη είναι πρώιμος βιολογικός δείκτης (biomarker) του κινδύνου μετάπτωσης του προδιαβήτη σε διαβήτη καθώς και αυξημένου καρδιοαγγειακού κινδύνου. Υπάρχουν ενδείξεις ότι οι διαταραχές αυτές μπορούν να αναστραφούν με αυστηρό μεταβολικό έλεγχο σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθέντα ΣΔ2. Πρώιμη εντατικοποιημένη θεραπεία με ινσουλίνη μπορεί να αποκαταστήσει την ελαττωματική πρώτη φάση έκκρισης ινσουλίνης και να ελαττώσει τα επίπεδα της προινσουλίνης. Όπως βρέθηκε σε μια υποομάδα ασθενών στην μελέτη ORIGIN, πρώιμη φαρμακευτική παρέμβαση οδήγησε σε παρατεταμένη διόρθωση της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας. Μελέτες με συστήματα συνεχούς καταγραφής γλυκόζης(CGMS) έδειξαν αυξημένες διακυμάνσεις γλυκόζης πριν τη διάγνωση κλινικού ΣΔ 2 (**Σχ 3**).Αυτό οδηγεί σε καταπόνηση το β κυττάρου και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία μέσω αυξημένου οξειδωτικού στρες, όπως αναφέρθηκε παραπάνω. Είναι πιθανόν ότι πρώιμη παρέμβαση με σκοπό τη διόρθωση της υπεργλυκαιμίας και των αυξημένων διακυμάνσεων γλυκόζης μπορεί να εμποδίσει τη γλυκοτοξικότητα και την εξέλιξη του ΣΔ2. Έτσι ενδεχομένως αυτοί οι ασθενείς με προδιαβήτη που παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα hsCRP, αυξημένη προινσουλίνη και αυξημένες διακυμάνσεις γλυκαιμίας στο CGMS να είναι υποψήφιοι για πιο επιθετική αντιμετώπιση ακόμη και με φαρμακευτική αγωγή. Από όλα αυτά συμπεραίνεται ότι οι ίδιοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που υπάρχουν σε ασθενείς με εγκατεστημένο ΣΔ 2 ανευρίσκονται και σε ασθενείς με προδιαβήτη

και συνεπώς η αντιμετώπιση τους πρέπει να είναι παρόμοια. Ο ΣΔ 2 είναι χρόνια εξελισσόμενη νόσος και ο κίνδυνος για την εμφάνιση του ιδίου και των επιπλοκών του υφίσταται σε όλα τα επίπεδα της γλυκαιμίας ακόμη και σε επίπεδα χαμηλότερα των ορίων διάγνωσης. Να υπενθυμίσουμε ότι η φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη ορίζεται τιμή γλυκόζης πλάσματος νηστείας <100mg/dl, γλυκόζη 2 h μετά OGTT 140mg/dl και HBA1c <5,7%. Προδιαβήτη χαρακτηρίζεται η ενδιάμεση κατάσταση με τιμές γλυκόζης νηστείας 100-125 mg/dl, ή τιμές γλυκόζης 2 h μετά OGTT 140-199mg/dl ή τιμές HBA1c 5,7-6,4% (**Πίνακας 2**). Η κατάσταση αυτή μπορεί είτε να μεταπέσει σε κλινικό ΣΔ2 είτε να επιστρέψει σε κατάσταση φυσιολογικής ανοχής γλυκόζης. Εγκατεστημένος ΣΔ θεωρείται αν οι τιμές γλυκόζης νηστείας είναι >140 mg/%, οι τιμές 2h post OGTT >200mg/dl και οι τιμές HBA1c >6,4%. Οι ίδιοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί δρουν, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, σε όλα τα επίπεδα ανοχής γλυκόζης αλλά η βαρύτητα τους αυξάνεται όσο προχωράμε σε επίπεδα σοβαρότερης διαταραχής.

Μελέτες παρέμβασης στον τρόπο ζωής (Lifestyle modification)

Αρκετές τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες τις δύο τελευταίες δεκαετίες ερευνήσαν το ρόλο της σωστής διατροφής και της σωματικής άσκησης στη πρόληψη του ΣΔ 2. Η πιο πρωτοποριακή αυτές ήταν η **Malmoe Feasibility study** στην οποία η διατροφική παρέμβαση και η άσκηση εφαρμόστηκαν σε 161 ασθενείς με IGT ή σε πρώιμα στάδια ΣΔ2, σε αντίθεση με την ομάδα ελέγχου η οποία συνέχιζε τον συνήθη τρόπο ζωής. Μετά πέντε χρόνια το ποσοστό μετάπτωσης σε ΣΔ2 ανήλθε σε 11% στην ομάδα παρέμβασης και σε 29% στην ομάδα ελέγχου. Μετά 12 χρόνια follow up η καρδιαγγειακή θνητότητα στην ομάδα παρέμβασης είχε εξισωθεί με αυτή των ατόμων με φυσιολογική ανοχή γλυκόζης. Μία από τις επόμενες, εξίσου πρωτοποριακή διεξήχθη σε μία κινεζική κοινότητα σε 557 άτομα με δυσανεξία στη γλυκόζη, τα οποία τυχαίοποιήθηκαν σε πρόγραμμα διατροφής, άσκησης ή σε αμφότερα (**μελέτη Da-Qing**). Η διατροφική παρέμβαση εστιάσθηκε σε αυξημένη κατανάλωση λαχανικών και ελαττωμένη κατανάλωση αλκοόλης και απλών υδατανθράκων. Στα υπέρβαρα άτομα (BMI >25) δόθηκαν συμβουλές για απώλεια βάρους. Στα άτομα της ομάδας της άσκησης συστήθηκε να αυξήσουν τη σωματική δραστηριότητα (καθημερινή άσκηση πχ γρήγορο περπάτημα για 20') ενώ στα άτομα με τη διπλή παρέμβαση συστήθηκαν και οι δύο παρεμβάσεις (τροποποίηση διατροφής και άσκηση). Μετά από 6 χρόνια παρακολούθησης και οι τρεις παρεμβάσεις είχαν παρόμοια αποτελέσματα (μείωση κινδύνου για ανάπτυξη ΣΔ2 31-46% συγκρινόμενες με ομάδα ελέγχου). Κατά τη διάρκεια πιο μακροχρόνιας παρακολούθησης οι περισσότεροι συμμετέχοντες ανέπτυξαν ΣΔ2 αλλά και πάλι η επίπτωση του ήταν χαμηλότερη σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (80% έναντι 93%). Πρέπει εδώ να τονισθεί ότι, σε σχέση με τους Ευρωπαίους, οι Ασιάτες εμφανίζουν διαβήτη σε νεαρότερη ηλικία, σε μικρότερες κλίμακες BMI και σε ταχύτερους ρυθμούς με την ίδια αύξηση σωματικού βάρους σε σχέση με τους Ευρωπαίους. Αυτό οφείλεται στο μεγαλύτερο ποσό κοιλιακού λίπους και μικρότερη μυϊκή μάζα που έχουν, γεγονός που τους καθιστά αρκετά ινσουλινοάντοχους. Σε σχέση με τους δυτικούς πληθυσμούς. Αυτός ο «μεταβολικά παχύσαρκος» φαινότυπος σε άτομα «φυσιολογικού» σωματικού βάρους εξηγεί την αυξημένη προδιάθεση αυτών των πληθυσμών για ανάπτυξη ΣΔ 2. Επίσης οι Ασιάτισσες γυναίκες εμφανίζουν σε μεγαλύτερο ποσοστό διαβήτη κυήσεως γεγονός που θέτει τα παιδιά τους σε αυξημένο κίνδυνο για ΣΔ 2 αργότερα στη ζωή τους.

