



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ»**



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**«Η Παχυσαρκία στο Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου Ι:
Επιδημιολογικά δεδομένα, επιπτώσεις και τρόποι αντιμετώπισης»**

Χατζηελευθερίου Ελευθερία
Μεταπτυχιακή φοιτήτρια
Ειδικεύομενη Παθολογίας ΓΝΑ Ιπποκράτειο

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Μπαργιώτα Αλεξάνδρα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας-Ενδοκρινολογίας, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Επιβλέπουσα Καθηγήτρια
Ευφραιμίδης Γρηγόριος, Επίκουρος Καθηγητής Ενδοκρινολογίας, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής
Καψωριτάκης Ανδρέας, Καθηγητής Παθολογίας-Γαστρεντερολογίας, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 2025



**UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
FACULTY OF MEDICINE
POSTGRADUATE STUDIES PROGRAM
NUTRITION IN HEALTH AND DISEASE**



DIPLOMA THESIS

**«Obesity in people living with type 1 diabetes: epidemiology,
clinical impact and treatment»**

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	4
ABSTRACT.....	5
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	6
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	8
ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ	
ΟΡΙΣΜΟΣ.....	8
ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ.....	8
ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ	
ΟΡΙΣΜΟΣ.....	9
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ	
ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ.....	10
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΣΔ.....	11
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ.....	13
Η ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΣΤΟ ΣΔΤ1.....	14
ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΟ ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΒΑΡΟΣ ΣΤΟ ΣΔΤ1.....	18
ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ.....	24
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ.....	28
ΔΙΑΤΡΟΦΗ.....	28
ΑΣΚΗΣΗ.....	30
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ.....	31
ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ.....	31
ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗ.....	32
ΠΡΑΜΛΙΝΤΙΔΗ.....	33
ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΔΙΠΕΠΤΙΔΥΛΙΚΗΣ ΠΕΠΤΙΔΑΣΗΣ 4.....	34
ΑΝΑΛΟΓΑ ΓΛΥΚΑΓΟΝΟΜΟΡΦΟΥ ΠΕΠΤΙΔΙΟΥ 1.....	34
ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΣΥΜΜΕΤΑΦΟΡΕΑ ΓΛΥΚΟΖΗΣ-ΝΑΤΡΙΟΥ 2.....	35
ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΟΥ ΓΛΥΚΑΓΟΝΟΜΟΡΦΟΥ ΠΕΠΤΙΔΙΟΥ 1 ΚΑΙ ΤΟΥ ΓΑΣΤΡΙΚΟΥ ΑΝΑΣΤΑΛΤΙΚΟΥ ΠΕΠΤΙΔΙΟΥ.....	37
ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΑ ΚΑΤΑ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ.....	38
ΒΑΡΙΑΤΡΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ.....	38
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ.....	40

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η πλειοψηφία των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 κατά παράδοση θεωρείται πως έχει μειωμένο δείκτη μάζας σώματος. Η θεωρία αυτή εδώ και λίγα χρόνια έχει ανατραπεί με την ανάδειξη όλο αυξανόμενων ποσοστών υπέρβαρων και παχύσαρκων ασθενών που εμφανίζουν αυτόν τον τύπο διαβήτη. Για τα πρότυπα αυτά έχει ενοχοποιηθεί η εντατική εξωγενής χορήγηση ινσουλίνης που αποτελεί θεμέλιο της θεραπευτικής της νόσου. Οι συνέπειες της αυξημένης πρόσληψης βάρους εγείρουν ανησυχία στην ιατρική κοινότητα καθώς έρχεται αντιμέτωπη, όπως και οι ασθενείς τόσο με τις επιπλοκές που σχετίζονται με το διαβήτη όσο και με αυτές που σχετίζονται με την παχυσαρκία. Μερικές από αυτές μπορεί να είναι τα καρδιαγγειακά συμβάματα, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και διάφοροι τύποι καρκίνου. Η σωστή πρόληψη και οι θεραπευτικές παρεμβάσεις είναι επομένως απαραίτητες προκειμένου να περιοριστεί η εκθετικά αυξανόμενη μάζα αυτών των ασθενών. Ο στόχος της θεραπείας έχει στραφεί πέρα από το γλυκαιμικό έλεγχο και στη ρύθμιση του σωματικού βάρους. Συνεχείς είναι οι μελέτες αναφορικά με αλλαγές στον τρόπο ζωής αλλά και με φαρμακευτικούς παράγοντες που θα θέσουν τη βάση για τη βέλτιστη αντιμετώπιση των ασθενών, ωστόσο έως τώρα αναδύονται δυσκολίες για την επίτευξη αυτού του στόχου. Σε αυτή τη διπλωματική εργασία θα παρουσιαστούν τα επιδημιολογικά πρότυπα σύμφωνα με έρευνες των τελευταίων ετών, τόσο σε ελληνικό όσο και σε διεθνές επίπεδο. Στη συνέχεια θα αναλυθούν λεπτομερώς οι παράγοντες που οδηγούν στην αλλαγή του προτύπου του σωματικού βάρους των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και οι διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές στη φαρέτρα του θεράποντα. Συνοψίζοντας λίγα είναι τα φαρμακευτικά σκευάσματα τα οποία έχουν λάβει έγκριση για χρήση από τους αρμόδιους φορείς, παρά το γεγονός πως έως τώρα αρκετά έχουν παρουσιάσει ελπιδοφόρα αποτελέσματα εμφανίζοντας έτσι ενδιαφέρον για το τι μπορεί να συμβεί στο μέλλον.

Λέξεις κλειδιά: σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1, παχυσαρκία, επίπτωση, επιπλοκές, θεραπεία

ABSTRACT

Type 1 diabetes mellitus (T1DM) is traditionally considered a disease affecting lean individuals. However, in the last few years this theory has been treated with skepticism because of the rising prevalence of overweight and obesity seen in diabetic patients. Intensive insulin therapy is the foundation of diabetes treatment and seems to possess a vital role in the regulation of body weight. The consequences of T1DM and obesity coexistence, including development of cardiovascular disease, stroke as well as various types of cancer, have not been adequately studied to date. Development of prevention strategies and timely therapeutic interventions are needed to achieve both adequate glycemic control and weight management in these patients. Several trials over the last few years examine possible lifestyle modifications and pharmaceutical agents that will assist in the treatment of overweight T1DM patients. This Thesis reports the changes in the epidemiological profile concerning the coexistence of obesity and T1DM both in Greece and worldwide. In addition, it summarizes the current understanding of the etiology and clinical impact of excessive weight in T1DM patients and reviews the available treatment options based on the existing literature. Although many clinical trials have reached promising outcomes, future studies are warranted to raise awareness and to develop effective, holistic approaches in order to achieve optimal results.

Key words: type 1 diabetes mellitus, obesity, incidence, clinical impact, treatment

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) αποτελεί ένα χρόνια, μεταβολικό νόσημα, το οποίο χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα γλυκόζης του αίματος και με την πάροδο του χρόνου οδηγεί σε σημαντικές βλάβες που αφορούν την καρδιά, το αγγειακό σύστημα, τα μάτια, τους νεφρούς και το νευρικό σύστημα. Ο ΣΔ εμφανίζεται είτε όταν δεν παράγεται επαρκώς ινσουλίνη από το πάγκρεας, ή όταν ο οργανισμός δε δύναται να χρησιμοποιήσει με τρόπο αποτελεσματικό την ινσουλίνη την οποία παράγει (1).

Ο ΣΔ κατατάσσεται σε κατηγορίες σύμφωνα με κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου, ωστόσο η ταξινόμησή του αποτελεί ένα συνεχώς μεταβαλλόμενο πεδίο, καθώς διατίθενται όλο και πιο σύγχρονα δεδομένα αναφορικά με το γενετικό υπόβαθρο και την παθοφυσιολογία του. Ο ΣΔ μοιράζεται σε τέσσερις κατηγορίες: σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 (ΣΔτ1) , σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔτ2) , ειδικοί τύποι διαβήτη και διαβήτης της κύησης (2,3).

Πιο συχνή είναι η εμφάνιση του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2. Με βάση αυτό το δεδομένο προκύπτει πως η μεγαλύτερη μάζα μελετών συμπεριλαμβάνουν αυτόν τον τύπο. Λιγότερα είναι τα δεδομένα που αφορούν το σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1. Κατά τα τελευταία χρόνια έχει παρατηρηθεί δραματική αύξηση των ασθενών με ΣΔ. Για τους ανθρώπους με ΣΔ η εύκολη πρόσβαση στη θεραπεία είναι κρίσιμη για την επιβίωση τους. Σχεδόν 830 εκατομμύρια άτομα παγκοσμίως ζουν με ΣΔ. Η πλειοψηφία συγκαταλέγεται σε περιοχές χαμηλού ή μετρίως χαμηλού εισοδήματος. Περισσότερο από το μισό αυτού του πληθυσμού δε λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή (4).

Η συσχέτιση του σακχαρώδους διαβήτη με την παχυσαρκία αποτελεί αντικείμενο εντατικών ερευνών κυρίως τα τελευταία χρόνια. Από δεκαετίες είναι μελετημένη η σχέση της παχυσαρκίας με το ΣΔτ2, χωρίς ωστόσο την ίδια πληθώρα δεδομένων για το ΣΔτ1.

Η παχυσαρκία αποτελεί μία χρόνια πολυπαραγοντική φλεγμονώδη νόσο. Για την εμφάνιση της έχουν ενοχοποιηθεί τα σύγχρονα πρότυπα διατροφής, γενετικοί και ψυχοκοινωνικοί παράγοντες. Στο παρελθόν παρουσιάστηκε η συσχέτιση της με περιοχές υψηλού εισοδήματος, ωστόσο με την πάροδο των ετών έχει διαπιστωθεί όλο και αυξανόμενη η εμφάνιση της και σε περιοχές χαμηλού και μετρίου εισοδήματος. Η παχυσαρκία συχνά συσχετίζεται και με άλλα νοσήματα όπως είναι η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία και ο ΣΔτ2 (5).

Η σχέση της παχυσαρκίας με το ΣΔτ1 αποτελεί ένα ενδιαφέρον αντικείμενο μελέτης προκειμένου να ληφθούν απαντήσεις σε αναπάντητα ερωτήματα που αφορούν τη θεραπεία των ασθενών και τη βελτίωση της ποιότητας διαβίωσής τους. Το αντικείμενο της παρούσας εργασίας είναι η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας που αφορά επιδημιολογικά δεδομένα του συνδυασμού των δύο νοσημάτων, η μελέτη των συνεπειών που έχουν στον ανθρώπινο οργανισμό, και οι θεραπευτικές

παρεμβάσεις που προσφέρονται για την αντιμετώπισή τους. Με τον τρόπο αυτό γίνεται ένα ακόμα βήμα προς την περαιτέρω κατανόηση της πολυπλοκότητας των ετερογενών αυτών νοσημάτων.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

ΟΡΙΣΜΟΣ

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) ορίζεται ως ένα χρόνιο μεταβολικό νόσημα. Κύριο χαρακτηριστικό του είναι η αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης του αίματος. Μακροπρόθεσμα ο ΣΔ οδηγεί σε βλάβες των ζωτικών οργάνων. Παραδείγματα αποτελούν η καρδιά, οι νεφροί και οι οφθαλμοί. Η εμφάνιση του ΣΔ οφείλεται είτε σε ανεπαρκή παραγωγή ινσουλίνης από το πάγκρεας ή σε αδυναμία των περιφερικών ιστών να κάνουν χρήση της παραγόμενης ινσουλίνης, κατάσταση η οποία καλείται αντίσταση στην ινσουλίνη (1,2).

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Η ταξινόμηση του ΣΔ πραγματοποιείται με βάση το κλινικό υπόβαθρο της νόσου με την προσθήκη των συνεχώς αναδιδόμενων δεδομένων για τη γενετική και παθοφυσιολογική του βάση. Κατατάσσεται σε 4 μεγάλες κατηγορίες (2,3):

1. ΣΔ τύπου 1 (ΣΔτ1): Οφείλεται σε αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων του παγκρέατος που οδηγεί σε πλήρη έλλειψη ινσουλίνης. Συμπεριλαμβάνεται και ο λανθάνων αυτοάνοσος διαβήτης των ενηλίκων (LADA).
2. ΣΔ τύπου 2 (ΣΔτ2): Οφείλεται σε προοδευτική μείωση της επαρκούς έκκρισης ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος που απαιτείται για την αντιμετώπιση των μεταβολικών αναγκών.
3. Ειδικοί τύποι διαβήτη
 - I. Σακχαρώδης διαβήτης προκαλούμενος από γενετικές διαταραχές της λειτουργίας των β-κυττάρων (έκκριση ινσουλίνης). Περιλαμβάνονται τα σύνδρομα μονογονιδιακού διαβήτη όπως ο νεογνικός ΣΔ και ο διαβήτης MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young).
 - II. ΣΔ προκαλούμενος από γενετικές διαταραχές που αφορούν τη δράση της ινσουλίνης.
 - III. ΣΔ προκαλούμενος από ενδοκρινοπάθειες, λοιμώξεις, νόσους του εξωκρινούς παγκρέατος (κυστική ίνωση) ή άλλες νόσους.
 - IV. ΣΔ προκαλούμενος από φάρμακα ή χημικές ουσίες (π.χ. κορτικοστεροειδή, στατίνες, θειαζιδικά διουρητικά, αντιψυχωσικά 2^{ης} γενιάς, κ.α.).
 - V. Γενετικά σύνδρομα που συνδυάζονται με ΣΔ.

4. Διαβήτης της κύησης (ΣΔΚ): Η εμφάνιση διαβήτη σε γυναίκες στο 2^ο ή στο 3^ο τρίμηνο της κύησης, αφού έχει αποκλεισθεί η διάγνωση ΣΔτ1 ή ΣΔτ2.

Η παρούσα ταξινόμηση δεν είναι πάντα επαρκής για τη σωστή κατάταξη κάποιων ατόμων με ΣΔ και πολλά άτομα στην κλινική πράξη ταξινομούνται λανθασμένα, τουλάχιστον στην αρχή. Μερικά άτομα έχουν γενετική προδιάθεση και για τους δύο κύριους τύπους του ΣΔ (ΣΔτ1 και ΣΔτ2) με αποτέλεσμα να εμφανίζουν μία «υβριδική» μορφή διαβήτη που έχει χαρακτηριστικά «Διπλού ΣΔ». Ο όρος αυτός χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο τα τελευταία χρόνια για να περιγράψει κατά κύριο λόγο ασθενείς με ΣΔτ1 που εμφανίζουν και στοιχεία αντίστασης στην ινσουλίνη, αλλά και διαφορετικά πρότυπα ασθενών που δεν μπορούν να τοποθετηθούν σε μία και εκ των δύο κατηγοριών (6).

Για τους σκοπούς της συγκεκριμένης ανασκόπησης θα περιγραφεί εκτενέστερα μόνο ο ΣΔτ1. Ο ΣΔτ1 συμπεριλαμβάνει το 5-10% των ατόμων με ΣΔ. Μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία, αλλά είναι συχνότερος στην παιδική και εφηβική ηλικία. Παρουσιάζει 3 διακριτά στάδια στην πορεία του:

1. Στο 1^ο στάδιο υπάρχει αυτοανοσία (εμφάνιση δηλαδή στο αίμα τουλάχιστον 2 αντιπαγκρεατικών αντισωμάτων, αλλά χωρίς συμπτώματα ή διαταραχή των επιπέδων γλυκόζης).
2. Στο 2^ο στάδιο μαζί με την αυτοανοσία εμφανίζεται και αρχόμενη δυσγλυκαιμία (κυρίως απώλεια της 1^{ης} φάσης έκκρισης της ινσουλίνης), αλλά και πάλι χωρίς συμπτώματα.
3. Στο 3^ο στάδιο υπάρχει έκδηλη υπεργλυκαιμία με συμπτώματα (3).

ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

ΟΡΙΣΜΟΣ

Σύμφωνα με τα στοιχεία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO) η παχυσαρκία αποτελεί μία χρόνια πολυπαραγοντική φλεγμονώδη νόσο. Χαρακτηρίζεται από εξεσημασμένη εναπόθεση λίπους στους ιστούς με αποτέλεσμα την περαιτέρω πρόκληση βλάβης του οργανισμού. Προκειμένου να καθορίσουμε τις διαταραχές του βάρους, γίνεται χρήση του δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ). Ο ΔΜΣ υπολογίζεται ως το βάρος διαιρούμενο με το τετράγωνο του ύψους του κάθε ατόμου. Τα άτομα με $25 \leq \Delta\text{Μ}\Sigma < 30$ κατηγοριοποιούνται ως υπέρβαρα, και εκείνα με $\Delta\text{Μ}\Sigma \geq 30$ ως παχύσαρκα (5,7).

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Δεδομένα που αφορούν τον ελληνικό πληθυσμό παρουσιάζονται σε μελέτη του επιπολασμού του διαβήτη και προδιαβήτη σε ενήλικα άτομα. Η μελέτη αυτή συμπεριέλαβε 4393 άτομα, ηλικίας >18 ετών, με ίση εκπροσώπηση των φύλων, και όμοια κατανομή στις διάφορες ηλικιακές ομάδες. Η μέση ηλικία των συμμετεχόντων ήταν τα 49.3 έτη και ο μέσος ΔΜΣ ήταν 28.2 kg/m². Για τη μελέτη χρησιμοποιήθηκαν παθολογικές τιμές γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, τιμές γλυκόζης νηστείας, ή ο συνδυασμός και των δύο αυτών δεικτών. Αντίστοιχα για τον προδιαβήτη χρησιμοποιήθηκαν οι τιμές της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης ή/και της γλυκόζης νηστείας. Ο επιπολασμός των ατόμων με διαβήτη αναδείχθηκε στο 11.9% με 1.5% να είναι τα άτομα που πρωτοδιαγνώστηκαν. Δεν παρουσιάστηκε σημαντική διαφορά ανάμεσα στα φύλα. Το ποσοστό ήταν υψηλότερο σε άτομα με μεγαλύτερο ΔΜΣ, και σε άτομα σε αστικές περιοχές. Ο επιπολασμός του προδιαβήτη παρουσιάστηκε στο 12.4% με προτίμηση σε άτομα αυξημένης ηλικίας, αυξημένου ΔΜΣ, και αντρικού φύλου. Με βάση τη μεθοδολογία της μελέτης και τα διαγνωστικά κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν δεν καθίσταται δυνατό να πραγματοποιηθεί διαχωρισμός του τύπου του ΣΔ προκειμένου να λάβουμε πληροφορίες για την κάθε υποκατηγορία. Καταγραφές από προηγούμενες δεκαετίες παρουσιάζουν τον επιπολασμό του διαβήτη στο 4.29%. Παρά τις διαφορές στο δείγμα ή τα διαγνωστικά κριτήρια από άλλες ελληνικές μελέτες στο παρελθόν δίνεται η εντύπωση σαφούς αύξησης στον πληθυσμό που νοσεί από το ΣΔ με την πάροδο του χρόνου (8).

Για τα δεδομένα που αφορούν την παχυσαρκία σε μία μετανάλυση μελετών παρουσιάστηκε ο επιπολασμός υπέρβαρων και παχύσαρκων παιδιών ηλικίας έως 12 έτη. Το δείγμα συμπεριέλαβε παρόμοιο αριθμό αγοριών και κοριτσιών που διαμένουν στην ηπειρωτική χώρα ή τα νησιά. Ως αποτέλεσμα, ο επιπολασμός των παχύσαρκων παιδιών υπολογίστηκε στο 10.2%, ενώ των υπέρβαρων στο 23.7%. Συνολικά ο επιπολασμός των παιδιών με ΔΜΣ μεγαλύτερο από το φυσιολογικό υπολογίστηκε στο 34%. Επιμέρους υπολογισμοί ανέδειξαν 11% παχύσαρκα αγόρια και 9.7% παχύσαρκα κορίτσια, καθώς και 24.1 % υπέρβαρα αγόρια, και 23.2% παχύσαρκα κορίτσια. Το συνολικό αποτέλεσμα του αυξημένου ΔΜΣ υπολογίστηκε σε 35% των αγοριών και 32.7% των κοριτσιών. Σε συγκεντρωτικά αποτελέσματα διαπιστώθηκε αύξηση του επιπολασμού της παχυσαρκίας τα τρία πρώτα χρόνια των μελετών αλλά στη συνέχεια σταθεροποίηση τα τελευταία πέντε χρόνια. Τα δεδομένα αυτά αποτυπώνουν το γεγονός ότι σχεδόν 1/3 των παιδιών παρουσιάζει αυξημένο σωματικό βάρος. Καταγραφές με βάση δεδομένα προηγούμενων δεκαετιών υποδεικνύουν τριπλάσια αύξηση παιδικής παχυσαρκίας τη δεκαετία 2000-2010 συγκριτικά με τη δεκαετία 1980-1989. Ελπιδοφόρο είναι το γεγονός ότι μελέτες παρουσιάζουν σταθεροποίηση σε αυτά τα ποσοστά προς το τέλος της δεκαετίας 2000-2010 (9).

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΣΔ

Ο ΣΔ αποτελεί ένα ταχέως εξελισσόμενο παγκόσμιο φαινόμενο. Σύμφωνα με δεδομένα παγκόσμιου χαρακτήρα το 1990 υπολογίστηκε ότι 200 εκατομμύρια άτομα >18 ετών είχαν ΣΔ, με το 2022 οι υπολογισμοί να αγγίζουν τα 829 εκατομμύρια ανθρώπους. Με βάση τις τιμές της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης ή/και της γλυκόζης νηστείας, αξιολογώντας δεδομένα από το μεγαλύτερο ποσοστό των χωρών ανά τον κόσμο προέκυψε μία ποικιλία αποτελεσμάτων. Από τα 829 εκατομμύρια, τα 420 εκατομμύρια ήταν γυναίκες και τα 408 ήταν άντρες. Ο επιπολασμός της νόσου βρέθηκε 13.9% για το γυναικείο πληθυσμό και 14.3% για τον αντρικό. Η πλειοψηφία αυτού του συνόλου προέρχεται κατά προτεραιότητα από την Ινδία, την Κίνα, τις ΗΠΑ, το Πακιστάν, την Ινδονησία, τη Βραζιλία και στη συνέχεια από τα υπόλοιπα κράτη που συμπληρώνουν τα 200 που μελετήθηκαν. Από το 1990 έως το 2022 ο επιπολασμός του ΣΔ αυξήθηκε σε 131 κράτη για τις γυναίκες και 155 κράτη για τους άντρες. Αυτές οι αυξήσεις σημειώθηκαν κυρίως σε κράτη χαμηλού και μετρίου εισοδήματος στη νότια και νοτιοανατολική Ασία, τη βόρεια Αφρική και τη Λατινική Αμερική. Σε κράτη της δυτικής και κεντρικής Ευρώπης, την υποσαχάρια Αφρική, την ανατολική Ασία, τον Καναδά και κάποια νησιά του Ειρηνικού δε σημειώθηκε αξιόλογη μεταβολή του επιπολασμού το 2022 σε σύγκριση με το 1990, όπου όμως ήταν ήδη αυξημένος. Ακόμα μείωση παρατηρήθηκε για το γυναικείο πληθυσμό στην Ιαπωνία, την Ισπανία και τη Γαλλία, και για τον αντρικό σε περιοχές της Ωκεανίας όπως το Ναουρού. Ο επιπολασμός ήταν χαμηλότερος σε κράτη της δυτικής Ευρώπης και ανατολικής Αφρικής και για τα δύο φύλα όπου παρατηρήθηκε στο 2-5%. Ενώ υψηλότερος σημειώθηκε σε κράτη της Πολυνησίας, κάποια κράτη της Καραϊβικής, το Πακιστάν, τη Μαλαισία και κράτη της βόρειας Αφρικής όπως η Αίγυπτος. Τα κράτη με το μικρότερο ποσοστό αύξησης εντοπίζονται στην Ευρώπη και την υποσαχάρια Αφρική. Ωστόσο, εκείνα με τις μεγαλύτερες αυξήσεις εύρους 15-22% φαίνεται να βρίσκονται σε μία ζώνη βόρεια του ισημερινού η οποία εκτείνεται στη νοτιοανατολική Ασία, τη Μέση Ανατολή, τη βόρεια Αφρική τη Λατινική Αμερική και την Καραϊβική (4,10).

