



ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ

ΓΕΝΙΚΗ ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

**ΑΥΤΟΤΕΛΕΣ ΤΜΗΜΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ
ΚΑΙ ΜΗΤΡΩΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ**

Επιστημονική Ομάδα Εργασίας
για τον Σακχαρώδη Διαβήτη

Σακχαρώδης Διαβήτης

2025

Επιστημονική Ομάδα Εργασίας για την ολοκλήρωση και Επικαιροποίηση των Διαγνωστικών και Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων Συνταγογράφησης για τον Σακχαρώδη Διαβήτη

ΤΕΝΤΟΛΟΥΡΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ, (ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΗΣ) Καθηγητής Παθολογίας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (Ε.Κ.Π.Α.), Υπεύθυνος του Διαβητολογικού Κέντρου και του Ερευνητικού Διαβητολογικού Εργαστηρίου, Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική και Ειδική Νοσολογία Ε.Κ.Π.Α., Γ.Ν.Α. «ΛΑΪΚΟ», Πρόεδρος Ελληνικής Εταιρείας Εσωτερικής Παθολογίας.

2. **ΜΙΑΥΡΟΓΙΑΝΝΑΚΗ ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ**, Παθολόγος-Διαβητολόγος, Διευθύντρια Ε.Σ.Υ., Β΄ Παθολογική Κλινική και Υπεύθυνη Διαβητολογικού Κέντρου Νοσηλευτικού Ιδρύματος Μετοχικού Ταμείου Στρατού (Ν.Ι.Μ.Τ.Σ.)

3. **ΒΡΥΩΝΙΔΟΥ ΑΝΔΡΟΜΑΧΗ**, Ενδοκρινολόγος

4. **ΚΑΝΑΚΑ ΧΡΙΣΤΙΝΑ**, Ενδοκρινολόγος, Καθηγήτρια Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α., Γ.Ν. Παιδων Αθηνών «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ».

5. **ΚΟΥΚΚΟΥ ΕΥΤΥΧΙΑ**, Ενδοκρινολόγος, Συντονίστρια Διευθύντρια Ε.Σ.Υ., Γ.Ν. Μαιευτήριο «ΕΛΕΝΑ ΒΕΝΙΖΕΛΟΥ».

6. **ΠΑΠΑΝΑΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ**, Καθηγητής Παθολογίας – Σακχαρώδη Διαβήτη, Ιατρικό Τμήμα Δημοκρτείου Πανεπιστημίου Θράκης (Δ.Π.Θ.), Υπεύθυνος Διαβητολογικού Κέντρου, Β Παθολογική Κλινική Δ.Π.Θ., Π.Γ.Ν. Αλεξανδρούπολης.

7. **ΧΑΡΜΑΝΔΑΡΗ ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ**, Παιδιάτρος Ενδοκρινολόγος, Καθηγήτρια Παιδιατρικής- Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας, Ιατρική Σχολή Ε.Κ.Π.Α., Γενικό Νοσοκομείο Παιδων «Η ΑΓΙΑ ΣΟΦΙΑ».

8. **ΒΑΖΑΙΟΥ ΑΝΔΡΙΑΝΗ**, Παιδιάτρος, Διευθύντρια Ε.Σ.Υ., Γενικό Νοσοκομείο Παιδων Αθηνών «Π. & Α. ΚΥΡΙΑΚΟΥ».

9. **ΧΑΤΖΗΑΓΓΕΛΑΚΗ ΕΡΙΦΥΛΛΗ**, Ομ. Καθηγήτρια Παθολογίας-Μεταβολικών Νοσημάτων Ε.Κ.Π.Α.

10. **ΙΩΑΝΝΙΔΗΣ ΙΩΑΝΝΗΣ**, Παθολόγος-Διαβητολόγος.

11. **ΘΗΡΑΙΟΣ ΕΛΕΥΘΕΡΙΟΣ**, Γενικός/Οικογενειακός Ιατρός, Διευθυντής Ε.Σ.Υ., Κ.Υ. Βάρης, Προϊστάμενος Γενικής Διεύθυνσης ΟΔΙΠΥ Α.Ε., Πρόεδρος της Ιατρικής Εταιρείας Αθηνών.

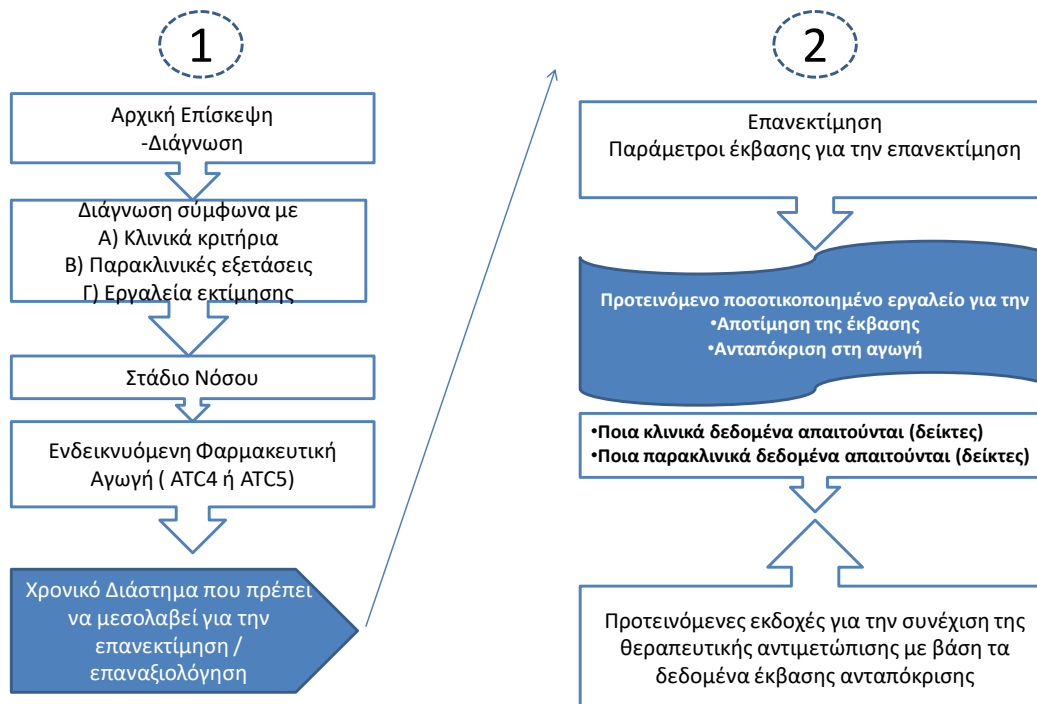
12. **ΜΗΤΡΟΥ ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ**, Ειδικός Παθολόγος - Διαβητολόγος, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών, Προϊσταμένη Αυτοτελούς Τμήματος Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων και Μητρώων Ασθενών του Υπουργείου Υγείας.

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ

ΤΣΑΠΑΡΙΚΟΥ ΔΗΜΗΤΡΑ

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΩΝ

ΠΡΟΤΥΠΟ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΥ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ



ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΗΣΗΣ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1. ΟΡΙΣΜΟΣ, ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Ορισμός

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) είναι μια χρόνια νόσος που χαρακτηρίζεται από υπεργλυκαιμία, διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων, των λιπών και των πρωτεϊνών και οφείλεται σε μειονεκτική έκκριση ή σε μειονεκτική δράση της ινσουλίνης ή σε συνδυασμό των δύο, με αποτέλεσμα την απόλυτη ή σχετική έλλειψη ινσουλίνης.

Ταξινόμηση

Υπάρχουν 4 τύποι ΣΔ:

- **Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 (ΣΔτ1):** χαρακτηρίζεται από απόλυτη έλλειψη ινσουλίνης που οφείλεται στην αυτοάνοση καταστροφή των ινσουλινοπαραγωγών β κυττάρων των νησιδίων του Langerhans του παγκρέατος (παλιότερες ονομασίες: νεανικός ΣΔ και ινσουλινοεξαρτώμενος ΣΔ).
- **Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔτ2):** είναι ο συχνότερος τύπος και χαρακτηρίζεται από τη συνύπαρξη διαταραχής της έκκρισης και της δράσης της ινσουλίνης (παλιότερες ονομασίες: ΣΔ των ενηλίκων και μη ινσουλινοεξαρτώμενος ΣΔ).
- **Άλλοι τύποι σακχαρώδους διαβήτη:** οφείλονται σε γενετικές διαταραχές των β-κυττάρων (Νεογνικός ΣΔ, ΣΔ τύπου MODY), νοσήματα της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος, φάρμακα, κλπ.
- **Σακχαρώδης διαβήτης της κήσης:** ορίζεται ως διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων ποικίλης βαρύτητας με έναρξη ή πρώτη αναγνώριση στο 2^ο και 3^ο τρίμηνο της παρούσας εγκυμοσύνης, εφόσον αποκλειστεί η πιθανότητα σακχαρώδους διαβήτη τύπου 1 ή τύπου 2.

Διαγνωστικά κριτήρια ΣΔ

Η διάγνωση του ΣΔ τίθεται όταν:

Γλυκόζη νηστείας πλάσματος ≥ 126 mg/dl μετά από νηστεία 8 ωρών

ή

Συμπτώματα υπεργλυκαιμίας και τυχαία τιμή γλυκόζης πλάσματος ≥ 200 mg/dl. Τυχαία τιμή γλυκόζης θεωρείται οποιαδήποτε στιγμή του 24-ώρου ανεξάρτητα από την ώρα που παρήλθε από τη λήψη τροφής. Τα κλασικά συμπτώματα της υπεργλυκαιμίας είναι η πολυουρία, η πολυδιψία και η ανεξήγητη απώλεια σωματικού βάρους

ή

Τιμή γλυκόζης πλάσματος ≥ 200 mg/dl, 2 ώρες μετά από τη λήψη γλυκόζης 75 g κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας ανοχής στη γλυκόζη σύμφωνα με τις συστάσεις της Παγκόσμιας

Οργάνωσης Υγείας

ή

HbA1c $\geq 6,5\%$ *

Όταν απουσιάζουν τα κλασικά συμπτώματα της υπεργλυκαιμίας, αυτά τα κριτήρια πρέπει να επιβεβαιώνονται με επανάληψη της μέτρησης της γλυκόζης σε μια διαφορετική ημέρα. Για τη διάγνωση του ΣΔ της κύησης ισχύουν διαφορετικά διαγνωστικά κριτήρια.

*Η HbA1c $\geq 6,5\%$ ως κριτήριο διάγνωσης του ΣΔ προτείνεται μόνο από την ADA με τις εξής προϋποθέσεις:

α) Η μέτρησή της πρέπει να διενεργηθεί με μέθοδο που να είναι προτυποποιημένη σύμφωνα με τα διεθνώς αποδεκτά κριτήρια (π.χ. του Εθνικού Προγράμματος Προτυποποίησης της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης των ΗΠΑ [National Glycohemoglobin Standardization Program - NGSP].

β) Επιπρόσθετα, δεν θα πρέπει να υπάρχουν καταστάσεις που καθιστούν τη μέτρηση της HbA1c αναξιόπιστη (π.χ. αιμοσφαιρινοπάθειες, νεφρική ανεπάρκεια, αιμολυτική αναιμία, κ.λπ.). Τιμές HbA1c $< 6,5\%$ δεν αποκλείουν την ύπαρξη ΣΔ. Το ζήτημα αυτό εξακολουθεί να βρίσκεται υπό διερεύνηση.

Προδιαβήτης

- Οι φυσιολογικές τιμές της γλυκόζης πλάσματος είναι $< 100\text{mg/dl}$.
- Άτομα που έχουν τιμές γλυκόζης νηστείας πλάσματος μεταξύ 100 και 125mg/dl έχουν διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας (Impaired Fasting Glucose, IFG). Άτομα με τιμές γλυκόζης πλάσματος $\geq 140\text{mg/dl}$ και $< 200\text{mg/dl}$, 2 ώρες μετά από τη λήψη γλυκόζης 75g από του στόματος κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας ανοχής στη γλυκόζη θεωρούνται ότι έχουν διαταραγμένη (παθολογική) ανοχή στη γλυκόζη (Impaired Glucose Tolerance, IGT). Τα άτομα με τιμές γλυκόζης νηστείας μεταξύ 100-125mg/dl (IFG) και IGT χαρακτηρίζονται ότι έχουν προδιαβήτη. Προκειμένου για παιδιά, η δόση της από της στόματος γλυκόζης είναι 1,75 g/kg με μέγιστη δόση 75 g.
- Τα άτομα που έχουν προδιαβήτη ευρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ στο μέλλον.

2. ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΣΔ

Η συχνότητα του ΣΔ στην Ελλάδα (διαγνωσμένου και αδιάγνωστου) σύμφωνα με επιδημιολογικές μελέτες είναι της τάξης του 12%. Από το σύνολο των ατόμων με ΣΔ, το ~95% έχει ΣΔτ2 και το υπόλοιπο ~5% έχει ΣΔτ1. Διαχρονικά παρατηρείται μια συνεχής αύξηση της συχνότητας του ΣΔ στην Ελλάδα (2,4% το 1974, 3,1% το 1990 και 12% σήμερα).

Παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση ΣΔ σε ενήλικες

- Δείκτης μάζας σώματος $\geq 30\text{ kg/m}^2$
- Καθιστική ζωή
- Συγγενείς πρώτου βαθμού με ΣΔ
- Γυναίκες με ιστορικό γέννησης τέκνου με βάρος γέννησης $> 4\text{kg}$
- Γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών
- Ιστορικό διαταραγμένης γλυκόζης νηστείας ή/και διαταραγμένης (παθολογικής) ανοχής στη γλυκόζη
- Υπέρταση
- HDL $< 35\text{mg/dl}$ ή τριγλυκερίδια νηστείας $> 250\text{mg/dl}$

- Καταστάσεις που σχετίζονται με αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη (σοβαρού βαθμού παχυσαρκία, μελανίζουσα ακάνθωση)
- Ιστορικό καρδιοαγγειακού επεισοδίου

Όταν οι ανωτέρω παράγοντες απουσιάζουν, ο προσυμπτωματικός έλεγχος για τη διάγνωση του προδιαβήτη και του ΣΔ συνιστάται να αρχίζει σε ηλικία ≥ 35 ετών. Όταν οι τιμές της γλυκόζης είναι στα φυσιολογικά όρια, συνιστάται επανέλεγχος μετά από 3 χρόνια. Όταν όμως υπάρχουν παράγοντες κινδύνου ή οι τιμές της γλυκόζης ευρίσκονται στα ανώτερα φυσιολογικά όρια συνιστάται συχνότερος επανέλεγχος.