Πιο πρόσφατη μελέτη, η **Φινλανδική μελέτη πρόληψης διαβήτη (DPS)** περιέλαβε 522 υπέρβαρα άτομα (μέσο BMI 32) και τα κατέταξε είτε σε ομάδα τροποποίησης τρόπου ζωής είτε σε ομάδα ελέγχου. Η πρώτη ομάδα έλαβε σαφείς διατροφικές οδηγίες με στόχο απώλεια βάρους 5% του συνολικού σωματικού βάρους και οδηγίες για συνδυασμένη άσκηση αερόβια και αναερόβια διάρκειας τουλάχιστον 30' ημερησίως. Η μελέτη έδειξε μια κλινικά σημαντική επίδραση των αλλαγών του τρόπου ζωής στην επίπτωση του ΣΔ2. Στα 3 χρόνια η μείωση του κινδύνου εμφάνισης ΣΔ στην ομάδα παρέμβασης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ανήλθε σε 58%. Κατά το πρώτο έτος της μελέτης τα άτομα της ομάδας παρέμβασης έχασαν κατά μέσο όρο 4,2kg, γεγονός στο οποίο αποδόθηκε κατά κύριο λόγο η ελάττωση εμφάνισης ΣΔ. Η συμμετοχή της άσκησης στη μείωση της εμφάνισης του ΣΔ ανήλθε σε ποσοστό 65% (τουλάχιστον 2,5 ώρες εβδομαδιαίως μέτρια προς έντονη σωματική άσκηση). Σε πιο μακροχρόνιο follow-up (άλλα 3 έτη) ο κίνδυνος εμφάνισης ΣΔ στην ομάδα παρέμβασης μειώθηκε σε ποσοστό 36% σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Συμπεραίνεται εξ αυτού ότι η μείωση του ποσοστού εμφάνισης ΣΔ μπορεί να διατηρηθεί ακόμη και εκτός συνθηκών κλινικής μελέτης.

Η μεγαλύτερη μέχρι σήμερα μελέτη πρόληψης του ΣΔ 2 μέσω παρέμβασης στο τρόπο ζωής είναι η **μελέτη DPP (Diabetes Prevention Programm, Πρόγραμμα Πρόληψης Διαβήτη)**. Σε αυτή

συμμετείχαν 3234 υπέρβαρα άτομα με IGT είτε IFG από 22 κέντρα των ΗΠΑ, τα οποία κατανεμήθηκαν σε τρεις ομάδες : ομάδα διαίτας – άσκησης, ομάδα μετορμίνης και ομάδα placebo Το αρχικό μέσο BMI ήταν 34 και ήταν κυρίως μεσήλικες ασθενείς. Το 45% των ασθενών ανήκε σε εθνικές και φυλετικές ομάδες αυξημένου κινδύνου για ΣΔ2. Στην ομάδα παρέμβασης χορηγήθηκε διαίτα ολιγοθερμιδική(1200-1800Kcal, χαμηλή σε λιπαρά με σκοπό απώλεια 7% του αρχικού ΒΣ καθώς και οδηγίες για τουλάχιστον 150'εβδομαδιαίως μέσης έντασης σωματική άσκηση. Κατά τις πρώτες 24 εβδομάδες της μελέτης τα άτομα της ομάδας lifestyle μετείχαν σε πρόγραμμα εκπαίδευσης διάρκειας 16 εβδομάδων εστιαζόμενο στην εκπαίδευση στην σωστή διατροφή, άσκηση και τροποποίηση συμπεριφοράς από εξειδικευμένο προσωπικό (διαιτολόγους , γυμναστές, συμβούλους συμπεριφοράς, νοσηλευτές κλπ). Ανά μήνα υπήρχε πρόγραμμα επανεκπαίδευσης. Μετά διάστημα 2,8 ετών η ομάδα της παρέμβασης στον τρόπο ζωής έχασε κατά μέσο όρο 7% του αρχικού ΒΣ ενώ τα 3/4 των συμμετεχόντων πέτυχαν τους στόχους της άσκησης κατά του πρώτους 6 μήνες της μελέτης. Η ελάττωση της εμφάνισης του ΣΔ ανήλθε σε ποσοστό 58% σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Για κάθε κιλό σωματικού βάρους που χάνονταν ο κίνδυνος για εμφάνιση ΣΔ ελαττώνονταν κατά 16%. Όσοι δεν πέτυχαν το στόχο του βάρους αλλά πέτυχαν τους στόχους της άσκησης είχαν επίσης μείωση κινδύνου 44% σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Η αποτελεσματικότητα του προγράμματος ήταν παρόμοια σε άνδρες και γυναίκες και σε όλες τις εθνικές και φυλετικές ομάδες που συμμετείχαν. Η μεγαλύτερη πτώση του κινδύνου για εξέλιξη σε ΣΔ2 παρατηρήθηκε σε άτομα άνω των 60 ετών, πιθανόν λόγω του ότι αυτοί πέτυχαν την μεγαλύτερη απώλεια ΣΒ και είχαν την μεγαλύτερη αύξηση στη σωματική δραστηριότητα. Στην ομάδα της μετορμίνης (850mgΧ2, ΗΜ) η μείωση του κινδύνου ανήλθε σε ποσοστό 31% σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Μετά την συμπλήρωση του αρχικού «τυφλού» διαστήματος δόθηκε η δυνατότητα σε όλους τους συμμετέχοντες να συμμετέχουν στην μελέτη DPPOS(DPP outcome study), αφού τους έγινε ομαδική εκπαίδευση στο πρόγραμμα αλλαγής τρόπου ζωής. Σκοπός ήταν να ελεγχθεί κατά πόσο η πρόληψη του διαβήτη μπορούσε να διατηρηθεί στο χρόνο. Όλοι οι ασθενείς υποβάλλονταν σε επανεκπαίδευση ανά εξάμηνο ενώ οι αρχικοί ασθενείς της ομάδας παρέμβασης στον τρόπο ζωής είχε και συμπληρωματική εκπαίδευση. Μετά από άλλα 6,7 έτη (μέσο follow-up 10 έτη αυτοί που είχαν χάσει ~7kg τον πρώτο χρόνο της μελέτης ζύγιζαν κατά μέσον όρο 2kg λιγότερα σε σχέση με την αρχική ένταξη τους στο πρόγραμμα. Κατά τη διάρκεια του DPPOS η συχνότητα εμφάνισης του ΣΔ 2 ελαττώθηκε εξίσου και στις 3 ομάδες της μελέτης αλλά συνολικά η μείωση κινδύνου για ΣΔ2 στη δεκαετία για την ομάδα του lifestyle ανήλθε σε ποσοστό 34% σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Συμπεραίνεται λοιπόν ότι η πρόληψη ή η καθυστέρηση εμφάνισης ΣΔ 2 με αλλαγή τρόπου ζωής μπορεί να διαρκέσει για 10 έτη ή και περισσότερο. Επίσης βρέθηκε σημαντική ελάττωση των λοιπών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου στην ομάδα εντατικής θεραπείας όπως λιποπρωτεϊνών, ινωδογόνου και C αντιδρώσας πρωτεΐνης άτομα αυτά συνέχιζαν να διατηρούν καλύτερες τιμές λιπιδίων και αρτηριακής πίεσης παρά το γεγονός ότι ελάμβαναν μικρότερο αριθμό φαρμάκων για αυτές τις καταστάσεις. Πολύ πιθανόν να δειχθεί με τη πάροδο του χρόνου η μετάφραση των παρατηρήσεων αυτών και στην επίπτωση καρδιαγγειακής και μικροαγγειακής νόσου στη μελέτη DPP, γεγονός που αποτελεί και τον τελικό στόχο κάθε παρέμβασης **Στο σχ 4** φαίνονται τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα της μελέτης DPP

Μελέτες διεξαχθείσες στην Ιαπωνία και στην Ινδία έδειξαν επίσης την αποτελεσματικότητα του τρόπου ζωής στη πρόληψη του ΣΔ 2 **Στον πίνακα 2** φαίνονται συνοπτικά τα μακροπρόθεμα αποτελέσματα των τριών κυριότερων μελετών παρέμβασης τρόπου ζωής

Μελέτες φαρμακολογικής παρέμβασης

Εφόσον η αλλαγή τρόπου ζωής μπορεί να οδηγήσει σε πρόληψη του ΣΔ2 γιατί είναι απαραίτητη η φαρμακευτική αγωγή? Η απάντηση είναι σχετικά απλή.