Το 1990 υπολογίστηκαν 129 εκατομμύρια άτομα >30 ετών τα οποία δε λάμβαναν θεραπεία για το ΣΔ είτε με ινσουλίνη είτε με από του στόματος δισκία. Το 2022 το σύνολο αυτό υπολογίζεται να φτάνει τα 445 εκατομμύρια άτομα, 3.5 φορές μεγαλύτερο συγκριτικά. Το μεγαλύτερο ποσοστό αυτού του συνόλου (30%) βρέθηκε στην Ινδία με την Κίνα να ακολουθεί. Οι παράγοντες που συνέβαλαν στα ποσοστά αυτά εκτός της αύξησης του επιπολασμού του ΣΔ, περιλαμβάνουν την αύξηση του πληθυσμού αλλά και της ηλικίας αυτού, καθώς και ποσοστό του συνόλου που πρωτοδιαγνώστηκε κατά τη διενέργεια των αναλύσεων (4).

Με βάση τα δεδομένα που λήφθηκαν δεν είναι δυνατό να πραγματοποιηθεί διαχωρισμός του τύπου του ΣΔ, διότι απαιτούνται περισσότερες παράμετροι και δημιουργούνται δυσκολίες όταν μελετάται τόσο μεγάλο δείγμα του πληθυσμού.

Σε ανάλυση των δεδομένων που αφορούν πιο συγκεκριμένα μόνο το ΣΔτ1 σε παγκόσμιο επίπεδο με προσπάθεια συμπερίληψης όλων των ηλικιών υπολογίστηκαν σε 8,42 εκατομμύρια τα άτομα τα οποία είναι διαγνωσμένα με ΣΔτ1 για το 2021. Από αυτό το σύνολο 1,48 εκατομμύρια αντιστοιχούν στις ηλικίες 0-19 έτη, 5,37 εκατομμύρια στις ηλικίες 20-59 έτη και 1,58 εκατομμύρια στις ηλικίες >60 έτη. Η διάμεση ηλικία των ασθενών τοποθετήθηκε στα 39 έτη. Τα 10 κράτη με το μεγαλύτερο επιπολασμό της νόσου ήταν οι ΗΠΑ, η Ινδία, η Βραζιλία, η Κίνα, η Γερμανία, το Ηνωμένο Βασίλειο, η Ρωσία, ο Καναδάς, η Σαουδική Αραβία και η Ισπανία. Στη συνέχεια, η επίπτωση σε παγκόσμια κλίμακα υπολογίστηκε σε 510.000 νέα περιστατικά, μέσης ηλικίας 32 ετών, για το 2021. Από αυτά το 62% περιλάμβανε ασθενείς ηλικίας >20 ετών. Από το σύνολο των νέων περιστατικών παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση στις ηλικίες 10-14 έτη, καθώς και σε μεγαλύτερη ηλικία >60 ετών. Μελετώντας τη θνησιμότητα από ΣΔτ1 υπολογίστηκαν για το 2021, 175.000 θάνατοι οφειλόμενοι στη νόσο. Από αυτούς, για το 20% κατηγορήθηκε η απουσία έγκαιρης διάγνωσης κυρίως σε άτομα <25 ετών. Στο πλαίσιο της μελέτης πραγματοποιήθηκαν υπολογισμοί για το προσδόκιμο επιβίωσης για παιδί 10 ετών με πρωτοδιάγνωση ΣΔτ1 συγκριτικά με ένα 10χρονο παιδί χωρίς ΣΔτ1. Παγκοσμίως κυριαρχεί ένα χάσμα 24 ετών στο προσδόκιμο επιβίωσης των παιδιών με ή χωρίς ΣΔτ1, άμεσα εξαρτώμενο από το εισόδημα της εκάστοτε χώρας/ περιοχής. Παράδειγμα αποτελεί το χάσμα 46 ετών (προσδόκιμο 13 έτη με ΣΔτ1- 60 έτη χωρίς ΣΔτ1) σε χώρες με χαμηλό εισόδημα, σε αντίθεση με το χάσμα 11 ετών (προσδόκιμο 61 έτη με ΣΔτ1 – 72 έτη χωρίς ΣΔτ1) σε χώρες με υψηλό εισόδημα. Εξετάζοντας τα δεδομένα προκειμένου να εξαχθούν συμπεράσματα και σύμφωνα με δύο διαφορετικές προσεγγίσεις της ίδιας μελέτης υπολογίζεται από το 2020 έως το 2040 να παρατηρηθεί αύξηση >60% στον αριθμό των ασθενών με ΣΔτ1. Η αύξηση αυτή πιθανολογείται ότι θα βασιστεί κυρίως σε χώρες της υποσαχάριας Αφρικής, της Μέσης Ανατολής και της νοτιοανατολικής Ασίας (11).

Σε μία μετανάλυση που βασίστηκε σε δεδομένα του παγκόσμιου χάρτη, μελετήθηκε ο επιπολασμός και η επίπτωση του ΣΔτ1. Τα δεδομένα αυτά προέκυψαν από μελέτες που δημοσιεύτηκαν από το 1980 έως και το 2019 χωρίς να είναι σαφές το ηλικιακό πλαίσιο του δείγματος. Τα αποτελέσματα αυτά παρουσιάστηκαν συγκεντρωτικά για κάθε ήπειρο. Πιο συγκεκριμένα, για την Ασία υπολογίστηκε ο επιπολασμός σε 6,9 για κάθε 10.000 ανθρώπους και η επίπτωση σε 15 για κάθε 100.000 άτομα. Για την Αφρική υπολογίστηκε ο επιπολασμός σε 3,5 για κάθε 10.000 άτομα και η επίπτωση σε 8 για κάθε 100.000. Αντίστοιχα για την Ευρώπη ο επιπολασμός υπολογίστηκε σε 12.2 για κάθε 10.000 και η επίπτωση σε 15 για κάθε 100.000, στην Αμερική ο επιπολασμός επίσης σε 12.2 για κάθε 10.000 και η επίπτωση σε 20 για κάθε 100.000 άτομα. Συνολικά τα δεδομένα που αποδόθηκαν σε παγκόσμια κλίμακα ήταν ο επιπολασμός 9,5 για κάθε 10.000 άτομα και η επίπτωση σε 15 για κάθε 100.000 άτομα. Σύμφωνα με τη συγκεκριμένη μετανάλυση, η πληθώρα των νέων ή των ήδη διαγνωσμένων περιστατικών δημιουργεί περαιτέρω προβληματισμούς για τις επιπλοκές από τη νόσο, το προσδόκιμο επιβίωσης των

ασθενών, καθώς και τις αυξημένες ανάγκες που ανακύπτουν για τη δημιουργία αλλά και τη διάθεση θεραπευτικών επιλογών (12).

Στη συνέχεια, σε παγκόσμιο επίπεδο σύμφωνα με συστηματική ανασκόπηση για την επίπτωση του ΣΔτ1 σε άτομα που διαγνώστηκαν κατά την ενήλικη ζωή τους από το 1973 έως το 2019 διαπιστώθηκε υψηλότερη η επίπτωση σε κράτη της βόρειας Ευρώπης όπως Σουηδία, Φινλανδία, Νορβηγία και Δανία. Η χαμηλότερη επίπτωση παρουσιάστηκε σε Ασιατικά κράτη και περιοχές όπως Κίνα, Ταϊβάν, και Χονγκ Κονγκ. Τα δεδομένα σε χώρες και περιοχές χαμηλού και μετρίως χαμηλού εισοδήματος βρέθηκαν αρκετά περιορισμένα και οι περισσότερες μελέτες που αναλύθηκαν προήλθαν από υψηλότερου εισοδήματος κράτη της Ευρώπης και κρατών στο δυτικό τμήμα του Ειρηνικού Ωκεανού. Εκ των αποτελεσμάτων προέκυψε ετερογένεια ως προς τη συσχέτιση της αύξησης ή μείωσης της επίπτωσης του ΣΔτ1 παράλληλα με την αύξηση της ηλικίας. Μεταξύ των μελετών που περιλάμβαναν υπολογισμούς και για τα δύο φύλα, στο 92% διαπιστώθηκε μεγαλύτερη επίπτωση στον αντρικό πληθυσμό. Λόγω της υπόθεσης ότι ο ΣΔτ1 κατά παράδοση θεωρείται ασθένεια της παιδικής και εφηβικής ηλικίας απαιτείται περαιτέρω μελέτη για να εξάγουμε ασφαλή συμπεράσματα καθώς είναι εμφανές ότι η επίπτωση της νόσου στους ενήλικες είναι σημαντική (13).

Σε μελέτη που δημοσιεύθηκε από τη Διεθνή Ομοσπονδία Διαβήτη (IDF) για την επίπτωση του ΣΔτ1 σε παιδιά και εφήβους παρουσιάστηκαν δεδομένα που αφορούν μόνο την ηλικιακή ομάδα 0-19 έτη με συμπερίληψη 215 κρατών. Σε αυτό το ηλικιακό εύρος λιγότερα δεδομένα ήταν διαθέσιμα για τις ηλικίες 15-19 σε σύγκριση με τις ηλικίες 0-14 για τα περισσότερα κράτη. Από τη 10^η έκδοση του Άτλαντα της IDF υπολογίστηκαν 1.2 εκατομμύρια ασθενείς με ΣΔτ1 σε ηλικία <20 έτη το 2021. Κατά το 2021, 108.300 άτομα <15 ετών υπολογίστηκε πως θα παρουσιάσουν για πρώτη φορά τη νόσο, ενώ το σύνολο επεκτείνεται σε 149.500 άτομα όταν συμπεριλάβουμε και τις ηλικίες 15-19 έτη. Τις υψηλότερες θέσεις στην επίπτωση του ΣΔτ1 κατέχουν χώρες της βόρειας Ευρώπης όπως η Φινλανδία και η Σουηδία, και ακολουθούν χώρες της Μέσης Ανατολής και της βόρειας Αφρικής. Συγκριτικά με την προηγούμενη έκδοση του Άτλαντα της IDF φαίνεται πως τα νέα περιστατικά με ΣΔτ1 παρουσίασαν αύξηση από 98.200 σε 108.300 στις ηλικίες 0-14 έτη και από 128.900 σε 149.500 στις ηλικίες 0-19 έτη από το 2019 έως το 2021. Στο μεγαλύτερο ποσοστό των αυξήσεων συνέβαλαν κατά κύριο λόγο κράτη από τη βόρεια Αφρική και τη Μέση Ανατολή (14).

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

Η παχυσαρκία έχει αναγνωριστεί σαν ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα για τη δημόσια υγεία στη σημερινή κοινωνία. Τα επιδημιολογικά δεδομένα τείνουν να δείχνουν συνεχή αύξηση στα

ποσοστά των ατόμων όλων των ηλικιών με διαταραχή πρόσληψης βάρους ανά τα έτη. Πιο συγκεκριμένα, μελέτη της παγκόσμιας τάσης της παχυσαρκίας σε παιδιά, νέους και ενήλικες με δεδομένα από το 1990 έως το 2022 για 200 κράτη και περιοχές αποτυπώνει αυτή την ανοδική πορεία. Στους ενήλικες, το 1990 ο επιπολασμός της παχυσαρκίας για τον αντρικό πληθυσμό ήταν στο 8,8% και για το γυναικείο στο 4,8%. Το 2022 και τα δύο αυτά μεγέθη παρουσιάζονται αυξημένα σε 18,5% και 14,0% για τους άντρες και τις γυναίκες αντίστοιχα. Ο αριθμός των παχύσαρκων γυναικών το 2022 υπολογίστηκε σε 504 εκατομμύρια και των αντρών σε 374 εκατομμύρια και εμφάνισε αύξηση κατά 377 και 307 εκατομμύρια αντίστοιχα. Τα κράτη με το μεγαλύτερο αριθμό παχύσαρκων ατόμων για το 2022 ήταν οι ΗΠΑ, η Ινδία, και η Κίνα. Το μελετώμενο χρονικό διάστημα ο επιπολασμός της παχυσαρκίας παρουσίασε αύξηση στο 94% των κρατών για τις γυναίκες και στο 99% των κρατών για τους άντρες. Οι κυριότερες αυξήσεις για τις γυναίκες διαπιστώθηκαν σε περιοχές της υποσαχάριας Αφρικής, ενώ για τους άντρες στις ΗΠΑ, κάποια κράτη της κεντρικής Ευρώπης και της Πολυνησίας. Σε χώρες της Καραϊβικής, της Μέσης Ανατολής και της βόρειας Αφρικής διαπιστώθηκε αύξηση και για τα δύο φύλα. Το 2022 ο επιπολασμός της παχυσαρκίας διαπιστώθηκε σε <5% για το γυναικείο πληθυσμό στο 3% των κρατών και για τον αντρικό στο 9% των κρατών. Αντίθετα κυμάνθηκε >60% για τις γυναίκες σε 4% των κρατών και για τους άντρες στο 3% (15).

Αναφορικά με τις ηλικίες 5-19 έτη για το ίδιο χρονικό διάστημα ο επιπολασμός της παχυσαρκίας εμφάνισε αύξηση από 1,7% στα κορίτσια και 2,1% στα αγόρια το 1990 σε 6,9 % και 9,3% το 2022 αντιστοίχως. Ο συνολικός αριθμός των παχύσαρκων κοριτσιών το 2022 υπολογίστηκε σε 65,1 εκατομμύρια και των αγοριών σε 94,2 εκατομμύρια, αύξηση που ανάγεται σε 51,2 και 76,7 εκατομμύρια αντίστοιχα για τα δύο φύλα. Αναλυτικότερα ο επιπολασμός της παχυσαρκίας παρουσίασε αύξηση για τα κορίτσια στο 93% των κρατών και για τα αγόρια στο 98%. Στις περισσότερες χώρες το σύνολο των παχύσαρκων ατόμων υπερδιπλασιάστηκε. Οι κυριότερες αυξήσεις εντοπίστηκαν σε κράτη της Πολυνησίας, της Καραϊβικής και στη Χιλή (15).

Η ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΣΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 1

Για πολλά χρόνια διατηρούνταν η άποψη ότι ο ΣΔτ1 αποτελεί νόσημα για τα αδύνατα ή φυσιολογικού βάρους άτομα. Η άποψη αυτή ήρθε να ανατραπεί περίπου από τη δεκαετία του '80 και έπειτα, αφού όλο και αυξανόμενες μελέτες και καταγραφές παρουσίασαν τη συσχέτιση της παχυσαρκίας και με το ΣΔτ1. Η παχυσαρκία παραδοσιακά είναι συνυφασμένη με το ΣΔτ2, έχει μελετηθεί εκτενώς, και νέα δεδομένα συνεχίζουν να έρχονται στο φως συνεχώς. Το πεδίο της σύνδεσης της παχυσαρκίας με το ΣΔτ1 αποτελεί ένα λιγότερο μελετημένο πεδίο, ωστόσο η ευαισθητοποίηση για την περαιτέρω κατανόηση και στοχευμένη θεραπεία έχει οδηγήσει σε ολοένα περισσότερες

τυχαιοποιημένες μελέτες που προσέφεραν χρήσιμες πληροφορίες έως τώρα αλλά και θέτουν τη βάση για μελλοντικές θεραπευτικές επιλογές.

Από το 1982 άρχισε η εφαρμογή της κλινικής μελέτης Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) με ενήλικες ασθενείς με ΣΔτ1 μελετώντας τα διαφορετικά αποτελέσματα που αποδίδονται με τη χρήση εντατικοποιημένου σχήματος ινσουλινοθεραπείας έναντι συμβατικού σχήματος (16,17). Με βάση αυτά τα αποτελέσματα πραγματοποιήθηκε μελέτη με προσθήκες στο δείγμα ασθενών οι οποίοι παρακολούθηθηκαν για ένα μέσο διάστημα 6,5 ετών (3,5-9 έτη). Στη μελέτη αυτή δε συμμετείχαν παχύσαρκοι ασθενείς και όλοι οι συμμετέχοντες ήταν διαγνωσμένοι από 1-15 έτη. Από τη νέα μελέτη διαπιστώθηκε αύξηση της πρόσληψης βάρους κατά μέση τιμή 3,3 κιλά στους ασθενείς που λάμβαναν εντατικοποιημένο σχήμα εν αντιθέσει με 1,2 κιλά αυτών που λάμβαναν συμβατικό. Κατά το διάστημα παρακολούθησης η πιο ραγδαία αύξηση παρουσιάστηκε κατά το 1^ο έτος. Ακόμα στο εντατικοποιημένο σχήμα διαπιστώθηκε καθ' όλα τα έτη παρακολούθησης μεγαλύτερου μεγέθους πρόσληψη βάρους (αύξηση του ΔΜΣ κατά $>5\text{kg/m}^2$). Κατά την περίοδο παρακολούθησης ο ρυθμός πρόσληψης βάρους παρουσίαζε σταδιακή μείωση με την πάροδο του χρόνου γεγονός που απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση προκειμένου να αναδειχθεί σημαντική συσχέτιση μεταξύ των δύο παραγόντων. Μεταξύ του γυναικείου πληθυσμού του εντατικοποιημένου σχήματος υπολογίστηκε αύξηση τόσο του λιπώδους ιστού όσο και της άλιπης μάζας, ενώ αντίστοιχο αποτέλεσμα δεν παρατηρήθηκε για τον αντρικό πληθυσμό. Ομοίως για τις γυναίκες, αυξημένη υπολογίστηκε και η περίμετρος μέσης. Εκτός της θεραπευτικής μεθόδου, από τις λοιπές μεταβλητές που λήφθηκαν υπόψιν δεν προέκυψαν ασφαλή συμπεράσματα για τη συσχέτισή τους με την πρόσληψη βάρους (18).

Διαφορετική μελέτη (the Epidemiology of Diabetes Complications Study- EDIC) δείγματος ασθενών με ΣΔτ1 που πραγματοποιήθηκε την περίοδο 1986-1988 συμπεριέλαβε άτομα >18 ετών με στόχο την παρακολούθηση των διαφορετικών προτύπων σωματικού βάρους και πιθανών επιπλοκών. Έπειτα από οκταετή παρακολούθηση ανά 2 έτη πραγματοποιήθηκε σύγκριση της επίπτωσης και επιπολασμού των υπέρβαρων ασθενών με το γενικό πληθυσμό. Ο επιπολασμός των υπέρβαρων ασθενών υπολογίστηκε μικρότερος από την αντίστοιχη τιμή για το γενικό πληθυσμό, ενώ η επίπτωση και για τις δύο ομάδες δεν παρουσίασε σημαντικές διαφορές. Ακόμα μελετώντας τους παράγοντες που συσχετίζονται με την πρόσληψη βάρους μόνο η μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης εμφάνισε ανεξάρτητη συσχέτιση (19).

Κατά συνέχεια, έπειτα από παρακολούθηση των αποτελεσμάτων ανά 2 έτη πραγματοποιήθηκε εκτίμηση της τάσης των υπέρβαρων και παχύσαρκων ασθενών μετά από 18 έτη. Ο επιπολασμός των υπέρβαρων και παχύσαρκων ασθενών κατά την έναρξη της μελέτης υπολογίστηκε στο 28,6% και 3,4% αντίστοιχα. Αναλυτικότερα, ο επιπολασμός των υπέρβαρων ασθενών παρουσίασε αύξηση κατά 47% φτάνοντας στο 42% και ο επιπολασμός της παχυσαρκίας εμφάνισε αύξηση κατά 7 φορές φτάνοντας στο 22,7%. Δε διαπιστώθηκαν ιδιαίτερες διαφορές στον επιπολασμό αναφορικά με τα δύο φύλα. Από

τις παραμέτρους που υπολογίστηκαν διαπιστώθηκε ότι η αυξημένη τιμή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης κατά την έναρξη της μελέτης και η μετέπειτα χρήση εντατικοποιημένου σχήματος ινσουλινοθεραπείας κατά την συνεχή παρακολούθηση συσχετίστηκε με την πρόσληψη βάρους, ωστόσο σε πολυπαραγοντική ανάλυση παλινδρόμησης η χρήση εντατικοποιημένου σχήματος τροποποιήθηκε σε οριακή συσχέτιση. Ακόμα, ανεξάρτητη συσχέτιση αύξησης του ΔΜΣ κατά 5 kg/m^2 παρουσίασε το χαμηλό ετήσιο εισόδημα της οικογένειας. Συνολικά έπειτα από δεκαοκταετή παρακολούθηση ο επιπολασμός των υπέρβαρων και παχύσαρκων ασθενών φαίνεται να έχει αυξηθεί με ταχύτερο ρυθμό συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό. Κατά την έναρξη της μελέτης ο συνολικός επιπολασμός των ασθενών με αυξημένο ΔΜΣ ($>25 \text{ kg/m}^2$) ήταν πολύ χαμηλότερος σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό (31,9% έναντι 55,9%), ωστόσο έπειτα από 18 έτη δεν παρουσιάζεται σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο (64,6% έναντι 66,3%) (20). Τα αποτελέσματα αυτά αποδίδουν την ανάγκη για περαιτέρω μελέτη της συσχέτισης των δύο αυτών πολύπλοκων νοσημάτων.