Έλεγχος για τη διάγνωση του σακχαρώδους διαβήτη σε εφήβους

Επειδή παρατηρείται μια αύξηση της συχνότητας του ΣΔτ2 σε εφήβους με παχυσαρκία συνιστάται προσυμπτωματικός έλεγχος και σε αυτή την ομάδα των ατόμων στην ηλικία των ≥ 10 ετών ή κατά την έναρξη της εφηβείας, όταν εκτός της παχυσαρκίας συνυπάρχουν τουλάχιστον δύο από τα ακόλουθα:

- Οικογενειακό ιστορικό ΣΔτ2 σε συγγενείς πρώτου ή δεύτερου βαθμού
- Μειονότητες
- Σημεία που σχετίζονται με αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη

Επιπλέον προτείνεται έλεγχος σε περίπτωση που υπάρχει:

- Παχυσαρκία σταδίου II ή III
- Παιδιά λιποβαρή για την ηλικία κύησης ή με ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης
- Απότομη πρόσληψη βάρους τους πρώτους 4 μήνες ή τα δύο πρώτα χρόνια της ζωής
- Ιστορικό ΣΔ κύησης στη μητέρα
- Καθιστική ζωή

3. ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΗ

- Σχεδόν το 25% των ατόμων με προδιαβήτη θα εμφανίσει ΣΔ στα επόμενα 3-5 χρόνια. Τα άτομα με προδιαβήτη πρέπει να ακολουθούν έναν υγιεινό τρόπο ζωής που πρέπει να περιλαμβάνει σωστή διατροφή και τακτική σωματική άσκηση. Παράλληλα πρέπει να γίνει επιθετική προσέγγιση σε τυχόν συνυπάρχουσες καταστάσεις όπως είναι το κάπνισμα, η υπέρταση, η παχυσαρκία και η δυσλιπιδαιμία.
- Κανένα φάρμακο σήμερα δεν έχει ένδειξη για την πρόληψη του ΣΔ.

4. ΣΤΟΧΟΙ ΡΥΘΜΙΣΗΣ ΣΤΟ ΣΔ

Γλυκαιμικοί στόχοι

- HbA1c $< 7\%$
- Προγευματικές τιμές γλυκόζης (τριχοειδικό αίμα) $< 130\text{mg/dl}$
- Μέγιστες μεταγευματικές τιμές γλυκόζης (τριχοειδικό αίμα) $< 180\text{mg/dl}$. Όταν υπάρχουν δεδομένα από τη συνεχή καταγραφή γλυκόζης η τιμή της γλυκόζης θα πρέπει να κυμαίνεται μεταξύ 70-180 mg/dl σε $> 70\%$ του χρόνου εντός 24ώρου.

- ✓ Οι τιμές της HbA1c αναφέρονται σε σχέση με φυσιολογικές τιμές HbA1c 4,0-6,0%.
- ✓ Η μέτρηση της γλυκόζης μεταγευματικά πρέπει να γίνεται 1-2 ώρες μετά από την έναρξη λήψης του γεύματος.
- ✓ Οι στόχοι της γλυκαιμικής ρύθμισης πρέπει πάντοτε να εξατομικεύονται σε σχέση με την ηλικία των ασθενών, το προσδόκιμο επιβίωσης, τη διάρκεια του διαβήτη, τις συνθήκες διαβίωσης (ηλικιωμένα άτομα ή άτομα που ζουν μόνα), την ικανότητα αντίληψης των υπογλυκαιμιών και την ύπαρξη καρδιαγγειακής νόσου.
- ✓ Σε ασθενείς με μεγάλη διάρκεια ΣΔ, με ιστορικό σοβαρών υπογλυκαιμιών, μειωμένο προσδόκιμο επιβίωσης, επιπλοκές σε προχωρημένο στάδιο και βαριά συνυπάρχοντα νοσήματα, η τιμή-στόχος της HbA1c είναι <8,5%.

Επιπλέον στόχοι στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη

- Εκτός της γλυκαιμικής ρύθμισης, επειδή οι ενήλικες με ΣΔ έχουν αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση αθηροσκλήρωσης και μικροαγγειοπαθητικών επιπλοκών, έχει εξίσου μεγάλη σημασία η καλή ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης και των λιπιδίων, η χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής και η αποφυγή ή η διακοπή του καπνίσματος.
- Οι επιπλέον στόχοι για την αρτηριακή πίεση και τα λιπίδια είναι οι εξής:
 - **Αρτηριακή πίεση**
 Συστολική αρτηριακή πίεση <130 mm Hg.
 Ίσως σε νεότερα άτομα και στα άτομα με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο ή νεφρική νόσο με λευκωματινουρία κατάλληλος στόχος ΣΑΠ είναι <130 mm Hg αλλά όχι <120 mmHg, με την προϋπόθεση ότι επιτυγχάνεται χωρίς ιδιαίτερη επιβάρυνση. Διαστολική αρτηριακή πίεση <80 mm Hg αλλά όχι <70 mmHg.
 Σε παιδιά και εφήβους η συστολική και/ή διαστολική αρτηριακή πίεση (ΑΠ) θα πρέπει να είναι <90η εκατοστιαία θέση (ΕΘ) για το φύλο, την ηλικία και το ύψος σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές και Αμερικανικές συστάσεις . Θεωρούμε ότι υπάρχει υπέρταση όταν η ΑΠ είναι ≥95η ΕΘ για το φύλο, ηλικία και ύψος σε 3 διαφορετικές επισκέψεις, Η ύπαρξη υπέρτασης θα πρέπει να επιβεβαιώνεται με 24ωρη καταγραφή πίεσης. Η μέτρηση της ΑΠ στα παιδιά και τους εφήβους θα πρέπει να γίνεται με σωστή μεθοδολογία , με συσκευή πιεσόμετρου η οποία να είναι στανταρισμένη για την παιδική ηλικία και με περιχειρίδα, το πλάτος της οποίας θα πρέπει να καλύπτει το 40% της περιφέρειας του βραχίονα και το μήκος το 80-100% αυτής.
 - **Λιπίδια:**
- ✓ Πρωταρχικός θεραπευτικός στόχος είναι η μείωση των επιπέδων της LDL χοληστερόλης.
 1. Σε άτομα με ΣΔ και πολύ υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο: Μείωση LDL χοληστερόλης <55 mg/dL και μείωση κατά τουλάχιστον 50% από τα αρχικά επίπεδα πρώτης χορήγησης υπολιπιδαιμικής αγωγής.
 2. Σε άτομα με ΣΔ και υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο: Μείωση LDL χοληστερόλης <70 mg/dL.
 3. Σε άτομα με ΣΔ και μέτριο καρδιαγγειακό κίνδυνο: Μείωση LDL χοληστερόλης <100 mg/dL.
- ✓ Δεύτερος θεραπευτικός στόχος μετά τη μείωση της LDL-χοληστερόλης είναι η μείωση της non-HDL-χοληστερόλης [non-HDL-χοληστερόλη = Ολική χοληστερόλη - (HDL-χοληστερόλη)] σε άτομα με τιμή τριγλυκεριδίων >200 mg/dL. Ο στόχος

για την non-HDL-χοληστερόλη είναι ο αντίστοιχος στόχος για την LDL-χοληστερόλη + 30 mg/dL, δηλαδή <85 mg/dL για άτομα πολύ υψηλού κινδύνου, <100 mg/dL για άτομα υψηλού κινδύνου και <130 mg/dL για άτομα μέτριου κινδύνου. Η μείωση της non-HDL-χοληστερόλης μπορεί να επιτευχθεί με περαιτέρω μείωση της LDL-χοληστερόλης ή/και μείωση των τριγλυκεριδίων.

- ✓ Τα επίπεδα της apoB αντανακλούν τον αριθμό των κυκλοφορούντων αθηρογόνων σωματιδίων. Σε περίπτωση που έχουν προσδιοριστεί τα επίπεδα της apoB οι τιμές-στόχοι είναι: <65 mg/dL για άτομα πολύ υψηλού κινδύνου, <80 mg/dL για άτομα υψηλού κινδύνου και <100 mg/dL για άτομα μέτριου κινδύνου.
- ✓ Επιθυμητή είναι η επίτευξη επιπέδων τριγλυκεριδίων <150 mg/dL χωρίς να έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο.
- ✓ Στα παιδιά και τους εφήβους σύμφωνα με τις συστάσεις του ISPAD η LDL -χοληστερόλη πρέπει να είναι ≤100 mg/dl. Εάν η τιμή της LDL-χοληστερόλης είναι μεγαλύτερη αυτής δίδονται αρχικά διατροφικές συστάσεις, βελτίωση του τρόπου ζωής και άσκηση. Εάν παρόλα αυτά μετά 6 μήνες η τιμή της LDL-χοληστερόλης παραμένει >130 mg/dl, συνιστάται η έναρξη στατίνης σε εφήβους ηλικίας >11 ετών.

▪ Σε άτομα με ΣΔτ2 και καρδιαγγειακή νόσο αθηροσκληρωτικής αιτιολογίας ή υψηλού κινδύνου για εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου, πρέπει χορηγούνται εξαρχής μαζί με τη μετφορμίνη και ανεξάρτητα από την τιμή της HbA1c, αναστολείς των SGLT2 ή μιμητικά του GLP-1 που έχουν τεκμηριωμένο καρδιαγγειακό όφελος, με σκοπό τη μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου και της ολικής καθώς και της καρδιαγγειακής θνησιμότητας.

5. ΔΙΑΙΤΑ ΚΑΙ ΑΣΚΗΣΗ

- ✓ Η δίαιτα και η άσκηση αποτελούν απαραίτητες συνιστώσες στην πρόληψη και αντιμετώπιση του ΣΔ.
- ✓ Η εκπαίδευση τόσο για την εφαρμογή τους όσο και για τα οφέλη που προκύπτουν, θα πρέπει να ξεκινά τη στιγμή της πρώτης διάγνωσης και να επαναλαμβάνεται σε τακτικά χρονικά διαστήματα.

6. ΑΝΤΙΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑΚΗ ΑΓΩΓΗ

- ✓ Η χορήγηση ασπιρίνης 100mg/ημέρα ενδείκνυται σε όλα τα άτομα με ΣΔ που έχουν εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο (δευτερογενής πρόληψη).
- ✓ Να εξετάζεται η χορήγηση ασπιρίνης (75-100 mg/ημέρα) σε άτομα με ΣΔ πολύ υψηλού ή υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου ως πρωτογενής πρόληψη, αν δεν υπάρχουν αντενδείξεις ή κίνδυνος αιμορραγίας.

7. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΣΔτ2

Τα άτομα με ΣΔ πρέπει πάντοτε να ενθαρρύνονται για αλλαγές στον τρόπο ζωής σε κάθε θεραπευτικό βήμα. Συνιστάται να γίνεται τακτικά αυτοέλεγχος καθώς και έλεγχος της HbA1c κάθε 3 μήνες. Οι διαθέσιμες επιλογές για την μέτρηση και καταγραφή της γλυκόζης είναι τα συστήματα συνεχούς καταγραφής καθώς και οι μετρητές γλυκόζης αίματος. Όταν δεν επιτυγχάνεται ο στόχος της γλυκόζης σε λίγες μέρες ή της HbA1c μετά από 2-3 μήνες πρέπει να γίνεται αλλαγή στη θεραπεία.

Στην επιλογή των φαρμάκων πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα ειδικά χαρακτηριστικά των φαρμάκων και τα οφέλη καθώς και οι κίνδυνοι που προκύπτουν από τη χορήγησή τους (**Πίνακας 1**).

Τονίζεται ότι δεν είναι απαραίτητη η χορήγηση αντιδιαβητικών φαρμάκων σε άτομα με νεοδιαγνωσθέντα ΣΔ όταν τα υγιεινοδιαιτητικά μέτρα είναι αποτελεσματικά και επιτυγχάνονται οι στόχοι της γλυκαιμικής ρύθμισης.

Η αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας στο ΣΔτ2 παρουσιάζεται στον **Πίνακα 2**.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Κύρια χαρακτηριστικά αντιδιαβητικών φαρμάκων για τη θεραπεία του ΣΔτ2 (πλην της ινσουλίνης)

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ	ΚΥΡΙΑ ΔΡΑΣΗ	ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ	ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ	ΚΟΣΤΟΣ
ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗ	ΜΕΓΑΛΗ	Μείωση ηπατικής νεογλυκογένεσης. Ευόδωση έκκρισης ινκρετινών Δράση στο έντερο.	Όχι υπογλυκαιμίες. Ουδέτερη ή και ευνοϊκή δράση στο ΣΒ. Ευνοϊκή δράση σε ΚΑ παράγοντες κινδύνου. Μεγάλη εμπειρία. Χαμηλό κόστος Καρδιαγγειακά οφέλη (UKPDS)	ΓΕΣ διαταραχές. Μείωση επιπέδων Β12. Σπάνια γαλακτική οξέωση. Σε eGFR 60-89 mL/min 3000 mg Σε eGFR 45-60 mL/min 2000 mg Σε eGFR 30-45 mL/min 1000 mg Σε eGFR <30 mL/min: αντένδειξη	Πολύ χαμηλό
ΣΟΥΛΦΟΝΥΛΟΥΡΙΕΣ (Γλιβενκλαμίδη, Γλικλαζίδη, Γλιμεπιρίδη)	ΜΕΓΑΛΗ (αρχικά μεγάλη, όχι διάρκεια)	Αύξηση έκκρισης ινσουλίνης από τα β-κύτταρα. Μη γλυκοζεφατώμενη	Ταχεία επίτευξη ευγλυκαιμίας. Χαμηλό κόστος, μεγάλη εμπειρία.	Υπογλυκαιμίες (κυρίως με γλιβενκλαμίδη, λιγότερες με γλιμεπιρίδη και ακόμα λιγότερες με γλικλαζίδη). Σε χαμηλό eGFR προσοχή στις υπογλυκαιμίες. Προτιμάται η γλικλαζίδη λόγω ηπατικού μεταβολισμού και λιγότερων υπογλυκαιμιών. Αύξηση ΣΒ	Χαμηλό
ΜΕΓΛΙΤΙΝΙΔΕΣ (Ρεπαγλινίδη, νατεγλινίδη)	ΜΕΣΗ ΜΕΓΑΛΗ	Αύξηση έκκρισης ινσουλίνης από τα β-κύτταρα	Βελτίωση μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας. Ευελιξία χορήγησης	Υπογλυκαιμίες. Αύξηση ΣΒ	Σχετικά χαμηλό
ΠΙΟΓΛΙΤΑΖΟΝΗ	ΜΕΓΑΛΗ, ΜΕ ΔΙΑΡΚΕΙΑ	Μείωση της αντίστασης των ιστών στην ινσουλίνη. Αύξηση της λιπογένεσης	Όχι υπογλυκαιμίες. Διατήρηση γλυκαιμικών στόχων. Βελτίωση διαβητικής δυσλιπιδαιμίας. Θετική δράση στη λιπώδη διήθηση ήπατος. Καρδιαγγειακό όφελος (PROACTIVE, IRIS)	Οιδήματα Κατάγματα Καρδιακή ανεπάρκεια Αύξηση του ΣΒ (όχι όμως μεταβολικά δυσμενής)	Χαμηλό - Μέσο
DPP-4 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ Σιταγλιπτίνη Βιλνταγλιπτίνη Σαξαγλιπτίνη Λιναγλιπτίνη Αλογλιπτίνη	ΜΕΣΗ	Γλυκοζεφατώμενη: Αύξηση έκκρισης ινσουλίνης Μείωση έκκρισης γλυκαγόνης	Όχι υπογλυκαιμίες. Όχι αύξηση ΣΒ. ΚΑ ασφάλεια (όχι σαξαγλιπτίνη όσον αφορά στην καρδιακή ανεπάρκεια). Τιτλοποίηση δόσολογίας βάσει eGFR, όχι για τη λιναγλιπτίνη.	Όχι ισχυρά φάρμακα. Διακοπή σε παγκρεατίτιδα ή σε υποψία (πολύ χαμηλός κίνδυνος) Σπάνια αρθραλγίες, δερματικές εκδηλώσεις ιδίως με βιλνταγλιπτίνη	Υψηλό
ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΥΠΟΔΟΧΩΝ GLP-1 ΜΑΚΡΑΣ ΔΡΑΣΗΣ Λιραγλουτίδη, Εξενατίδη LAR, Ντουλαγλουτίδη Σεμαγλουτίδη	ΜΕΓΑΛΗ-ΠΟΛΥ ΜΕΓΑΛΗ	Γλυκοζεφατώμενη: Αύξηση έκκρισης ινσουλίνης Μείωση έκκρισης γλυκαγόνης Αύξηση κορεσμού	Όχι υπογλυκαιμίες. Μείωση του ΣΒ (πολύ έως πολύ μεγάλη) και της ΑΠ. Μείωση MACEs σε εγκατεστημένη ΚΑΝ (λιρα-, σεμα-, ντουλα-γλουτίδη). Στη μελέτη REWIND με τη ντουλαγλουτίδη περιλήφθηκαν εκτός από άτομα με εγκατεστημένη ΚΑΝ (31,5%) και άτομα πρωτογενούς πρόληψης με παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου. Θετική δράση στη ΧΝΝ καθοδηγούμενη από τη μείωση της λευκωματουρίας (λιρα-σεμα-ντουλα-γλουτίδη). Στη μελέτη FLOW, η εβδομαδιαία σεμαγλουτίδη 1.0 mg έδειξε μείωση κατά 24% στο πρωτεύον σύνθετο καταληκτικό σημείο, συμπεριλαμβανομένων νεφρικών εκβάσεων και θανάτου από καρδιαγγειακά και νεφρικά αίτια, σε ασθενείς με ΣΔτ2 και ΧΝΝ.	ΓΕΣ διαταραχές (ναυτία, έμετοι) Ανησυχία για παγκρεατίτιδα, Ca θυρεοειδούς-C-cell (χαμηλός κίνδυνος) Λιραγλουτίδη, ντουλαγλουτίδη, σεμαγλουτίδη χορηγούνται έως eGFR 15 mL/min/1,73 m ² . Εξενατίδη LAR έως eGFR 50 mL/min/1,73 m ² . Εξενατίδη έως eGFR 30 mL/min/1,73 m ² . Λιξισενατίδη έως eGFR 30 mL/min/1,73 m ² Προσοχή κατά τη χρήση σεμαγλουτίδης σε ασθενείς με διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια που λαμβάνουν ινσουλίνη. Αύξηση καρδιακού ρυθμού (μικρή) Εκπαίδευση στην ενέσιμη αγωγή Διακοπή 1 εβδομάδα πριν τις χειρουργικές επεμβάσεις.	Πολύ υψηλό