Την υγειονομιακή αγωγή είναι δύσκολο να ξεκινήσει κάποιος, συχνά είναι αναποτελεσματική, είναι αρκετά δύσκολο να διατηρηθεί επί μακρόν και είναι και σχετικά δαπανηρή. Οι περισσότεροι ασθενείς επανέκτησαν παρά την εντατική προσπάθεια το μεγαλύτερο μέρος του απολεσθέντος σωματικού βάρους. Αναφέρθηκε ήδη η πολλαπλή υποστήριξη και η εντατική εκπαίδευση των ασθενών του σκέλους life style στη μελέτη DPP από επαγγελματίες υγείας και συμβούλους συμπεριφοράς. Οι δαπάνες αυτές δυστυχώς δεν καλύπτονται από τα «παραδοσιακά» ασφαλιστικά ταμεία. Επιπροσθέτως υπάρχει ένα ποσοστό 50% περίπου, όπου η παρέμβαση παρά τον εντατικό χαρακτήρα της δεν είναι αποτελεσματική και υπάρχει εξέλιξη σε ΣΔ2. Έτσι ακόμη και αν υιοθετήσει κανείς εντατική παρέμβαση στο τρόπο ζωής αρκετοί ασθενείς

μεIFG/IGT θα χρειασθούν φαρμακευτική αγωγή για να προλάβουν την εξέλιξη σε ΣΔ2.

Αναφέρονται παρακάτω τα φάρμακα που έχουν χρησιμοποιηθεί μέχρι τώρα για την πρόληψη του ΣΔ2.

Η **Μετφορμίνη** αποδείχθηκε αποτελεσματική στη πρόληψη του ΣΔ 2 στη μελέτη DPP των ΗΠΑ καθώς και στην Ινδική DPP. Στην αμερικανική DPP χρησιμοποιήθηκε σε δόση 850mgx2 ΗΜ και ελάττωσε τον κίνδυνο για εμφάνιση διαβήτη κατά 31% σε σχέση με το placebo. Η μετφορμίνη ήταν πιο αποτελεσματική σε παχύσαρκους (BMI>35), νεαρότερους (<45ετών) ασθενείς και σε ασθενείς με HBA1c>6%. Το όφελος της μετφορμίνης ήταν μικρότερο σε άτομα ηλικίας >65 ετών. Συνδυάστηκε με απώλεια βάρους 1,7kg, η οποία διατηρήθηκε και στη επέκταση της μελέτης (DPPOS). Στο τέλος της μελέτης αυτής η ελάττωση του κινδύνου για εμφάνιση ΣΔ2 ανήλθε σε 18% σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Παρόμοια αποτελέσματα έδειξε και η ινδική DPP. Σε γενικές γραμμές η μετφορμίνη είναι ευρέως διαθέσιμη, φθηνή και σχετικώς καλά ανεκτή και είναι κατάλληλη θεραπεία σε κατάλληλα επιλεγμένους ασθενείς. Η ADA από το 2010 συνιστά τη μετφορμίνη ως φάρμακο για πρόληψη του ΣΔ2 παράλληλα με την υγειονομιακή παρέμβαση και την δραστική αντιμετώπιση συνυπαρχουσών νοσηροτήτων.

Η **ακαρβόζη** (αναστολέας των α-γλυκοσιδασών) χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη STOP-NIDDM (Study to Prevent Non Insulin Dependend Diabetes Mellitus). Η μελέτη περιέλαβε 1429 ασθενείς με IGT στους οποίους χορηγήθηκαν είτε ακαρβόζη 100mgX3 ΗΜ είτε placebo. Η μελέτη διήρκεσε 3,3 έτη. Τα άτομα στα οποία χορηγήθηκε ακαρβόζη παρουσίασαν ελάττωση της εμφάνισης ΣΔ 2 κατά 25%. Το 1/3 όμως των ασθενών διέκοψε τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών από το γαστρεντερικό σύστημα, γεγονός που καθιστά τη μελέτη δυσχερή για σωστή αξιολόγηση και την πρακτική εφαρμογή της στη καθημερινή πρακτική λιγότερο σαφή. Οι ανεπιθύμητες αυτές ενέργειες εμπόδισαν την ευρεία διάδοση της ακαρβόζης στην κλινική πράξη. Ενδιαφέρον να τονισθεί το γεγονός της σημαντικής μείωσης και των καρδιαγγειακών συμβαμάτων κατά 49% κατά τη διάρκεια της μελέτης, γεγονός που αναμένεται να επιβεβαιωθεί και από άλλες μελέτες δεδομένου του μικρού αριθμού των συμβάντων.

Μελέτες με **εκκριταγωγά** για την πρόληψη του ΣΔ2 είναι περιορισμένες. Σε μία από αυτές η χρησιμοποίηση νατεγλιδίνης απέτυχε να αποτρέψει την μετάπτωση ασθενών με IGT σε ΣΔ2. (μελέτη NAVIGATOR)

Οι **γλιταζόνες (θειαζολιδινεδιόνες)** λόγω του ενδιαφέροντος μηχανισμού δράσης τους στην περιφερική αντίσταση στην ινσουλίνη και πιθανόν και στη διατήρηση της λειτουργικότητας του β-κυττάρου χρησιμοποιήθηκαν σε αρκετές μελέτες. Στην πρώτη απ' αυτές (μελέτη TRIPOD) η χορήγηση τρογλιταζόνης συνοδεύτηκε με κατά 60% μείωση της εμφάνισης ΣΔ2. Η μελέτη όμως διεκόπη λόγω της ηπατοτοξικότητας της τρογλιταζόνης. Παρομοίως και στη μελέτη DPP υπήρχε αρχικά τέταρτο σκέλος όπου χορηγείτο τρογλιταζόνη. Τα φάρμακα ελάττωσε το ποσοστό μετάπτωσης της IGT σε ΣΔ2 κατά 75% πριν αποσυρθεί τον 11^ο μήνα της μελέτης και φάνηκε ανώτερο και της παρέμβασης στο τρόπο ζωής και της μετφορμίνης. Η **ροζιγλιταζόνη** μελετήθηκε στη μεγάλη τυχαίοποιημένη μελέτη **DREAM** (Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication) σε δόση 8mg/ΗΜ. Στα τρία χρόνια η επίπτωση ΣΔ2 ελαττώθηκε σε ποσοστό 62% σε σχέση με το placebo. Οι ασθενείς της ομάδας της ροζιγλιταζόνης παρουσίασαν όμως αύξηση βάρους κατά 2,2kg καθώς και κατακράτηση υγρών (περιφερικά οιδήματα). Ενδείξεις πιθανής καρδιοτοξικότητας (αυξημένα στεφανιαία επεισόδια και αυξημένα περιστατικά καρδιακής ανεπάρκειας) οδήγησαν στην απόσυρση του φαρμάκου από την κυκλοφορία στην Ευρώπη, ενώ στην Αμερική χορηγείται με πολλούς περιορισμούς. Άλλη ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η αυξημένη συχνότητα καταγμάτων μακρών οστών. Η **πιογλιταζόνη** βρέθηκε να ελατώνει τη πιθανότητα εμφάνισης ΣΔ2 σε γυναίκες ισπανικής καταγωγής με ιστορικό διαβήτη κηρύσεως κατά 62% (μελέτη **PIPOD**). Στη μελέτη **PROactive** η πιογλιταζόνη μείωσε την πιθανότητα τελικού καρδιαγγειακού συμβάντος κατά 10% και την πιθανότητα θανάτου, εμφράγματος μυοκαρδίου και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου κατά 16%. Στη μελέτη μετείχαν άτομα με εγκατεστημένο ΣΔ2, γεγονός που δείχνει ότι ίσως η καρδιοτοξικότητα αφορά μόνο τη ροζιγλιταζόνη και όχι τη πιογλιταζόνη. (drug effect και όχι class effect). Στη μελέτη **ACT NOW** (Actos Now Study for the Prevention of Diabetes) περιελήφθησαν 602 άτομα με IGT στα οποία χορηγήθηκαν πιογλιταζόνη ή placebo για 2,4 έτη κατά μέσο όρο. Η πιογλιταζόνη ελάττωσε το ρυθμό μετάπτωσης σε ΣΔ2 κατά 72% (p < 0.00001) ενώ 48% των ασθενών επέστρεψαν σε φυσιολογική ανοχή γλυκόζης σε σχέση με 28% στην ομάδα placebo. Επιπροσθέτως η πιογλιταζόνη ελάττωσε σημαντικά την αρτηριακή πίεση, τα τριγλυκερίδια, αύξησε την HDL χοληστερόλη και