Μελέτη σε κέντρο της Αυστρίας για τον επιπολασμό υπέρβαρων και παχύσαρκων ασθενών σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό συμπεριέλαβε ασθενείς από 4 ηλικιακές ομάδες που ταξινομήθηκαν σε ασθενείς <30 έτη, 30-49 έτη, 50-69 έτη και >69 έτη. Εκ των αποτελεσμάτων υπολογίστηκε ο επιπολασμός των υπέρβαρων ασθενών με ΣΔτ1 σε 39,8 % εν αντιθέσει με 33,1% στο γενικό πληθυσμό, και ο επιπολασμός της παχυσαρκίας σε 14% αντί 13,8% στο γενικό πληθυσμό. Ωστόσο οι διαφορές μεταξύ των δύο πληθυσμών δεν εμφάνισαν στατιστική σημαντικότητα. Ανάμεσα στις 4 ηλικιακές ομάδες που μελετήθηκαν, στατιστικά σημαντική αύξηση του ΔΜΣ σε ασθενείς με ΣΔτ1 έναντι του γενικού πληθυσμού υπολογίστηκε μόνο στην ομάδα των 30-49 ετών, εκ των οποίων η πλειονοψηφία ήταν γυναίκες (21).

Κατά συνέχεια μελέτη στις ΗΠΑ για τον επιπολασμό της παχυσαρκίας σε ενήλικες ασθενείς με ΣΔτ1 ανέδειξε όμοια μεγέθη μεταξύ του γενικού πληθυσμού και των διαβητικών ασθενών με επιπολασμό 64% και 62% αντίστοιχα. Τα δεδομένα αυτής της μελέτης προέκυψαν από την έρευνα National Health Interview στις ΗΠΑ από 2016-2021 (22).

Το εντατικοποιημένο σχήμα ινσουλινοθεραπείας αντί του συμβατικού σχήματος χρησιμοποιείται ευρέως έπειτα από αποτελέσματα που αναδείχθηκαν ευεργετικά στο γλυκαιμικό έλεγχο. Συχνά όμως πλέον έχει παρουσιαστεί συσχέτισή του με αυξημένη πρόσληψη βάρους. Μία συγχρονική μελέτη από 4 διαφορετικές ομάδες ασθενών ηλικίας 8-16 ετών τοποθετημένες χρονικά από 1999-2009 έδειξε αύξηση της εφαρμογής του εντατικοποιημένου σχήματος ινσουλίνης από 52% σε 97%. Ωστόσο ο επιπολασμός των υπέρβαρων και παχύσαρκων ασθενών αυτού του δείγματος δεν παρουσίασε αξιόλογη διαφοροποίηση με διακύμανση από 27-36%. Παρά τα αποτελέσματα που αποδόθηκαν από τη συγκεκριμένη μελέτη παραμένει ο περιορισμός πως παρά τη χρήση του εντατικοποιημένου σχήματος δε σημειώθηκε βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου σε αντίθεση με άλλες μελέτες (23).

Άλλη μία μελέτη διερεύνησης του επιπολασμού υπέρβαρων και παχύσαρκων νέων στις ΗΠΑ χρησιμοποίησε δεδομένα από τη μελέτη SEARCH for Diabetes in Youth για άτομα <20 ετών με ΣΔτ1 και ΣΔτ2 σε αντιπαραβολή με δεδομένα για το γενικό πληθυσμό προσαρμοσμένα στην αντίστοιχη ηλικιακή ομάδα από τη National Health and Nutrition Examination Study (NHANES). Μεταξύ των νέων με ΣΔτ1 το 22,1% ήταν υπέρβαροι σε σύγκριση με 16,1% για το γενικό πληθυσμό. Ωστόσο για τους παχύσαρκους ασθενείς το ποσοστό του γενικού πληθυσμού υπερέβαινε αυτό των ατόμων με ΣΔτ1 με 16,9% και 12,6% αντίστοιχα. Εάν μελετήσουμε το συνολικό επιπολασμό των ατόμων με αυξημένη πρόσληψη βάρους και ΣΔτ1 δεν παρουσιάζει αξιολογήσιμη διαφοροποίηση από τον επιπολασμό για τα μη διαβητικά άτομα με 34% και 33% αντίστοιχα (24).

Διαφορετική μελέτη για τη διερεύνηση της ύπαρξης διαταραχής πρόσληψης βάρους σε νέους με ΣΔτ1 αποτελεί η συγκριτική μελέτη δεδομένων από δύο αρχεία. Η βάση της μίας καταγραφής είναι 70 κέντρα των ΗΠΑ (T1DX) και της δεύτερης 391 κέντρα της Γερμανίας και της Αυστρίας (Diabetes Prospective Follow-up registry- DPV) όπου παρακολουθούνται και τοποθετούνται σε αρχείο ασθενείς με ΣΔ κάθε τύπου. Η μελέτη συμπεριέλαβε στο σύνολο 32.936 άτομα ηλικίας από 2-18 έτη διαγνωσμένα τουλάχιστον για ένα έτος με ΣΔτ1. Χρησιμοποιήθηκαν 4 ηλικιακές ομάδες (2-<6 έτη, 6-<10 έτη, 10-<14 έτη και 14-<18 έτη). Ο ΔΜΣ διαπιστώθηκε υψηλότερος στον πληθυσμό της καταγραφής T1DX σε σύγκριση με την DPV στις ηλικιακές ομάδες >6 έτη. Συνολικά, υπολογίστηκαν σύμφωνα και με τις δύο καταγραφές 12% παχύσαρκα άτομα, και 24% υπέρβαρα άτομα (25). Τα μεγέθη αυτά φαίνεται ότι είναι μεγαλύτερα σε σύγκριση με αυτά που έχουν παρουσιαστεί σε παγκόσμιο επίπεδο για το γενικό πληθυσμό.

Μία ακόμα μελέτη από το αρχείο καταγραφής DPV σε Αυστρία και Γερμανία επιχείρησε την ανάλυση παραγόντων με τους οποίους παρουσιάζει συσχέτιση η αύξηση του ΔΜΣ σε άτομα <20 έτη. Στη μελέτη συμμετείχαν συνολικά 12.774 άτομα από 248 διαφορετικά κέντρα με διάγνωση ΣΔτ1 για >6 μήνες. Τα άτομα του δείγματος παρακολουθήθηκαν για χρονικό διάστημα $4,7 \pm 3,0$ έτη. Κατά το τέλος της παρακολούθησης διαπιστώθηκαν 12,5% υπέρβαροι ασθενείς και 2,8% παχύσαρκοι ασθενείς. Τόσο σύμφωνα με μονοπαραγοντική αλλά και στη συνέχεια πολυπαραγοντική ανάλυση παλινδρόμησης διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ του αυξημένου ΔΜΣ και του γυναικείου φύλου, της ηλικίας πρωτοδιάγνωσης του ΣΔ, του χρονικού διαστήματος από τη διάγνωση, του σχήματος ινσουλινοθεραπείας, και της συνολικής δοσολογίας ινσουλίνης που χορηγήθηκε. Αναλυτικότερα ο ΔΜΣ ήταν υψηλότερος σε άτομα γυναικείου φύλου, που χρησιμοποιούσαν αντλία ινσουλίνης ή λάμβαναν εντατικοποιημένο σχήμα θεραπείας. Στα κορίτσια ο ΔΜΣ ήταν υψηλότερος σε εκείνα που διαγνώστηκαν σε ηλικία 10-<15 έτη και στα αγόρια με ηλικία διάγνωσης <5 έτη (26). Χρησιμοποιώντας αυτούς τους παράγοντες θα ήταν πολύ χρήσιμο για τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών να σχεδιαστούν εξατομικευμένα προγράμματα πρόληψης και αντιμετώπισης.

Σε ανάλυση από δεδομένα του T1D Exchange registry- T1DX των ΗΠΑ για ασθενείς ηλικίας 13-18 με ΣΔτ1 (27), σύμφωνα με τα οποία πραγματοποιήθηκε δευτερογενής ανάλυση μελετήθηκε ο επιπολασμός των υπέρβαρων και παχύσαρκων ασθενών. Εκ των αποτελεσμάτων διαπιστώθηκε μεγαλύτερος επιπολασμός υπέρβαρων και παχύσαρκων κοριτσιών αντί αγοριών. Πιο συγκεκριμένα κυμάνθηκε σε 27,19% και 13,6% ο επιπολασμός των υπέρβαρων και παχύσαρκων κοριτσιών αντίστοιχα, και 18,9% και 12,7% ο επιπολασμός των υπέρβαρων και παχύσαρκων αγοριών αντίστοιχα. Παράγοντες που λήφθηκαν υπόψιν και εμφάνισαν ανεξάρτητη συσχέτιση με τον αυξημένο ΔΜΣ ήταν το γυναικείο φύλο, η μεγαλύτερη ηλικία, το χαμηλό εισόδημα, η εκπαίδευση των γονέων, η χαμηλή τιμή γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, και οι περισσότερες δόσεις βασικής ή μεταγευματικής ινσουλίνης. Σύμφωνα με τα παραπάνω απαιτείται στρατηγική πρόληψης της παχυσαρκίας καθώς τα ποσοστά της εμφανίζουν συνεχή αύξηση και σε αυτή την ομάδα ασθενών (28).

Σε διεθνή συγχρονική ανάλυση δεδομένων από το αρχείο SWEET μελετήθηκε ο επιπολασμός των υπέρβαρων και παχύσαρκων ασθενών, των ηλικιών 2-18 ετών. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 23.026 άτομα από 25 ευρωπαϊκές χώρες και 12 χώρες εκτός Ευρώπης, με γνωστό ΣΔτ1 τουλάχιστον ένα έτος. Οι ασθενείς λάμβαναν είτε συμβατικό σχήμα ινσουλινοθεραπείας, είτε εντατικοποιημένο σχήμα είτε έκαναν χρήση αντλίας ινσουλίνης. Ο επιπολασμός των υπέρβαρων ασθενών υπολογίστηκε σε 22,3% στα αγόρια και 27,2% στα κορίτσια, ενώ ο επιπολασμός των παχύσαρκων ασθενών υπολογίστηκε σε 7,3% στα αγόρια και 6,8% στα κορίτσια. Περαιτέρω, παρουσιάστηκε συσχέτιση του ΔΜΣ με το χρόνο από την πρωτοδιάγνωση του ΣΔτ1 με τιμές που παρουσίαζαν αύξηση αυτού στους ασθενείς με το μεγαλύτερο διάστημα με ΣΔτ1. Το σχήμα της θεραπείας των ασθενών δεν συσχετίστηκε με την πρόσληψη βάρους. Συνολικά ο υψηλός επιπολασμός των υπέρβαρων και παχύσαρκων νέων με ΣΔτ1 (31,8%) καθιστά αναγκαία τη λήψη θεραπευτικών μέτρων για την άμεση αντιμετώπιση του προβλήματος (29).

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΟ ΣΩΜΑΤΙΚΟ ΒΑΡΟΣ ΣΤΟ ΣΔΤ1

Ο πρώτος παράγοντας ο οποίος επηρεάζει την πρόσληψη βάρους σε άτομα με ΣΔτ1 είναι ο τρόπος ζωής. Ο τρόπος ζωής περιλαμβάνει τη διατροφική συμπεριφορά, και την άσκηση. Μεγάλος αριθμός μελετών παρουσιάζει τη συσχέτιση και προσαρμογή της διατροφής σε άτομα με ΣΔτ2 (30). Τα πρότυπα αυτά περιλαμβάνουν μία ποικιλία εξατομικευμένων προσεγγίσεων, που βασίζεται στο ιατρικό ιστορικό του κάθε ατόμου, τις προτιμήσεις του και αποτελείται από διατροφή χαμηλή σε θερμίδες με τα απαραίτητα μακροθρεπτικά συστατικά. Αντίστοιχες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές για ασθενείς με ΣΔτ1 ελλείπουν από τη βιβλιογραφία. Η πρόσληψη βάρους βασίζεται στη διαταραχή της σχέσης της ενεργειακής πρόσληψης και ενεργειακής δαπάνης. Ένα εκ των προτύπων διαχωρισμού των

μακροθρεπτικών στοιχείων που προτείνεται από τις κατευθυντήριες οδηγίες της International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD) περιλαμβάνει υδατάνθρακες 40-50% της συνολικής ημερήσιας πρόσληψης θερμίδων, λιπαρά σε 30-40% με τα κορεσμένα λίπη σε <10% και πρωτεΐνη σε 15-25% της ημερήσιας πρόσληψης (31). Αυτά τα ποσοστά είναι εύκολο να μεταβληθούν καθώς επηρεάζουν και επηρεάζονται από βιολογικούς μηχανισμούς οι οποίοι ελέγχουν τον κορεσμό και την όρεξη. Σημαντικός σε αυτή τη ρύθμιση είναι ο ρόλος του άξονα εντέρου- εγκεφάλου. Ορμόνες που έχουν την προέλευσή τους στο γαστρεντερικό σωλήνα και το πάγκρεας ρυθμίζουν την όρεξη και συνεπώς την πρόσληψη τροφής. Σε αυτές περιλαμβάνονται η ινσουλίνη, γλυκαγόνη, αμυλίνη, χολοκυστοκινίνη (CCK), λεπτίνη, το γλυκαγονόμορφο πεπτίδιο 1 (GLP-1), το γαστρικό ανασταλτικό πεπτίδιο (GIP), το πεπτίδιο YY (PYY), η γκρελίνη. Εξ αυτών μόνο η γκρελίνη κατέχει ορεξιογόνο δράση ενώ οι υπόλοιπες έχουν ανασταλτική δράση στην όρεξη. Ακόμη, τα νευροπεπτίδια προοποιομελανοκορτίνη και νευροπεπτίδιο Υ μέσω αλληλεπίδρασης με συγκεκριμένους νευρώνες οδηγούν στην αναστολή ή διέγερση της όρεξης αντιστοίχως (32,33). Σε μελέτη των εντερικών πεπτιδίων σε παιδιά με ΣΔτ1 τα επίπεδα της γκρελίνης και της αμυλίνης βρέθηκαν μειωμένα ενώ τα επίπεδα GLP-1 και PYY δεν παρουσίασαν ιδιαίτερες διαφορές συγκριτικά με τον υγιή πληθυσμό. Ακόμα παρουσιάστηκε συσχέτιση του ΔΜΣ των ασθενών με το GLP-1, τη λεπτίνη και την αμυλίνη (34). Η γκρελίνη επηρεάζει την πρόσληψη τροφής καθώς και την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Τα επίπεδα αυτής εμφανίζονται μειωμένα σε άτομα με αντίσταση στην ινσουλίνη και παχύσαρκα άτομα, καθώς και σε ενήλικες ή παιδιά με ΣΔτ1. Με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα η χρήση ινσουλινοθεραπείας οδηγεί σε περαιτέρω μείωση ή σταθερότητα των επιπέδων της στο πλάσμα (35,36). Στη συνέχεια, το GLP-1 επηρεάζει το σωματικό βάρος μειώνοντας την όρεξη και επιβραδύνοντας τη γαστρική κένωση με τη συνέργεια των PYY και CCK. Σε άτομα με αντίσταση στην ινσουλίνη, παχύσαρκα άτομα αλλά και σε ΣΔτ2 η δράση αυτών των ορμονών είναι μειωμένη. Παράδειγμα αποτελεί η αποκατάσταση της λειτουργίας τους έως ένα βαθμό έπειτα από απώλεια βάρους η οποία προκύπτει από τη διενέργεια βαριατρικού χειρουργείου (37). Ωστόσο στους ασθενείς με ΣΔτ1 η μεγαλύτερη επιρροή προκύπτει από την έλλειψη ορμονών οι οποίες παράγονται στο πάγκρεας όπως η ινσουλίνη, η αμυλίνη, η γλυκαγόνη. Η ινσουλίνη αποτελεί ρυθμιστή της ισορροπίας μεταξύ αναβολικών και καταβολικών διεργασιών. Ο στόχος της είναι η ενεργοποίηση αρνητικής ανατροφοδότησης προκειμένου να αποφευχθούν απότομες αλλαγές που θα επηρεάσουν το σωματικό βάρος. Επομένως, η εξωγενής δόση ινσουλίνης η οποία χορηγείται προς ρύθμιση των επιπέδων της γλυκόζης σε σακχαροδιαβητικούς ασθενείς παρακάμπτει τον ενδογενή έλεγχο που πραγματοποιεί η ινσουλίνη που απελευθερώνεται φυσιολογικά από διέγερση έπειτα από γεύμα (38). Η αμυλίνη υπό φυσιολογικές συνθήκες εκκρίνεται μαζί με την ινσουλίνη από τα β-κύτταρα του παγκρέατος έπειτα από πρόσληψη τροφής. Η λειτουργία της είναι η καταστολή της έκκρισης της γλυκαγόνης, η διατήρηση της ισορροπίας στο σωματικό βάρος και η αύξηση της ενεργειακής δαπάνης. Σε ασθενείς με αντίσταση στην ινσουλίνη, ΣΔτ2 και παχύσαρκους ασθενείς η

μεταγευματική απελευθέρωση της αμυλίνης πραγματοποιείται σε χαμηλά επίπεδα. Σε ασθενείς με ΣΔτ1 τα επίπεδά της διατηρούνται πολύ χαμηλότερα συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό αλλά επίσης δεν ανταποκρίνονται και στο ερέθισμα έπειτα από τη λήψη γεύματος. Το γεγονός αυτό οδηγεί σε διαταραχή της ισορροπίας με την πρόσληψη τροφής (39). Η γλυκαγόνη εκκρίνεται από τα α-κύτταρα του παγκρέατος σε κατάσταση νηστείας δημιουργώντας ένα αίσθημα κορεσμού. Η αντίδραση αυτή φαίνεται να διατηρείται σε ασθενείς με ΣΔτ1 αλλά όχι σε παχύσαρκους ασθενείς (38). Στην προκειμένη περίπτωση απαιτείται περαιτέρω μελέτη όπου θα διερευνηθεί η συσχέτιση των συγκεκριμένων πεπτιδίων σε παχύσαρκους διαβητικούς ασθενείς σε σύγκριση σε διαβητικούς ασθενείς φυσιολογικού ΔΜΣ.

Στη συνέχεια, η άσκηση αποτελεί ένα μέσο ελέγχου και ρύθμισης του σωματικού βάρους τόσο σε ασθενείς με ΣΔτ1 όσο και στο γενικό πληθυσμό. Για ενήλικες με ΣΔ έχει προταθεί το πρότυπο άσκησης 150 λεπτών –ήπια ή έντονη– την εβδομάδα μοιρασμένα σε τουλάχιστον 3 ημέρες της εβδομάδας, χωρίς περισσότερο από δύο συναπτές μέρες διακοπής της άσκησης (40). Μειωμένη φυσική δραστηριότητα έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του λιπώδους ιστού σε ασθενείς με ΣΔτ1, αρνητική επίδραση στη μυϊκή μάζα, καθώς και επιδείνωση καρδιαγγειακών προβλημάτων. Η καθιστική ζωή είναι απόρροια του συνολικού δυτικού τρόπου ζωής με την προσθήκη και των επεξεργασμένων τροφίμων στην καθημερινότητα. Οι παράγοντες αυτοί επηρεάζουν σε μεγάλο βαθμό το σύνολο του πληθυσμού και δεν αποτελούν εξαίρεση τα άτομα με συννοσηρότητες όπως οι διαβητικοί ασθενείς.

Σημαντικό για τις διαταραχές στην πρόσληψη βάρους τόσο σε υγιή άτομα όσο και στους σακχαροδιαβητικούς ασθενείς είναι η κατανόηση των μεταβολών στη συνολική ημερήσια ενεργειακή δαπάνη. Σε φυσιολογικές συνθήκες υποδιαιρείται στο βασικό μεταβολικό ρυθμό (BMP), τη θερμική επίδραση των τροφίμων και τις δαπάνες λόγω της άσκησης. Ο BMP αποτελεί το μεγαλύτερο μέρος της ημερήσιας δαπάνης, ανέρχεται περίπου στο 50-70% αυτής και αποτελεί το ποσό της ενέργειας που δαπανά ο οργανισμός για τη λειτουργία των οργάνων. Η επίδραση της τροφής κατέχει περίπου 10% και της άσκησης 30% (41). Μεγάλος αριθμός παραγόντων δύναται να επηρεάσουν την ενεργειακή δαπάνη όπως η ηλικία, η καθημερινή δραστηριότητα, η χλωρίδα του εντέρου, οι απώλειες μέσω διούρησης ή μέσω κένωσης, το συμπαθητικό νευρικό σύστημα. Ο ΣΔτ1 αποτελεί μία νόσο η οποία ευνοεί κυρίως τις καταβολικές διεργασίες. Το πρότυπο λοιπόν των ημερήσιων δαπανών σε ένα υγιές άτομο δε συνάδει σαφώς και για ένα άτομο με ΣΔτ1. Μεγάλο αντίκτυπο στο σύνολο των ενεργειακών δαπανών έχει η διάκριση μεταξύ ελεγχόμενου και μη διαβήτη. Στον αρρύθμιστο ασθενή η γλυκοζουρία θα έρθει να επιτείνει την ημερήσια δαπάνη. Ακόμα αριθμός μελετών παρουσιάζει μικρή αύξηση ακόμα και στο BMP στους ασθενείς με ΣΔτ1 σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες (42). Ο αριθμός των μελετών για το πρότυπο των ενεργειακών δαπανών σε ασθενείς με ΣΔτ1 δεν είναι ενθαρρυντικός και ελλείπουν δεδομένα προκειμένου να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα. Με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα, μελέτη παρουσίασε πως ο BMP βρέθηκε υψηλότερος από το αναμενόμενο σε έλλειψη ινσουλίνης, ωστόσο

αποκαταστάθηκε σε αναμενόμενες τιμές κατά την αναπλήρωση ινσουλίνης σε ασθενώς ρυθμισμένα άτομα με ΣΔτ1 όπως υπολογίστηκε με τη χρήση έμμεσης θερμιδομετρίας (43). Σε διαφορετική μελέτη ασθενών με ΣΔτ1 με τη χρήση έμμεσης θερμιδομετρίας, οι ασθενείς με φυσιολογικό ΔΜΣ και ρυθμισμένο ΣΔ εμφάνισαν σημαντικά χαμηλότερη δαπάνη επαγόμενη από τη διατροφή συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες (44). Τέλος σε συγχρονική μελέτη συγκρίνοντας τις επιδράσεις της ινσουλινοθεραπείας με glargine και pelisgro σε ασθενείς με ΣΔτ1 παρουσιάστηκε μικρή αύξηση της ημερήσιας ενεργειακής δαπάνης στη θεραπεία με pelisgro (45). Ωστόσο η εξέλιξη ανεστάλη λόγω περιστατικών εμφάνισης στεατοηπατίτιδας (46). Το αντίκρισμα της διεξοδικής μελέτης του ενεργειακού προφίλ ασθενών με ΣΔτ1 σε αναλογία με το σωματικό βάρος θέτει ένα πολλά υποσχόμενο υπόστρωμα για τη λήψη κατάλληλων θεραπευτικών αποφάσεων.