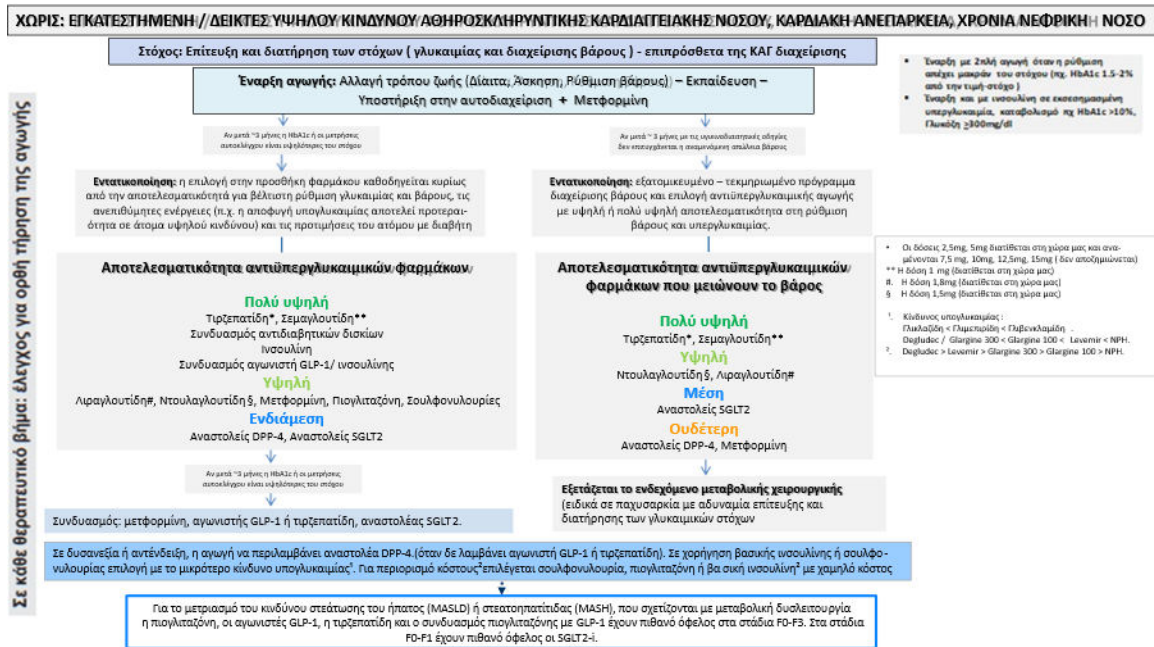
ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ GLP-1 ΒΡΑΧΕΙΑΣ ΔΡΑΣΗΣ (ΓΕΥΜΑΤΙΚΑ) Εξενατίδη Λιξισενατίδη	ΜΕΣΗ - ΜΕΓΑΛΗ	Γλυκοζοεξαρτώμενη έκκριση ινσουλίνης και αναστολή έκκρισης γλυκαγόνης	Όχι υπογλυκαιμίες Μείωση του ΣΒ. Καρδιοαγγειακή ασφάλεια (λιξισενατίδη)		Πολύ υψηλό
ΜΑΚΡΑΣ ΔΡΑΣΗΣ ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ GIP και GLP-1. Τιρζεπατίδη	ΠΟΛΥ ΜΕΓΑΛΗ	Γλυκοζοεξαρτώμενη αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης. Βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη. Μείωση της συγκέντρωσης γλυκαγόνης. Καθυστέρηση γαστρικής κένωσης Ρύθμιση της όρεξης	Όχι υπογλυκαιμίες Μείωση σωματικού βάρους, αρτηριακής πίεσης και τριγλυκεριδίων. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία	ΓΕΣ διαταραχές (ναυτία, έμετοι) Άνησυχία για παγκρεατίτιδα, Ca θυρεοειδούς-C-cell (χαμηλός κίνδυνος). Αύξηση καρδιακού ρυθμού (μικρή). Διακοπή 1 εβδομάδα πριν τις χειρουργικές επεμβάσεις.	Πολύ υψηλό
SGLT2 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ Δαπαγλιφλοζίνη Εμπαγλιφλοζίνη Καναγλιφλοζίνη	ΜΕΣΗ	Αναστολή νεφρικής επαναπρόσ-ληψης γλυκόζης	Όχι υπογλυκαιμίες. Μείωση: ΣΒ, ΑΠ, ουρικού οξέος Μη ινσουλινοεξαρτώμενος τρόπος δράσης. Σε εγκατεστημένη ΚΑΝ: η εμπαγλιφλοζίνη και η καναγλιφλοζίνη μειώνουν τα ΚΑ επεισόδια ενώ η εμπαγλιφλοζίνη μειώνει τους θανάτους από καρδιοαγγειακά αίτια. Μείωση κινδύνου νοσηλείας για ΚΑ και για άλλες σοβαρές εκβάσεις ανεξάρτητα από το κλάσμα εξώθησης: δαπαγλιφλοζίνη και εμπαγλιφλοζίνη. Η δαπαγλιφλοζίνη και η εμπαγλιφλοζίνη στη δόση των 10 mg/ημέρα έχουν επιπλέον ένδειξη για τη θεραπεία της ΧΝΝ και της ΚΑ σε ενήλικες με και χωρίς ΣΔ.	Λοιμώξεις ουρογεννητικού, Ευγλυκαιμική ΔΚΟ, Προσοχή σε αφυδάτωση κυρίως σε ηλικιωμένους. Πριν από την έναρξη της καναγλιφλοζίνης εξετάστε παράγοντες στο ιστορικό του ασθενούς που μπορεί να αυξάνουν τον κίνδυνο για ακρωτηριασμό. Διακοπή 2-3 ημέρες πριν από προγραμματισμένες χειρουργικές επεμβάσεις. Κίνδυνος γάγγραινας Fournier. Αύξηση της LDL χοληστερόλης. Ως αντιδιαβητικά: Πλήρης δόση σε eGFR >60 mL/min/1,73 m ² . Σε ασθενείς με ΣΔτ 2, η αποτελεσματικότητά τους στη μείωση της γλυκόζης μειώνεται όταν ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) είναι < 45 mL/min και είναι πιθανώς απύσαστα σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Ως εκ τούτου, εάν το GFR πέσει κάτω από 45 mL/min, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο επιπρόσθετης θεραπείας για τη μείωση της γλυκόζης σε ασθενείς με ΣΔτ2. Όταν ήδη λαμβάνουν αγωγή, μπορεί για eGFR >45 να χορηγηθούν η εμπαγλιφλοζίνη και η δαπαγλιφλοζίνη στη δόση των 10 mg. Για την καναγλιφλοζίνη όχι έναρξη σε eGFR <30 mL/min/1,73 m ² , χορηγείται στη δόση 100-300 mg όταν το eGFR ≥ 60 mL/min/1,73 m ² και στη δόση των 100 mg όταν eGFR =30-60 mL/min/1,73 m ² και όταν ήδη λαμβάνουν αγωγή συνέχιση στη δόση των 100 mg σε eGFR <30 mL/min/1,73 m ² , διακοπή σε eGFR <15 mL/min/1,73 m ² . Όταν χορηγούνται σε άτομα με ΣΔτ2 και ΧΝΝ για νεφροπροστασία ή για ΚΑ, τότε η εμπα-και δαπα-γλιφλοζίνη	Υψηλό

				χορηγούνται στη δόση των 10 mg όταν το eGFR > 20 mL/min/1,73m ² .
--	--	--	--	--

KA: Καρδιακή Ανεπάρκεια, KAN: Καρδιαγγειακή Νόσος, ΔNN: Διαβητική Νεφρική Νόσος, ΧNN: Χρόνια νεφρική νόσος. ΣΒ: Σωματικό Βάρος. ΔΚΟ: Διαβητική Κετοξέωση

Σε περιπτώσεις που συνυπάρχουν διάφορες παθήσεις (**νεφρική, ηπατική ή καρδιακή νόσος**) μπορεί να απαιτηθεί τροποποίηση της δοσολογίας ή να αντενδείκνυται η χορήγηση κάποιου φαρμάκου, σύμφωνα με τα αντίστοιχα φύλλα περιλήψεων χαρακτηριστικών των προϊόντων. Η δαπαγλιφλοζίνη και η εμπαγλιφλοζίνη έχουν λάβει ένδειξη χορήγησης στην καρδιακή ανεπάρκεια ανεξάρτητα από το κλάσμα εξώθησης και ανεξάρτητα της ύπαρξης ΣΔ. Η δαπαγλιφλοζίνη και η εμπαγλιφλοζίνη έχουν νεφροπροστατευτική δράση σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο, ανεξάρτητα της ύπαρξης ή όχι ΣΔ. Η καναγλιφλοζίνη ενδείκνυται για τη θεραπεία της χρόνιας διαβητικής νεφρικής νόσου (για τις τιμές σε eGFR και τη δόση, *ίδε Πίνακα*).

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας στον ΣΔτ2



ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΑ ΑΤΟΜΑ ΜΕ ΣΔτ2

1. Κριτήρια για έναρξη ινσουλίνης

- Η μεταβολική κατάσταση του διαβητικού ασθενή αποτελεί κυρίαρχο στοιχείο στην απόφαση για έναρξη ινσουλίνης με τιμή στόχο HbA1c \leq 7%.

2. Έναρξη ινσουλίνης σε ασθενείς με ΣΔτ2

- Στους ασθενείς με ΣΔτ2 χορηγείται οποιοδήποτε σχήμα αρκεί να είναι εξατομικευμένο στις ανάγκες του. Η τρέχουσα τάση απ' όλους τους αλγορίθμους είναι ότι η χρήση της ινσουλίνης πρέπει να γίνεται νωρίτερα στην πορεία της νόσου.
- Η αποφυγή σοβαρής υπογλυκαιμίας αποτελεί επίσης σημαντικό στοιχείο για την επιλογή του θεραπευτικού σχήματος.
- Τα κυριότερα σχήματα είναι: χορήγηση βασικής ινσουλίνης σε συνδυασμό με αντιδιαβητικά δισκία ή μιμητικά του GLP-1 και η χορήγηση έτοιμων μιγμάτων ινσουλίνης

2.1. Χορήγηση βασικής ινσουλίνης ή μιμητικών του GLP-1

- Προϋπόθεση για τη χορήγησή τους είναι η ύπαρξη ικανοποιητικής υπολειμματικής ενδογενούς έκκρισης ινσουλίνης. Άλλη ένδειξη είναι η ύπαρξη υψηλών τιμών γλυκόζης νηστείας.
- Σε ασθενείς με μονοθεραπεία με μετφορμίνη, η χορήγηση βασικής ινσουλίνης είναι η λύση επιλογής στο δεύτερο βήμα θεραπείας όταν η τιμή της HbA1c είναι $>9\%$ και με καταβολικά συμπτώματα υπεργλυκαιμίας, παρά την όποια τιτλοποίηση της δόσης της μετφορμίνης.
- **Θεραπευτικό Βήμα A (A1, A2):** Στη δίαιτα, άσκηση και αντιδιαβητικά φάρμακα προστίθεται ενέσιμη θεραπεία. Προτιμάται η έναρξη ενέσιμης θεραπείας με μιμητικά του GLP-1. Αν δεν επιτευχθεί η ρύθμιση προστίθεται η βασική ινσουλίνη. Σε μερικές περιπτώσεις μπορεί όπως ήδη έχει αναφερθεί να γίνει έναρξη βασικής ινσουλίνης πριν τη χορήγηση μιμητικών του GLP-1. Επί τιτλοποίησης της δόσης βασικής ινσουλίνης σε $>0,5$ μονάδες/kg/ημέρα ή των μιμητικών του GLP-1 στην ανώτερη δόση (σύμφωνα με το SPC του φαρμάκου) αλλά με τιμές HbA1c $>7\%$, εξετάστε το ενδεχόμενο να προχωρήσετε σε συνδυασμένη ενέσιμη θεραπεία. Σε αυτή την περίπτωση μπορούμε να σκεφτούμε τους έτοιμους συνδυασμούς βασικής ινσουλίνης με μιμητικά του GLP-1.
- Ως βασική ινσουλίνη χρησιμοποιούνται:
 - Ανάλογα ινσουλίνης μακράς δράσης (χορήγηση μία φορά ημερησίως, κατά προτίμηση σε σταθερή ώρα της ημέρας)
 - Ανθρώπινου τύπου ινσουλίνες μέσης δράσης (χορήγηση μία ή δύο φορές ημερησίως).
 - Η ρύθμιση της γλυκόζης μπορεί να επιτευχθεί και με τα ανάλογα ινσουλίνης μακράς δράσης (υψηλότερο κόστος, λιγότερες νυκτερινές υπογλυκαιμίες, απλούστερες συσκευές χορήγησης) και τις ανθρώπινου τύπου ινσουλίνες μέσης δράσης (χαμηλότερο κόστος, περισσότερες νυκτερινές υπογλυκαιμίες).
 - Συνιστάται το άτομο με ΣΔ να μετράει και να καταγράφει τη γλυκόζη του. Κάτι τέτοιο είναι σημαντικό για την επιλογή της δόσης ινσουλίνης, ώστε να επιτυγχάνεται καλύτερο αποτέλεσμα με μεγαλύτερη ασφάλεια.