ελάττωσε τον ρυθμό αύξησης του πάχους έσω-μέσου χιτώνα των καρωτίδων(IMT) κατά 34%.Το σημαντικότερο προγνωστικό σημείο πρόληψης του ΣΔ 2 ήταν η βελτίωση της λειτουργίας του β κυττάρου, όπως εκτιμήθηκε από το δείκτη έκκριση ινσουλίνης/ινσουλινοαντίσταση (disposition index). Ανεπιθύμητες ενέργειες της πιογλιταζόνης είναι και πάλι η αύξηση του σωματικού βάρους, τα περιφερικά οιδήματα, η καρδιακή ανεπάρκεια και τα κατάγματα μακρών οστών μετά τραυματισμό σε μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Η χορήγηση πιογλιταζόνης σε μικρή δόση(15-30mg HM) περιορίζει την συχνότητα των ανεπιθύμητων αυτών ενεργειών. Κατά παράδοξο τρόπο ασθενείς που παρουσιάζουν την μεγαλύτερη αύξηση βάρους έχουν και την μεγαλύτερη βελτίωση στην ινσουλινοαντίσταση και ινσουλινοεκκριση. Συνιστάται η μέτρηση οστικής πυκνότητας πριν τη χορήγηση της πιογλιταζόνης σε μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Στη **μελέτη CANOE**(Canadian Normoglycemia Outcomes Evaluation) η χορήγηση συνδυασμού ροζιγλιταζόνης 2 mg μαζί με μετφορμίνη 1000mg/HM σε ασθενείς με IGTελάττωσε το ρυθμό μετάπτωσης σε ΣΔ2 κατά 65% χωρίς σημαντική αύξηση οιδημάτων, σωματικού βάρους και καταγμάτων. Κυκλοφορεί στην αγορά το τελευταίο έτος έτοιμος συνδυασμός πιογλιταζόνης 15mg και μετφορμίνης 850 mg αλλά ακόμη δεν υπάρχουν μελέτες για την πρόληψη του ΣΔ2 με τον έτοιμο αυτό συνδυασμό. Τα τελευταία έτος υπήρξε ανησυχία για την πιθανότητα πρόκλησης καρκίνου ουροδόχου κύστεως μετά από χορήγηση πιογλιταζόνης. Κατόπιν τούτου προστέθηκε στο φύλλο οδηγιών του φαρμάκου η οδηγία μέχρι της οριστικής απαντήσεως στο πρόβλημα αυτό, να μη χορηγείται το φάρμακο σε περιπτώσεις καρκίνου ουροδόχου κύστεως (παρόντος ή παρελθόντος) ή σε περιπτώσεις λίαν αυξημένου κινδύνου για ανάπτυξη καρκίνου ουροδόχου κύστεως.

Το **ανάλογο GLP-1 λιραγλουτιδίη** αποδείχθηκε σε πρόσφατες μελέτες ότι Προάγει την απώλεια βάρους σε υπέρβαρους ασθενείς. Περί το 1/3 αυτών των ασθενών είχαν IGT. Η λιραγλουτιδίη ανέστρεψε την IGT σε φυσιολογική ανοχή γλυκόζης σε ποσοστό ~90%. Παρομοίως και η **εξενατιδίη** βρέθηκε αποτελεσματική στο να εμποδίσει την εξέλιξη της IGT σε ΣΔ2 και να διευκολύνει την αναστροφή της σε φυσιολογική ανοχή γλυκόζης. Πιθανόν τα ανάλογα μακράς δράσεως GLP-1 να αποδειχτούν στο μέλλον ιδανικά φάρμακα για τη θεραπεία της IGT με δεδομένη την διατήρηση της λειτουργίας του β κυττάρου που προκαλούν. Αναμένονται επίσης μελέτες και με τους αναστολείς DPP-4 που και αυτοί πιθανόν προκαλούν διατήρηση λειτουργικότητας του β κυττάρου.

Η **ορλιστάτη**, ένας αναστολέας της εντερικής λιπάσης με κύρια ένδειξη την θεραπεία της παχυσαρκίας , δοκιμάστηκε παράλληλα με την παρέμβαση στο τρόπο ζωής στη μελέτη **XENDOS**(XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects) σε παχύσαρκους ασθενείς(BMI>30) με φυσιολογική ή παθολογική ανοχή στη γλυκόζη. Το φάρμακο δόθηκε σε δόση 120mgX3/HM για τέσσερα χρόνια συγκρινόμενο με placebo. Στο 52% των ασθενών που συμπλήρωσε τη μελέτη ΣΔ 2 εμφανίσθηκε στο 9% της ομάδας placebo και στο 6% της ομάδας της ορλιστάτης.(μείωση κινδύνου 37,3%,p=0032). Τα αποτελέσματα αυτά οφείλονταν αποκλειστικά στη δράση του φαρμάκου σε ασθενείς με IGT. Παράλληλα η ομάδα ενεργού θεραπείας έχασε 2,8 κιλά ΣΒ περισσότερα στο τέλος της μελέτης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου και η απώλεια αυτή ήταν εξίσου και στην ομάδα με IGT και στην ομάδα με φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη. Ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με το γαστρεντερικό σύστημα δεν επέτρεψαν την ευρεία χρήση της ορλιστάτης. Στο **σχ 5** παρουσιάζεται η ετήσια μείωση κινδύνου στις ομάδες παρέμβασης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου κατά τη θεραπεία σε έξι μελέτες με έξι διαφορετικούς τρόπους παρέμβασης για πρόληψη ΣΔ 2 σε άτομα υψηλού κινδύνου

Φάρμακα με επίδραση στο καρδιαγγειακό σύστημα (υπολιπιδαιμικά, αντιυπερτασικά) χρησιμοποιήθηκαν τόσο για την πρόληψη των καρδιαγγειακών επιπλοκών του ΣΔ όσο και δια την πρόληψη το ΣΔ 2 σε άτομα με IGT. Η τυχαία ανεύρεση ελάττωσης της επίπτωσης του ΣΔ2 στη μελέτη **HOPE** (Heart Outcomes Prevention Evaluating Study), κατόπιν χορήγησης του αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης **ραμιπρίλης** δεν επιβεβαιώθηκε στη μελέτη πρωτογενούς πρόληψης **DREAM**(Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) που σχεδιάσθηκε με αυτό το σκοπό. Σε άλλη μελέτη με τον αναστολέα υποδοχέων AT1 **τελμισαρτάνη** (**μελέτη ON TARGET**, Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial) η χορήγηση του φαρμάκου συνοδεύτηκε με αύξηση του αριθμού των περιπτώσεων διαβήτη στο τέλος της μελέτης Στη σχετικά πρόσφατα δημοσιευθείσα μελέτη **NAVIGATOR** (Nateglinide And Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcome Research) η χορήγηση **βαλσαρτάνης** και όχι νατεγλινίδης οδήγησε σε ελάττωση νέων

περιπτώσεων ΣΔ2 . Η ευνοϊκή επίδραση της **πραβαστατίνης στη μελέτη (WOSCOPS, West Of Scotland Coronary Prevention Study)** δεν επιβεβαιώθηκε σε άλλες μελέτες με στατίνες. Στη μελέτη **JUPITER(Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin)** παρατηρήθηκε μικρή αύξηση της συχνότητας του ΣΔ2 μετά χορήγηση ροζουβαστατίνης. Στο **Πιν 4** φαίνονται συνοπτικά τα αποτελέσματα των σημαντικότερων μελετών φαρμακευτικής παρέμβασης στη πρόληψη του ΣΔ2

ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΜΕΛΕΤΩΝ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΣΕ ΕΥΡΥ ΚΛΙΝΙΚΟ-ΠΛΑΥΘΗΣΜΙΑΚΟ ΕΠΙΠΕΔΟ