Ένας ακόμη παράγοντας που συμμετέχει στη διαταραχή πρόσληψης βάρους σε διαβητικούς ασθενείς είναι η συμπεριφορά και τα ψυχοκοινωνικά πρότυπα. Φαίνεται πως η πιθανότητα εκδήλωσης παχυσαρκίας επηρεάζεται στενά από κοινωνικοοικονομικά πρότυπα, την πρόσβαση στο σύστημα υγείας, ανθυγιεινά πρότυπα διατροφής από το φιλικό και οικογενειακό περιβάλλον, χαμηλή αυτοεκτίμηση, κατάθλιψη, υποστηρικτικό περιβάλλον (47). Στους ασθενείς με ΣΔτ1 σημαντικό ρόλο φαίνεται να παίζουν ο φόβος για υπογλυκαιμία, το άγχος, η ποιότητα ζωής, κοινωνικά στερεότυπα για πρότυπα ιδανικού βάρους, προηγούμενες διαιτητικές συνήθειες. Σύμφωνα με υπάρχοντα δεδομένα οι έφηβοι με ΣΔτ1 παρουσιάζουν αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης διαταραχών πρόσληψης τροφής. Μια μόνιμη μάχη για τη διατήρηση υγιούς σχέσης με μία ισορροπημένη διατροφή συχνά οδηγεί σε μια σχέση των άκρων με τα αποτελέσματα κυρίως να οδηγούν σε υπέρβαρους ή παχύσαρκους εφήβους (48). Με βάση αυτούς τους παράγοντες έχουν συχνά περιγραφεί περιστατικά επισφαλούς χρήσης ινσουλινοθεραπείας με εκούσια παράληψη δόσεων ή μείωση της προβλεπόμενης δόσης προκειμένου να επιτευχθεί μείωση του σωματικού βάρους. Σύμφωνα με μελέτες το ποσοστό ασθενών που επιχειρούν να παραποιήσουν τη θεραπεία τους κυμαίνεται από 20-40%. Το ποσοστό αυτό αποτελείται κυρίως από άτομα γυναικείου φύλου, με υψηλό ΔΜΣ, ασταθές οικογενειακό περιβάλλον, κατάθλιψη, χαμηλή αυτοεκτίμηση. Ως αποτέλεσμα προκαλείται χρόνια υπεργλυκαιμία με συμπτώματα αφυδάτωσης, μείωσης μυικής μάζας και γλυκοζουρία. Το γεγονός ότι η γλυκόζη δεν αξιοποιείται με το σωστό τρόπο οδηγεί σε διάσπαση λιπώδους και μυικής μάζας για την παραγωγή ενέργειας με αποτέλεσμα την παραγωγή κετονών. Ως επακόλουθο αυξάνεται η πιθανότητα εμφάνισης δυσχερών επιπτώσεων για τον οργανισμό όπως η διαβητική κετοξέωση, χρόνια υπεργλυκαιμία, νεφροπάθεια, καθώς και αυξημένη θνητότητα (49,50).

Ένας παράγοντας ακόμα που έχει ενοχοποιηθεί για την πρόσληψη βάρους στους διαβητικούς τύπου 1 είναι η εξωγενής χορήγηση ινσουλίνης που αποτελεί ωστόσο βασικό πυλώνα της θεραπείας της νόσου. Μία από τις αρχικές μελέτες είναι μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη μεταξύ συμβατικού σχήματος ινσουλινοθεραπείας και εντατικοποιημένου. Το αποτέλεσμα ανέδειξε την

εμφάνιση μεγαλύτερης αύξησης βάρους ως αποτέλεσμα της θεραπείας στην ομάδα που λάμβανε το εντατικοποιημένο σχήμα όπως έχει προαναφερθεί (16). Στη μελέτη που επιχειρήθηκε έπειτα από δεκαοχταετή παρακολούθηση ασθενών που λάμβαναν εντατικοποιημένο σχήμα ινσουλinoθεραπείας προέκυψε αύξηση κατά 10 φορές στη χρήση του εντατικοποιημένου σχήματος, κατά 7 φορές αύξηση του ποσοστού των παχύσαρκων και κατά 47% αύξηση των υπέρβαρων ασθενών (20). Σε αντίθεση με τα παραπάνω δεδομένα σε μία συγχρονική έρευνα τεσσάρων μελετών κοορτής όπου η χρήση του εντατικοποιημένου σχήματος ινσουλίνης από 52% παρουσίασε αύξηση στο 97%, ο επιπολασμός της παχυσαρκίας δεν παρουσίασε αξιοσημείωτη μεταβολή, ωστόσο ο γλυκαιμικός έλεγχος δεν ήταν ικανοποιητικός (23). Το εντατικοποιημένο σχήμα ινσουλinoθεραπείας βασίζεται είτε σε πολλαπλές δόσεις ινσουλίνης (3-4 ενέσεις την ημέρα βασικής και προγευματικής ινσουλίνης), είτε θεραπεία με αντλία ινσουλίνης. Η αντλία μπορεί να απελευθερώνει μόνο ινσουλίνη αλλά νεότερες αντλίες απελευθερώνουν είτε ινσουλίνη είτε γλυκαγόνη. Τα δεδομένα είναι ελλιπή για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με αντλία στην πρόσληψη βάρους των ασθενών. Σε πρόσφατη μελέτη κατά διάστημα 3 μηνών χρήσης αντλίας παρουσιάστηκε αύξηση βάρους κατά 1 κιλό σε εφήβους και κατά 1.4 κιλά σε ενήλικες (51).

Επιπλέον, τα επεισόδια υπογλυκαιμίας φαίνεται να έχουν σχέση με την πρόσληψη βάρους των ασθενών με ΣΔτ1. Ποικίλες μελέτες έχουν ως αντικείμενο τη σχέση αυτή με διαφορετικά ωστόσο αποτελέσματα. Αρχική μελέτη ενηλίκων που λάμβαναν συμβατική ή εντατικοποιημένη θεραπεία, έπειτα από εξαετή παρακολούθηση δεν εμφάνισαν συσχέτιση του ΔΜΣ με επεισόδια υπογλυκαιμίας (52). Σε μικρότερη μελέτη κοορτής σε ηλικίες 13-39 έτη υπό εντατικοποιημένο σχήμα, έπειτα από ένα χρόνο οι ασθενείς που εμφάνισαν σοβαρή υπογλυκαιμία παρουσίασαν μεγαλύτερη αύξηση βάρους σε αντίθεση με τους ασθενείς που δεν εμφάνισαν όμοια επεισόδια (16). Σε διαφορετική τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη σε έφηβους και ενήλικες ασθενείς με αντλία σε αντίθεση με τη λήψη εντατικοποιημένης θεραπείας με ενέσεις, τα ποσοστά των επεισοδίων υπογλυκαιμίας ήταν όμοια στις 2 ομάδες και δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην πρόσληψη βάρους μεταξύ των δύο ομάδων (53). Λόγω της ετερογένειας των αποτελεσμάτων των μελετών καθίσταται σαφές πως απαιτούνται σαφή δεδομένα και προσεγμένες καταγραφές προκειμένου να διαπιστωθεί σαφώς η συσχέτιση των δύο μεταβλητών.

Δεν πρέπει να λησμονείται ο ρόλος που κατέχει η γενετική και η επιγενετική στο φαινότυπο της παχυσαρκίας, του ΣΔ και του συνδυασμού αυτών. Τα δεδομένα που αφορούν τα γονίδια και τον τρόπο με τον οποίο επηρεάζουν αυτούς τους φαινοτύπους έχουν ένα πολύ μεγάλο εύρος και υπάρχουν πολλές μελέτες με το συγκεκριμένο αντικείμενο που εμφανίζουν όλο και πιο ανανεωμένα αποτελέσματα. Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε, τα άτομα με ΣΔτ1 σε εντατικοποιημένο σχήμα ινσουλinoθεραπείας με οικογενειακό ιστορικό ΣΔτ2 εμφάνισαν μεγαλύτερη πρόσληψη βάρους σε σύγκριση με τα άτομα χωρίς οικογενειακό ιστορικό. Στους ασθενείς που λάμβαναν συμβατικό θεραπευτικό σχήμα η πρόσληψη βάρους ήταν όμοια στις δύο ομάδες ανεξάρτητα από το οικογενειακό

ιστορικό. Το αποτέλεσμα αυτό υποδεικνύει την πιθανότητα η γενετική προδιάθεση για ΣΔτ2 να επηρεάζεται από την προσπάθεια για επιτυχή γλυκαιμικό έλεγχο και στη συνέχεια να επιδρά στο φαινοτυπικό αποτέλεσμα της παχυσαρκίας στο ΣΔτ1. Μερικά από τα γονίδια που συσχετίζονται με την παχυσαρκία και το ΣΔτ2 φαίνεται να συνδέονται και με το ΣΔτ1 (52). Παραδείγματα από τα καλύτερα μελετημένα γονίδια είναι το γονίδιο της παχυσαρκίας (fat mass and obesity gene - FTO), το γονίδιο του υποδοχέα της μελανοκορτίνης 4 (MC4R), και το γονίδιο της προοπιομελανοκορτίνης (POMC). Τα γονίδια αυτά σχετίζονται με τον έλεγχο της όρεξης και επομένως θεωρείται πιθανή η συσχέτιση με την παχυσαρκία (54–56). Διαφορετικό παράδειγμα αποτελεί μελέτη κοορτής με 6049 ασθενείς με ΣΔτ1 και έλεγχο 30 διαφορετικών γονιδίων που σχετίζονται με το ΔΜΣ, όπου παρουσιάστηκε σχέση καμπύλης U μεταξύ του ΔΜΣ καθ' όλη τη διάρκεια ζωής και της διαβητικής νεφροπάθειας, της μικροαλβουμινουρίας και τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας, πράγμα που υποδεικνύει κίνδυνο για επιπλοκές τόσο σε υπέρβαρους όσο και σε λιποβαρείς ασθενείς (57). Επί του παρόντος ελλείπουν στοιχεία που να συγκρίνουν γενετικούς παράγοντες κινδύνου σε παχύσαρκους διαβητικούς έναντι ασθενείς με φυσιολογικό ΔΜΣ και ΣΔτ1.

Η επιγενετική αποτελεί τις δυναμικές τροποποιήσεις που πραγματοποιούνται στο DNA και επηρεάζουν τη ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης. Ένα πολύ σημαντικό χρονικό διάστημα για την εγκατάσταση αυτών των τροποποιήσεων είναι η παραμονή εντός της μήτρας, καθώς και τα αρχικά στάδια της βρεφικής περιόδου. Παράδειγμα αποτελεί η διατροφική κατάσταση της μητέρας όπου είτε ο υπερσιτισμός ή ο υποσιτισμός σχετίζεται με τον κίνδυνο εμφάνισης παχυσαρκίας στους απογόνους (58). Ακόμα η έκθεση του εμβρύου σε διαβήτη κύησης της μητέρας οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μεταβολικής νόσου, διαταραχής ορμονών όπως η λεπτίνη και η γκρελίνη, και εμφάνισης προδιαβήτη ή ΣΔτ2 (59). Επίσης, μελέτη σε μη διαβητικές υπέρβαρες ή παχύσαρκες γυναίκες παρουσίασε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔτ1 στους απογόνους τους (60). Πολύ σημαντική είναι και η παρουσία ΣΔτ1 του πατέρα που φαίνεται να ενέχει 1.5 φορά μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔτ1 στους απογόνους σε σύγκριση με το ΣΔτ1 της μητέρας (61). Ακόμα, μία από τις συχνότερες μεθόδους μέσω της οποίας πραγματοποιούνται επιγενετικές τροποποιήσεις είναι η μεθυλίωση του DNA. Παράδειγμα αυτού εμφανίζεται στις διαφορές της λεπτίνης και της αδιπονεκτίνης ανάλογα με το γλυκαιμικό προφίλ της μητέρας (62). Διαφορετικό παράδειγμα αποτελεί μελέτη κατά την οποία η πρόοδος νόσου σε μη παχύσαρκα, διαβητικά ποντίκια (NOD) συσχετίστηκε με αλλαγές στη μεθυλίωση του DNA στα β- κύτταρα και διαπιστώθηκε αρνητική συσχέτιση με τη μετάφραση των γονιδίων της ινσουλίνης (63). Άλλες μέθοδοι επιγενετικών τροποποιήσεων είναι η ακετυλίωση και αποακετυλίωση. Παράδειγμα αυτής της εφαρμογής είναι οι σιρτουίνες, οι οποίες ρυθμίζουν την έκφραση γονιδίων μέσω αποακετυλίωσης ιστονών στα γονίδια στόχους. Μελέτη σε NOD ποντίκια παρουσίασε ότι η ενεργοποίηση της σιρτουίνης 1 οδήγησε σε 80% μείωση στην εμφάνιση ΣΔτ1 (64). Με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα της επιγενετικής, μεγάλη κρίνεται η πιθανότητα εξατομικευμένων τροποποιήσεων

όταν πρόκειται για παχύσαρκους ασθενείς με ΣΔτ1. Η περαιτέρω διερεύνηση αυτών μπορεί να ρίξει φως σε πιθανούς κινδύνους και επιπλοκές που φέρουν οι δύο αυτές οντότητες και να συμβάλλει σε πιο στοχευμένες θεραπευτικές παρεμβάσεις.

Ένας παράγοντας που συχνά έχει σχετιστεί με νοσήματα όπως η παχυσαρκία, ο διαβήτης, η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος, είναι το μικροβίωμα του εντέρου. Μία μελέτη που εμφάνισε αποτελέσματα αρχικά σε ποντίκια και στη συνέχεια σε ανθρώπους αφορά σε μεταβολές στις αναλογίες σε ομάδες βακτηρίων όπως Firmicutes και Bacteroidetes σε παχύσαρκα άτομα (65). Σε ασθενείς με ΣΔτ2 έχει παρουσιαστεί μειωμένη ποσότητα βακτηρίων που παράγουν βουτυρικό οξύ, αυξημένα ποσοστά ευκαιριακών παθογόνων, και αυξημένη ανθεκτικότητα σε φαρμακευτικές δράσεις (66). Μία κλινική εφαρμογή των παραπάνω δεδομένων παρουσιάζεται στη βελτίωση ασθενών με ΣΔτ2 έπειτα από βαριατρικό χειρουργείο η οποία μπορεί να αποδοθεί σε ένα βαθμό σε ανεξάρτητη από την αλλαγή βάρους τροποποίηση του μικροβιώματος του εντέρου (67). Στη συνέχεια, θεωρείται πως η αυξημένη διαπερατότητα του εντέρου κατέχει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση του ΣΔτ1 (68). Ακόμα φαίνεται βάση των υπάρχοντων δεδομένων πως ανάμεσα σε υγιή άτομα και ασθενείς με ΣΔτ1 παρουσιάζονται διαφορές στο μικροβίωμα. Διαφορετικό παράδειγμα αποτελεί η θεραπεία με μετοφομίνη της οποίας μέρος της δράσης φαίνεται να σχετίζεται με την επίδρασή της στο μικροβίωμα, και πιο συγκεκριμένα στο είδος *Akkermansia muciniphila* που οδήγησε σε βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη σε μελέτη με παχύσαρκα ποντίκια (69).

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ

Μεγάλος είναι ο αριθμός των δεδομένων που συνηγορούν υπέρ των αρνητικών επιπτώσεων που επιφέρει η παχυσαρκία τόσο στο γενικό πληθυσμό όσο και σε διαβητικούς ασθενείς. Μερικά από τα επακόλουθα της παχυσαρκίας στο γενικό πληθυσμό φαίνεται να εμφανίζονται και σε ασθενείς με ΣΔτ1. Τα πιο κοινά παραδείγματα αυτών είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη, το μεταβολικό σύνδρομο, καρδιαγγειακά συμβάματα, μερικές μορφές καρκίνου και αυξημένη θνητότητα.

Η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι η αδυναμία ανταπόκρισης από τους περιφερικούς ιστούς στην επίδραση της ινσουλίνης. Σύμφωνα με υπάρχοντα δεδομένα η αντίσταση στην ινσουλίνη που έχει αξιολογηθεί μέσω της μεθόδου του υπερινσουλιναιμικού- ευγλυκαιμικού clamp ήταν μεγαλύτερη σε νέους, φυσιολογικού βάρους με ΣΔτ1 σε σύγκριση με την αντίστοιχη υγιή ομάδα μάρτυρα. Αυτή η ομάδα ασθενών εμφάνισε μειωμένη ικανότητα άσκησης και διαταραγμένη καρδιακή λειτουργία (70). Σε μετανάλυση 38 μελετών για την ευαισθησία στην ινσουλίνη μέσω clamp διαπιστώθηκε διαταραχή αυτής στους ασθενείς με ΣΔτ1. Ο ΔΜΣ του δείγματος ήταν παρόμοιος και στις δύο ομάδες (ΣΔτ1 και μάρτυρας) και η διακύμανσή του ήταν από φυσιολογικός έως υπέρβαρος (71). Είναι πιθανό το

συμπέρασμα ότι σε αντίθεση με το ΣΔτ2, στους ασθενείς με ΣΔτ1 η αντίσταση στην ινσουλίνη προκαλείται από την εξωγενή χορήγηση ινσουλίνης δημιουργώντας ένα διαφορετικό φαινότυπο ο οποίος είναι ανεξάρτητος του σωματικού βάρους. Ωστόσο και η ίδια η παχυσαρκία συμβάλλει στην εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη. Φαίνεται επομένως ότι ο φαινότυπος της συγκεκριμένης ομάδας πληθυσμού με ΣΔτ1 και παχυσαρκία διαφέρει από τα μη διαβητικά παχύσαρκα άτομα. Μία διαφορετική μελέτη που αφορά τρωκτικά έδειξε ότι η μειωμένη έκφραση της μυοστατίνης, η οποία είναι πρωτεΐνη των μυών, συσχετίζεται με τη διαφύλαξη της μυϊκής μάζας, τη βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και του γλυκαιμικού ελέγχου (72). Σε μελέτες ασθενών με διαβητική νευροπάθεια και αμφιβληστροειδοπάθεια διαπιστώνεται μειωμένη κλασματική απομάκρυνση ινσουλίνης θέτοντας την υπόνοια πιθανής συσχέτισης της αντίστασης στην ινσουλίνη με μικροαγγειακές επίπλοκες του ΣΔ (73).

Το μεταβολικό σύνδρομο αποτελεί μία ακόμα οντότητα στενά σχετιζόμενη με την παχυσαρκία. Υπάρχουν πολλοί διαφορετικοί ορισμοί για το μεταβολικό σύνδρομο αλλά κατά βάση περιλαμβάνει υπεργλυκαιμία, κεντρική παχυσαρκία, υπερλιπιδαιμία, υπέρταση. Σε μελέτη ασθενών με ΣΔτ1 με μέση ηλικία δείγματος τα 39.7 έτη διαπιστώθηκε ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου 31.9% με ταυτόχρονη παρουσία μειωμένης κλασματικής απομάκρυνσης της ινσουλίνης που αποτελεί δείκτη αντίστασης στην ινσουλίνη. Συγκριτικά ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου στο γενικό πληθυσμό ήταν 23.7% (74). Σε μελέτη όπου χρησιμοποιήθηκε η περίμετρος της μέσης σε ασθενείς με ΣΔτ1 διαπιστώθηκε αυξημένος κίνδυνος θνητότητας (75).

Ένα ακόμα συχνό επακόλουθο σε ασθενείς με παχυσαρκία είναι η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (NAFLD). Ο επιπολασμός της NAFLD κυμαίνεται στο 24% μεταξύ ενηλίκων και τείνει να αυξάνεται με την ηλικία, και το ΔΜΣ (76). Παρά το γεγονός ότι υπάρχουν αρκετές μελέτες που αφορούν τη σχέση της NAFLD με το ΣΔτ2, αρκετά λιγότερα είναι τα δεδομένα στη μελέτη της ηπατικής νόσου με το ΣΔτ1. Τα αποτελέσματα των μελετών αυτών εμφανίζουν μεγάλη ετερογένεια. Σε ενήλικες ασθενείς με ΣΔτ1 εμφανίζονται μελέτες με επιπολασμό της NAFLD από 12-52.4% (77,78). Από δύο μελέτες όπου χρησιμοποιήθηκε η μέτρηση λιπώδους διήθησης του ήπατος με μαγνητική τομογραφία διαπιστώθηκε χαμηλότερο ποσοστό λιπώδους διήθησης σε παιδιά και ενήλικες με ΣΔτ1 σε σύγκριση με μη διαβητικούς ασθενείς (79,80). Ωστόσο, η συνύπαρξη NAFLD και ΣΔτ1 φαίνεται να συνοδεύεται από μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης επιπλοκών καθώς και αντίστασης στην ινσουλίνη (81). Πάραυτα προκειμένου να σχηματιστεί σαφής εικόνα θα πρέπει ο φαινότυπος της NAFLD να μελετηθεί εκτενώς σε διαβητικά άτομα με κατά μέτωπο σύγκριση παχύσαρκων, υπέρβαρων και ατόμων με φυσιολογικό ΔΜΣ.

Περαιτέρω έλεγχος για τις επιπτώσεις της παχυσαρκίας έχει γίνει στο πλαίσιο διερεύνησης καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Σε εικοσαετή παρακολούθηση διαβητικών ασθενών με συμβατικό ή εντατικοποιημένο σχήμα θεραπείας φάνηκε πως οι ασθενείς με τη μεγαλύτερη πρόσληψη βάρους δεν παρουσίασαν και συχνότερη εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων έως το 13^ο έτος, με την καμπύλη

να αλλάζει στο 14^ο έτος παρακολούθησης με στατιστικά σημαντική αύξηση στα καρδιαγγειακά συμβάματα. Στην ίδια μελέτη, συγκρίνοντας τους ασθενείς σε εντατικοποιημένο σχήμα ινσουλινοθεραπείας, οι οποίοι εμφάνισαν μεγαλύτερη πρόσληψη βάρους με εκείνους που έλαβαν το ίδιο θεραπευτικό σχήμα αλλά διατήρησαν σταθερό βάρος διαπιστώθηκε όμοιος γλυκαιμικός έλεγχος στις δύο ομάδες, με τους ασθενείς με τη μεγαλύτερη πρόσληψη βάρους να παρουσιάζουν εκτός αυτού και μεγαλύτερη περίμετρο μέσης, Low Density Lipoprotein (LDL)-χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, και χαμηλότερη τιμή High Density Lipoprotein (HDL)-χοληστερόλης. Ακόμα διαπιστώθηκε αυξημένο πάχος έσω-μέσου χιτώνα στον έλεγχο των καρωτίδων αρτηριών (82). Σε διαφορετική μελέτη με υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα νεαρής ηλικίας με ΣΔτ1 διαπιστώθηκε μεγαλύτερη πιθανότητα συνύπαρξης υπέρτασης, δυσλιπιδαιμίας και αυξημένης αμινοτρανσφοράς της αλανίνης σε σύγκριση με άτομα όμοιας ηλικίας και φυσιολογικού βάρους (83). Σε μελέτη καταγραφής σε νεαρά παχύσαρκα άτομα με ΣΔτ1 και αυξημένη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη για μεγάλο χρονικό διάστημα παρουσιάστηκε μεγαλύτερος κίνδυνος καρδιαγγειακών συμβαμάτων καθώς και μικροαγγειακών επιπλοκών σε αντίθεση με άτομα φυσιολογικού βάρους με αυξημένη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη ή παχύσαρκα άτομα και ικανοποιητικό γλυκαιμικό έλεγχο (84).