- Ο στόχος αναφορικά με την HbA1c και τη γλυκόζη νηστείας πρέπει να καθορίζεται εξατομικευμένα για κάθε άτομο με ΣΔ, λαμβάνοντας υπόψη παράγοντες όπως η ηλικία, η διάρκεια του διαβήτη, οι συννοσηρότητες και οι επιπλοκές του διαβήτη καθώς και ο κίνδυνος της υπογλυκαιμίας. Προστίθεται βασική ινσουλίνη στα αντιδιαβητικά δισκία συνήθως μία φορά την ημέρα πριν την βραδινή κατάκλιση. Στην περίπτωση αυτή η βασική ινσουλίνη είναι σκεύασμα ινσουλίνης μέσης ή μακράς δράσης (ανθρώπινου τύπου ή ανάλογο). Όταν χρησιμοποιούνται σκεύασμα μέσης διάρκειας δράσης απαιτούνται κατά κανόνα 2 δόσεις πρωί και βράδυ. Τα ανάλογα ινσουλίνης βοηθούν τους ασθενείς να επιτύχουν τον στόχο της HbA1c με **λιγότερες υπογλυκαιμίες** (και ειδικότερα λιγότερες νυκτερινές) και με **μικρότερη αύξηση του βάρους** σε σύγκριση με τις ανθρώπινου τύπου ινσουλίνες. Η αποτελεσματικότητα στη γλυκαιμική ρύθμιση είναι παρόμοια, το κόστος όμως ανά μονάδα ινσουλίνης είναι υψηλότερο στη θεραπεία με ανάλογα.

Αναπροσαρμογή του θεραπευτικού σχήματος στον Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 επί αποτυχίας του θεραπευτικού βήματος A (A1, A2)

Στην περίπτωση όπου οι τιμές γλυκόζης νηστείας βρίσκονται στο στόχο, αλλά όχι και η HbA1c, σε άτομα με ΣΔ υπό βασική ινσουλίνη και αντιδιαβητικά φάρμακα (Βήμα 1), απαιτείται η εντατικοποίηση της αγωγής με στόχο την αντιμετώπιση της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας.

Πριν από την εντατικοποίηση της ινσουλινοθεραπείας πρέπει να εξετάζεται η προσθήκη ενός αγωνιστή υποδοχέων GLP-1 αν δεν έχει ήδη χορηγηθεί πριν την έναρξη της βασικής ινσουλίνης. Στην περίπτωση αυτή, διακόπτονται οι αναστολείς DPP-4 (δεν συγχωρηγούνται ποτέ με μιμητικά του GLP-1).

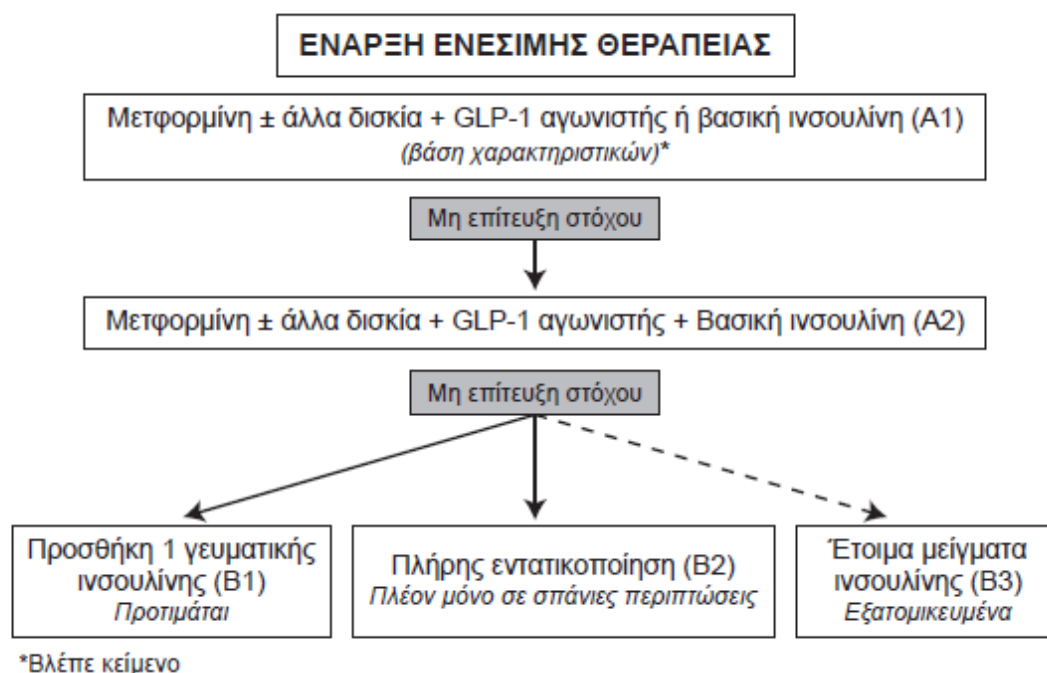
Στο Θεραπευτικό Βήμα Β μπορούν να εφαρμοσθούν τρία θεραπευτικά σχήματα προσθήκης ινσουλίνης, εναλλακτικά, το Β1, το Β2 ή το Β3.

- **Θεραπευτικό Σχήμα Β1:** Συνέχιση της βασικής ινσουλίνης και των μιμητικών του GLP-1 και της μετφορμίνης και προσθήκη μίας δόσης ινσουλίνης ταχείας/υπερταχείας δράσης (ανθρώπινου τύπου ή ανάλογο) πριν από το κυριότερο γεύμα με μείωση έως διακοπή των ινσουλινοεκκριτικών φαρμάκων (σουλφονουλουρίες, γλινίδες). Επί αποτυχίας των ανωτέρω (υψηλή μεταγευματική γλυκόζη ή η μετά τρίμηνο HbA1c >7,0%) προσθήκη 2ης ή και 3ης δόσης ταχείας/υπερταχείας δράσης ινσουλίνης πριν και από τα άλλα δύο γεύματα.
- **Θεραπευτικό Σχήμα Β2:** Συνέχιση της βασικής ινσουλίνης, της μετφορμίνης, των SGLT2 αναστολέων και των μιμητικών του GLP-1 εφόσον αυτά χορηγούνται και διακοπή των άλλων φαρμάκων και προσθήκη ινσουλίνης ταχείας/υπερταχείας δράσης (ανθρώπινου τύπου ή ανάλογο) πριν από τα τρία κύρια γεύματα, πρωί, μεσημέρι, βράδυ. Δεν αποτελεί πλέον συνήθη πρακτική.
- **Θεραπευτικό Σχήμα Β3:** Διακοπή της βασικής ινσουλίνης και προσθήκη διαφασικής ινσουλίνης (μείγμα) αμέσως πριν από το πρωινό και πριν από το βραδινό γεύμα. Εάν η μεταγευματική γλυκόζη μετά το μεσημεριανό γεύμα είναι άνω του στόχου ή η μετά τρίμηνο HbA1c >7,0%, προστίθεται το μεσημέρι είτε μία δόση ινσουλίνης ταχείας/υπερταχείας δράσης (ανθρώπινου τύπου ή ανάλογο) είτε 3η ένεση διαφασικής ινσουλίνης.

2.2. Αναπροσαρμογή της θεραπείας

- Η επίτευξη και η διατήρηση της γλυκαιμικής ρύθμισης απαιτεί τις ανάλογες αναπροσαρμογές της δόσης της ινσουλίνης με τον αυτοέλεγχο της γλυκόζης αίματος. Ο αριθμός των μετρήσεων είναι ανάλογος του θεραπευτικού σχήματος και των στόχων που έχουν επιλέξει γιατρός και ασθενής. Η μέτρηση της HbA1c κάθε τρεις μήνες καθορίζει το επόμενο θεραπευτικό βήμα.
- Στο σχήμα βασικής ινσουλίνης με δισκία, όταν η δόση της ινσουλίνης πλησιάσει τις 0,3 μονάδες/kg βάρους, η αντίστοιχη δόση της σουλφονουλουρίας μειώνεται για το φόβο υπογλυκαιμιών. Μερικές φορές θα χρειαστεί η προσθήκη μίας δόσης ταχείας/υπερταχείας δράσης ινσουλίνης (αναλόγου ή ανθρώπινου τύπου) πριν από το μεγαλύτερο γεύμα, σε περιπτώσεις αυξημένης μεταγευματικής τιμής ή η προσθήκη στη βασική ινσουλίνη επιπλέον ινσουλίνης ταχείας δράσης.
- Το τελευταίο σχήμα είναι εντατικοποιημένο και διακόπτεται η χορήγηση των αντιδιαβητικών δισκίων, πλην της μετφορμίνης, των SGLT2 αναστολέων και των GLP-1 εφόσον αυτά χορηγούνται. Σε αποτυχία του σχήματος της βασικής ινσουλίνης ή σε αδυναμία εφαρμογής εντατικοποιημένου σχήματος μπορεί να εφαρμοστεί το σχήμα έτοιμων μειγμάτων ινσουλίνης.
- Στο σχήμα έτοιμων μειγμάτων μπορεί να χρειαστεί η προσθήκη μίας δόσης εφόδου ινσουλίνης ταχείας/υπερταχείας δράσης (αναλόγου ή ανθρώπινου τύπου) πριν από το μεσημεριανό γεύμα σε περιπτώσεις υψηλής μεταγευματικής τιμής. Υπάρχουν επίσης ασθενείς στους οποίους θα απαιτηθεί η προσθήκη και τρίτης δόσης έτοιμου μίγματος προ του μεσημεριανού γεύματος σε μικρή δόση αρχικά.
- Σε αποτυχία μπορεί να εφαρμοστεί το εντατικοποιημένο σχήμα. Πρέπει να τονιστεί όμως ότι στη καθημερινή πρακτική ένας μικρός αριθμός ασθενών με ΣΔτ2 ακολουθεί εντατικοποιημένο σχήμα.
- Στον **Πίνακα 3** προτείνεται ένας αλγόριθμος αντιμετώπισης με ινσουλίνη και μιμητικά του GLP-1 των ατόμων με ΣΔτ2. Τα είδη των ινσουλινών και τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά τους παρουσιάζονται στον **Πίνακα 4**.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Έναρξη και εντατικοποίηση της ινσουλινοθεραπείας στο ΣΔτ2



8. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΣΔτ1

- Η χορήγηση ινσουλίνης αποσκοπεί στην αναπλήρωση της πρακτικά παντελώς ελλείπουσας ενδογενούς ινσουλίνης.
- Κατά την εξωγενή χορήγηση της ινσουλίνης, οι διακυμάνσεις των επιπέδων της στο αίμα, πρέπει να προσομοιάζουν κατά το δυνατόν με εκείνες της ενδογενούς επί μη διαβητικών ατόμων.
- Επιδιώκεται, καθ' όλο το 24ωρο, χαμηλό και κατά το δυνατόν σταθερό, επίπεδο ινσουλιναϊμίας (βασική ινσουλιναϊμία) για τη διατήρηση φυσιολογικών επιπέδων γλυκόζης κατά τη φάση της νηστείας και ιδιαίτερα τη νύκτα.
- Μετά τα γεύματα επιδιώκονται αιχμές ινσουλιναϊμίας, επαρκούς ύψους και διάρκειας, ώστε να καλύπτονται οι αυξημένες ανάγκες μετά την απορρόφηση των τροφών και δη των υδατανθράκων.
- Για την επίτευξη της βασικής ινσουλιναϊμίας (βασική-basal) στα σχήματα πολλαπλών ενέσεων πλέον κατάλληλα είναι τα σκευάσματα ινσουλίνης μακράς διάρκειας δράσης (glargine, detemir, degludec).
- Τα τρία κύρια γεύματα καλύπτονται με τη χορήγηση δόσεων εφόδου (γευματικής-bolus) σκευασμάτων ινσουλίνης ταχείας/υπερταχείας δράσης (ανθρώπινου τύπου ή ανάλογα).
- Δόσεις εφόδου μπορεί να χορηγηθούν επίσης εκτάκτως για την αντιμετώπιση εξαιρετικά αυξημένων τιμών γλυκόζης.

- Η τιμή γλυκόζης νηστείας το πρωί εξαρτάται από τη μέση ή μακράς δράσης βασική ινσουλίνη
- Η προγευματική γλυκόζη το μεσημέρι και το βράδυ εξαρτάται από τη βασική ινσουλίνη (βραδινής ή και πρωινής χορήγησης), σε συνδυασμό με την ταχείας/υπερταχείας δράσης ινσουλίνη, η οποία χορηγήθηκε πριν από το προηγούμενο γεύμα.
- Η μεταγευματική γλυκόζη εξαρτάται από την ταχείας δράσης/υπερταχείας ινσουλίνη, που χορηγήθηκε πριν από το αντίστοιχο γεύμα.
- Η δόση της βασικής ινσουλίνης αναπροσαρμόζεται ανά 2-3 ημέρες με βάση τις πρωινές τιμές γλυκόζης νηστείας και στόχο 80-130mg/dl. Όταν απαιτείται και πρωινή δόση βασικής ινσουλίνης, η αναπροσαρμογή της γίνεται με γνώμονα τις τιμές γλυκόζης πριν από το βραδινό γεύμα.
- Η δόση της ταχείας/υπερταχείας δράσης ινσουλίνης πριν από τα γεύματα εξαρτάται:
 - 1) από τη τιμή του σακχάρου αίματος 2 ώρες μετά το συγκεκριμένο γεύμα τις 3 προηγούμενες ημέρες,
 - και 2) από τη τρέχουσα τιμή του σακχάρου αίματος πριν από το γεύμα.
- Αποτελεί συνδυασμό της ινσουλίνης που χορηγείται για την κάλυψη των υδατανθράκων του γεύματος και της διόρθωσης που απαιτείται για την υπάρχουσα προγευματική τιμή σακχάρου, εφόσον η τελευταία είναι εκτός στόχου. Η ίδια λογική ισχύει για όλα τα γεύματα.
- Η δόση της ταχείας/υπερταχείας δράσης ινσουλίνης πριν από το γεύμα πρέπει να μεταβάλλεται και ανάλογα με την προβλεπόμενη πρόσληψη υδατανθράκων στο συγκεκριμένο γεύμα. Για το λόγο αυτό η καταμέτρηση των υδατανθράκων προσφέρει μεγαλύτερη ακρίβεια στον υπολογισμό της δόσης της γευματικής ινσουλίνης.
- Στόχος τιμής γλυκόζης προγευματικά 80-130mg/dl και η αιχμή της μεταγευματικής τιμής της γλυκόζης <180mg/dl. Οι διαθέσιμες επιλογές για την μέτρηση και καταγραφή της γλυκόζης είναι τα συστήματα συνεχούς καταγραφής καθώς και οι μετρητές γλυκόζης αίματος.
- Θεραπευτικά σχήματα με **μείγματα ινσουλινών δεν έχουν θέση στην αντιμετώπιση του ΣΔτ1**, παρά μόνο σε ειδικές περιπτώσεις, όπως π.χ. έλλειψη ή αδυναμία συνεργασιμότητας του ασθενούς, όταν για ειδικούς λόγους δεν θεωρείται απαραίτητη η άριστη ρύθμιση κτλ.
- Η χορήγηση ινσουλίνης πέραν της μεθόδου των πολλαπλών ενέσεων ημερησίως, μπορεί να γίνεται με συνεχή υποδόρια έγχυση με φορητή αντλία.
- Με την αντλία συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης χορηγείται ινσουλίνη ταχείας/υπερταχείας δράσης σε συνεχή προγραμματιζόμενο σε 24ωρη βάση ρυθμό. Οι δόσεις εφόδου υπολογίζονται όπως και στο σχήμα πολλαπλών ενέσεων.
- Τα είδη ινσουλίνης και τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά τους παρουσιάζονται στον **Πίνακα 4**.