Όπως φαίνεται από τα παραπάνω τα αποτελέσματα των μελετών πρόληψης είναι αρκετά ικανοποιητικά. Από το σημείο όμως αυτό μέχρι την εφαρμογή (μετάφραση) τους σε κλινικό – πληθυσμιακό επίπεδο υπάρχει ακόμη πολύς δρόμος να καλυφθεί και η επίπτωση του ΣΔ2 όπως και της παχυσαρκίας εξακολουθεί να αυξάνονται. Από τα ενθαρρυντικά αυτά στοιχεία παρακινήθηκαν κράτη, τοπικές αρχές και πάροχοι υπηρεσιών υγείας σε όλο τον κόσμο για σχεδιασμό προγραμμάτων και δραστηριοτήτων για πρόληψη του ΣΔ2 και των επιπλοκών του. Μπορούμε να αναφέρουμε την φινλανδική μελέτη **FIN-D2D** που βασίστηκε στη μελέτη **DPS** και μελέτησε σε επίπεδο πρωτοβάθμιας περίθαλψης διάφορες στρατηγικές παρέμβασης ανάμεσα στα έτη 2003-2007 με σκοπό την ανίχνευση ατόμων σε κίνδυνο και την τελική πρόληψη του ΣΔ 2. Επίσης από τη Φινλανδία προέρχεται η μελέτη παρέμβασης **GOAL(Good Ageing in Lahti)** όπου ομάδες πληθυσμού υψηλού κινδύνου εκπαιδεύτηκαν σε έξι δίωρες συνεδρίες σε θέματα τροποποίησης συμπεριφοράς από τοπικές επισκέπτριες υγείας. Τα άτομα στην ομάδα παρέμβασης παρουσίασαν σημαντική μείωση ΒΣ και BMI ενώ 45% απ' αυτούς επέστρεφαν σε κατάσταση φυσιολογικής ανοχής στη γλυκόζη. Στις ΗΠΑ έγιναν πολλές προσπάθειες μετάφρασης και διασποράς της μελέτης **DPP** σε πληθυσμιακό επίπεδο. Το **Montana Diabetes Control Program** είναι μια από τις πιο επιτυχημένες από αυτές. Εφαρμόστηκε σε αστικές και αγροτικές περιοχές με μεγάλη επιτυχία(απώλεια 6,7 Kg σε έξι μήνες κα επίτευξη στόχων σωματικής δραστηριότητας στους περισσότερους από τους συμμετέχοντες), Το πρόγραμμα αποδείχτηκε επίσης και cost effective(ετήσιο κόστος \$275-\$325 σε σχέση με τα \$1400 της αρχικής μελέτης **DPP** στο σκέλος Intensive Lifestyle.. Στο **πρόγραμμα DEAL(Diet-Exercise-Activity-Lifestyle)** οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε OGTT στην αρχή, στους 6 και τους 12 μήνες της μελέτης ενώ τους χορηγήθηκε και μετφορμίνη. Περίπου 60% των ασθενών βελτίωσαν το σωματικό τους βάρος καθώς και τις τιμές γλυκόζης νηστείας και μεταγευματικές .Οι περισσότεροι επίσης δήλωσαν ικανοποιημένοι από τη συμμετοχή στη μελέτη Σημαντικό όμως ποσοστό δεν αποκρίθηκαν στη θεραπεία και εξελίχθηκαν σε ΣΔ2, κάνοντας εμφανή την μεγάλη ετερογένεια του ΣΔ 2. Αυτοί ίσως χρειάζονται πρωιμότερη και συνδυασμένη φαρμακευτική παρέμβαση .

Η πρωτοβουλία **DE-PLAN initiative** (Diabetes in Europe–Prevention Using Lifestyle, Physical Activity, and Nutritional Intervention) σχεδιάστηκε να εφαρμόσει σε 17 Ευρωπαϊκές χώρες πρόγραμμα πρόληψης του ΣΔ2. Το σχέδιο **IMAGE** είναι ακόμη πιο προωθημένο και περιλαμβάνει προγράμματα εκπαίδευσης σε σειρές μαθημάτων και των ασθενών και των επαγγελματιών υγείας (**IMAGE toolkit**).

Αιτία της πλημμελούς εφαρμογής των συστάσεων αυτών από τους πληθυσμούς είναι και η έλλειψη χρόνου, ιδίως όσον αφορά τη σωματική αύξηση. Πρόσφατα αξιολογήθηκε άλλος τρόπος άσκησης πιο σύντομης διάρκειας αλλά εξ ίσου αποτελεσματικός στη πτώση της γλυκόζης και την απώλεια βάρους Τα άτομα υποβάλλονται σε σύντομα διαστήματα εντατικής άσκησης ακολουθούμενα από διαστήματα ανάπαυσης.(**Low volume High Intensity Interval Training**) Η όλη συνεδρία δεν ξεπερνά τα 20'(πχ 10 διαστήματα 1' έντονη ποδηλασία ακολουθούμενα το καθένα από 1' ανάπαυση. Τα αποτελέσματα στους δείκτες γλυκαιμίας (24ωρη καταγραφή σακχάρου)και τους υπόλοιπους δείκτες πχ αντίσταση στη ινσουλίνη, οξειδωτική ικανότητα σκελετικού μυός και αριθμός μεταφορέων GLUT 4 ήταν εντυπωσιακά

Βαριατρική χειρουργική

Η βαριατρική χειρουργική μέσω της απώλειας βάρους που προκαλεί αποδείχθηκε ότι μπορεί να προλάβει το ΣΔ2. Σε μια μεγάλη προοπτική μελέτη όπου συμμετείχαν άνω των 2000 ασθενών, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε διάφορα είδη βαριατρικών επεμβάσεων σε σχέση με την ομάδα συντηρητικής παρέμβασης ο κίνδυνος για ανάπτυξη ΣΔ 2 ελαττώθηκε κατά 86% στα 2 χρόνια και κατά 75% στα 10 χρόνια του follow-up. Κανένας απ' αυτούς που έχασαν 12% του ΣΒ τους δεν ανέπτυξε διαβήτη. Εκτός όμως από την πρόληψη η βαριατρική χειρουργική οδηγεί και σε ύφεση προϋπάρχοντος ΣΔ2 Σε τυχαίοποιημένη μελέτη μετά από τοποθέτηση γαστρικού δακτυλίου

παρατηρήθηκε ύφεση του ΣΔ2σε ποσοστό 72% σε σχέση με μόνο 13% στην ομάδα που ακολούθησε συντηρητική διαιτητική αγωγή. Ο αριθμός των ατόμων που υποβάλλονται σε διαφόρων τύπων βαριατρικές επεμβάσεις αυξάνονται καθημερινά και οι υπάρχουσες εμπειρίες είναι πολύ θετικές

Άτομα υποψήφια για έλεγχο για ΣΔ2 και ένταξη σε προγράμματα πρόληψης

Το πρώτο βήμα για την πρόληψη του ΣΔ 2 είναι η ανεύρεση ατόμων που βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο. Στις ομάδες αυτές ανήκουν άτομα υπέρβαρα ή παχύσαρκα **οιαδήποτε ηλικίας (BMI \geq 25 kg/m²) με τουλάχιστον ακόμη ένα παράγοντα κινδύνου** όπως

1. ύπαρξη συγγενών πρώτου βαθμού με ΣΔ 2
2. φυλετική ομάδα υψηλού κινδύνου(Λατινογενείς, γηγενείς Αμερικανοί, Ασιάτες κλπ)
3. ιστορικό διαβήτη κυήσεως ή τοκετού νεογνού>4 Kg
4. καθιστική ζωή
5. αρτηριακή υπέρταση
6. ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου
7. ύπαρξη συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών ή μελανίζουσας ακάνθωσης
8. υπερλιπιδαιμία(HDL<35mg/dl, τριγλυκερίδια >250 mg/dl
9. ύπαρξη οιαδήποτε τύπου γνωστής δυσανεξίας στη γλυκόζη ή ανεύρεση HBA1c>5,7%

Η ADA προτείνει ότι αυτοί πρέπει να ελέγχονται κάθε τρία χρόνια. Σε όλους τους άλλους ο έλεγχος πρέπει να ξεκινάει στην ηλικία των 45 ετών. Σε περίπτωση φυσιολογικών αποτελεσμάτων ο έλεγχος πρέπει να επαναλαμβάνεται τουλάχιστον κάθε 3 χρόνια εκτός αν τα αρχικά αποτελέσματα και η κατάσταση κινδύνου του ατόμου επιβάλλει συχνότερους ελέγχους.