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει προκληθεί γύρω από τη θεωρία όπου η ηλικία εμφάνισης ΣΔτ1 και ΣΔτ2 πιθανώς επηρεάζεται από την παρουσία παχυσαρκίας. Τα παχύσαρκα παιδιά με πρωτοεμφάνιση ΣΔτ1 παρουσιάζουν ένα πρότυπο κυτοκινών και που υποδεικνύει μία προφλεγμονώδη κατάσταση, γεγονός που καθιστά πιθανή τη συσχέτιση με την εκδήλωση του ΣΔτ1. Σε μελέτη ασθενών με ΣΔτ1 όπου μετρήθηκε ο ΔΜΣ προ και μετά τη διάγνωση της νόσου διαπιστώθηκε αντιστρόφως ανάλογη σχέση μεταξύ ΔΜΣ και ηλικίας διάγνωσης. Η μελέτη περιλάμβανε 168 νεαρά άτομα των οποίων το βάρος παρακολουθούταν από τη γέννηση. Ο ΔΜΣ βρέθηκε υψηλότερος στους διαβητικούς ασθενείς σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό, παρά το γεγονός ότι δε σημειώθηκαν ιδιαίτερες διαφορές στο βάρος γέννησης των ασθενών των δύο ομάδων (85). Περαιτέρω μελέτη για τη διευκρίνιση πιθανής σχέσης του ΔΜΣ παρουσίασε πως τόσο σε παιδιά με θετικά αυτοαντισώματα όσο και με αρνητικά η ευαισθησία στην ινσουλίνη όπως και ο ΔΜΣ δεν εμφάνισαν σημαντική διαφοροποίηση (86). Τέλος σε συγχρονική μελέτη σε παιδιά με πρωτοδιάγνωση ΣΔτ1 διαπιστώθηκε ότι τα επίπεδα του C-πεπτιδίου ήταν υψηλότερα σε υπέρβαρα και παχύσαρκα παιδιά, έναντι εκείνων με φυσιολογικό ΔΜΣ (87).

Οι θεραπευτικές λύσεις στο ΣΔτ1 έχουν ως κύριο στόχο, μεταξύ άλλων, να περιορίσουν τις επιπλοκές της νόσου. Τα πιο συχνά παραδείγματα αποτελούν οι μικροαγγειακές και μακροαγγειακές επιπλοκές. Οι μικροαγγειακές επιπλοκές, και πιο συγκεκριμένα η εμφάνιση και πρόοδος της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας έχει, βάση μελετών, συσχετιστεί με τα αυξημένα επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης και το αυξημένο διάστημα από τη διάγνωση του ΣΔτ1. Επίσης για κάθε μονάδα αύξησης στο ΔΜΣ διαπιστώθηκε από πολυκεντρική μελέτη με αμερικανικά δεδομένα μία αύξηση της τάξης του 11% στον κίνδυνο εμφάνισης αμφιβληστροειδοπάθειας (88,89). Αντίστοιχα αποτελέσματα προέκυψαν

σε Σουηδική μελέτη με πληθυσμό που περιλάμβανε άτομα με ΣΔτ1 διαγνωσμένα από δεκαετίας όπου ο επιπολασμός της αμφιβληστροειδοπάθειας ανήλθε στο 39% και η εμφάνισή της συσχετίστηκε με αυξημένη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (90). Ακόμα σε συγχρονική μελέτη παρουσιάστηκε συσχέτιση της εμφάνισης αμφιβληστροειδοπάθειας σε άτομα με υψηλότερα ΔΜΣ, γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, ολική χοληστερόλη, LDL- χοληστερόλη, μεγαλύτερη ηλικία και μεγαλύτερη διάρκεια από την πρωτοδιάγνωση του ΣΔτ1. Οι ίδιες μεταβλητές φάνηκαν επίσης να συνδέονται και με την εμφάνιση περιφερικής νευροπάθειας του διαβήτη, με εξαίρεση την LDL- χοληστερόλη (91). Παρόμοια σχέση έχει παρουσιαστεί για το ΔΜΣ και τον κίνδυνο εμφάνισης λευκωματινουρίας με 12% αύξηση του κινδύνου ανά μονάδα αύξησης του ΔΜΣ (92).

Οι επιπλοκές του ΣΔτ1 σε συνδυασμό με τις διαταραχές του βάρους δεν περιορίζονται στην εμφάνιση ή επίταση των μικροαγγειακών και μακροαγγειακών επιπλοκών του ΣΔ. Συχνά προβλήματα σε παχύσαρκους έφηβους ασθενείς είναι η υπερτρίχωση με επιπολασμό 36.5% και οι διαταραχές στην έμμηνο ρύση με 42%, απόρροια της μείωσης της σφαιρίνης δέσμευσης φυλετικών ορμονών (SHBG) σε ασθενείς με αντίσταση στην ινσουλίνη και επιπλέον, η εμφάνιση υπερανδρογοναιμίας. Η υπερανδρογοναιμία δεν έχει τη βάση της στη μείωση της σφαιρίνης, αλλά στην αυξημένη παραγωγή ανδρογόνων η οποία έχει συσχετιστεί με αυξημένες δόσεις ινσουλινοθεραπείας και αυξημένη περίμετρο μέσης. Μελέτες σε εφήβους με ΣΔτ1 για τον επιπολασμό της υπερτρίχωσης και των ανωμαλιών του κύκλου παρουσιάζουν ποσοστά τρεις φορές υψηλότερα από αντίστοιχες ομάδες μη διαβητικών ατόμων (93).

Η παχυσαρκία έχει συσχετιστεί με χαμηλό κίνδυνο καταγμάτων σπονδυλικής στήλης, ισχίου και καρπού σύμφωνα με τη σχέση του ΔΜΣ με την οστική πυκνότητα καθώς και λιγότερα ισχυρή άμεση επαφή εξαιτίας της περίσσειας λίπους. Για κάθε αύξηση του ΔΜΣ κατά 5 kg/m², ο κίνδυνος κατάγματος μειώνεται από 12% έως 18% (94). Σε αντίθεση με αυτή την ομάδα ασθενών, άτομα με ΣΔτ2 εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων (38-70%), ασχέτως εάν η οστική τους πυκνότητα είναι μεγαλύτερη από τα άτομα χωρίς ΣΔτ2. Συγκριτικά ο κίνδυνος αυτός είναι μεγαλύτερος και από τα άτομα με οστεοπόρωση (95). Στη συνέχεια, οι ασθενείς με ΣΔτ1 εμφανίζουν προδιαθεσικούς παράγοντες όπως οι διαταραχές οστικής πυκνότητας, ο αυξημένος κίνδυνος πτώσης σε πιθανό επεισόδιο υπογλυκαιμίας, η πιθανή παρουσία περιφερικής νευροπάθειας ή διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας. Σε αυτόν τον πληθυσμό παρουσιάζονται ετερογενή αποτελέσματα καθώς μία μελέτη υποδεικνύει αυξημένο σχετικό κίνδυνο για κατάγματα ισχίου, ωστόσο σε διαφορετική μελέτη δε διαπιστώθηκαν διαφοροποιήσεις στη σύγκριση περιεμμηνοπαυσιακών γυναικών με ΣΔτ1 με αντίστοιχη ομάδα μάρτυρα (96).

Στον αντρικό πληθυσμό τόσο η παχυσαρκία όσο και ο ΣΔτ2 έχουν συσχετιστεί με 5 φορές πιο αυξημένο κίνδυνο υπογοναδοτροφικού υπογοναδισμού (YY). Έχουν παρουσιαστεί μελέτες που υποδεικνύουν αντιστρόφως ανάλογη σχέση μεταξύ της παχυσαρκίας και των επιπέδων της τεστοστερόνης. Η ερμηνεία αυτής της σχέσης έγκειται στο μεταβολισμό της τεστοστερόνης σε 17-β-

οιστραδιόλη από αρωματάση που βρίσκεται στο λιπώδη ιστό. Η αυξημένη αρωματοποίηση οδηγεί σε πτώση των επιπέδων της τεστοστερόνης, με αποτέλεσμα μείωση της δραστηριότητας της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης και κατ' επέκταση πρόσληψης τριγλυκεριδίων από τα λιποκύτταρα. Επομένως η αύξηση με αυτόν τον τρόπο του λιπώδους ιστού συσχετίζεται με αύξηση αντίστασης στην ινσουλίνη και ένα φαύλο κύκλο περαιτέρω πτώσης της τεστοστερόνης (97). Για τη συσχέτιση του ΥΥ με το ΣΔτ1 υπάρχει μικρός αριθμός δεδομένων επί του παρόντος. Σε μερικές μελέτες με ασθενείς με ΣΔτ1 παρουσιάστηκε επιπολασμός ΥΥ στο 7-9,5% (98). Κάποια δεδομένα για τη θεραπεία υποκατάστασης με τεστοστερόνη σε ασθενείς με ΣΔτ2 παρουσίασαν θετικά αποτελέσματα, ωστόσο αντίστοιχο έλεγχο για ασθενείς με ΣΔτ1 δε διαθέτουμε έως τώρα (99).

Δεν πρέπει να λησμονούνται τα ψυχοκοινωνικά αποτελέσματα που σχετίζονται με τις νοσολογικές οντότητες που μελετώνται. Υψηλά είναι τα ποσοστά καταθλιπτικής συνδρομής που έχουν προκύψει κυρίως στο γυναικείο πληθυσμό. Σε γυναίκες με ΣΔτ1 παρουσιάζεται η κατάθλιψη ως πιθανός παράγοντας δυσχερούς γλυκαιμικού ελέγχου. Ο επιπολασμός της κατάθλιψης φαίνεται να είναι υψηλότερος σε ασθενής με μεταβολικό σύνδρομο σε σύγκριση με υγιή άτομα. Με βάση τα παραπάνω και το αποτέλεσμα ότι 67.2% των γυναικών με ΣΔτ1 και κατάθλιψη εμφανίζουν αυξημένη περίμετρο μέσης παρουσιάζεται αυξημένη η πιθανότητα συσχέτισης των δύο αυτών παραγόντων. Ωστόσο δεν υπάρχουν επί του παρόντος ασφαλή αποτελέσματα συγχρονικών μελετών (100).

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ

Κατά παράδοση η παχυσαρκία είναι συνυφασμένη με το ΣΔτ2. Μεγάλος αριθμός τυχαιοποιημένων μελετών παρουσιάζουν αποτελέσματα για θεραπευτικές λύσεις που κρίνονται ευεργετικές τόσο για το γλυκαιμικό έλεγχο αυτών των ασθενών αλλά και τον έλεγχο του σωματικού βάρους. Νεότερο αντικείμενο μελέτης αποτελεί η εφαρμογή αντίστοιχων θεραπευτικών επιλογών σε ασθενείς με ΣΔτ1. Νέα δεδομένα σε αυτό το πεδίο αναδύονται συνεχώς και νέα φάρμακα παίρνουν έγκριση προς χρήση. Ο βασικός πυλώνας στον οποίο στηρίζεται η ρύθμιση του σωματικού βάρους είτε σε υγιή ή σε διαβητικά άτομα ορίζεται εκ πρώτης από την τροποποίηση της καθημερινότητας, των συνηθειών, της διατροφής και της άσκησης (101).

ΔΙΑΤΡΟΦΗ

Σύμφωνα με οδηγίες της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας (ADA) οι διαβητικοί ασθενείς τόσο οι ενήλικες όσο και οι ανήλικοι είναι ιδιαίτερα σημαντικό να παίρνουν μέρος σε

προγράμματα υποστήριξης και εκπαίδευσης και να διατηρούν ενεργό ρόλο στη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων μαζί με τους επαγγελματίες υγείας. Αναφορικά με τον ανήλικο ασθενή, στην ομάδα λήψης αποφάσεων καλείται να συμμετέχει ο ίδιος αλλά και οι γονείς ή ο εκάστοτε ενήλικας υπό του οποίου τη φροντίδα διαμένει ο ασθενής. Με τον τρόπο αυτό έχει αποδειχθεί βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών αυτών. Σε συνεργασία με τους θεράποντες είναι απαραίτητη η δημιουργία του κατάλληλου πλάνου διατροφής με στόχο τη διατήρηση σταθερού βάρους ή τη σταδιακή απώλεια βάρους σε ασθενείς με αυξημένο ΔΜΣ. Ένα πρότυπο που έχει δημιουργηθεί από την International Society of Children and Adolescent Diabetes (ISPAD) για την καθημερινή ενεργειακή πρόσληψη περιλαμβάνει υδατάνθρακες σε 40-50% της ημερήσιας ενέργειας, λιπαρά 30-40% με κορεσμένα και trans λιπαρά σε <10%, και πρωτεΐνη σε 15-25% (31). Πάντα θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν οι προτιμήσεις του ασθενούς, περιορισμοί στο πλαίσιο της θρησκείας, το καθημερινό πρόγραμμα, η φυσική δραστηριότητα, η οικονομική δυνατότητα, και η πρόσβαση στην τροφή ξεχωριστά για κάθε περίπτωση. Ανά τον καιρό έχουν διενεργηθεί μελέτες κυρίως σε ασθενείς με ΣΔτ2 με τη χρήση διαφορετικών διατροφών ώστε να επιλεγεί η κατάλληλη για την πρόληψη αλλά και για την αντιμετώπιση της νόσου. Χρησιμοποιήθηκαν η μεσογειακή διατροφή, η vegetarian, η vegan, διατροφή χαμηλή σε λιπαρά ή σε υδατάνθρακες, οι Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH). Προέκυψε ετερογένεια αποτελεσμάτων με τις περισσότερες διατροφές να δίνουν ενθαρρυντικά αποτελέσματα, ωστόσο καμία δεν αποδείχθηκε ανώτερη από τις υπόλοιπες (102). Σύμφωνα με τις υπάρχουσες οδηγίες δεν έχει αναδειχθεί ενδεδειγμένη ποσότητα μακροθρεπτικών συστατικών τα οποία να φέρουν ιδανικά αποτελέσματα σε ασθενείς με ΣΔτ1. Οι συστάσεις ορίζουν ως προβλεπόμενη μία διατροφή η οποία θα προκύψει ως αποτέλεσμα συνεργασίας ασθενούς και θεράποντα η οποία θα οδηγήσει σε σταδιακή απώλεια βάρους ανεξάρτητα από την αναλογία μακροθρεπτικών συστατικών και την οποία ο ασθενής μπορεί να ακολουθήσει χωρίς πρόβλημα ή διακοπές. Οι ασθενείς ενθαρρύνονται να αποφεύγουν επεξεργασμένους υδατάνθρακες, trans λιπαρά, αλάτι σε μεγάλες ποσότητες και να προτιμούν φυτικές ίνες και ολικής άλεσης προϊόντα. Ακόμα η χρήση φυτικών ή μη φυτικών συμπληρωμάτων διατροφής δεν έχει αποδειχθεί να παρουσιάζει οφέλη σε διαβητικούς ασθενείς χωρίς υποκείμενη ανεπάρκεια, παρά το γεγονός ότι χρησιμοποιούνται ευρέως από αυτή την ομάδα ασθενών (40,103).

Ορισμένες μελέτες με ασθενείς με ΣΔτ1 πραγματοποιήθηκαν, χρησιμοποιώντας κάποια από τα πολυσυζητημένα πρότυπα διατροφής. Μελέτη σε ασθενείς με ΣΔτ1 οι οποίοι λάμβαναν εντατικοποιημένο σχήμα ινσουλινοθεραπείας, και εφάρμοσαν κετογονική δίαιτα πολύ χαμηλή σε υδατάνθρακες παρουσίασαν πολύ θετικά αποτελέσματα στην τιμή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης ωστόσο τέθηκε ανησυχία λόγω των επεισοδίων υπογλυκαιμίας που παρουσιάστηκαν και της διαταραχής στο λιπιδαιμικό προφίλ (104). Σε πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη της Ισπανίας διαβητικοί ασθενείς με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, χωρίς ωστόσο κάποιο σύμβαμα εφάρμοσαν μεσογειακή δίαιτα με επιπλέον έξτρα παρθένο ελαιόλαδο, μεσογειακή δίαιτα με επιπλέον διάφορους

ξηρούς καρπούς και δίαιτα μάρτυρα. Εκ του αποτελέσματος διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντικά μειωμένη επίπτωση αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (105). Όπως έχει φανεί από αριθμό μελετών η σύγκριση διατροφής χαμηλής έναντι υψηλής σε υδατάνθρακες σε ασθενείς με ΣΔτ1 παρακολουθώντας παράγοντες όπως η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη και ο ΔΜΣ παρουσιάζει ετερογενή αποτελέσματα (106,107). Ωστόσο παρά την παρότρυνση από τους θεράποντες για μείωση της ποσότητας των υδατανθράκων και προώθηση από την κοινωνία των διατροφών όπως η Atkins, Zone, Paleo, δεν έχουν δοθεί ασφαλή δεδομένα για μακροπρόσθεση εφαρμογή και ευεργετικά αποτελέσματα στη θεραπεία σε ασθενείς με ΣΔτ1 (108). Μία διαφορετική μελέτη η οποία συμπεριέλαβε παχύσαρκους ασθενείς με ΣΔτ1 ανέλυσε τα αποτελέσματα έπειτα από 12 εβδομάδες εφαρμογής του προγράμματος Intensive multidisciplinary weight management- (IMWM). Στη μελέτη συμμετείχαν επίσης ασθενείς αντίστοιχου φύλου, ΔΜΣ, και γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, στους οποίους εφαρμόστηκε ένα τυπικό σχήμα φροντίδας και παρακολούθησης (standard care) από ενδοκρινολόγους. Το IMWM αποτελούταν από την τροποποίηση της φαρμακευτικής αγωγής με αντικατάσταση, εάν ήταν δυνατό, φαρμάκων που ευνοούν την αύξηση βάρους, ένα συγκεκριμένο διατροφικό πρόγραμμα, πρόγραμμα άσκησης, και ψυχολογική υποστήριξη από ειδικούς επαγγελματίες. Εκ των αποτελεσμάτων παρουσιάστηκε στην ομάδα IMWM μείωση σωματικού βάρους κατά $6,4 \pm 1,6\%$ με στατιστικά σημαντική διαφορά από την ομάδα standard care (109). Καίριος είναι ο ρόλος στην πρόσληψη βάρους, των διαταραχών πρόσληψης τροφής. Αυτές είναι συχνά συνυφασμένες και με διαταραγμένο γλυκαιμικό έλεγχο. Μια μετανάλυση για τη μελέτη του επιπολασμού των διαταραχών αυτών ανέδειξε αυξημένο ποσοστό σε νέους με ΣΔτ1 συγκριτικά με υγιείς νέους (110). Με βάση τα παραπάνω δεδομένα είναι εμφανής η ανάγκη ενός δομημένου σχεδίου παρακολούθησης για τους διαβητικούς ασθενείς με τη συμπερίληψη επαγγελματιών διαφορετικών ειδικοτήτων ώστε να επιτευχθεί ολιστική προσέγγιση του ασθενούς που θα του προσφέρει το βέλτιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα και υψηλού επιπέδου ποιότητα ζωής.

ΑΣΚΗΣΗ

Κατά τα δεδομένα του ADA η σύσταση για τους ενήλικες με ΣΔτ1 περιλαμβάνει τουλάχιστον 150 λεπτά ήπιας ή έντονης αερόβιας άσκησης, μοιρασμένης σε τουλάχιστον 3 ημέρες της εβδομάδας, χωρίς >2 συνεχόμενες ημέρες χωρίς καθόλου άσκηση. Για τους διαβητικούς ασθενείς συστήνεται επίσης άσκηση αντιστάσεων 2-3 φορές/εβδομάδα (40). Για τα παιδιά και τους νέους οι συστάσεις τροποποιούνται σε τουλάχιστον 60 λεπτά ήπιας ή έντονης αερόβιας άσκησης σε 3-5 ημέρες/εβδομάδα (103). Η πλειονότητα των ασθενών με ΣΔτ1 φαίνεται να μην ακολουθεί να πρότυπα φυσικής δραστηριότητας που προτείνονται με αποτέλεσμα αυξημένα ποσοστά διαταραχής πρόσληψης βάρους, και εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Τα καρδιαγγειακά συμβάματα αποτελούν το κύριο αίτιο

θνητότητας σε ασθενείς με ΣΔτ1. Εφαρμόζοντας λοιπόν το κατάλληλο πρόγραμμα άσκησης μπορεί να συνεισφέρει στην ποιότητα ζωής αυτών των ασθενών. Συχνά προκύπτουν εμπόδια στην ενασχόληση των ασθενών με ΣΔτ1 με την άσκηση, τα σημαντικότερα εκ των οποίων είναι ο φόβος πιθανού υπογλυκαιμικού ή υπεργλυκαιμικού επεισοδίου, η αδύνατη πρόσβαση σε κατάλληλους φορείς, οικονομικά κριτήρια, ελλιπής εκπαίδευση για τα οφέλη (111). Μία μελέτη από το αρχείο καταγραφής DPV σε Αυστρία και Γερμανία που συμπεριέλαβε ενήλικες ασθενείς με ΣΔτ1 παρουσίασε ότι η αυξημένη συχνότητα της φυσικής δραστηριότητας εμφάνισε αρνητική συσχέτιση με την τιμή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, των λιπιδίων, το ΔΜΣ, τα επεισόδια διαβητικής κετοξέωσης, και την υπέρταση (112). Σε μια μετανάλυση για τη μελέτη της άσκησης και των κλινικών επακόλουθων στο ΣΔτ1 διαπιστώθηκε ότι η συνέπεια στο πρόγραμμα φυσικής δραστηριότητας οδηγεί σε μείωση του ΔΜΣ και της LDL- χοληστερόλης στους ενήλικες και μείωση στην περίμετρο μέσης και τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων σε νέους και παιδιά (113). Παρά την πιθανή εμφάνιση κινδύνων σε κάποιους τύπους άσκησης, πλέον τα τεχνολογικά δεδομένα όπως οι συσκευές συνεχούς καταγραφής και οι αντλίες ινσουλίνης έχουν προσφέρει την ευκαιρία για υψηλού επιπέδου δραστηριότητες, ακόμα και πρωταθλητισμό. Είναι υψίστης σημασίας να γίνεται σωστή ενημέρωση από τους επαγγελματίες υγείας για τα οφέλη της άσκησης καθώς και σωστή καθοδήγηση και παρακολούθηση των ασθενών (114).