Στο ΣΔ τύπου LADA, εφόσον υπάρχει ικανή υπολειπόμενη παραγωγή ινσουλίνης, μπορεί να χορηγηθεί συνδυασμός βασικής ινσουλίνης με αναστολείς DPP-4 ή μιμητικά του GLP-1 με ή χωρίς μετφορμίνη και, ανάλογα με τις ανάγκες, γευματική ινσουλίνη.

Πίνακας 4. Τα είδη των ινσουλινών και τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά τους

Είδη ινσουλίνης	Έναρξη δράσης	Μέγιστη δράση (αιχμή)	Διάρκεια δράσης	Αποτελεσματική διάρκεια δράσης
Ταχείας δράσης ανάλογα ινσουλίνης				
Aspart	15 min	60-180 min	3-5 ώρες	3-5 ώρες
Glulisine	12-30 min	90 min	5,3 ώρες	3-4 ώρες
Lispro	15-30 min	30-150 min	2,5-5 ώρες	3-4 ώρες
Υπερταχείας δράσης ανάλογα ινσουλίνης				
Fast-acting insulin aspart (FiAsp)	16-20 min	63 min	5-7 ώρες	3-4
Ultrarapid lispro insulin (URLi)	15-17 min	57 min	4,6-7,3 ώρες	3-4
Ανθρώπινου τύπου ινσουλίνες ταχείας δράσης ή διαλυτή ινσουλίνη ή “κρυσταλλική” Ινσουλίνη Humulin Regular Ινσουλίνη Actrapid	30 min 30 min	120-140 min 80-120 min	5-8 ώρες Έως 8 ώρες	5-7 ώρες 5-7 ώρες
Μέσης δράσης* Ανθρώπινου τύπου ινσουλίνες ισοφανικές Ισοφανική ανθρώπινη ινσουλίνη (rDNA) Ισοφανική (πρωταμινική) ινσουλίνη	1-2 ώρες 1-2 ώρες	2-8 ώρες 2-8 ώρες	12-24 ώρες 12-24 ώρες	10-16 ώρες 10-16 ώρες
Μακράς δράσης Ανάλογα ινσουλίνης				
Detemir *	1-4 ώρες	-	7,6-24 ώρες	18-24 (ανάλογα με τη δόση)
Glargine U100	1-4 ώρες	-	Έως 24 ώρες	18-24 (ανάλογα με τη δόση)
Glargine U300	1-4 ώρες	-	>24 ώρες	>24 ώρες (χορήγηση 1 φορά/ημ)
Degludec	1-1 ^{1/2} ώρα	-	>24 ώρες	>24 ώρες (χορήγηση 1 φορά/ημ)
Διφασικά μίγματα ανθρώπινου τύπου ινσουλινών				
Μίγμα 30% διαλυτής και 70% ισοφανικής	30 min	2-8 ώρες	Έως 24 ώρες	10-16 ώρες
Μίγμα 30% ανθρώπινης (rDNA) και 70% ισοφανικής	30-45 min	1-8 ώρες	14-15 ώρες	10-15 ώρες
Μίγμα 40% διαλυτής και 60%	30 min	2-8 ώρες	Έως 24	10-16 ώρες

ισοφανικής			ώρες	
Μίγμα 50% διαλυτής και 50% ισοφανικής	30 min	2-8 ώρες	Έως 24 ώρες	10-16 ώρες
Διφασικά μίγματα αναλόγων ινσουλίνης				
Μίγμα 25% ενέσιμη ινσουλίνη lispro και 75% πρωταμινική lispro	15-30 min	1 ώρα	14-16 ώρες	10-16 ώρες
Μίγμα 50% ενέσιμη ινσουλίνη lispro και 50% πρωταμινική lispro	15-30 min	1 ώρα	14-16 ώρες	10-16 ώρες
Μίγμα 30% διαλυτής ινσουλίνης aspart και 70% κρυστάλλων πρωταμινικής ινσουλίνης aspart	15 min	1 ώρα	14-16 ώρες	10-16 ώρες

- *Σε ασθενείς με ΣΔτ1 μπορεί να χρειασθούν 2 ενέσεις την ημέρα.
- Το σχήμα με αντλία συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης χρησιμοποιεί κυρίως ανάλογα ινσουλίνης ταχείας ή υπερταχείας δράσης με καθοριζόμενο εκ των προτέρων βασικό αριθμό έγχυσης (basal) καθώς επίσης και υπό μορφή δόσεων εφόδου (bolus) πριν από τα γεύματα. Επιπλέον δόσεις εφόδου δύνανται να χορηγηθούν ως διορθωτικές εάν οι τιμές γλυκόζης βρεθούν μεγαλύτερες από την τιμή στόχο.

9. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΛΛΩΝ ΤΥΠΩΝ ΣΔ

- Σε σπάνιες περιπτώσεις ο ΣΔ μπορεί να οφείλεται σε γενετικές διαταραχές των β-κυττάρων (Μονογονιδιακός Διαβήτης, στον οποίο εντάσσονται ο παλαιότερα ονομαζόμενος τύπος MODY καθώς και ο Νεογνικός Διαβήτης), νοσήματα της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος, όπως π.χ. στην περίπτωση κυστικής ίνωσης (CFRD= Cystic Fibrosis Related Diabetes), φάρμακα, αιμοχρωμάτωση, λιποδυστροφίες, άλλες ενδοκρινοπάθειες, κλπ.
- Η αντιμετώπιση αυτών των ασθενών είναι, στις περισσότερες περιπτώσεις, όπως αυτή του ΣΔτ2 (**Πίνακες 2,3**), με εξαίρεση τις σπάνιες μορφές «ΣΔ τύπου MODY» όπου είναι αρκετή, στα αρχικά τουλάχιστον στάδια, η θεραπεία με ινσουλινοεκκριταγωγά φάρμακα (σουλφονουλουρίες). Συγκεκριμένα ο ΣΔ-MODY2, που αποτελεί το συχνότερο τύπο MODY στη χώρα μας, προκαλείται από μετάλλαξη του γονιδίου της γλυκοκινάσης, και δεν χρειάζεται φαρμακευτική αγωγή. Οι τύποι MODY 3 και 4 ο οποίοι οφείλονται σε μετάλλαξη του μεταγραφικού παράγοντα HNF1A και IPF1 homeobox, αντίστοιχα, αντιμετωπίζονται συνήθως επιτυχώς με σουλφονουλουρίες. Ωστόσο, είναι πιθανόν με την πάροδο του χρόνου να χρειασθεί ινσουλινοθεραπεία. Ο τύπος MODY 5, ο οποίος οφείλεται σε μετάλλαξη του μεταγραφικού παράγοντα HNF1B, αντιμετωπίζεται με ινσουλινοθεραπεία όπως ο ΣΔτ1. Επιπλέον, στο ΣΔ από κυστική ίνωση, δεδομένου ότι επέρχεται προοδευτικά ινσουλινοπενία, η θεραπεία στηρίζεται στη χορήγηση ινσουλίνης.

10. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΠΕΝΙΑΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΠΡΑΞΕΙΣ (Μερική ή Ολική Παγκρεατεκτομή)

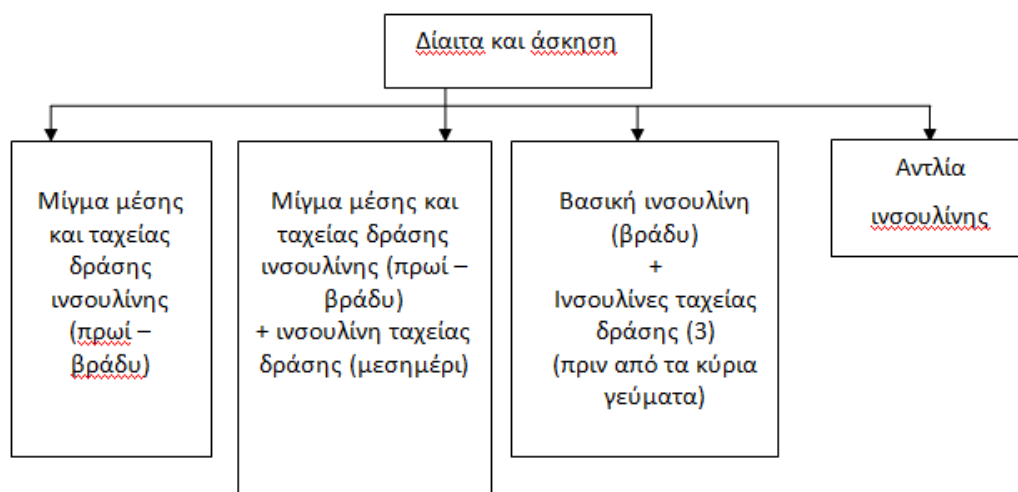
- Η ινσουλινοπενία που εμφανίζεται μετά από ιατρικές πράξεις (μερική ή ολική παγκρεατεκτομή) και εκδηλώνεται ως ΣΔ χαρακτηρίζεται από πλήρη ή μερική έλλειψη ινσουλίνης.
- Η αντιμετώπιση του ΣΔ μετά παγκρεατεκτομή εξαρτάται από την έκταση της παγκρεατεκτομής.
- Σε περιπτώσεις ολικής ή εκτεταμένης παγκρεατεκτομής η θεραπευτική αντιμετώπιση γίνεται με σχήματα ινσουλινοθεραπείας, όπως και στην περίπτωση του ΣΔτ1.
- Σε κάποιες περιπτώσεις μερικής παγκρεατεκτομής και ειδικά όταν συνυπάρχει αντίσταση στην ινσουλίνη, μπορεί η θεραπεία με ινσουλίνη να συνδυαστεί με ένα ή περισσότερα από τα θεραπευτικά σκευάσματα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του ΣΔτ2 (Πίνακες 2,3).

11. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΥΠΕΡΓΛΥΚΑΙΜΙΑΣ ΣΤΟ ΣΔ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΚΑΙ ΤΟΥΣ ΕΦΗΒΟΥΣ

1. Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1

- Ο ΣΔτ1 αφορά περισσότερο του 90% των περιπτώσεων ΣΔ στην παιδική και εφηβική ηλικία
- Τα σχήματα ινσουλινοθεραπείας που χρησιμοποιούνται σήμερα περιλαμβάνουν (Πίνακας 5):
 - Σχήμα δύο ενέσεων την ημέρα: χορηγείται μείγμα μέσης και ταχείας δράσης ινσουλίνης, πριν από το πρόγευμα και το δείπνο. Συνιστάται ανάμειξη των δύο ινσουλινών και όχι έτοιμα μείγματα. Το σχήμα αυτό δεν συνιστάται ευρέως και χρησιμοποιείται μόνο σε πολύ μικρά παιδιά ή σε συνθήκες όπου η κατανόηση της δράσης της ινσουλίνης από τον ασθενή ή την οικογένειά του είναι ανεπαρκής. Προοδευτικά το σχήμα αυτό εγκαταλείπεται ακόμη και στις πολύ μικρές ηλικιακές ομάδες και αντικαθίσταται από σχήμα πολλαπλών ενέσεων.
 - Σχήμα τριών ενέσεων την ημέρα: προστίθεται στο προηγούμενο σχήμα ινσουλίνη ταχείας/υπερταχείας δράσης πριν από το μεσημεριανό γεύμα.
 - Σχήμα πολλαπλών ενέσεων ινσουλίνης.
 - Σχήμα με αντλία συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης
 - Οι θεραπευτικοί στόχοι στην παιδική και εφηβική ηλικία πρέπει να εξατομικεύονται με σκοπό την πληρέστερη προς το φυσιολογικό γλυκαιμική ρύθμιση, τη φυσιολογική αύξηση και ανάπτυξη και την αποφυγή των υπογλυκαιμικών επεισοδίων.
 - Για την επίτευξη των γλυκαιμικών στόχων συνιστάται η χρήση συστημάτων συνεχούς παρακολούθησης γλυκόζης σε πραγματικό χρόνο είτε σε συνδυασμό με αντλία συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης είτε με σχήμα πολλαπλών ενέσεων. Επίσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί σύστημα διαλείπουσας σάρωσης. Το ποσοστό σακχάρων εντός στόχου με τη χρήση συστημάτων συνεχούς καταγραφής θα πρέπει να κυμαίνονται ως εξής: Μεταξύ 70-180 mg/dl >70%, <70 mg/dl <4%, <54 mg/dl <1%, >180 mg/dl <25%.
 - Όταν δεν χρησιμοποιούνται συστήματα συνεχούς καταγραφής θα πρέπει να γίνονται 6-10 μετρήσεις σακχάρου αίματος το 24ωρο.
 - Τα επιδιωκόμενα επίπεδα γλυκόζης και HbA1c σύμφωνα με τις διεθνείς συστάσεις φαίνονται στον Πίνακα 6.

ΠΙΝΑΚΑΣ 5. Σχήματα ινσουλινοθεραπείας του ΣΔτ1 στα παιδιά και τους εφήβους*



*Στις ινσουλίνες ταχείας δράσης περιλαμβάνονται και τα ανάλογα υπερταχείας δράσης.

2. Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

- Διαπιστώνεται σήμερα ανησυχητική τάση αύξησης της συχνότητάς του στα παιδιά, κυρίως όμως στους εφήβους με προεξάρχον πρόδρομο κλινικό εύρημα την παχυσαρκία.
- Εάν οι ασθενείς είναι μεταβολικά σταθεροί (HbA1c <8.5% χωρίς συμπτώματα η μετφορμίνη είναι η θεραπεία εκλογής μαζί με άσκηση, διατροφή και αλλαγή τρόπου ζωής. Η μετφορμίνη χορηγείται σε δόση αρχικά 500-1000 mg x1 ημερησίως x 7-14 ημέρες και ανάλογα με την ανεκτικότητα τιτλοποιούμε ανά 1-2 εβδομάδες, σε χρονικό διάστημα 3-4 εβδομάδων. Μέγιστη δόση 1000 mg δύο φορές την ημέρα ή 850 mg τρεις φορές ημερησίως. Σε ηλικίες > 10 ετών μπορεί να χορηγηθούν μετφορμίνη, λιραγλουτίδη, ντουλαγλουτίδη, δαπαγλιφλοζίνη και εμπαγλιφλοζίνη.
- Οι σουλφονουρίες δεν έχουν ένδειξη χορήγησης στην εφηβική ηλικία. Μη επίτευξη των γλυκαιμικών στόχων στη διάρκεια των επόμενων 3 μηνών επιβάλλει την προσθήκη ινσουλίνης.
- Οι σουλφονουρίες δεν έχουν ένδειξη χορήγησης στην εφηβική ηλικία. Μη επίτευξη των γλυκαιμικών στόχων στη διάρκεια των επόμενων 3 μηνών επιβάλλει την προσθήκη ινσουλίνης.
- Έφηβοι με κέτωση/κετονουρία/κετοξέωση ή με HbA1c >8.5% θα πρέπει να αντιμετωπισθούν αρχικά με ινσουλίνη. Αν και μπορεί να συστηθούν διάφορα σχήματα ινσουλινοθεραπείας συνήθως αρκεί μία δόση βασικής ινσουλίνης μία φορά την ημέρα (0,25-0,5 U/kg ως αρχική δόση.). Η μετφορμίνη μπορεί να χορηγηθεί ταυτόχρονα με την ινσουλίνη, εκτός εάν υπάρχει κετοξέωση. Μετάβαση σε αποκλειστική χορήγηση μετφορμίνης γίνεται σε διάστημα 2-6 εβδομάδων με σταδιακή μείωση της ινσουλίνης κατά 30-50% και αύξηση της μετφορμίνης.

ΠΙΝΑΚΑΣ 6. Στόχοι γλυκαιμικής ρύθμισης σε παιδιά και εφήβους

	ISPAD	ADA	NICE
HbA1c (%)	<7	≤7.5	≤6.5
Γλυκόζη νηστείας ή προγευματική (mg/dl)	70-130	90-130	70-126
Μεταγευματική γλυκόζη (mg/dl)	90-180		90-162
Γλυκόζη πριν την κατάκλιση (mg/dl)	80-140	90-150	70-126
Υπογλυκαιμίες	· Ανεκτές λίγες ήπιες. Αποφυγή των σοβαρών. Ανεκτές λίγες ήπιες.		

12. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΝΕΟΓΝΙΚΟΥ ΔΙΑΒΗΤΗ

- Ο «Νεογνικός Σακχαρώδης Διαβήτης» είναι μία σπάνια μορφή μονογονιδιακού διαβήτη (μία περίπτωση ανά 300.000 – 400.00 γεννήσεις), η οποία εμφανίζεται στους πρώτους 6 μήνες ζωής.
- Χαρακτηρίζεται από ινσουλινοπενία και επακόλουθη υπεργλυκαιμία που οφείλονται σε ανάπτυξη μη φυσιολογικών παγκρεατικών νησίδων, μειωμένη μάζα β-κυττάρων ή δυσλειτουργία των β-κυττάρων. Συχνά η διάγνωσή του συγχέεται με τον ΣΔτ1, ο οποίος όμως δεν εμφανίζεται πριν τον 6ο μήνα ζωής. Στις μισές περίπου περιπτώσεις ο «Νεογνικός Διαβήτης» είναι ισόβιος και χαρακτηρίζεται ως «Μόνιμος Νεογνικός Διαβήτης». Στις υπόλοιπες περιπτώσεις νεογνικού διαβήτη η υπεργλυκαιμία υποχωρεί κατά τη βρεφική ηλικία, αλλά δύναται να επανεμφανιστεί αργότερα. Η μορφή αυτή αποκαλείται «Παροδικός Νεογνικός Διαβήτης». Και οι δύο μορφές κληρονομούνται κατά τον αυτοσωμικό επικρατούντα χαρακτήρα, αλλά μπορούν να παρατηρηθούν και ως νέες μεταλλάξεις. Ως κυριότερα υπεύθυνα γονίδια για την εμφάνιση του «Νεογνικού Σακχαρώδη Διαβήτη», έχουν αναγνωρισθεί τα γονίδια KCNJ11, ABCC8 και ZAC/HYMAI, αλλά ο κατάλογος των υπευθύνων γονιδίων συνεχώς επιμηκύνεται με την αναγνώριση νέων υπευθύνων γονιδίων.
- Για την αντιμετώπιση μπορεί αρχικά να χρειαστεί ινσουλινοθεραπεία (όπως και στον ΣΔτ1), ενώ στη συνέχεια σε πολλές περιπτώσεις ο «Νεογνικός Σακχαρώδης Διαβήτης» μπορεί να ανταποκριθεί στη θεραπεία με υψηλές δόσεις σουλφονουλουρίας (συνήθως γλικλαζίδης).

13. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΣΔ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ

1. Γλυκαιμικοί στόχοι

Ως διαβήτη κύησης ορίζεται η διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων ποικίλης βαρύτητας, με έναρξη ή πρώτη αναγνώριση κατά το πρώτο ή δεύτερο τρίμηνο της κύησης και πέραν κάθε αμφιβολίας δεν είναι ΣΔτ1 ή ΣΔτ2. Οι στόχοι της γλυκαιμικής ρύθμισης κατά τη διάρκεια της κύησης είναι περισσότερο αυστηροί. Συνιστάται οι τιμές της γλυκόζης πλάσματος νηστείας και προγευματικά να είναι 70-90 mg/dl, μια ώρα μετά τα γεύματα 100-130 mg/dl και η HbA1c < 6%. Όταν τα υγειονομολογικά μέτρα δεν επαρκούν για την επίτευξη της γλυκαιμικής ρύθμισης απαιτείται αγωγή με ινσουλίνη.

2. Φαρμακευτική θεραπεία

- Από τα αντιδιαβητικά δισκία, η μετφορμίνη μπορεί να χορηγηθεί με σχετική ασφάλεια στο διαβήτη κύησης, μετά από ενημέρωση της εγκύου για πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες και με βάση τις ενδείξεις/αντενδείξεις-προειδοποιήσεις και προφυλάξεις χορήγησης του φαρμάκου. Τονίζεται ότι στην πλειοψηφία των περιπτώσεων η θεραπεία με μετφορμίνη δεν είναι επαρκής για τη γλυκαιμική ρύθμιση και συχνά απαιτείται η προσθήκη ινσουλίνης.
- Μπορούν να χρησιμοποιηθούν όλα τα ανθρώπινου τύπου σκευάσματα ινσουλίνης.
- Από τα ανάλογα ινσουλίνης ταχείας δράσης η Lispro, Aspart, το υπερταχείας δράσης ανάλογο της ασπαρτικής ινσουλίνης (Fiasp), καθώς και το συμπυκνωμένο σκεύασμα Lispro U-200 αποτελούν ασφαλείς θεραπευτικές επιλογές. Δύο τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν με το ανάλογο ινσουλίνης aspart δεν κατέδειξαν οποιαδήποτε ανεπιθύμητη επίδραση στην εγκυμοσύνη ή στην υγεία του εμβρύου συγκριτικά με τη διαλυτή ανθρώπινη ινσουλίνη. Τα μέχρι σήμερα δεδομένα από τη χρήση του νέου αναλόγου υπερταχείας δράσης της ινσουλίνης Lispro (URLi) σε περισσότερες από 1000 κύσεις δείχνουν ότι αυτό δεν είναι τοξικό για το έμβρυο και μπορεί να χρησιμοποιείται στη διάρκεια της κύησης όταν απαιτείται.
- Σύμφωνα με τον European Medicines Agency (EMA), τα ανάλογα μακράς δράσης detemir, glargine, degludec και το συμπυκνωμένο σκεύασμα glargine 300 μπορούν να χρησιμοποιηθούν κατά τη διάρκεια της κύησης. Τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες με τη χορήγηση των αναλόγων ινσουλίνης detemir και degludec έδειξαν ασφάλεια κατά τη διάρκεια της κύησης και δεν κατεδείχθη αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης δυσμορφιών ή εμβρυικής/ νεογνικής τοξικότητας.
- Συνήθως για την επίτευξη του στόχου απαιτούνται εντατικοποιημένα σχήματα ινσουλινοθεραπείας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Κατευθυντήριες Οδηγίες για την Αντιμετώπιση του Διαβητικού Ασθενούς. Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία, Αθήνα, 2024.
2. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes 2021. *Diabetes Care* 2024; 47 (Suppl 1)
3. American Diabetes Association. Cardiovascular Disease and Risk Management. *Diabetes Care* 2017;40(Suppl. 1): S75-S87.
4. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment. *Diabetes Care* 2017; 40 (Supplement 1): S64-S74.
5. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012; 35:1364-79.
6. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012; 55: 1577-96.
7. Handelsman Y, Bloomgarden ZT, Grunberger G, et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology - clinical practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan - 2015. *Endocr Pract* 2015;21 Suppl 1:1-87.
8. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315-81
9. DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2018;19(Suppl. 27):105-114. <https://doi.org/10.1111/pedi.1273>
10. Danne T, Phillip M, Buckingham BA, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(Suppl. 27):115-135 <https://doi.org/10.1111/pedi.12718>.
11. Zeitler P, Arslanian S, Fu J, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Type 2 diabetes mellitus in youth. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(Suppl. 27):28-46.<https://doi.org/10.1111/pedi.12719>

ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΗΣΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΠΩΔΥΝΗ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Περιγράφεται το πρωτόκολλο και ο αλγόριθμος συνταγογράφησης φαρμάκων για την επώδυνη διαβητική νευροπάθεια. Καθορίζονται τα βήματα θεραπευτικής αντιμετώπισης με βάση τις Ελληνικές και τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες.

Κριτήρια για συνταγογράφηση:

- Ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη
- Ασθενείς με επώδυνα συμπτώματα που παρεμβαίνουν στην καθημερινότητα των ασθενών ή στον ύπνο
- Μη υποχώρηση των συμπτωμάτων με τη χρήση απλών αναλγητικών (παρακεταμόλης)

ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

1^ο Βήμα

1. Πρεγκαμπαλίνη: Δόση 25-300 mg δύο φορές την ημέρα
2. Ντουλοξετίνη: Δόση 60-120 mg 1 ή 2 φορές την ημέρα

2^ο Βήμα

Γκαμπαπεντίνη: Δόση 300-1200 mg τρεις φορές την ημέρα

3^ο Βήμα

Σε μη ανταπόκριση στα προηγούμενα βήματα ή σε μη ανοχή της μέγιστης επιτρεπτής δόσης των ανωτέρω φαρμάκων ως μονοθεραπεία, επιτρέπεται ο συνδυασμός φαρμάκων με διαφορετικό μηχανισμό δράσης (πρεγκαμπαλίνη/γκαμπαπεντίνη με ντουλοξετίνη).

4^ο Βήμα

1. Οπιοειδή
2. Τραμαδόλη 50-200 mg 2 φορές την ημέρα
3. Μεξιλετίνη 200-400 mg κάθε 6-8 ώρες την ημέρα
4. Επίθεμα ή κρέμα καψαϊσίνης 8% 2-4 φορές την ημέρα
5. Νευρικοί αποκλεισμοί (περιφερικοί, κεντρικοί)
6. Νευροδιέγερση (περιφερική, κεντρική)

Ο χρόνος αναμονής του κλινικού αποτελέσματος μεταξύ θεραπειάς 1ης, 2ης, 3ης και 4ης γραμμής είναι 2-4 εβδομάδες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία: Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη Διαχείριση του Διαβητικού Ασθενούς, Αθήνα 2024.
2. Waldfoegel JM, Nesbit SA, Dy SM, et al. Pharmacotherapy for diabetic peripheral neuropathy pain and quality of life: A systematic review. *Neurology* 2017; 88:1958-67.
3. Hossain SM, Hussain SM, Ekram AR. Duloxetine in Painful Diabetic Neuropathy: A Systematic Review. *Clin J Pain* 2016; 32:1005-10.
4. Juhn MS, Parsons B, Varvara R, Sadosky A. Pregabalin for painful diabetic peripheral neuropathy: strategies for dosing, monotherapy vs. combination therapy, treatment-refractory patients, and adverse events. *Curr Med Res Opin* 2015; 31:1017-26.
5. Ziegler D, Fonseca V. From guideline to patient: a review of recent recommendations for pharmacotherapy of painful diabetic neuropathy. *J Diabetes Complications* 2015; 29:146-56.

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) είναι σύνδρομο με ετερογενές και πολυπαραγοντικό υπόστρωμα. Χαρακτηρίζεται από διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων, λιπιδίων και πρωτεϊνών η οποία οφείλεται σε διαταραχή της έκκρισης και της δράσης της ινσουλίνης. Η κύρια έκφραση αυτής της διαταραχής είναι η αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα, η οποία συνοδεύεται από σημαντικές διαταραχές των λιπιδίων με αποτέλεσμα τις χρόνιες επιπλοκές πρακτικά από όλους τους ιστούς και τα όργανα. Η εργαστηριακή του διερεύνηση είναι επομένως σημαντική για να τεκμηριώσει τη διάγνωση και μαζί με το ιστορικό και την κλινική εξέταση να οδηγήσει στην ορθή θεραπευτική αντιμετώπιση με τους κατάλληλους συνδυασμούς φαρμάκων. Η παρούσα ενότητα καταγράφει όλες τις εργαστηριακές εξετάσεις οι οποίες είναι απαραίτητες για τη διάγνωση και παρακολούθηση του ΣΔ χωρίς ή με συνοσηρότητες λόγω χρόνιων επιπλοκών. Επιπλέον, η μέτρηση του σωματικού βάρους πρέπει να γίνεται σε κάθε επίσκεψη όπως και ο υπολογισμός του δείκτη μάζας σώματος.

ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 2 (ΣΔτ2)

Για τη διάγνωση και παρακολούθηση του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 δύναται να διενεργηθεί ο ακόλουθος εργαστηριακός έλεγχος:

A) HbA1c όχι συχνότερα από μία (1) ανά τρεις (3) μήνες

B) Οι ακόλουθες εξετάσεις όχι συχνότερα από μία (1) ανά έξι (6) μήνες:

- Γενική εξέταση αίματος
- Προσδιορισμός γλυκόζης αίματος
- Προσδιορισμός στο αίμα ουρίας, (νωρίτερα από 2 φορές το εξάμηνο με αιτιολόγηση: υποψία επιδείνωσης νεφρικής λειτουργίας/τιτλοποίηση φαρμάκων άξονα)
- Προσδιορισμός στο αίμα κρεατινίνης (νωρίτερα από 2 φορές το εξάμηνο με αιτιολόγηση: υποψία επιδείνωσης νεφρικής λειτουργίας/τιτλοποίηση φαρμάκων άξονα ή λήψη ανταγωνιστών του υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών) ή υπολογισμός σπειραματικής διήθησης – eGFR- κατά CKD-EPI 2021 για την τεκμηρίωση της διάγνωσης της χρόνιας νεφρικής νόσου [XNN]). Εφόσον

διαγνωσθεί ΧΝΝ, ισχύει ότι αναγράφεται παρακάτω στις παρατηρήσεις-παρακολούθηση για τις συννοσηρότητες.

- Προσδιορισμός στο αίμα καλίου (Κ), (νωρίτερα από 2 φορές το εξάμηνο με αιτιολόγηση: υποψία επιδείνωσης νεφρικής λειτουργίας/τιτλοποίηση φαρμάκων άξονα ή λήψη ανταγωνιστών του υποδοχέα των αλατοκορτικοειδών)

- Προσδιορισμός στο αίμα νατρίου (Να), (νωρίτερα από 2 φορές το εξάμηνο με αιτιολόγηση: υποψία επιδείνωσης νεφρικής λειτουργίας/τιτλοποίηση φαρμάκων άξονα)

- Προσδιορισμός στο αίμα οξαλοξεϊκής τρανσαμινάσης

- Προσδιορισμός στο αίμα πυροσταφυλικής τρανσαμινάσης

- Προσδιορισμός στο αίμα γ- γλουταμυλτρανσφεράσης

- Προσδιορισμός στο αίμα αλκαλικής φωσφατάσης

- Προσδιορισμός στο αίμα χοληστερόλης

- Προσδιορισμός στο αίμα χοληστερόλης υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών

- Προσδιορισμός στο αίμα χοληστερόλης χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών

- Προσδιορισμός τριγλυκεριδίων αίματος

- Προσδιορισμός στο αίμα ουρικού οξέος

Προσδιορισμός στο αίμα ασβεστίου

-Προσδιορισμός στο αίμα αλβουμίνης

- Προσδιορισμός στο αίμα φωσφόρου

- Ποσοτική μέτρηση CRP (επί ενδείξεων φλεγμονής)

- Γενική εξέταση ούρων

•Λευκωματίνη ούρων και κρεατινίνη ούρων για υπολογισμό του λόγου λευκωματίνης /κρεατινίνης ούρων (νωρίτερα από 2 φορές το εξάμηνο με αιτιολόγηση: για τεκμηρίωση της διάγνωσης της λευκωματινουρίας και παρακολούθηση της πορείας της ΧΝΝ). Εφόσον διαγνωσθεί ΧΝΝ, ισχύει ότι αναγράφεται παρακάτω στις παρατηρήσεις-παρακολούθηση για τις συννοσηρότητες.

Γ) Οι ακόλουθες εξετάσεις όχι περισσότερο από μία (1) φορά κατ' έτος:

- Νατριουρητικό πεπτίδιο NT-proBNP (επί υποψίας καρδιακής ανεπάρκειας)
- Βιταμίνη Β12 (επί λήψης μετφορμίνης ή συμπτωμάτων νευροπάθειας)
- Εξέταση αίματος για ταχύτητα καθιζήσεως ερυθρών αιμοσφαιρίων (ΤΚΕ)
- Προσδιορισμός στο αίμα θυροειδοτρόπου ορμόνης (ΤSH) (επί υποψίας διαταραχής θυροειδικής λειτουργίας). (Νωρίτερα από 1 φορές κατ' έτος με αιτιολόγηση: επιδείνωση της θυροειδικής λειτουργίας ή αλλαγή της δόσης της θυροξίνης)
- Απολιποπρωτεΐνη Β (ΑΡΟ-Β) (σε περιπτώσεις στεατοηπατίτιδας, σοβαρής δυσλιπιδαιμίας)
- Απολιποπρωτεΐνη Α (ΑΡΟ-Α) (σε περιπτώσεις στεατοηπατίτιδας, σοβαρής δυσλιπιδαιμίας)
- C-πεπτίδιο πλάσματος (C -PEPTIDE) ανά δείγμα (επί ενδείξεων ινσουλινοπενίας)
- Ινσουλίνη (επί ενδείξεων ινσουλινοπενίας ή υπερινσουλιναϊμίας)
- Ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ)
- Υπερηχοκαρδιογράφημα καρδιάς (υπερηχογραφική μελέτη πλήρης, διαθωρακική πραγματικού χρόνου 2-διαστάσεων, καταγραφή Μ-MODE. DOPPLER υπερηχογράφημα φάσματος και έγχρωμης απεικόνισης ροής) (με αιτιολόγηση)
- Υπερηχογράφημα άνω κοιλίας
- Υπερηχογράφημα νεφρών, ουρητήρων

•Βυθοσκόπηση (άπαξ ανά έτος επί φυσιολογικής εξέτασης, συχνότερα κατά την κρίση οφθαλμιάτρου, επί παθολογικών ευρημάτων και με τη χρήση, στην περίπτωση αυτή, των σχετικών με την πάθηση ICD-10 κωδικών)

Δ) Οι ακόλουθες εξετάσεις όχι συχνότερα από μία (1) ανά δύο (2) έτη:

- Δυναμική υπερηχοκαρδιογραφία (stress echocardiography) (με αιτιολόγηση)
- TEST Κόπωσης (με αιτιολόγηση)
- Triplex - Υπερηχητική αρτηριογραφία καρωτίδων και σπονδυλικών αρτηριών (επί ενδείξεων αγγειοπάθειας) (συχνότερα επί παθολογικών ευρημάτων και με τη χρήση, στην περίπτωση αυτή, των σχετικών με την πάθηση ICD-10 κωδικών)
- Triplex - Υπερηχητική αρτηριογραφία κάτω άκρων (επί ενδείξεων αγγειοπάθειας) (συχνότερα επί παθολογικών ευρημάτων και με τη χρήση, στην περίπτωση αυτή, των σχετικών με την πάθηση ICD-10 κωδικών)
- Ηλεκτρομυογραφική εξέταση (επί ενδείξεων νευροπάθειας)
- Κινητική ταχύτητα αγωγής AUA ή ΚΤΑ των νεύρων των άνω και κάτω άκρων (επί ενδείξεων νευροπάθειας) (συχνότερα επί παθολογικών ευρημάτων και με τη χρήση, στην περίπτωση αυτή, των σχετικών με την πάθηση ICD-10 κωδικών)
- Αισθητική ταχύτητα αγωγής ΑΤΑ των νεύρων των άνω και κάτω άκρων (επί ενδείξεων νευροπάθειας) (συχνότερα επί παθολογικών ευρημάτων και με τη χρήση, στην περίπτωση αυτή, των σχετικών με την πάθηση ICD-10 κωδικών)

Ε) Προσδιορισμός στο αίμα λιποπρωτεΐνης α (Lpα): επί φυσιολογικής τιμής εκτελείται άπαξ, επί παθολογικής τιμής όχι περισσότερο από μία ανά δύο έτη

ΣΤ) Γονιδιακός έλεγχος με τις ακόλουθες εξετάσεις εκτελείται άπαξ έκαστος και μόνο στις περιπτώσεις αμφιβολίας για την ορθή ταξινόμηση του διαβήτη:

- Ανάλυση DNA για διαβήτη MODY2 (γονίδιο GCK) με σάρωση και sequencing
- Ανάλυση DNA για διαβήτη MODY3 (γονίδιο HNF1A) με σάρωση και sequencing
- Ανάλυση DNA για διαβήτη MODY1 (γονίδιο HNF4A) με sequencing

- Ανάλυση DNA για διαβήτη MODY 1,2,3,5 (γονίδια HNF4A, GCK, HNF1A, HNF1B) με MLPA

1. Παρατηρήσεις

- Σε κάθε επίσκεψη γίνεται μέτρηση γλυκόζης νηστείας ή 2 ώρες μετά το γεύμα ή τυχαία μέτρηση ανάλογα με την ώρα της επίσκεψης
- Η μέτρηση της **HbA1c** επαναλαμβάνεται τουλάχιστον κάθε 6 μήνες σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη που ακολουθούν σταθερό θεραπευτικό σχήμα, έχουν επιτύχει τους θεραπευτικούς στόχους και έχουν σταθερό γλυκαιμικό έλεγχο. Εάν οι ασθενείς αλλάξουν την θεραπεία τους ή δεν επιτυγχάνουν τους θεραπευτικούς στόχους τότε η μέτρηση της HbA1c πρέπει να γίνεται ανά τρίμηνο. Μέτρηση HbA1c σε μη πάσχοντες από σακχαρώδη διαβήτη συνιστάται μόνο αν υπάρχει ισχυρή υποψία για διαβήτη και όχι συχνότερα από 1 φορά κάθε 6 μήνες.
- Οι **γενικές εξετάσεις** αίματος και ούρων επαναλαμβάνονται ανά έτος εφόσον το αποτέλεσμα τους παραμένει φυσιολογικό.
- Ο έλεγχος για **λευκωματινουρία** στους ασθενείς με ΣΔτ2 περιλαμβάνει τρεις μετρήσεις του λόγου λευκωματίνης προς κρεατινίνη ούρων (ΛΛΚ) σε δείγμα ούρων κατά προτίμηση πρωινών ως εξής: (α) με την διάγνωση της νόσου, (β) μέσα σε διάστημα 3-6 μηνών και (γ) στη συνέχεια ανά έτος αν το αποτέλεσμα είναι φυσιολογικό (δύο φυσιολογικές τιμές).
- Η παρουσία λευκωματινουρίας (κατηγοριοποιείται ως ήπια αύξηση – ΛΛΚ 30-300 mg/g κρεατινίνης- ή σημαντική αύξηση - ΛΛΚ >300 mg/g κρεατινίνης) επιβεβαιώνεται εάν ο ασθενής έχει παθολογικές τιμές σε 2 από 3 τουλάχιστον προσδιορισμούς σε μεσοδιάστημα 3-6 μηνών.
- Εάν διαπιστωθεί λευκωματινουρία, πρέπει να γίνεται έλεγχος για την προέλευση της, καθώς στο 30% των περιπτώσεων οφείλεται σε άλλα αίτια εκτός του ΣΔ.
- Σε παρουσία **δυσλιπιδαιμίας**, μετά την έναρξη της αντιλιπιδαιμικής αγωγής ανά 3 μήνες προσδιορισμός ολικής χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων, HDL, LDL, SGPT (ALT) και CPK (αν υπάρχουν μυαλγίες) μέχρι την επίτευξη των στόχων και στην συνέχεια ανά έτος
- Εάν κατά την πρώτη **βυθοσκόπηση** δεν υπάρχουν ευρήματα, αυτή επαναλαμβάνεται μετά ένα έτος, και ακολούθως ανά έτος. Εάν εμφανιστούν βλάβες ο έλεγχος θα πρέπει να γίνεται ανά εξάμηνο ή και συχνότερα ανάλογα με τη βαρύτητα των βλαβών. Εάν εμφανισθούν ευρήματα διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας παραπομπή σε οφθαλμίατρο.

2. Προσυμπτωματικός έλεγχος για διαταραχές του μεταβολισμού των υδατανθράκων (μεταγευματικές υπογλυκαιμίες, δυσμεταβολικό σύνδρομο, προδιαβήτης, παχυσαρκία)

- Προτείνεται ο προ-συμπτωματικός έλεγχος (screening), με μέτρηση της γλυκόζης νηστείας, σε άτομα που πληρούν ορισμένες προϋποθέσεις, οι οποίες θεωρείται ότι αυξάνουν τον κίνδυνο για εμφάνιση ΣΔτ2 (οι προϋποθέσεις περιγράφονται στον **Πίνακα 1**).
- Εάν κατά τον έλεγχο η γλυκόζη νηστείας/HbA1c είναι φυσιολογική, συνιστάται επανέλεγχος ανά τριετία

- Σε άτομα που πληρούν τις προϋποθέσεις του **Πίνακα 1** συνιστάται η συμπλήρωση του προσυμπτωματικού ελέγχου με καμπύλη γλυκόζης (**OGTT**, 75 γραμμάρια καθαρής γλυκόζης από του στόματος, και μέτρηση γλυκόζης ορού στους χρόνους 0', 60', 120') για τη διαπίστωση ύπαρξης διαταραχής ανοχής στη γλυκόζη (IGT) ή ΣΔτ2 (με αύξηση μόνο της μεταγευματικής γλυκόζης και όχι της γλυκόζης νηστείας).
- **Εργαστηριακές ενδείξεις** για τη διενέργεια OGTT:
 - (α) Γλυκόζη νηστείας φυσιολογική, αλλά με ισχυρή υποψία για ύπαρξη ΣΔ
 - (β) Γλυκόζη νηστείας φυσιολογική αλλά μεταγευματικά αυξημένη (>140 mg/dL)
 - (γ) Διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας (IFG)

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Ενδείξεις για προσυμπτωματικό έλεγχο ΣΔτ2 με καμπύλη γλυκόζης

- Ηλικία >35 έτη
- Περιφέρεια μέσης >102 cm (άνδρες) και >88 cm (γυναίκες) καυκάσιας φυλής
- Δείκτης μάζας σώματος >30 kg/m²
- Οικογενειακό ιστορικό διαβήτη σε γονείς, αδέρφια, παιδιά
- Ιστορικό υπέρτασης ή καρδιοαγγειακής νόσου
- Ιστορικό δυσλιπιδαιμίας (υψηλά τριγλυκερίδια, χαμηλή HDL)
- Ιστορικό διαβήτη κύησης
- Γέννηση παιδιών με σωματικό βάρος >4kg
- Γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών
- Λήψη φαρμάκων από εκείνα που προδιαθέτουν σε αύξηση της γλυκόζης αίματος (π.χ. κορτικοστεροειδή, αντιψυχωσικά)

ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 1 (ΣΔτ1) - LADA

1. Πρώτη διάγνωση

- Γενική αίματος
- Γλυκόζη
- Ουρία, κρεατινίνη (υπολογισμός σπειραματικής διήθησης – eGFR-κατά CKD-EPI 2021)
- Κάλιο, Νάτριο, Ασβέστιο, Φωσφόρος, Μαγνήσιο
- Λευκωματίνη ορού
- AST, ALT, CK, γGT
- HbA1c
- TSH
- CRP
- TChol, LDL, HDL, Τριγλυκερίδια
- Ουρικό οξύ
- Γενική ούρων
- Καλλιέργεια ούρων (επί ενδείξεων στη Γενική Ούρων)
- Λόγος λευκωματίνης/ κρεατινίνης ούρων (πρωινό δείγμα)
- **Προσδιορισμός αυτο-αντισωμάτων για αυτοάνοσο ΣΔ** anti-GAD, anti-IA2, αντι-ινσουλινικά, αντι-ICA, αντι-ZnT8
- **Προσδιορισμός C-πεπτιδίου** σε κατάσταση νηστείας για έλεγχο της ικανότητας παραγωγής ινσουλίνης από τα β-κύτταρα