Η πρόσφατη σύσταση της ADA ότι στον προδιαβήτη πρέπει να υπαχθούν και όσοι έχουν HBA1c 5,7-6,4% κάνοντας τη HBA1c εργαλείο ελέγχου για αυξημένο κίνδυνο ΣΔ2 απλοποίησε την κατάσταση αρκετά εφόσον βεβαίως η αξιολόγηση αυτή της προσέγγισης ολοκληρωθεί. Η εξέταση αυτή μπορεί να γίνει σε συνθήκες πρωτοβάθμιας περίθαλψης, δεν απαιτεί νηστεία, είναι φθηνή και μπορεί εύκολα να ανακαλύψει άτομα σε αυξημένο κίνδυνο για ΣΔ2 Η έλλειψη όμως κεντρικού ελέγχου των διαφόρων μεθόδων μέτρησής της τουλάχιστο σε Ελληνικό επίπεδο μπορεί να καθιστά την εξέταση αυτή παραπλανητική. Η ανάγκη για ανακάλυψη αναιμακτων μεθόδων ανίχνευσης ατόμων με ΣΔ2 είτε προδιαβήτη είναι υπαρκτή. Τελευταία με τη μέθοδο EZSCAN™ γίνεται προσδιορισμός της συγκέντρωσης χλωρίου στον ιδρώτα εκτιμώντας έτσι την λειτουργία του ANS μέσω μέτρησης ηλεκτροχημικής αγωγιμότητας του δέρματος. Η μέθοδος είναι φθηνή, γρήγορη, αναιμακτική, αξιόπιστη και επαναλήψιμη, αναδεικνύει δε ήπιες διαταραχές συμπαθητικής λειτουργίας των ιδρωτοποιών αδένων επιτρέποντας έτσι την ταυτοποίηση των ατόμων σε διαβητικούς, IGT και φυσιολογικούς. Και με τη μέθοδο αυτή αποδεικνύεται και πάλι ότι η υποκλινική αυτόνομη νευροπάθεια ξεκινά από το στάδιο του προδιαβήτη.

Συμπεράσματα

Πολλές πρόσφατες κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η αλλαγή του τρόπου ζωής συνιστά το πιο αποτελεσματικό μέσο πρόληψης ή καθυστέρησης του ΣΔ2. Οι **γενικές υγιεινοδιαιτητικές συστάσεις** περιλαμβάνουν.

- 1.Μέτρια **απώλεια βάρους** (5-15 Kg, δηλαδή 5-10% του αρχικού ΒΣ με ρυθμό 0,5-1 kg/εβδομάδα)
- 2Μέσης ή αυξημένης έντασης **σωματική άσκηση** πχ γρήγορο βάδισμα τουλάχιστον 30' ημερησίως 5 φορές/εβδομάδα
- 3 **Περιορισμός θερμίδων** προερχομένων από λίπος σε <30%/ημερησίως (ιδίως από κεκορεσμένα και trans λιπαρά). Κατανάλωση μονο ή πολυακόρεστων λιπαρών
- 4Περιορισμός **μεγέθους μερίδων και πρόσληψης θερμίδων.**
- 5Αύξηση κατανάλωσης **φρούτων, λαχανικών και πρόσληψης φυτικών ινών** (>15g/1000 Kcal/HM)
6. Ελάττωση κατανάλωσης τροφών υψηλού **γλυκαιμικού φορτίου**
- 7 Αποφυγή **καπνίσματος-περιορισμένη χρήση αλκοόλης**

Για όσους δεν μπορούν να ακολουθήσουν τις οδηγίες αυτές ή σε όσους η νόσος εξελίσσεται παρά την απώλεια βάρους και την υιοθέτηση προγραμμάτων άσκησης υπάρχει και η φαρμακευτική αγωγή. Η **μετφορμίνη**(μελέτη DPP) είναι το περισσότερο μελετημένο φάρμακο και είναι δραστική κυρίως σε νεότερους ασθενείς με BMI>35, ιδίως με αυξημένες τιμές γλυκόζης νηστείας. Συστήνεται από τηνADA και την IDF για πρόληψη ΣΔ2. Χρησιμοποιείται κυρίως σε Ευρώπη και Αμερική Η **ακαρβόζη** (μελέτη STOP-NIDDM) εφόσον γίνει καλά ανεκτή στη μέγιστη δόση μπορεί επίσης να βοηθήσει, μάλλον για σχετικά σύντομο χρονικό διάστημα, ιδίως σε

μεγαλύτερους ασθενείς με προεξάρχουσα μεταγευματική υπεργλυκαιμία. Συστήνεται σε αρκετές χώρες ως φάρμακο πρόληψης ΣΔ2 (Κίνα, Τουρκία, Μεξικό και αλλού) Χρησιμοποιείται κυρίως στις ασιατικές χώρες πιθανόν και λόγω αυξημένης κατανάλωσης σύνθετων υδατανθράκων (ρυζιού) στις χώρες αυτές. Τα στοιχεία που αφορούν τις **θειαζολινιδiones** είναι αντικρουόμενα, και παρά τα εντυπωσιακά αποτελέσματα στη πρόληψη του ΣΔ2 (μελέτες DREAM, ACT-NOW, PIPOD κλπ) οι πιθανοί συσχετισμοί με καρδιαγγειακά συμβάντα, οιδήματα και κατάγματα μακρών οστών κατέστησαν τη χρήση τους λιγότερο ελκυστική. Εξάλλου η ροζιλιταζόνη αποσύρθηκε από την κυκλοφορία στην Ευρώπη. Η μελέτη XENDOS με τη χορήγηση **ορλιστάτης** είχε εντυπωσιακό και διαρκές αποτέλεσμα δείχνοντας ότι μέθοδοι θεραπείας που στοχεύουν στο σπλαγχνικό λίπος (άσκηση, γλιταζόνες, ορλιστάτη) είναι πιο αποτελεσματικές και διαρκείς σε σχέση με αυτές που στοχεύουν στην ελάττωση της εισόδου γλυκόζης στο αίμα (μετφορμίνη, ακαρβόζη αποδεικνύοντας το κυρίαρχο ρόλο της λιποτοξικότητας στη συνεχιζόμενη βλάβη του β-κυττάρου. Η δυσκολία χορήγησης και οι ανεπιθύμητες ενάρργειες από το πεπτικό σύστημα κατέστησαν τη χορήγηση της δύσκολη. Αναμένονται περαιτέρω μελέτες με τα ανάλογα **GLP-1** και τους αναστολείς **DPP-4**. Ελάχιστες μελέτες υπάρχουν με συνδυασμούς φαρμάκων. Η χορήγηση στατινών και φαρμάκων του άξονα ρενίνης –αγγειοτενσίνης –αλδοστερόνης δεν έδειξε θετικά αποτελέσματα στην εξέλιξη του ΣΔ 2 παρά τις προσδοκίες. Οποσδήποτε καμία από τις φαρμακολογικές θεραπείες δεν είναι τόσο δραστική όσο η παρέμβαση στον τρόπο ζωής εφόσον αυτή εφαρμοσθεί εγκαίρως και επιθετικά, ενώ η φαρμακευτική θεραπεία αυξάνει και το κόστος της παρέμβασης. Παρ' όλα αυτά η πρόληψη του ΣΔ2 με κάθε μέσο είναι ο πιο δραστικός τρόπος πρόληψης ή καθυστέρησης των επιπλοκών του που διαθέτουμε σήμερα και αξίζει να επιδιωχθεί με κάθε μέσο .