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Ο βασικός πυλώνας στη θεραπεία του ΣΔτ1 είναι τα διαφορετικά σκευάσματα ινσουλίνης μακράς και βραχείας δράσης. Ωστόσο λόγω συχνής αδυναμίας επίτευξης γλυκαιμικού ελέγχου και των ελπιδοφόρων αποτελεσμάτων από μελέτες που αφορούν το ΣΔτ2, είναι υπό ανάπτυξη ένα πεδίο μελέτης που περιλαμβάνει τη συνδυαστική φαρμακευτική αγωγή για τη βέλτιστη ρύθμιση του ΣΔτ1. Όμοια, λόγω των αυξημένων ποσοστών παχυσαρκίας στους ασθενείς με ΣΔτ1 και της πρόσληψης βάρους κατά την εφαρμογή εντατικοποιημένου σχήματος ινσουλinoθεραπείας γίνεται προσπάθεια να μετριαστεί η διαταραχή στην πρόσληψη βάρους με μελέτες σε φαρμακευτικούς παράγοντες οι οποίοι συνδυαστικά με την ινσουλinoθεραπεία θα προσφέρουν το επιθυμητό αποτέλεσμα (115).

ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ

Ορισμένος αριθμός μελετών έχει αποδώσει αύξηση του ΔΜΣ στο εντατικοποιημένο σχήμα ινσουλinoθεραπείας (16). Το σχήμα αυτό μπορεί να εφαρμοστεί είτε με πολλαπλές ενέσεις ινσουλίνης (MDI) κατά τη διάρκεια της ημέρας ή με τη χρήση αντλίας ινσουλίνης (CSII). Σε μελέτη με ενήλικες ασθενείς με ΣΔτ1 εξετάστηκαν τα διαφορετικά αποτελέσματα που προέκυψαν από δύο ομάδες που λάμβαναν η μία MDI και η δεύτερη CSII σε ένα διάστημα 10 ετών. Από τη μελέτη παρατηρήθηκε

αύξηση βάρους των ασθενών κατά 0,5kg/year χωρίς ωστόσο στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στα δύο θεραπευτικά σχήματα. Ωστόσο στη CSII ομάδα η πρόσληψη βάρους εμφάνισε θετική συσχέτιση με τις αλλαγές στη δόση της ινσουλίνης και αρνητική συσχέτιση με τις αλλαγές της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, ενώ στη MDI ομάδα η πρόσληψη βάρους εμφάνισε αρνητική συσχέτιση με την ηλικία των ασθενών (116). Αντίστοιχα, μελέτη με παιδιά και νέους που πρωτοδιαγνώστηκαν με ΣΔτ1, τέθηκαν είτε σε MDI σχήμα ή σε CSII σχήμα εντός 14 ημερών από τη διάγνωση και παρακολυθήθηκαν για 1 έτος. Τόσο στο γλυκαιμικό έλεγχο όσο και στο ΔΜΣ δε διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες. Και τα δύο σχήματα συνέβαλαν στη ρύθμιση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης και την αύξηση του σωματικού βάρους (117). Έχει αρκετά συζητηθεί εάν τα διαφορετικά σκευάσματα ινσουλίνης ευθύνονται για την πρόσληψη βάρους στους διαβητικούς ασθενείς. Λόγω των ρυθμών της αύξησης της παχυσαρκίας σε αυτή την ομάδα ασθενών είναι σημαντικό να γίνουν κατανοητές οι διαφορές μεταξύ των σκευασμάτων. Μικρός αριθμός μελετών πραγματεύεται συγκριτικά τη σχέση των σκευασμάτων που βρίσκονται σε κυκλοφορία. Παράδειγμα αποτελεί μία μελέτη σε ενήλικες ασθενείς με ΣΔτ1 όπου χρησιμοποιήθηκαν δύο σκευάσματα ινσουλίνης μακράς δράσης, ινσουλίνη glargine 300units/ml και ινσουλίνη glargine 100units/ml. Από τα αποτελέσματα διαπιστώθηκε πως και οι δύο εμφανίζουν ομοίως ευεργετικά αποτελέσματα στη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, ωστόσο οι ασθενείς που λάμβαναν την αγωγή με ινσουλίνη glargine 300units/ml παρουσίασαν μικρότερη πρόσληψη βάρους έπειτα από διάστημα 6 μηνών, συγκριτικά με την ομάδα που λάμβανε το διαφορετικό σκεύασμα (118). Σε διαφορετική μελέτη χρησιμοποιώντας ινσουλίνη degludec και ινσουλίνη glargine σε ενήλικες ασθενείς με ΣΔτ1 διαπιστώθηκε και εδώ πως τα δύο σκευάσματα εμφανίζουν ομοίως ευεργετικά αποτελέσματα για τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, ωστόσο δε διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην πρόσληψη βάρους (119). Η κατανόηση του συγκεκριμένου θέματος είναι υψίστης σημασίας προκειμένου να επιτευχθεί η βέλτιστη ρύθμιση των διαβητικών ασθενών.

ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗ

Η μετφορμίνη ανήκει στα διγουανίδια και αποτελεί κατά παράδοση θεραπεία εκλογής στο ΣΔτ2. Δρα άμεσα ή έμμεσα στο ήπαρ προκειμένου να μειώσει την παραγωγή γλυκόζης και αυξάνει τη χρήση της γλυκόζης από το έντερο. Η χρήση της για το ΣΔτ1 δεν έχει έως τώρα λάβει έγκριση από τους αρμόδιους φορείς (120). Ορισμένες μελέτες ωστόσο έχουν πραγματοποιηθεί περιγράφοντας τη δράση και τα αποτελέσματα της σε ασθενείς με ΣΔτ1. Η μελέτη REMOVAL αποτελεί έως τώρα τη μεγαλύτερη τυχαιοποιημένη διπλή-τυφλή μελέτη με ασθενείς με ΣΔτ1 όπου αναλύθηκε η επίδραση της μετφορμίνης σε καρδιαγγειακούς και μεταβολικούς παράγοντες επικουρικά με την ινσουλινοθεραπεία σε χρονικό διάστημα 3 ετών. Εκ των αποτελεσμάτων διαπιστώθηκε ότι η ομάδα που έλαβε τη μετφορμίνη εμφάνισε

μείωση του σωματικού βάρους, καθώς και της LDL χοληστερόλης σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε placebo (121). Όμοιο αποτέλεσμα παρουσιάστηκε και από μία μετανάλυση για την επίδραση της μετφορμίνης με την ανάδειξη μείωσης στο σωματικό βάρος, το ΔΜΣ, και το λιπώδη ιστό. Τα αποτελέσματα αντιστοιχούσαν τόσο σε ενήλικο πληθυσμό όσο και σε νέους και παιδιά (122). Όπως έχει προαναφερθεί η αντίσταση στην ινσουλίνη φαίνεται να κατέχει σημαντική θέση στην εμφάνιση και πρόοδο καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Σε μελέτη με νέους 12-20 ετών με ΣΔτ1 και αυξημένο ΔΜΣ που έλαβαν μετφορμίνη επικουρικά της ινσουλινοθεραπείας για διάστημα 3 μηνών παρουσιάστηκε μείωση στο ΔΜΣ και βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη (123). Διαφορετική μελέτη συμπεριέλαβε νέους ηλικίας 12-20 ετών με ΣΔτ1 και αυξημένο ΔΜΣ οι οποίοι έλαβαν επικουρική θεραπεία με μετφορμίνη έναντι ομάδας με placebo. Έπειτα από παρακολούθηση για 6 μήνες η ομάδα που έλαβε τη μετφορμίνη εμφάνισε μικρότερη αύξηση σωματικού βάρους και ΔΜΣ. Ακόμα εμφάνισε παροδικά πτώση στη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη στον πρώτο έλεγχο σε διάστημα 3 μηνών, εύρημα που όμως δε διατηρήθηκε έως το πέρας της παρακολούθησης (124). Από τις περισσότερες μελέτες ενώ δεν έχει εμφανιστεί στατιστικά σημαντική διαφορά αναφορικά με παρενέργειες όπως η υπογλυκαιμία, συχνή ήταν η εμφάνιση γαστρεντερικών διαταραχών που οδήγησε τους ασθενείς στη διακοπή της θεραπείας (121,122).

ΠΡΑΜΛΙΝΤΙΔΗ

Η πραμλιντίδη αποτελεί συνθετικό ανάλογο της αμυλίνης. Η αμυλίνη είναι μία ορμόνη που παράγεται από τα β-κύτταρα του παγκρέατος μαζί με την ινσουλίνη. Στο ΣΔτ1 όμοια με την ινσουλίνη παρουσιάζεται και ανεπάρκεια αμυλίνης. Η αμυλίνη φυσιολογικά αυξάνει το αίσθημα του κορεσμού, καθυστερεί τη γαστρική κένωση και μειώνει την έκκριση της γλυκαγόνης στο μεταγευματικό στάδιο (39). Η πραμλιντίδη έχει λάβει έγκριση από το US Food and Drug Administration (FDA) προς χρήση επικουρικά με την ινσουλίνη σε ασθενείς με ΣΔτ1 και ΣΔτ2 (125). Μία μελέτη συμπεριέλαβε ενήλικες ασθενείς με ΣΔτ1 οι οποίοι έλαβαν ενέσιμη θεραπεία με πραμλιντίδη μεταγευματικά έναντι ομάδας που έλαβε placebo. Η θεραπευτική δόση ορίστηκε σε 60μg μεταγευματικά τρεις φορές την ημέρα και η παρακολούθηση πραγματοποιήθηκε για διάστημα ενός έτους. Εκ των αποτελεσμάτων σημειώθηκε στατιστικά σημαντική μείωση στη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη έπειτα από ένα έτος στην ομάδα που έλαβε την πραμλιντίδη καθώς και σημαντική απώλεια βάρους σε αντίθεση με την ομάδα που έλαβε placebo όπου αντίθετα παρατηρήθηκε αύξηση σωματικού βάρους. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν από τη θεραπεία περιλάμβαναν ναυτία και ανορεξία, συμπτώματα που ήταν παροδικά και υποχώρησαν μετά από λίγες εβδομάδες (126).

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ ΔΙΠΕΠΤΙΔΥΛΙΚΗΣ ΠΕΠΤΙΔΑΣΗΣ 4

Οι αναστολείς της διπεπτιδυλικής πεπτιδάσης 4 (DPP-4) επιτρέπουν την αύξηση των επιπέδων του GLP-1 αναστέλλοντας τη διάσπασή του από τη DPP-4. Τα αυξημένα επίπεδα GLP-1 συμβάλλουν στη μείωση των αυξημένων επιπέδων γλυκαγόνου στους ασθενείς με ΣΔτ1. Στους ασθενείς με ΣΔτ2 οι αναστολείς DPP-4 οδηγούν επίσης σε αύξηση της έκκρισης της ινσουλίνης (127). Μία μελέτη συμπεριέλαβε ασθενείς με ΣΔτ1 οι οποίοι έλαβαν σιταγλιπτίνη με από του στόματος χορήγηση σε συνδυασμό με λανσοπραζόλη έναντι ασθενών που έλαβαν placebo και παρακολουθήθηκαν για διάστημα ενός έτους. Εκ των αποτελεσμάτων δε διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες ασθενών στη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου (128). Ωστόσο, δεν έχει μελετηθεί έως τώρα η συσχέτιση των DPP-4 αναστολέων με το σωματικό βάρος σε ασθενείς με ΣΔτ1 (129).

ΑΝΑΛΟΓΑ ΤΟΥ ΓΛΥΚΑΓΟΝΟΜΟΡΦΟΥ ΠΕΠΤΙΔΙΟΥ 1

Το γλυκαγονόμορφο πεπτίδιο 1 (GLP-1) παράγεται από τα L-κύτταρα του εντέρου μετά από ερέθισμα που δίνεται από το γεύμα. Κατέχει φυσιολογικά πολλαπλές λειτουργίες όπως η ενίσχυση της έκκρισης ινσουλίνης, η αναστολή της έκκρισης της γλυκαγόννης, η επιβράδυνση της γαστρικής κένωσης και η μείωση του αισθήματος της όρεξης (130). Σε ασθενείς με ΣΔτ2 έχει διαπιστωθεί πως συνεισφέρει στη μείωση του σωματικού βάρους και των καρδιαγγειακών συμβαμάτων (131). Πρόσφατες μελέτες πραγματεύονται πιθανή συσχέτιση των ανάλογων GLP-1 με το γλυκαιμικό έλεγχο και την πρόσληψη βάρους σε ασθενείς με ΣΔτ1. Πιο συγκεκριμένα στη μελέτη Lira-1 με ενήλικες ασθενείς με ΣΔτ1 και αυξημένο ΔΜΣ έλαβαν συμμετοχή 100 άτομα τα οποία παρακολουθήθηκαν για 24 εβδομάδες έπειτα από τη λήψη λιραγλουτίδης 6,0mg/ml σε προοδευτικά αυξανόμενη δόση, με έναρξη από 0,6mg έως το μέγιστο 1,8mg ανά ημέρα με υποδόρια χορήγηση έναντι placebo. Από τα αποτελέσματα της μελέτης δε διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση στις τιμές της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης ανάμεσα στις δύο ομάδες, ωστόσο σημειώθηκε στατιστικά σημαντική μείωση του σωματικού βάρους και του συνόλου των δόσεων ινσουλίνης που χρησιμοποιούσαν οι ασθενείς στην ομάδα που έλαβε λιραγλουτίδη (132). Ακόμα στη μελέτη ADJUNCT-ONE για την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της προσθήκης λιραγλουτίδης στην ινσουλινοθεραπεία σε ενήλικες ασθενείς με ΣΔτ1 διαπιστώθηκε δοσοεξαρτώμενη συσχέτιση με τη μείωση του σωματικού βάρους. Οι ασθενείς έλαβαν είτε λιραγλουτίδη (0,6mg, 1,2mg ή 1,8mg) ανά ημέρα με υποδόρια χορήγηση ή placebo και τα αποτελέσματα εκτιμήθηκαν έπειτα από 52 εβδομάδες παρακολούθησης. Όμοια με τη μείωση του βάρους, η σημαντικότερη μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης σημειώθηκε στις ομάδες ασθενών που έλαβαν 1,8mg και 1,2mg. Επίσης στις ομάδες που έλαβαν λιραγλουτίδη παρατηρήθηκαν αυξημένα επεισόδια τόσο υπογλυκαιμίας όσο και υπεργλυκαιμίας, αλλά και γαστρεντερικά ενοχλήματα (133). Συμπληρωματική ήταν η μελέτη

ADJUNCT-TWO όπου οι συμμετέχοντες ήταν ενήλικες ασθενείς με ΣΔτ1 οι οποίοι έλαβαν είτε διαφορετικές δόσεις λιραγλουτίδης ή placebo για χρονικό διάστημα 26 εβδομάδων. Η διαφοροποίηση πραγματοποιήθηκε στην προσαρμογή μίας μέγιστης δόσης ινσουλίνης ανάλογα με τις ανάγκες του κάθε ατόμου, το οποίο αποφασίστηκε πριν την τυχαιοποίηση των ασθενών. Όπως και στην προηγούμενη μελέτη διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική μείωση στη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη και το σωματικό βάρος στις ομάδες ασθενών που έλαβαν λιραγλουτίδη (134). Μικρότερη μελέτη συμπεριέλαβε υπέρβαρους ή παχύσαρκους ασθενείς με ΣΔτ1, οι οποίοι έλαβαν είτε λιραγλουτίδη 1,8mg ανά ημέρα ή placebo για διάστημα 6 μηνών. Εκ των αποτελεσμάτων διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική μείωση στη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη και στο σωματικό βάρος. Η μείωση στο σωματικό βάρος μεταφράστηκε σε μείωση στο λιπώδη ιστό και όχι στην άλιπη μάζα σύμφωνα με τα μέσα που επιστρατεύτηκαν για τις κατάλληλες μετρήσεις (135). Εκτός της λιραγλουτίδης, από το σύνολο των ανάλογων GLP-1 υπάρχουν ορισμένες μελέτες που αφορούν την επίδραση της εξενατίδης σε ασθενείς με ΣΔτ1. Πιο συγκεκριμένα διενεργήθηκε μελέτη με τη χρήση εξενατίδης σε δόση 2mg ανά εβδομάδα για χρονικό διάστημα 3 μηνών. Με το πέρας του χρόνου διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική μείωση του σωματικού βάρους, του ΔΜΣ και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (136). Διαφορετική μελέτη για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της χρήσης της εξενατίδης (μελέτη MAG1C) συμπεριέλαβε ενήλικες ασθενείς με ΣΔτ1 οι οποίοι έλαβαν συμπληρωματικά της ινσουλινοθεραπείας και θεραπεία με εξενατίδη 10μg με υποδόρια χορήγηση 3 φορές ημερησίως έναντι placebo για διάστημα 26 εβδομάδων. Δεν παρουσιάστηκαν ευεργετικά αποτελέσματα με στόχο το γλυκαιμικό έλεγχο, ωστόσο σημειώθηκε μείωση στο σωματικό βάρος στην ομάδα ασθενών που έλαβαν την εξενατίδη (137). Μία πρόσφατη μικρή μελέτη με ενήλικες ασθενείς με ΣΔτ1 παρουσίασε τα αποτελέσματα έπειτα από χρήση ανάλογων GLP-1 μία φορά ανά εβδομάδα για τουλάχιστον 6 μήνες. Τα ανάλογα που χρησιμοποιήθηκαν ήταν η σεμαγλουτίδη, η ντουλαγλουτίδη, η εξενατίδη ή η αλμπιγλουτίδη. Με τη χρήση αυτών των σκευασμάτων παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική πτώση στην τιμή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης και του σωματικού βάρους (138). Επί του παρόντος τα δεδομένα για την επίδραση αυτών των φαρμάκων είναι λίγα και απαιτείται περαιτέρω έλεγχος προκειμένου να εξαχθούν αποτελέσματα που θα συμβάλλουν στη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων.

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΟΥ ΣΥΜΜΕΤΑΦΟΡΕΑ ΓΛΥΚΟΖΗΣ-ΝΑΤΡΙΟΥ 2

Ο συμμεταφορέας γλυκόζης-νατρίου 2 (SGLT-2) φυσιολογικά συμβάλλει στην επαναρρόφηση της γλυκόζης στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο του νεφρού. Οι αναστολείς SGLT-2 οδηγούν επομένως σε αυξημένη έκκριση γλυκόζης μέσω των νεφρών (139). Έχουν λάβει έγκριση στις ΗΠΑ για τη θεραπεία στο ΣΔτ2, και την καρδιακή ανεπάρκεια σύμφωνα με τα δεδομένα του Αμερικανικού Οργανισμού Φαρμάκων (FDA) (140). Στην Ευρώπη σύμφωνα με τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό

Φαρμάκων (EMA) το 2019 έλαβε έγκριση για ασθενείς με ΣΔτ1 και ΔΜΣ $\geq 27\text{kg/m}^2$ η δαπαγλιφλοζίνη σε δόση 5mg και η σοταγλιφλοζίνη, ωστόσο και οι δύο έπειτα από 2 έτη αποσύρθηκαν από την κυκλοφορία για τη χρήση από ασθενείς με ΣΔτ1 λόγω αυξημένων περιστατικών διαβητικής κετοξέωσης (141). Η σχέση των αναστολέων SGLT-2 με το ΣΔτ2 είναι εκτενέστερα μελετημένη σε αντίθεση με το ΣΔτ1 όπου βρίσκονται λιγότερα δεδομένα. Πιο συγκεκριμένα στην πολυκεντρική μελέτη DEPICT-1 συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με ΣΔτ1 οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη δαπαγλιφλοζίνης 5mg, 10mg, ή placebo μία φορά ημερησίως με από του στόματος χορήγηση και παρακολούθηθηκαν αρχικά για διάστημα 24 εβδομάδων. Με το πέρας των 24 εβδομάδων διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική μείωση στη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, τη συνολική δόση ινσουλίνης και το σωματικό βάρος στους ασθενείς που λάμβαναν δαπαγλιφλοζίνη και για τις δύο δοσολογίες. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες στις ομάδες που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη περιλάμβαναν λοιμώξεις ανώτερου αναπνευστικού, του ουροποιητικού συστήματος και των γεννητικών οργάνων (142). Συνεχίζοντας τον έλεγχο και ολοκληρώνοντας τη μελέτη στις 52 εβδομάδες τα αποτελέσματα παρέμειναν ευεργετικά για το γλυκαιμικό έλεγχο και την πρόσληψη βάρους. Σημαντική ήταν η παρουσία περιστατικών διαβητικής κετοξέωσης με προτίμηση στις ομάδες που λάμβαναν δαπαγλιφλοζίνη (143). Η συμπληρωματική μελέτη DEPICT-2 για την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της δαπαγλιφλοζίνης σε ασθενείς με ανεπαρκώς ρυθμισμένο ΣΔτ1 που έλαβε χώρα για 52 εβδομάδες ανέδειξε όμοια αποτελέσματα για τη βελτίωση στο γλυκαιμικό έλεγχο και το σωματικό βάρος με τη μελέτη DEPICT-1. Ακόμα, ομοίως παρατηρήθηκε μεγαλύτερος αριθμός περιστατικών που παρουσίασαν διαβητική κετοξέωση στις ομάδες που έλαβαν δαπαγλιφλοζίνη. Και στις δύο μελέτες δε διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές στα επεισόδια υπογλυκαιμίας ανάμεσα στις ομάδες των ασθενών (144,145). Εκτός της δαπαγλιφλοζίνης, έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για τη δράση της εμπαγλιφλοζίνης επικουρικά με την ινσουλinoθεραπεία σε ασθενείς με ΣΔτ1. Οι μελέτες EASE (EASE-2 και EASE-3) συμπεριέλαβαν ενήλικες ασθενείς με ΣΔτ1 που τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη διαφορετικών δόσεων εμπαγλιφλοζίνης έναντι placebo. Στη μελέτη EASE-2 οι ασθενείς έλαβαν φαρμακευτική αγωγή σε δόση 10mg ή 25mg μία φορά ημερησίως με από του στόματος χορήγηση και παρακολούθηθηκαν για 52 εβδομάδες και στη μελέτη EASE-3 οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για διάστημα 26 εβδομάδων, και στη θεραπευτική αγωγή προστέθηκε η δόση 2,5mg. Εκ των αποτελεσμάτων σημειώθηκε στατιστικά σημαντική πτώση στη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη και στο σωματικό βάρος και για τις δύο μελέτες, σε όλες τις δόσεις της φαρμακευτικής αγωγής συγκριτικά με την ομάδα που έλαβε placebo. Ωστόσο σημαντική ήταν η προτίμηση σε λοιμώξεις γεννητικών οργάνων και περιστατικά διαβητικής κετοξέωσης στους ασθενείς που έλαβαν εμπαγλιφλοζίνη. Μικρότερος ήταν όμως ο αριθμός των περιστατικών αυτών στους ασθενείς που έλαβαν τη μικρότερη δόση του φαρμάκου και μεγαλύτερος ο αριθμός σε ασθενείς γυναικείου φύλου ή/και με αντλία ινσουλίνης (146). Η σοταγλιφλοζίνη αποτελεί αναστολέα SGLT-1 και SGLT-2. Μέσω της αναστολής του SGLT-1 συμβάλλει στη μειωμένη απορρόφηση της γλυκόζης στο έντερο. Οι μελέτες

inTandem1, inTandem2, και inTandem3 έχουν επιχειρήσει να αναλύσουν την επίδραση της σοταγλιφλοζίνης σε συνδυασμό με την ινσουλινοθεραπεία σε ασθενείς με ΣΔτ1. Και οι τρεις μελέτες παρουσίασαν ευεργετικά αποτελέσματα στο γλυκαιμικό έλεγχο και το σωματικό βάρος. Ωστόσο μεγαλύτερη ήταν η συχνότητα εμφάνισης περιστατικών διαβητικής κετοξέωσης σε ασθενείς που έλαβαν φαρμακευτική αγωγή έναντι αυτών που έλαβαν placebo (147–149). Μια αναδρομική μελέτη από δύο Ευρωπαϊκά κέντρα συμπεριέλαβε 199 ενήλικες ασθενείς με ΣΔτ1 που έλαβαν έναν αναστολέα SGLT-2 σε συνδυασμό με την ινσουλινοθεραπεία τους για διάστημα 12 μηνών. Οι φαρμακευτικοί παράγοντες που συνταγογραφήθηκαν στους ασθενείς περιλάμβαναν εμπαγλιφλοζίνη 5mg, 10mg, 12,5mg, 25mg, δαπαγλιφλοζίνη 5mg, 10mg, καναγλιφλοζίνη 50mg, 100mg. Εκ των αποτελεσμάτων παρατηρήθηκε μείωση στη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη με το μέγιστο να σημειώνεται σε ασθενείς που είχαν αρχική τιμή $>8\%$ και μείωση στο σωματικό βάρος η οποία ήταν πιο εξεσημασμένη σε ασθενείς με ΔΜΣ $>27\text{kg/m}^2$. Αυξημένα ήταν τα ποσοστά λοιμώξεων γεννητικών οργάνων και επεισοδίων διαβητικής κετοξέωσης (150). Μία διαφορετική αναδρομική μελέτη εξέτασε την επίδραση της χρήσης συνδυασμού ενός αναστολέα SGLT-2 και ενός αναλόγου GLP-1 επικουρικά της ινσουλινοθεραπείας σε ασθενείς με ΣΔτ1. Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν τόσο ασθενείς που έλαβαν μεμονωμένα θεραπεία με ένα εκ των δύο σκευασμάτων και ασθενείς που έλαβαν το συνδυασμό αυτών. Τα αποτελέσματα ανέδειξαν σημαντική μείωση στη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη και το σωματικό βάρος. Χαρακτηριστικό είναι ότι οι πιο σημαντικές αλλαγές διαπιστώθηκαν στην ομάδα που λάμβανε τη συνδυαστική θεραπεία, χωρίς ταυτόχρονη αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών (151).

ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΟΥ GLP-1 ΚΑΙ ΤΟΥ GIP

Οι αγωνιστές του GLP-1 και του GIP αποτελούν μία ανερχόμενη ομάδα φαρμάκων που παρουσιάζονται τα τελευταία χρόνια σε κλινικές δοκιμές. Έχουν επιδείξει σημαντικά οφέλη αναφορικά με την απώλεια βάρους και το γλυκαιμικό έλεγχο σε ασθενείς με ΣΔτ2. Το μοναδικό έως τώρα εγκεκριμένο σκεύασμα από τον FDA είναι η τιρζεπατίδη για χρήση στη θεραπεία του ΣΔτ2. Η σχέση αυτής της ομάδας φαρμάκων με το ΣΔτ1 δεν είναι ευρέως μελετημένη. Σε ένα κλινικό περιστατικό μία παχύσαρκη γυναίκα 23 ετών με ανεπαρκώς ρυθμισμένο ΣΔτ1 έλαβε θεραπεία με τιρζεπατίδη με υποδόρια χορήγηση μία φορά την εβδομάδα. Έπειτα από 12 εβδομάδες εμφάνισε μείωση σωματικού βάρους και πτώση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (152). Τα αποτελέσματα αυτά βασίζονται σε μεμονωμένο περιστατικό εκ του οποίου είναι αδύνατο να εξαχθούν συμπεράσματα με καθολικό χαρακτήρα.

ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΑ ΚΑΤΑ ΤΗΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ

Σύμφωνα με τα δεδομένα του FDA, ορισμένα φαρμακευτικά σκευάσματα έχουν λάβει έγκριση προς χρήση για παχύσαρκα άτομα ή για υπέρβαρα άτομα με συννοσηρότητες (ΣΔτ2, αρτηριακή υπέρταση, υπερλιπιδαιμία). Τα φάρμακα αυτά είναι η ορλιστάτη, η λιραγλουτίδη, η σεμαγλουτίδη, η λορκασερίνη, ο συνδυασμός φαιντερμίνης-τοπιραμάτης και ο συνδυασμός ναλτρεξόνης-βουπροπιόνης. Σε τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές κάθε ένας από αυτούς τους παράγοντες έχει παρουσιάσει σημαντικά αποτελέσματα στη μείωση του σωματικού βάρους έναντι σε placebo (153–159). Σύμφωνα με μία μετανάλυση που συνέκρινε το ποσοστό της απώλειας βάρους και τις ανεπιθύμητες ενέργειες αυτών των σκευασμάτων με την εξαίρεση της σεμαγλουτίδης, διαπιστώθηκε ότι η λιραγλουτίδη και ο συνδυασμός φαιντερμίνης-τοπιραμάτης είχαν το πιο ευεργετικό αποτέλεσμα στις αλλαγές του βάρους, ενώ η λιραγλουτίδη καθώς και ο συνδυασμός ναλτρεξόνης-βουπροπιόνης επέδειξαν μεγαλύτερα ποσοστά σε ανεπιθύμητες ενέργειες (160). Μικρός αριθμός μελετών έχει εξετάσει την επίδραση αυτών των παραγόντων στο ΣΔτ2. Ωστόσο δεν υπάρχουν έως τώρα τυχαιοποιημένες μελέτες που να αφορούν το ΣΔτ1.

ΒΑΡΙΑΤΡΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ

Το βαριατρικό χειρουργείο υποστηρίζεται εδώ και κάποια χρόνια από την Παγκόσμια Ομοσπονδία Χειρουργικής της Παχυσαρκίας (IFSO) ως θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς με ΣΔτ1 με $\Delta\text{ΜΣ} \geq 40\text{mg/m}^2$ ή με $\Delta\text{ΜΣ} \geq 35\text{kg/m}^2$ και συννοσηρότητες (161). Ωστόσο δεν υπάρχει πληθώρα δεδομένων για τα αποτελέσματα τέτοιων παρεμβάσεων κυρίως μακροπρόθεσμα. Σε μία πολυκεντρική αναδρομική μελέτη εξετάστηκαν τα αποτελέσματα έπειτα από βαριατρικό χειρουργείο σε 32 ασθενείς με ΣΔτ1 και $\Delta\text{ΜΣ} > 40\text{kg/m}^2$. Οι ασθενείς αυτοί υποβλήθηκαν σε γαστρική παράκαμψη, επιμήκη γαστρεκτομή, ή δωδεκαδακτυλική εκτροπή και παρακολούθηθηκαν έπειτα από την επέμβαση για $4,6 \pm 2,6$ έτη. Εκ των αποτελεσμάτων διαπιστώθηκε μείωση του σωματικού βάρους και της συνολικής δόσης ινσουλίνης που λάμβαναν οι ασθενείς, ενώ η πτώση που σημειώθηκε στη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη κατά τον πρώτο χρόνο παρακολούθησης επέστρεψε στις αρχικές τιμές έπειτα από 5 έτη. Η διαφορά στο σωματικό βάρος δεν ήταν στατιστικά σημαντική ανάμεσα στους διαφορετικούς τύπους επεμβάσεων (162). Τα περισσότερα δεδομένα έως τώρα έχουν προκύψει από μεμονωμένα κλινικά περιστατικά. Από μία ανασκόπηση κλινικών περιστατικών παρατηρήθηκε σημαντική απώλεια βάρους έπειτα από βαριατρικό χειρουργείο, κυρίως έπειτα από γαστρική παράκαμψη, με συνοδό μείωση και στις απαιτήσεις σε ινσουλίνη. Ωστόσο δεν ήταν λίγα τα περιστατικά διαβητικής κετοξέωσης, καθώς και υπογλυκαιμίας που εμφανίστηκαν έπειτα από παρέμβαση (163). Μία Σουηδική μελέτη συμπεριέλαβε παχύσαρκους ασθενείς με ΣΔτ1, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε Roux-en-Y γαστρική παράκαμψη και

αντίστοιχο αριθμό ασθενών που δεν υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση και παρακολούθηθηκαν για χρονικό διάστημα 9 ετών. Από την ανάλυση διαπιστώθηκε χαμηλότερος κίνδυνος καρδιαγγειακών συμβαμάτων, αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων, και νοσηλείας λόγω καρδιακής ανεπάρκειας στους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργείο. Σημαντική όμως ήταν η παρουσία επεισοδίων υπογλυκαιμίας και διαβητικής κετοξέωσης στους ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε χειρουργείο (164). Έως τώρα έχουν παρουσιαστεί ευεργετικά αποτελέσματα με την εφαρμογή βαριατρικής χειρουργικής στη μείωση σωματικού βάρους, αλλά δεν παύουν να υπάρχουν και κίνδυνοι. Περισσότερες μελέτες με στόχο την ανάδειξη μακροπρόθεσμων επιπτώσεων θα συνεισφέρουν στην καλύτερη κατανόηση και αποτελεσματικότερη θεραπεία των ασθενών με ΣΔτ1.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

1. Diabetes [Internet]. [cited 2025 Jan 23]. Available from: <https://www.who.int/health-topics/diabetes>
2. Κατευθυντήριες Οδηγίες ΕΔΕ 2024 [Internet]. [cited 2024 Dec 2]. Available from: https://drive.google.com/file/d/1L-zjpv1cYIWlItTDvIW_ljZR4q7esZkx/view?usp=share_link&usp=embed_facebook
3. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care*. 2024 Dec 9;48(Supplement_1):S27–49.
4. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes prevalence and treatment from 1990 to 2022: a pooled analysis of 1108 population-representative studies with 141 million participants. *Lancet*. 2024 Nov 23;404(10467):2077–93.
5. Obesity and overweight [Internet]. [cited 2024 Dec 2]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
6. Bielka W, Przekaz A, Molęda P, Pius-Sadowska E, Machaliński B. Double diabetes-when type 1 diabetes meets type 2 diabetes: definition, pathogenesis and recognition. *Cardiovasc Diabetol*. 2024 Feb 10;23(1):62.
7. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts*. 2015;8(6):402–24.
8. Makrilakis K, Kalpourtzis N, Ioannidis I, Iraklianos S, Raptis A, Sotiropoulos A, et al. Prevalence of diabetes and pre-diabetes in Greece. Results of the First National Survey of Morbidity and Risk Factors (EMENO) study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021 Feb;172:108646.
9. Kotanidou EP, Grammatikopoulou MG, Spiliotis BE, Kanaka-Gantenbein C, Tsigga M, Galli-Tsinopoulou A. Ten-year obesity and overweight prevalence in Greek children: a systematic review and meta-analysis of 2001-2010 data. *Hormones (Athens)*. 2013;12(4):537–49.
10. GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2023 Jul 15;402(10397):203–34.
11. Gregory GA, Robinson TIG, Linklater SE, Wang F, Colagiuri S, de Beaufort C, et al. Global incidence, prevalence, and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projection to 2040: a modelling study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022 Oct;10(10):741–60.
12. Mobasser M, Shirmohammadi M, Amiri T, Vahed N, Hosseini Fard H, Ghojaziadeh M. Prevalence and incidence of type 1 diabetes in the world: a systematic review and meta-analysis. *Health Promot Perspect*. 2020;10(2):98–115.

13. Harding JL, Wander PL, Zhang X, Li X, Karuranga S, Chen H, et al. The Incidence of Adult-Onset Type 1 Diabetes: A Systematic Review From 32 Countries and Regions. *Diabetes Care*. 2022 Apr 1;45(4):994–1006.
14. Ogle GD, James S, Dabelea D, Pihoker C, Svennson J, Maniam J, et al. Global estimates of incidence of type 1 diabetes in children and adolescents: Results from the International Diabetes Federation Atlas, 10th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022 Jan;183:109083.
15. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2024 Mar 16;403(10431):1027–50.
16. Weight gain associated with intensive therapy in the diabetes control and complications trial. The DCCT Research Group. *Diabetes Care*. 1988;11(7):567–73.
17. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993 Sep 30;329(14):977–86.
18. The Diabetes Control And Complications Trial Research Group. Influence of intensive diabetes treatment on body weight and composition of adults with type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. 2001 Oct;24(10):1711–21.
19. Williams KV, Erbey JR, Becker D, Orchard TJ. Improved glycemic control reduces the impact of weight gain on cardiovascular risk factors in type 1 diabetes. *The Epidemiology of Diabetes Complications Study*. *Diabetes Care*. 1999 Jul;22(7):1084–91.
20. Conway B, Miller RG, Costacou T, Fried L, Kelsey S, Evans RW, et al. Temporal patterns in overweight and obesity in Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2010 Apr;27(4):398–404.
21. Fellingner P, Fuchs D, Wolf P, Heinze G, Luger A, Krebs M, et al. Overweight and obesity in type 1 diabetes equal those of the general population. *Wien Klin Wochenschr*. 2019 Feb;131(3–4):55–60.
22. Fang M, Echouffo-Tcheugui JB, Selvin E. Prevalence and Management of Obesity in U.S. Adults With Type 1 Diabetes. *Ann Intern Med*. 2023 Sep;176(9):eL230228.
23. Baskaran C, Volkening LK, Diaz M, Laffel LM. A decade of temporal trends in overweight/obesity in youth with type 1 diabetes after the Diabetes Control and Complications Trial. *Pediatr Diabetes*. 2015 Jun;16(4):263–70.
24. Liu LL, Lawrence JM, Davis C, Liese AD, Pettitt DJ, Pihoker C, et al. Prevalence of overweight and obesity in youth with diabetes in USA: the SEARCH for Diabetes in Youth study. *Pediatr Diabetes*. 2010 Feb;11(1):4–11.
25. DuBose SN, Hermann JM, Tamborlane WV, Beck RW, Dost A, DiMeglio LA, et al. Obesity in Youth with Type 1 Diabetes in Germany, Austria, and the United States. *J Pediatr*. 2015 Sep;167(3):627–632.e1-4.

26. Fröhlich-Reiterer EE, Rosenbauer J, Bechtold-Dalla Pozza S, Hofer SE, Schober E, Holl RW, et al. Predictors of increasing BMI during the course of diabetes in children and adolescents with type 1 diabetes: data from the German/Austrian DPV multicentre survey. *Arch Dis Child*. 2014 Aug;99(8):738–43.
27. Beck RW, Tamborlane WV, Bergenstal RM, Miller KM, DuBose SN, Hall CA, et al. The T1D Exchange clinic registry. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Dec;97(12):4383–9.
28. Minges KE, Whittemore R, Weinzimer SA, Irwin ML, Redeker NS, Grey M. Correlates of overweight and obesity in 5529 adolescents with type 1 diabetes: The T1D Exchange Clinic Registry. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017 Apr;126:68–78.
29. Maffei C, Birkebaek NH, Konstantinova M, Schwandt A, Vazeou A, Casteels K, et al. Prevalence of underweight, overweight, and obesity in children and adolescents with type 1 diabetes: Data from the international SWEET registry. *Pediatr Diabetes*. 2018 Nov;19(7):1211–20.
30. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 8. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024 Jan 1;47(Suppl 1):S145–57.
31. Annan SF, Higgins LA, Jelleryd E, Hannon T, Rose S, Salis S, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Nutritional management in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes*. 2022;23(8):1297–321.
32. Nogueiras R. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: The gut-brain axis: regulating energy balance independent of food intake. *Eur J Endocrinol*. 2021 Aug 3;185(3):R75–91.
33. Begg DP, Woods SC. The endocrinology of food intake. *Nat Rev Endocrinol*. 2013 Oct;9(10):584–97.
34. Huml M, Kobr J, Siala K, Varvařovská J, Pomahačová R, Karlíková M, et al. Gut peptide hormones and pediatric type 1 diabetes mellitus. *Physiol Res*. 2011;60(4):647–58.
35. Soriano-Guillén L, Barrios V, Lechuga-Sancho A, Chowen JA, Argente J. Response of circulating ghrelin levels to insulin therapy in children with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Res*. 2004 Dec;55(5):830–5.
36. McLaughlin T, Abbasi F, Lamendola C, Frayo RS, Cummings DE. Plasma ghrelin concentrations are decreased in insulin-resistant obese adults relative to equally obese insulin-sensitive controls. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Apr;89(4):1630–5.
37. Karamanakos SN, Vagenas K, Kalfarentzos F, Alexandrides TK. Weight loss, appetite suppression, and changes in fasting and postprandial ghrelin and peptide-YY levels after Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy: a prospective, double blind study. *Ann Surg*. 2008 Mar;247(3):401–7.
38. Woods SC, Lutz TA, Geary N, Langhans W. Pancreatic signals controlling food intake; insulin, glucagon and amylin. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2006 Jul 29;361(1471):1219–35.
39. Hieronymus L, Griffin S. Role of Amylin in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Diabetes Educ*. 2015 Dec;41(1 Suppl):47S–56S.

40. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 5. Facilitating Positive Health Behaviors and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024 Jan 1;47(Suppl 1):S77–110.
41. Lam YY, Ravussin E. Analysis of energy metabolism in humans: A review of methodologies. *Mol Metab*. 2016 Nov;5(11):1057–71.
42. Hebert SL, Nair KS. Protein and energy metabolism in type 1 diabetes. *Clin Nutr*. 2010 Feb;29(1):13–7.
43. Nair KS, Halliday D, Garrow JS. Increased energy expenditure in poorly controlled Type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia*. 1984 Jul;27(1):13–6.
44. Greco AV, Tataranni PA, Mingrone G, De Gaetano A, Manto A, Cotroneo P, et al. Daily energy metabolism in patients with type 1 diabetes mellitus. *J Am Coll Nutr*. 1995 Jun;14(3):286–91.
45. Porksen NK, Linnebjerg H, Lam ECQ, Garhyan P, Pachori A, Pratley RE, et al. Basal insulin peglispro increases lipid oxidation, metabolic flexibility, thermogenesis and ketone bodies compared to insulin glargine in subjects with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Dec;20(5):1193–201.
46. Hirose T. Development of new basal insulin peglispro (LY2605541) ends in a disappointing result. *Diabetol Int*. 2016 Mar;7(1):16–7.
47. Munt AE, Partridge SR, Allman-Farinelli M. The barriers and enablers of healthy eating among young adults: a missing piece of the obesity puzzle: A scoping review. *Obesity Reviews*. 2017;18(1):1–17.
48. Driscoll KA, Corbin KD, Maahs DM, Pratley R, Bishop FK, Kahkoska A, et al. Biopsychosocial Aspects of Weight Management in Type 1 Diabetes: a Review and Next Steps. *Curr Diab Rep*. 2017 Aug;17(8):58.
49. Goebel-Fabbri AE, Fikkan J, Franko DL, Pearson K, Anderson BJ, Weinger K. Insulin restriction and associated morbidity and mortality in women with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2008 Mar;31(3):415–9.
50. Hanlan ME, Griffith J, Patel N, Jaser SS. Eating Disorders and Disordered Eating in Type 1 Diabetes: Prevalence, Screening, and Treatment Options. *Curr Diab Rep*. 2013 Sep 12;
51. Garg SK, Weinzimmer SA, Tamborlane WV, Buckingham BA, Bode BW, Bailey TS, et al. Glucose Outcomes with the In-Home Use of a Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery System in Adolescents and Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2017 Mar;19(3):155–63.
52. Purnell JQ, Dev RK, Steffes MW, Cleary PA, Palmer JP, Hirsch IB, et al. Relationship of family history of type 2 diabetes, hypoglycemia, and autoantibodies to weight gain and lipids with intensive and conventional therapy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes*. 2003 Oct;52(10):2623–9.
53. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN, et al. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2010 Jul 22;363(4):311–20.

54. Challis BG, Pritchard LE, Creemers JWM, Delplanque J, Keogh JM, Luan J, et al. A missense mutation disrupting a dibasic prohormone processing site in pro-opiomelanocortin (POMC) increases susceptibility to early-onset obesity through a novel molecular mechanism. *Hum Mol Genet.* 2002 Aug 15;11(17):1997–2004.
55. Loos RJF, Lindgren CM, Li S, Wheeler E, Zhao JH, Prokopenko I, et al. Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity. *Nat Genet.* 2008 Jun;40(6):768–75.
56. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM, et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science.* 2007 Dec 11;316(5826):889–94.
57. Todd JN, Dahlström EH, Salem RM, Sandholm N, Forsblom C, FinnDiane Study Group, et al. Genetic Evidence for a Causal Role of Obesity in Diabetic Kidney Disease. *Diabetes.* 2015 Dec;64(12):4238–46.
58. Dellschaft NS, Alexandre-Gouabau MC, Gardner DS, Antignac JP, Keisler DH, Budge H, et al. Effect of pre- and postnatal growth and post-weaning activity on glucose metabolism in the offspring. *J Endocrinol.* 2015 Feb;224(2):171–82.
59. Sobngwi E, Boudou P, Mauvais-Jarvis F, Leblanc H, Velho G, Vexiau P, et al. Effect of a diabetic environment in utero on predisposition to type 2 diabetes. *Lancet.* 2003 Dec 31;361(9372):1861–5.
60. Lindell N, Carlsson A, Josefsson A, Samuelsson U. Maternal obesity as a risk factor for early childhood type 1 diabetes: a nationwide, prospective, population-based case–control study. *Diabetologia.* 2018 Jan 1;61(1):130–7.
61. Hidayat K, Zou SY, Shi BM. The influence of maternal body mass index, maternal diabetes mellitus, and maternal smoking during pregnancy on the risk of childhood-onset type 1 diabetes mellitus in the offspring: Systematic review and meta-analysis of observational studies. *Obesity Reviews.* 2019;20(8):1106–20.
62. Placental Adiponectin Gene DNA Methylation Levels Are Associated With Mothers' Blood Glucose Concentration | Diabetes | American Diabetes Association [Internet]. [cited 2024 Dec 4]. Available from: <https://diabetesjournals.org/diabetes/article/61/5/1272/33820/Placental-Adiponectin-Gene-DNA-Methylation-Levels>
63. Rui J, Deng S, Lebastchi J, Clark PL, Usmani-Brown S, Herold KC. Methylation of insulin DNA in response to proinflammatory cytokines during the progression of autoimmune diabetes in NOD mice. *Diabetologia.* 2016 May 1;59(5):1021–9.
64. Lee SM, Yang H, Tartar DM, Gao B, Luo X, Ye SQ, et al. Prevention and treatment of diabetes with resveratrol in a non-obese mouse model of type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2011 May 1;54(5):1136–46.
65. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Human gut microbes associated with obesity. *Nature.* 2006 Dec;444(7122):1022–3.