- **Προσδιορισμός αυτο-αντισωμάτων για άλλα αυτοάνοσα νοσήματα**, δεδομένου ότι υπάρχει αυξημένη πιθανότητα συνύπαρξης άλλων αυτοάνοσων παθήσεων
 - Για **θυρεοειδίτιδα** αντι-TPO, αντι-Tg
 - Για **κοιλιοκάκη** ο έλεγχος περιλαμβάνει προσδιορισμό ολικής IgA για διερεύνηση πιθανής ανεπάρκειας, αντισώματα IgA έναντι γλοιαδίνης και κυρίως ενδομυϊού και ιστικής τρανσγλουτινάσης IgGA και IgGG. Ο έλεγχος επαναλαμβάνεται ανά 2/ετία αν είναι αρχικά αρνητικός. Επαναλαμβάνεται ενδιάμεσα μόνο αν εμφανιστεί κλινική υποψία. Συνήθως ο κίνδυνος εμφάνισης κοιλιοκάκης μετά την πρώτη δεκαετία από τη διάγνωση του ΣΔτ1 πρακτικά ελαχιστοποιείται. Σε περίπτωση ανεπάρκειας IgA θα πρέπει να ελέγχονται τα IgG αυτοαντισώματα
 - **Επι κλινικών ενδείξεων για άλλα αυτοάνοσα νοσήματα π.χ. για Νόσο Addison** αντι-επινεφριδικά αντισώματα ή σε **υπόνοια κακοήθους αναιμίας** αντισώματα κατά των τοιχωματικών κυττάρων του στομάχου
- **Δοκιμασία C-πεπτιδίου (δοκιμασία γλυκαγόνης):** χορήγηση 1 mg γλυκαγόνης (Glucagen) ενδοφλεβίως και μέτρηση γλυκόζης και C-πεπτιδίου ορού στους χρόνους 0' και 6' min) (αυτή διενεργείται σε LADA ή αν υπάρχει δυσκολία ταυτοποίησης του ακριβούς τύπου του διαβήτη)

2. Παρακολούθηση - Παρατηρήσεις

- Σε κάθε επίσκεψη γίνεται μέτρηση **γλυκόζης** νηστείας ή 2 ώρες μετά το γεύμα ή τυχαία μέτρηση ανάλογα με την ώρα της επίσκεψης
- Η μέτρηση της **HbA1c** επαναλαμβάνεται τουλάχιστον κάθε 6 μήνες σε ενήλικες ασθενείς που ακολουθούν σταθερό θεραπευτικό σχήμα, έχουν επιτύχει τους θεραπευτικούς στόχους και έχουν σταθερό γλυκαιμικό έλεγχο. Εάν οι ασθενείς αλλάξουν την θεραπεία τους ή δεν επιτυγχάνουν τους θεραπευτικούς στόχους τότε η μέτρηση της HbA1c πρέπει να γίνεται ανά τρίμηνο. Στα **παιδιά και τους εφήβους** με ΣΔτ1 συνιστάται μέτρηση HbA1c ανά τρίμηνο λόγω των μεταβαλλόμενων αναγκών.
- Οι **γενικές εξετάσεις** αίματος και ούρων επαναλαμβάνονται ανά έτος εφόσον το αποτέλεσμά τους παραμένει φυσιολογικό.
- Ο έλεγχος για **λευκωματινουρία** στους **ενήλικες με ΣΔτ1** καθώς και στα **παιδιά με ΣΔτ1** περιλαμβάνει τρεις μετρήσεις του λόγου λευκωματίνης προς κρεατινίνη ούρων (ΛΛΚ) σε δείγμα ούρων ως εξής: (α) μέσα σε διάστημα 3-6 μηνών, (β) 5 έτη μετά τη διάγνωση, (γ) στη συνέχεια ανά έτος αν το αποτέλεσμα είναι φυσιολογικό (δυο φυσιολογικές τιμές). Σε **εφήβους με ΣΔτ1 και ανεπαρκή ρύθμιση**, πέραν της αρχικής εξέτασης, συνιστάται έλεγχος λευκωματινουρίας 2 χρόνια από τη διάγνωση και στη συνέχεια ανά έτος.
- Η διαπίστωση λευκωματινουρίας (κατηγοριοποιείται ως ήπια αύξηση – ΛΛΚ 30-300 mg/g κρεατινίνης- ή σημαντική αύξηση – ΛΛΚ > 300 mg/g κρεατινίνης) πρέπει να επιβεβαιώνεται δεδομένου ότι υπάρχουν ασθενείς (κυρίως έφηβοι) με διαλείπουσα λευκωματινουρία, η οποία δεν απαιτεί άμεσα αντιμετώπιση. Η παρουσία λευκωματινουρίας επιβεβαιώνεται εάν ο ασθενής έχει παθολογικές τιμές σε 2 από 3 τουλάχιστον προσδιορισμούς σε μεσοδιαστήματα 3-6 μηνών.
- Εάν διαπιστωθεί λευκωματινουρία πρέπει να γίνεται έλεγχος για την προέλευση της.
- Εάν κατά την πρώτη **βυθοσκόπηση** δεν υπάρχουν ευρήματα, αυτή επαναλαμβάνεται μετά ένα έτος, και ακολούθως ανά έτος. Εάν εμφανιστούν βλάβες

ο έλεγχος θα πρέπει να γίνεται ανά εξάμηνο ή και συχνότερα ανάλογα με τη βαρύτητα των βλαβών. Εάν εμφανισθούν ευρήματα διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας παραπομπή σε οφθαλμίατρο.

ΗΚΓ - Tripplex αγγείων τραχήλου – Υπερηχογράφημα καρδιάς (εκτίμηση καρδιαγγειακού κινδύνου), προσδιορισμός του NT-proBNP σε άτομα διαβήτη που έχουν συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας.

ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ MODY

Έλεγχος γενετικός για μονογονιδιακό ΣΔ (συμπεριλαμβανομένου και του νεογνικού ΣΔ) σε πιστοποιημένα κέντρα (άπαξ)

Υποπτα για διαβήτη τύπου MODY είναι τα άτομα με ΣΔ που χαρακτηρίζονται από:

- Διάγνωση συνήθως πριν από την ηλικία των 25 ετών
- Ήπια υπεργλυκαιμία, χωρίς τάση για κετοξέωση
- Απουσία σημαντικής παχυσαρκίας ή/και απουσία σημείων αντίστασης στην ινσουλίνη
- Οικογενειακό ιστορικό ΣΔτ2, τουλάχιστον σε δύο κάθετες γενιές, με αυτοσωματικό επικρατούντα τρόπο κληρονομικότητας
- Απουσία αντισωμάτων για ΣΔτ1
- Γλυκοζουρία, που δεν συμβαδίζει με την ήπια υπεργλυκαιμία και δεν οφείλεται σε λήψη αναστολέων των συμμεταφορέων γλυκόζης-νατρίου (SGLT-2)
- Γυναίκες με ΣΔ κύησης, που εμφανίζουν ήπια υπεργλυκαιμία.

Κατ' εξαίρεση μπορεί να γίνει έλεγχος για **μονογονιδιακό ΣΔ**, ακόμα και χωρίς οικογενειακό ιστορικό, σε περιπτώσεις νέων μη παχύσαρκων ατόμων οι οποίοι αρχικά είχαν ταξινομηθεί ως ΣΔτ1 αλλά διατηρούν χαμηλές ανάγκες σε ινσουλίνη (συνήθως πρόκειται για μεταλλάξεις de novo μονογονιδιακού ΣΔ). Επίσης, γονιδιακός έλεγχος για **νεογνικό διαβήτη** πρέπει να γίνει μετά από εμφάνιση ΣΔ και νοσηλεία στο νοσοκομείο πριν από την ηλικία των 6 μηνών.

ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ

Οι απαραίτητες εξετάσεις είναι:

- Καμπύλη ανοχής γλυκόζης με 75gr και μέτρηση γλυκόζης ορού στους χρόνους 0', 60' και 120'.
- Επειδή μερικοί συνάδελφοι πιθανόν να προτιμούν την στρατηγική των δύο βημάτων, να δίνεται η δυνατότητα συνταγογράφησης και:
 - Καμπύλης ανοχής γλυκόζης με 50gr και μέτρησης γλυκόζης ορού σε χρόνους 0' και 60'
 - Καμπύλης ανοχής γλυκόζης με 100gr και μέτρησης γλυκόζης ορού σε χρόνους 0', 60', 120' και 180'.
- Γλυκόζη νηστείας και μεταγευματική (στη 1 ή στις 2 ώρες)
- HbA1c: Δε συνιστάται η μέτρηση της HbA1c για τη διάγνωση του ΣΔ κύησης. Συνιστάται μέτρηση των επιπέδων της HbA1c για γυναίκες με προϋπάρχοντα ΣΔ για τον προσδιορισμό του επιπέδου κινδύνου για την κύηση.

ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΣΕ ΥΠΑΡΞΗ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΩΝ

- Triplex καρωτίδων: Σε ασθενείς με φουσίματα καρωτίδων ή συμπτώματα από το ΚΝΣ (παροδικό ΑΕΕ, ή επίσημο ΑΕΕ)
- Triplex αρτηριών κάτω άκρων: Σε ασθενείς με διαβητικό πόδι, ή σε αψηλάφητες περιφερικές σφύξεις, ή διαλείπουσα χωλότητα ή άλγος ισχαιμίας
- Triplex νεφρικών αρτηριών: Σε υπέρταση που δεν ρυθμίζεται ή επιδείνωση νεφρικής λειτουργίας σε έναρξη θεραπείας με ACE inhibitors/ARBs
- Ηλεκτρομυογράφημα: Επί ενδείξεων νευροπάθειας και διερεύνηση της αιτιολογίας της
- Triplex /stress-echo καρδιάς: επί ενδείξεως από το ΗΚΓ ή σε συμπτώματα ύποπτα για καρδιακή νόσο, ή σε διαβητικούς άνω των 40 ετών που ξεκινούν πρόγραμμα άσκησης, ή άνω των 30 ετών με ακόμα μια συνοσηρότητα

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ

Για τη διάγνωση και τη διαφορική διάγνωση της διαβητικής νευροπάθειας συνιστάται ο ακόλουθος εργαστηριακός έλεγχος:

- Γενική αίματος, ΤΚΕ
- Ουρία, Κρεατινίνη
- Βιταμίνη Β12 ορού
- ΤSH, fT4
- Ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων ορού
- Ανοσοκαθήλωση ορού
- Κινητικές και αισθητικές ταχύτητες αγωγής των νεύρων των άνω και κάτω άκρων

ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΣΕ ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΧΡΟΝΙΑΣ ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ (ΧΝΝ)

Συνιστάται σε όλες τις περιπτώσεις ΧΝΝ να γίνεται νεφρολογική, παράλληλα με τη διαβητολογική-ενδοκρινολογική εκτίμηση κατά τη διάγνωση της ΧΝΝ, και κατόπιν συν-παρακολούθηση από διαβητολόγο ή ενδοκρινολόγο και νεφρολόγο ανάλογα με τις ενδείξεις.

➤ **eGFR >90 ml/min/1,73m² με λευκωματινουρία ή eGFR <60 ml/min/1,73m² με ή χωρίς λευκωματινουρία**

- Αποκλεισμός άλλης αιτιολογίας ΧΝΝ εάν η διάρκεια του ΣΔτ2 είναι κάτω των 10 ετών, εάν υπάρχουν υπερηχογραφικά ευρήματα στους νεφρούς (ρικνοί νεφροί), ταχεία μείωση eGFR ή ευρήματα στην γενική ούρων (κύλινδροι)
- Προσδιορισμός eGFR ανά εξάμηνο
- Προσδιορισμός αιμοσφαιρίνης αίματος καθώς και ουρίας, κρεατινίνης, ηλεκτρολυτών, διττανθρακικών, ασβεστίου, φωσφόρου, παραθορμόνης, λευκωματίνης και 25(OH)D ορού και λόγου λευκωματίνης/κρεατινίνης ούρων σε πρωινό δείγμα ανά εξάμηνο

➤ **eGFR 30-44 ml/min/1,73m²**

- Προσδιορισμό eGFR ανά τρίμηνο

- Προσδιορισμός αιμοσφαιρίνης αίματος καθώς και ουρίας, κρεατινίνης, ηλεκτρολυτών, διττανθρακικών, ασβεστίου, φωσφόρου, παραθορμόνης, λευκωματίνης και 25(OH)D ορού και λόγου λευκωματίνης/κρεατινίνης ούρων σε πρωινό δείγμα ανά 3-6 μήνες

➤ **eGFR<30 ml/min/1,73m²**

- Παραπομπή και παρακολούθηση και από νεφρολόγο

ΕΠΙΒΕΒΑΙΩΣΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΚΑΙ ΕΝΤΑΞΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΣΤΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΟΥΣ ΔΙΑΒΗΤΗ

Για την επιβεβαίωση της διάγνωσης και την ένταξη νεοδιαγνωσθέντων ασθενών στα θεραπευτικά πρωτόκολλα του διαβήτη για την έναρξη χορήγησης φαρμακευτικής αγωγής, θα πρέπει να πληρούνται ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα διαγνωστικά κριτήρια:

- Γλυκόζη νηστείας: μεγαλύτερη ή ίση με 126 mg/dl
- Γλυκόζη δύο ώρες μετά την από του στόματος χορήγηση 75 γρ γλυκόζης (OGTT) : μεγαλύτερη ή ίση με 200 mg/dl
- Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη: μεγαλύτερη ή ίση με 6,5%

Οι τιμές των εργαστηριακών εξετάσεων καθορίζονται με βάση τα αποτελέσματα που αποστέλλονται από τα εργαστήρια στο ψηφιακό αποθετήριο αποτελεσμάτων διαγνωστικών εργαστηριακών εξετάσεων του Εθνικού Ηλεκτρονικού Φακέλου Υγείας.

Εξαιρείται των περιορισμών επιβεβαίωσης της διάγνωσης για την ένταξη στο θεραπευτικό πρωτόκολλο, ο διαβήτης κύησης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία: Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη Διαχείριση του ατόμου με σακχαρώδη Διαβήτη, Αθήνα 2025, www.ede.gr
2. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes 2024. *Diabetes Care* 2024; 47 (Suppl 1)
3. Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Chun X Gong, Aschner P, Craig ME. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018 Oct;19 Suppl 27:7-19. doi: 10.1111/pedi.12773.
4. Zeitler P, Arslanian S, Fu J, Pinhas-Hamiel O, Reinehr T, Tandon N, Urakami T, Wong J, Maahs DM. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Type 2 diabetes mellitus in youth. *Pediatr Diabetes*. 2018 Oct;19 Suppl 27:28-46. doi: 10.1111/pedi.12719.
5. Hattersley AT, Greeley SAW, Polak M, Rubio-Cabezas O, Njølstad PR, Mlynarski W, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018 Oct;19 Suppl 27:47-63. doi: 10.1111/pedi.12772.
6. Moran A, Pillay K, Becker D, Granados A, Hameed S, Acerini CL. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018 Oct;19 Suppl 27:64-74. doi: 10.1111/pedi.12732.