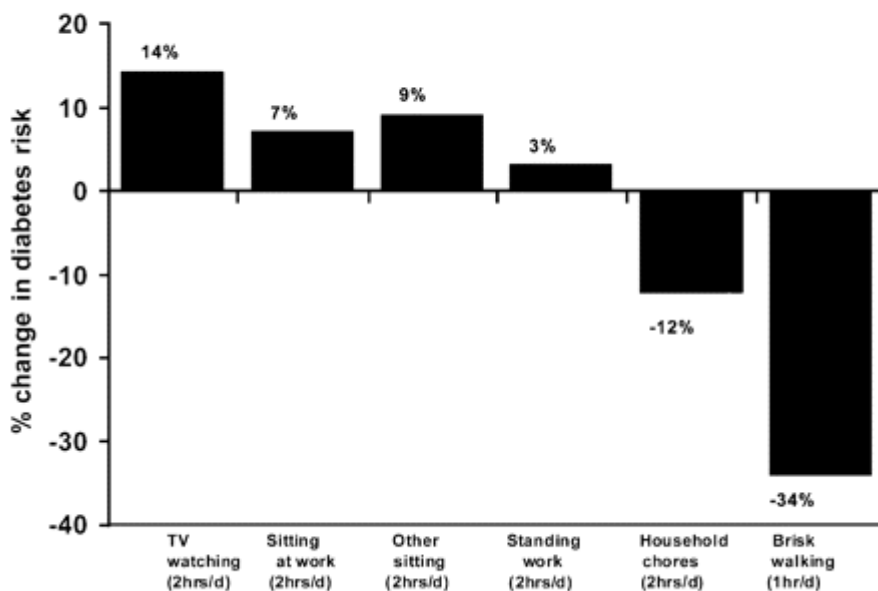
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Eriksson KF, Lindgärde F Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise. The 6-year Malmö feasibility study. *Diabetologia* 1991,34:891–898
2. Pan XR, Li GW, Hu YH et al ;Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and diabetes study. *Diabetes Care* 1997, 20:537–544
3. Diabetes Prevention Program Research Group Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002, 346:393–403
4. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG et al :Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001, 344:1343–1350
5. Chasan-Taber L, Albright AL, Braun B :Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: Joint position statement. *Diabetes Care* 2010,33:e147–e167
6. J. A. Hawley and M. J. Gibala What's new since Hippocrates? Preventing type 2 diabetes by physical exercise and diet. *Diabetologia* 2012,55,3:535-539
7. Markolf Hanefeld, Frank Schaper: Drug therapy for the prevention of type 2 diabetes – is there a medical rationale? *British Journal of Diabetes & Vascular Disease* 2011, 11: 168
8. Leena A. Ahmad, MD, and Jill P. Crandall, MD. Type 2 Diabetes Prevention: A Review. *Clinical Diabetes* 2010,28,2, 53-59
9. Susan Dentzer It's Time To Halt The Unacceptable Toll Of Diabetes. *Health Affairs*, 2011, 31, no.1 (2012):6-7
10. Thomas A. Buchanan. (How) Can We Prevent Type 2 Diabetes? *Diabetes* 2007, VOL. 56, 6:1502-1507
11. American Diabetes Association Position Statement:: Standards of Medical Care in Diabetes , *Diabetes Care*(Supp, 1)2012,S 1-S 63
12. Alan J. Garber, Combined Pharmacologic/Nonpharmacologic Intervention in Individuals at High Risk of Developing Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2009,32(Sup 2): S 184-S188
13. JARL S. TORGERSON, JONATHAN HAUPTMAN, MARK N. BOLDRIN, et all XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) Study. *Diabetes Care* 2004, 27:155–161
14. FRANK B. HU Globalization of Diabetes The role of diet, lifestyle, and genes. *Diabetes Care* 2011, 34:1249–1257,
15. Swanson et al Outpatient Program to Prevent Type 2 Diabetes. *Endocrine Practice* 2011
16. Sara F. Morris, , Judith Wylie-Rosett, Ed, *Medical Nutrition Therapy: A Key to Diabetes Management and Prevention*, *Clinical Diabetes*,2010,28,1,12-18

17. Ralph A. DeFronzo Banting Lecture: From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus *Diabetes* 2009,58,4:773-795
18. DPP Research Group: 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet*, 2009, 374:1677–1686
19. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trial Research Group: Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomized trial. *Lancet*, 2002, 359:2072–2077
20. 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; DREAM Trial Investigators: Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomized controlled trial. *Lancet* 2006,368:1096–1105,
21. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC *et al.* Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N. Engl. J. Med.* 364,2011, 1104–1115
22. Rosenstock J, Klaff LJ, Schwartz S *et al.* Effects of exenatide and lifestyle modification on body weight and glucose tolerance in obese subjects with and without pre-diabetes. *Diabetes care* 2010,33, 1173–1175
23. Sjostrom L: Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004, 351:2683–2693,
24. Peter EH Schwarz, Philippe Brunswick, Jean-Henri Calvet a new technology to detect diabetes risk ä EZSCAN *British Journal of Diabetes & Vascular Disease* 2011, 11: 204-209
25. Köhler C, Temelkova-Kurktschiev T, Schaper F *et al.* Prevalence of newly diagnosed type 2 diabetes, impaired glucose tolerance and abnormal fasting glucose in a high risk population. Data from the RIAD study using new diagnostic criteria for diabetes. *Dtsch Med Wochenschr* 1999;124:1057-61

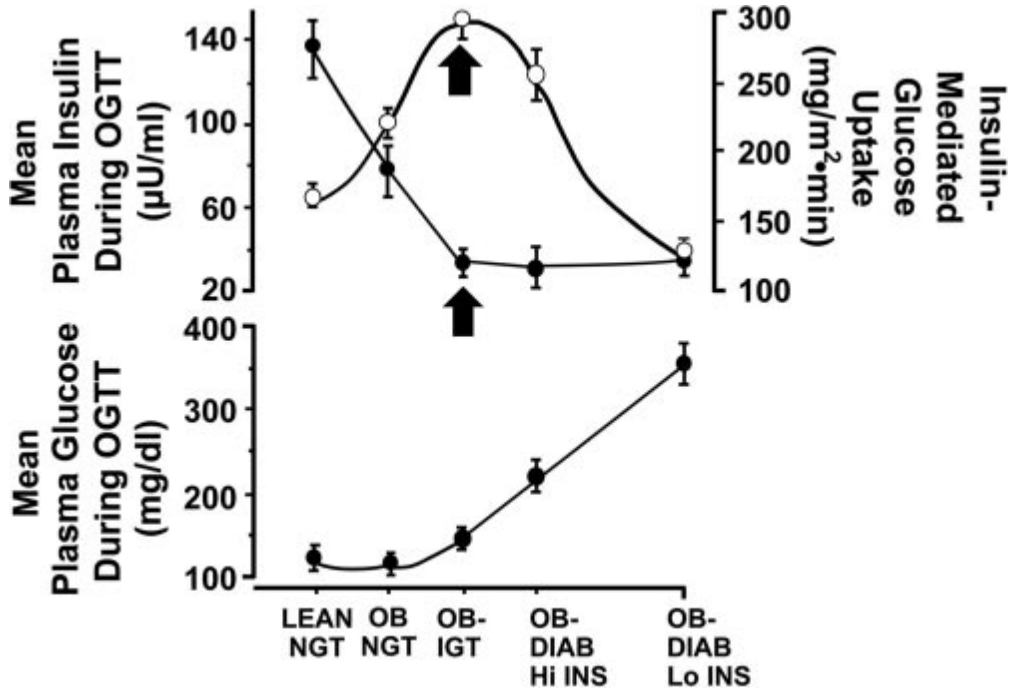
ΣΧΗΜΑΤΑ ΑΠΟΡΟΥ

Physical activity and sedentary lifestyle and diabetes risk in the NHS

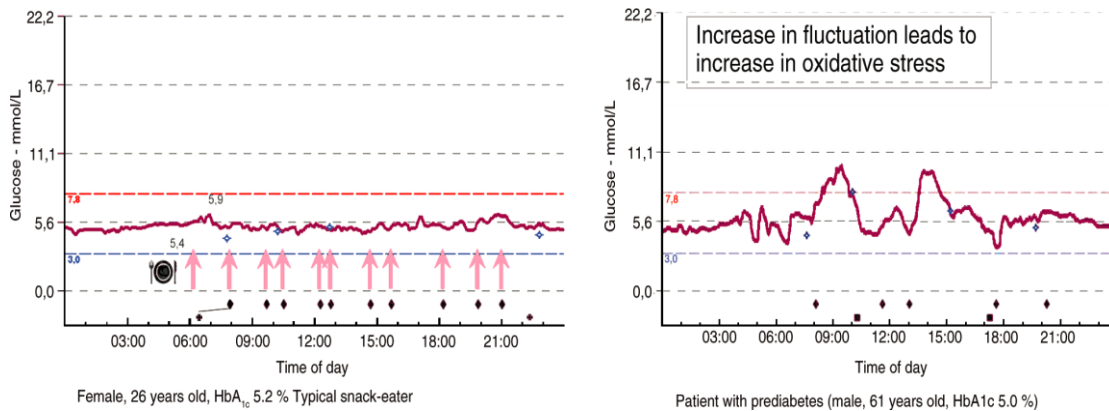


(Hu JAMA 2003)

