

Προβληματισμοί στη θεραπευτική αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

Ε.Γ. Βουρλιωτάκη¹
Ν.Κ. Κεφαλογιάννης²

Περίληψη

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

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

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

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

¹ Ενδοκρινολογικό Τμήμα
Βενιζελείου Γενικού
Νοσοκομείου Ηρακλείου

² Διαβητολογικό Ιατρείο,
«Ασκληπιός Διάγνωσης»

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

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

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

Παρ' όλο που ο σακχαρώδης διαβήτης αποτε-

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

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

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

Πίνακας 1. Ομάδες ασθενών, σουηδική μελέτη, 2018.

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

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

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

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

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

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

Πίνακας 2. Υποομάδες LADA και προτεινόμενη θεραπευτική αντιμετώπιση

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

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

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

2. Κλινική αδράνεια

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

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

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

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

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

3. Η εξέλιξη του ΣΔ

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

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

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

4. Πολυφαρμακία – Συμμόρφωση – Κατάθλιψη

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

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

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

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

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

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

5. Ο φόβος της υπογλυκαιμίας

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

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

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

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

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

6. Αύξηση σωματικού βάρους

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

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

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

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

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

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

7. Κόστος

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

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

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

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

8. Έλλειψη πολυπαραγοντικής αντιμετώπισης

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

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

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

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

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

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

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

Abstract

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

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

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

Βιβλιογραφία

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

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

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

Λέξεις-κλειδιά:

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2
Θεραπευτικοί στόχοι
Ελλείμματα
Τρόποι αντιμετώπισης

Key words:

Type 2 diabetes mellitus
Therapeutic goals
Insufficiencies
Solutions