66. Qin J, Li Y, Cai Z, Li S, Zhu J, Zhang F, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*. 2012 Oct;490(7418):55–60.
67. Malin SK, Kashyap SR. Effects of various gastrointestinal procedures on β -cell function in obesity and type 2 diabetes. *Surgery for Obesity and Related Diseases*. 2016 Jul 1;12(6):1213–9.
68. Bosi E, Molteni L, Radaelli MG, Folini L, Fermo I, Bazzigaluppi E, et al. Increased intestinal permeability precedes clinical onset of type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2006 Dec 1;49(12):2824–7.
69. Shin NR, Lee JC, Lee HY, Kim MS, Whon TW, Lee MS, et al. An increase in the *Akkermansia* spp. population induced by metformin treatment improves glucose homeostasis in diet-induced obese mice. *Gut*. 2014 May 1;63(5):727–35.
70. Nadeau KJ, Regensteiner JG, Bauer TA, Brown MS, Dorosz JL, Hull A, et al. Insulin Resistance in Adolescents with Type 1 Diabetes and Its Relationship to Cardiovascular Function. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010 Feb 1;95(2):513–21.
71. Donga E, Dekkers OM, Corssmit EPM, Romijn JA. Insulin resistance in patients with type 1 diabetes assessed by glucose clamp studies: systematic review and meta-analysis. *European Journal of Endocrinology*. 2015 Jul 1;173(1):101–9.
72. Coleman SK, Rebalka IA, D'Souza DM, Deodhare N, Desjardins EM, Hawke TJ. Myostatin inhibition therapy for insulin-deficient type 1 diabetes. *Sci Rep*. 2016 Sep 1;6(1):32495.
73. Estimated Glucose Disposal Rate in Assessment of the Metabolic Syndrome and Microvascular Complications in Patients with Type 1 Diabetes | *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* | Oxford Academic [Internet]. [cited 2024 Dec 4]. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-abstract/94/9/3530/2597342>
74. Grundy SM, Cleeman JJ, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. *Circulation*. 2005 Oct 25;112(17):2735–52.
75. Conway B, Miller RG, Costacou T, Fried L, Kelsey S, Evans RW, et al. Adiposity and mortality in type 1 diabetes. *Int J Obes*. 2009 Jul;33(7):796–805.
76. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jan;15(1):11–20.
77. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Zoppini G, Pichiri I, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *Journal of Hepatology*. 2010 Oct 1;53(4):713–8.
78. de Vries M, Westerink J, Kaasjager KHAH, de Valk HW. Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020 Dec 1;105(12):3842–53.
79. Liver Fat Content and Hepatic Insulin Sensitivity in Overweight Patients With Type 1 Diabetes | *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* | Oxford Academic [Internet]. [cited 2024 Dec 4]. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/100/2/607/2813956>

80. Regnell SE, Peterson P, Trinh L, Broberg P, Leander P, Lernmark Å, et al. Magnetic resonance imaging reveals altered distribution of hepatic fat in children with type 1 diabetes compared to controls. *Metabolism*. 2015 Aug 1;64(8):872–8.
81. Bulum T, Kolarić B, Duvnjak L, Duvnjak M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Markers Are Associated with Insulin Resistance in Type 1 Diabetes. *Dig Dis Sci*. 2011 Dec 1;56(12):3655–63.
82. Purnell JQ, Braffett BH, Zinman B, Gubitosi-Klug RA, Sivitz W, Bantle JP, et al. Impact of Excessive Weight Gain on Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: Results From the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes Care*. 2017 Nov 14;40(12):1756–62.
83. Redondo MJ, Foster NC, Libman IM, Mehta SN, Hathway JM, Bethin KE, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in youth with type 1 diabetes and elevated body mass index. *Acta Diabetol*. 2016 Apr 1;53(2):271–7.
84. Kahkoska AR, Nguyen CT, Adair LA, Aiello AE, Burger KS, Buse JB, et al. Longitudinal Phenotypes of Type 1 Diabetes in Youth Based on Weight and Glycemia and Their Association With Complications. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2019 Dec 1;104(12):6003–16.
85. Betts P, Mulligan J, Ward P, Smith B, Wilkin T. Increasing body weight predicts the earlier onset of insulin-dependant diabetes in childhood: testing the ‘accelerator hypothesis’ (2). *Diabetic Medicine*. 2005;22(2):144–51.
86. Winkler C, Marienfeld S, Zwillig M, Bonifacio E, Ziegler AG. Is islet autoimmunity related to insulin sensitivity or body weight in children of parents with type 1 diabetes? *Diabetologia*. 2009 Oct 1;52(10):2072–8.
87. Redondo MJ, Rodriguez LM, Escalante M, O’Brian Smith E, Balasubramanyam A, Haymond MW. Beta cell function and BMI in ethnically diverse children with newly diagnosed autoimmune type 1 diabetes. *Pediatric Diabetes*. 2012;13(7):564–71.
88. Hainsworth DP, Bebu I, Aiello LP, Sivitz W, Gubitosi-Klug R, Malone J, et al. Risk Factors for Retinopathy in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study. *Diabetes Care*. 2019 Mar 4;42(5):875–82.
89. Zhang L, Krzentowski G, Albert A, Lefebvre PJ. Risk of Developing Retinopathy in Diabetes Control and Complications Trial Type 1 Diabetic Patients With Good or Poor Metabolic Control. *Diabetes Care*. 2001 Jul 1;24(7):1275–9.
90. Henricsson M, Nyström L, Blohmé G, Östman J, Kullberg C, Svensson M, et al. The Incidence of Retinopathy 10 Years After Diagnosis in Young Adult People With Diabetes: Results from the nationwide population-based Diabetes Incidence Study in Sweden (DISS). *Diabetes Care*. 2003 Feb 1;26(2):349–54.
91. De Block CEM, De Leeuw IH, Van Gaal LF. Impact of Overweight on Chronic Microvascular Complications in Type 1 Diabetic Patients. *Diabetes Care*. 2005 Jul 1;28(7):1649–55.
92. Purnell JQ, Hokanson JE, Marcovina SM, Steffes MW, Cleary PA, Brunzell JD. Effect of excessive weight gain with intensive therapy of type 1 diabetes on lipid levels and blood pressure: results from the DCCT. *Diabetes Control and Complications Trial*. *JAMA*. 1998 Jul 8;280(2):140–6.

93. Samara-Boustani D, Colmenares A, Elie C, Dabbas M, Beltrand J, Caron V, et al. High prevalence of hirsutism and menstrual disorders in obese adolescent girls and adolescent girls with type 1 diabetes mellitus despite different hormonal profiles. *European Journal of Endocrinology*. 2012 Feb 1;166(2):307–16.
94. Compston JE, Flahive J, Hosmer DW, Watts NB, Siris ES, Silverman S, et al. Relationship of Weight, Height, and Body Mass Index With Fracture Risk at Different Sites in Postmenopausal Women: The Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW). *Journal of Bone and Mineral Research*. 2014 Feb 1;29(2):487–93.
95. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes—a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2007 Apr 1;18(4):427–44.
96. Hofbauer LC, Brueck CC, Singh SK, Dobnig H. Osteoporosis in Patients With Diabetes Mellitus*. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2007 Sep 1;22(9):1317–28.
97. Wittert G, Umapathysivam MM. Testosterone and the prevention of type 2 diabetes mellitus: therapeutic implications from recent trials. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2024 Dec 1;31(6):243–8.
98. Holt SK, Lopushnyan N, Hotaling J, Sarma AV, Dunn RL, Cleary PA, et al. Prevalence of Low Testosterone and Predisposing Risk Factors in Men With Type 1 Diabetes Mellitus: Findings From the DCCT/EDIC. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014 Sep 1;99(9):E1655–60.
99. Testosterone Replacement in Hypogonadal Men With Type 2 Diabetes and/or Metabolic Syndrome (the TIMES2 Study) | Diabetes Care | American Diabetes Association [Internet]. [cited 2024 Dec 5]. Available from: <https://diabetesjournals.org/care/article/34/4/828/38852/Testosterone-Replacement-in-Hypogonadal-Men-With>
100. Ahola AJ, Thorn LM, Saraheimo M, Forsblom C, Groop PH. Depression is associated with the metabolic syndrome among patients with type 1 diabetes. *Annals of Medicine*. 2010 Oct 1;42(7):495–501.
101. Schueren BV der, Ellis D, Faradji RN, Al-Ozairi E, Rosen J, Mathieu C. Obesity in people living with type 1 diabetes. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2021 Nov 1;9(11):776–85.
102. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, Garvey WT, Lau KHK, MacLeod J, et al. Nutrition Therapy for Adults With Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report. *Diabetes Care*. 2019 May;42(5):731–54.
103. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 14. Children and Adolescents: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*. 2023 Dec 1;47(Supplement_1):S258–81.
104. Leow ZZ, Guelfi KJ, Davis EA, Jones TW, Fournier PA. The glycaemic benefits of a very-low-carbohydrate ketogenic diet in adults with Type 1 diabetes mellitus may be opposed by increased hypoglycaemia risk and dyslipidaemia. *Diabetic Medicine*. 2018;35(9):1258–63.

105. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet | New England Journal of Medicine [Internet]. [cited 2024 Dec 6]. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1200303>
106. Krebs JD, Strong AP, Cresswell P, Reynolds AN, Hanna A, Haeusler S. A randomised trial of the feasibility of a low carbohydrate diet vs standard carbohydrate counting in adults with type 1 diabetes taking body weight into account. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*. 2020 Aug 21;25(1):78–84.
107. Turton JL, Raab R, Rooney KB. Low-carbohydrate diets for type 1 diabetes mellitus: A systematic review. *PLOS ONE*. 2018;13(3):e0194987.
108. Bolla AM, Caretto A, Laurenzi A, Scavini M, Piemonti L. Low-Carb and Ketogenic Diets in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Nutrients*. 2019 Apr 26;11(5):962.
109. Mottalib A, Tomah S, Hafida S, Elseaidy T, Kasetty M, Ashrafzadeh S, et al. Intensive multidisciplinary weight management in patients with type 1 diabetes and obesity: A one-year retrospective matched cohort study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2019;21(1):37–42.
110. Young V, Eiser C, Johnson B, Brierley S, Epton T, Elliott J, et al. Eating problems in adolescents with Type 1 diabetes: a systematic review with meta-analysis. *Diabetic Medicine*. 2013;30(2):189–98.
111. Riddell MC, Gallen IW, Smart CE, Taplin CE, Adolfsson P, Lumb AN, et al. Exercise management in type 1 diabetes: a consensus statement. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2017 May 1;5(5):377–90.
112. Impact of Physical Activity on Glycemic Control and Prevalence of Cardiovascular Risk Factors in Adults With Type 1 Diabetes: A Cross-sectional Multicenter Study of 18,028 Patients | *Diabetes Care* | American Diabetes Association [Internet]. [cited 2024 Dec 9]. Available from: <https://diabetesjournals.org/care/article/38/8/1536/31355/Impact-of-Physical-Activity-on-Glycemic-Control>
113. Ostman C, Jewiss D, King N, Smart NA. Clinical outcomes to exercise training in type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2018 May 1;139:380–91.
114. Riddell MC, Peters AL. Exercise in adults with type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2023 Feb;19(2):98–111.
115. Frandsen CS, Dejgaard TF, Madsbad S. Non-insulin drugs to treat hyperglycaemia in type 1 diabetes mellitus. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2016 Sep 1;4(9):766–80.
116. Alderisio A, Bozzetto L, Franco L, Riccardi G, Rivellese AA, Annuzzi G. Long-term body weight trajectories and metabolic control in type 1 diabetes patients on insulin pump or multiple daily injections: A 10-year retrospective controlled study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2019 Oct 1;29(10):1110–7.
117. Blair JC, McKay A, Ridyard C, Thornborough K, Bedson E, Peak M, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injection regimens in children and young people at diagnosis of type 1 diabetes: pragmatic randomised controlled trial and economic evaluation. *BMJ*. 2019 Apr 3;365:l1226.

118. Home PD, Bergenstal RM, Bolli GB, Ziemien M, Rojeski M, Espinasse M, et al. New Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Glargine 100 Units/mL in People With Type 1 Diabetes: A Randomized, Phase 3a, Open-Label Clinical Trial (EDITION 4). *Diabetes Care*. 2015 Jun 17;38(12):2217–25.
119. Heller S, Buse J, Fisher M, Garg S, Marre M, Merker L, et al. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *The Lancet*. 2012 Apr 21;379(9825):1489–97.
120. Liu C, Wu D, Zheng X, Li P, Li L. Efficacy and Safety of Metformin for Patients with Type 1 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2015 Feb;17(2):142–8.
121. Petrie JR, Chaturvedi N, Ford I, Brouwers MCGJ, Greenlaw N, Tillin T, et al. Cardiovascular and metabolic effects of metformin in patients with type 1 diabetes (REMOVAL): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2017 Aug 1;5(8):597–609.
122. Liu YS, Chen CN, Chen ZG, Peng Y, Lin XP, Xu LL. Vascular and metabolic effects of metformin added to insulin therapy in patients with type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2020;36(6):e3334.
123. Cree-Green M, Bergman BC, Cengiz E, Fox LA, Hannon TS, Miller K, et al. Metformin Improves Peripheral Insulin Sensitivity in Youth With Type 1 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2019 Aug 1;104(8):3265–78.
124. Libman IM, Miller KM, DiMeglio LA, Bethin KE, Katz ML, Shah A, et al. Effect of Metformin Added to Insulin on Glycemic Control Among Overweight/Obese Adolescents With Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015 Dec 1;314(21):2241–50.
125. Freeby M, Lane K. Treating obesity in type 1 diabetes mellitus – review of efficacy and safety. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 2024 Feb;31(1):1.
126. Ratner RE, Dickey R, Fineman M, Maggs DG, Shen L, Strobel SA, et al. Amylin replacement with pramlintide as an adjunct to insulin therapy improves long-term glycaemic and weight control in Type 1 diabetes mellitus: a 1-year, randomized controlled trial. *Diabetic Medicine*. 2004;21(11):1204–12.
127. Vilarrasa N, San Jose P, Rubio MÁ, Lecube A. Obesity in Patients with Type 1 Diabetes: Links, Risks and Management Challenges. *DMSO*. 2021 Jun;Volume 14:2807–27.
128. Combination therapy with sitagliptin and lansoprazole in patients with recent-onset type 1 diabetes (REPAIR-T1D): 12-month results of a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial - *The Lancet Diabetes & Endocrinology* [Internet]. [cited 2024 Dec 6]. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587\(14\)70115-9/abstract](https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(14)70115-9/abstract)
129. Guo H, Fang C, Huang Y, Pei Y, Chen L, Hu J. The efficacy and safety of DPP4 inhibitors in patients with type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2016 Nov 1;121:184–91.
130. Holst JJ. The Physiology of Glucagon-like Peptide 1. *Physiological Reviews*. 2007 Oct;87(4):1409–39.

131. Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, Lüdemann J, Andreassen C, Navarria A, et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2018 Apr 1;6(4):275–86.
132. Dejgaard TF, Frandsen CS, Hansen TS, Almdal T, Urhammer S, Pedersen-Bjergaard U, et al. Efficacy and safety of liraglutide for overweight adult patients with type 1 diabetes and insufficient glycaemic control (Lira-1): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2016 Mar 1;4(3):221–32.
133. Mathieu C, Zinman B, Hemmingsson JU, Woo V, Colman P, Christiansen E, et al. Efficacy and Safety of Liraglutide Added to Insulin Treatment in Type 1 Diabetes: The ADJUNCT ONE Treat-To-Target Randomized Trial. *Diabetes Care*. 2016 Aug 9;39(10):1702–10.
134. Ahrén B, Hirsch IB, Pieber TR, Mathieu C, Gómez-Peralta F, Hansen TK, et al. Efficacy and Safety of Liraglutide Added to Capped Insulin Treatment in Subjects With Type 1 Diabetes: The ADJUNCT TWO Randomized Trial. *Diabetes Care*. 2016 Aug 4;39(10):1693–701.
135. Ghanim H, Batra M, Green K, Abuaysheh S, Hejna J, Makdissi A, et al. Liraglutide treatment in overweight and obese patients with type 1 diabetes: A 26-week randomized controlled trial; mechanisms of weight loss. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2020;22(10):1742–52.
136. Traina AN, Lull ME, Hui AC, Zahorian TM, Lyons-Patterson J. Once-Weekly Exenatide as Adjunct Treatment of Type 1 Diabetes Mellitus in Patients Receiving Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Therapy. *Canadian Journal of Diabetes*. 2014 Aug 1;38(4):269–72.
137. Efficacy and safety of meal-time administration of short-acting exenatide for glycaemic control in type 1 diabetes (MAG1C): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial - *The Lancet Diabetes & Endocrinology* [Internet]. [cited 2024 Dec 5]. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587\(20\)30030-9/abstract](https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(20)30030-9/abstract)
138. Mohandas D, Calma J, Gao C, Basina M. Evaluating the Efficacy and Safety of Long-Acting GLP-1 Receptor Agonists in T1DM Patients. *Endocrines*. 2023 Mar;4(1):93–101.
139. Biology of Human Sodium Glucose Transporters | *Physiological Reviews* [Internet]. [cited 2024 Dec 16]. Available from: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physrev.00055.2009>
140. FDA [Internet]. [cited 2024 Dec 17]. Available from: https://www.fda.gov/search?s=sglt2+inhibitors&sort_bef_combine=rel_DESC
141. European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2022 [cited 2024 Dec 18]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zynquista>
142. Dandona P, Mathieu C, Phillip M, Hansen L, Griffen SC, Tschöpe D, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes (DEPICT-1): 24 week results from a multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2017 Nov 1;5(11):864–76.
143. Dandona P, Mathieu C, Phillip M, Hansen L, Tschöpe D, Thorén F, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Patients With Inadequately Controlled Type 1 Diabetes: The DEPICT-1 52-Week Study. *Diabetes Care*. 2018 Oct 23;41(12):2552–9.

144. Mathieu C, Rudofsky G, Phillip M, Araki E, Lind M, Arya N, et al. Long-term efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes (the DEPICT-2 study): 52-week results from a randomized controlled trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2020;22(9):1516–26.
145. Mathieu C, Dandona P, Gillard P, Senior P, Hasslacher C, Araki E, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Patients With Inadequately Controlled Type 1 Diabetes (the DEPICT-2 Study): 24-Week Results From a Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*. 2018 Jul 19;41(9):1938–46.
146. Rosenstock J, Marquard J, Laffel LM, Neubacher D, Kaspers S, Cherney DZ, et al. Empagliflozin as Adjunctive to Insulin Therapy in Type 1 Diabetes: The EASE Trials. *Diabetes Care*. 2018 Oct 4;41(12):2560–9.
147. Garg SK, Henry RR, Banks P, Buse JB, Davies MJ, Fulcher GR, et al. Effects of Sotagliflozin Added to Insulin in Patients with Type 1 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2017 Dec 14;377(24):2337–48.
148. Buse JB, Garg SK, Rosenstock J, Bailey TS, Banks P, Bode BW, et al. Sotagliflozin in Combination With Optimized Insulin Therapy in Adults With Type 1 Diabetes: The North American inTandem1 Study. *Diabetes Care*. 2018 Jun 24;41(9):1970–80.
149. Danne T, Cariou B, Banks P, Brandle M, Brath H, Franek E, et al. HbA1c and Hypoglycemia Reductions at 24 and 52 Weeks With Sotagliflozin in Combination With Insulin in Adults With Type 1 Diabetes: The European inTandem2 Study. *Diabetes Care*. 2018 Jun 24;41(9):1981–90.
150. Palanca A, van Nes F, Pardo F, Ampudia Blasco FJ, Mathieu C. Real-world Evidence of Efficacy and Safety of SGLT2 Inhibitors as Adjunctive Therapy in Adults With Type 1 Diabetes: A European Two-Center Experience. *Diabetes Care*. 2022 Jan 21;45(3):650–8.
151. Al-Ozairi E, Irshad M, Taghadom E, Sojan L, Al Kandari J, Alroudhan D, et al. Glucagon-like peptide-1 agonists combined with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors reduce weight in type 1 diabetes. *Obesity*. 2023;31(3):716–23.
152. Impact of tirzepatide in a patient with type 1 diabetes and obesity: A case report - ScienceDirect [Internet]. [cited 2024 Dec 5]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1544319123002649>
153. Wilding JPH. Medication use for the treatment of diabetes in obese individuals. *Diabetologia*. 2018 Feb;61(2):265–72.
154. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, Mudaliar S, Guttadauria M, Erickson J, et al. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2010 Aug 21;376(9741):595–605.
155. Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, Peterson CA, Troupin B, Schwieters ML, et al. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2011 Apr 16;377(9774):1341–52.

156. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Gaal LFV, Lingvay I, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *New England Journal of Medicine*. 2021 Mar 17;384(11):989–1002.
157. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *New England Journal of Medicine*. 2015 Jul 2;373(1):11–22.
158. Smith SR, Weissman NJ, Anderson CM, Sanchez M, Chuang E, Stubbe S, et al. Multicenter, Placebo-Controlled Trial of Lorcaserin for Weight Management. *New England Journal of Medicine*. 2010 Jul 15;363(3):245–56.
159. Sjöström L, Rissanen A, Andersen T, Boldrin M, Golay A, Koppeschaar HP, et al. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. *The Lancet*. 1998 Jul 18;352(9123):167–72.
160. Khera R, Murad MH, Chandar AK, Dulai PS, Wang Z, Prokop LJ, et al. Association of Pharmacological Treatments for Obesity With Weight Loss and Adverse Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2016 Jun 14;315(22):2424–34.
161. De Luca M, Angrisani L, Himpens J, Busetto L, Scopinaro N, Weiner R, et al. Indications for Surgery for Obesity and Weight-Related Diseases: Position Statements from the International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO). *OBES SURG*. 2016 Aug 1;26(8):1659–96.
162. Vilarrasa N, Rubio MA, Miñambres I, Flores L, Caixàs A, Ciudin A, et al. Long-Term Outcomes in Patients with Morbid Obesity and Type 1 Diabetes Undergoing Bariatric Surgery. *OBES SURG*. 2017 Apr 1;27(4):856–63.
163. Kirwan JP, Aminian A, Kashyap SR, Burguera B, Brethauer SA, Schauer PR. Bariatric Surgery in Obese Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2016 May 13;39(6):941–8.
164. Höskuldsdóttir G, Ekelund J, Miftaraj M, Wallenius V, Ottosson J, Näslund I, et al. Potential Benefits and Harms of Gastric Bypass Surgery in Obese Individuals With Type 1 Diabetes: A Nationwide, Matched, Observational Cohort Study. *Diabetes Care*. 2020 Oct 6;43(12):3079–85.