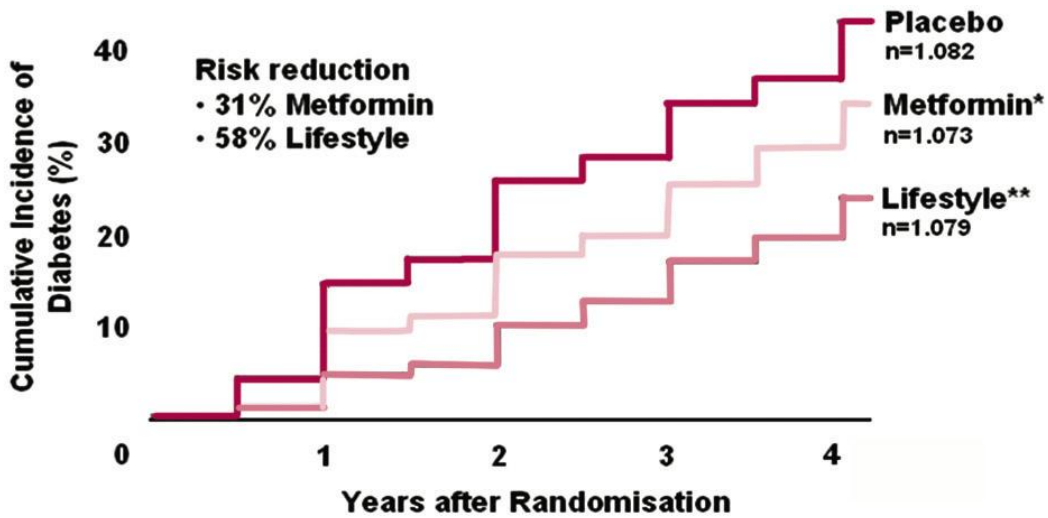
Σχ 1 Κίνδυνος για ΣΔ 2 ανάλογα με διάφορες δραστηριότητες αυξημένης ή ελαττωμένης κατανάλωσης ενέργειας. Ο αυξημένος χρόνος τηλεθέασης ενέχει τον μεγαλύτερο κίνδυνο για εμφάνιση ΣΔ 2 στο μέλλον ενώ το ζωηρό βάδισμα ελαττώνει τον κίνδυνο αυτό κατά πολύ.



Σχ 2. Φυσική ιστορία του ΣΔ τύπου 2. Η απόκριση της ινσουλίνης πλάσματος μετά χορήγηση γλυκόζης στα διάφορα στάδια ανοχής γλυκόζης(ανοικτοί κύκλοι) απεικονίζει την κλασική καμπύλη Starling του παγκρέατος. Ήδη από το στάδιο της IGT η έκκριση ινσουλίνης μειώνεται παρά τις αυξανόμενες τιμές γλυκόζης



Σχ 3 Συνεχής καταγραφή γλυκόζης σε άτομα με φυσιολογική (NGT) (αριστερά) και διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης (IGT) (δεξιά)



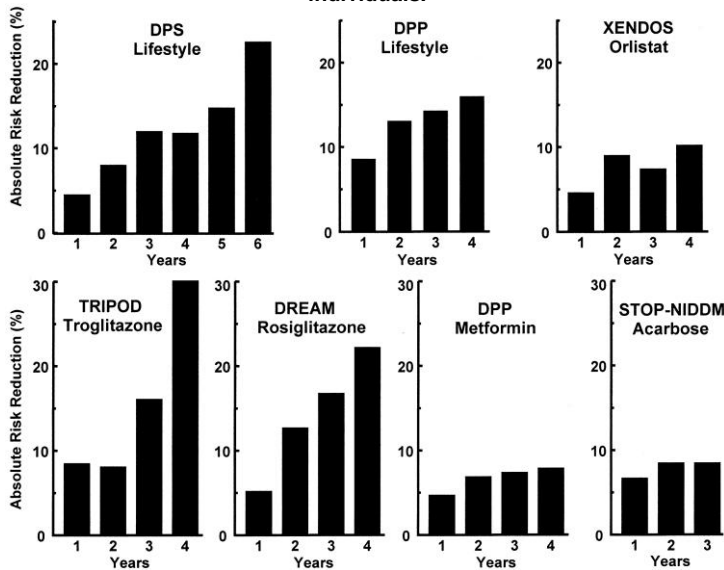
*p<0.001 vs Placebo

**p<0.001 vs Placebo, p<0.001 vs Metformin

DPP: Diabetes Prevention Program

Σχ 4 Η μελέτη DPP Study: Επίπτωση νεοεμφανιζόμενου διαβήτη στο Diabetes Prevention Program (DPP) ανάλογα με την ομάδα θεραπείας *N Engl J Med* 2001;344:1343-50

Annual absolute risk reductions in intervention groups compared with control groups during treatment in six studies using six different interventions for diabetes prevention in high-risk individuals.



Buchanan T A *Diabetes* 2007;56:1502-1507



Copyright © 2011 American Diabetes Association, Inc.

Σχ 5 Ετήσια μείωση κινδύνου στις ομάδες παρέμβασης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου κατά τη θεραπεία σε έξι μελέτες με έξι διαφορετικούς τρόπους παρέμβασης για πρόληψη ΣΔ 2 σε άτομα υψηλού κινδύνου

ΠΙΝΑΚΕΣ ΑΡΘΡΟΥ

	IFG	IGT	CGI	T2DM
NGT	1.3	3.9	0.5	0.6
IFG	–	3.7	6.5	2.4
IGT	–	–	0.9	2.7
CGI	–	–	–	9.9

Πιν.1 Ετήσιος ρυθμός μετάπτωσης διαφόρων μορφών δυσανεξίας γλυκόζης (IFG, Impaired fasting glucose, IGT, Impaired glucose tolerance, CGI, Combined glucose tolerance) σε ΣΔ τύπου 2. Μελέτη RIAD (μέσο διάστημα 2.9 έτη)

Γλυκόζη πλάσματος νηστείας: 100 mg/dl (5.6 mmol/l) έως 125 mg/dl (6.9 mmol/l) [IFG]

Γλυκόζη πλάσματος 2-h στη 75-g OGTT 140 mg/dl (7.8 mmol/l) έως 199 mg/dl (11.0 mmol/l) [IGT]

A1C: 5.7–6.4%

*Και στις τρεις δοκιμασίες ο κίνδυνος είναι συνεχής και εκτείνεται και κάτω από τα χαμηλότερα όρια της διακύμανσης. Ο κίνδυνος αυξάνεται δυσανάλογα στα ανώτερα όρια των διακυμάνσεων

Πιν 2 Κατηγορίες ασθενών σε αυξημένο κίνδυνο για ΣΔ 2 (προδιαβήτη)

Μελέτη	Παρέμβαση	n	Διάρκεια παρέμβασης (έτη)	Μείωση κινδύνου (%) *	Συνολικό follow-up (έτη)	Μείωση κινδύνου στο follow-up (%)	Ελάττωση Κ/Α συμβάντων/ολικής θνητότητας (%)
Da-Qing Study China	Diet,	130	6	31	20	43	2/4
	Exercise,	141		46			
	Diet+exercise,	126		42			
	Control	133		-			
DPS Finland)	Diet + physical activity	265	3.2	58	7	43	4 [?] /43
	Control	257					
DPP U.S.	Diet + physical activity	1079	2.8	58	10	34	Έλλειψη στοιχείων
	Metformin	1073		31			
	Placebo	1082					

Πιν 3 Μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα μελετών πρόληψης ΣΔ τύπου 2

Πιν 4 Σχέση κινδύνου-οφέλους μετά χορήγηση διαφόρων αντιδιαβητικών φαρμάκων στις διάφορες μελέτες

	DREAM Rosiglitazone	STOP NIDDM ACARBOSE	DPP METFORMINE	NAVIGATOR Nateglinide	CANOE Rosiglitazone Metformine
Ασθενείς	IGT/IFG (n=5,269)	IGT (n=1,368)	IGT (n=2,155)	IGT (n=9,306)	IGT (n=207)
Διάρκεια μελέτης (έτη)	3	3	3	5	3.9
Μείωση επίπτωσης ΣΔ (%)	-60	-36	-31	Χωρίς αποτέλεσμα	-66
Επίπτωση σε νεοδιαγνωσθείσα υπέρταση (%)	NA	-34 p=0.006	+25 p=n.s.	NA	NA
Επίπτωση σε νεοδιαγνωσθέντα Κ/Α συμβάντα (%)	+37 p=0.08	-49 p=0.03	NA	-6 p=0.43	NA

