MANAGEMENTUL DIABETULUI ZAHARAT

Loredana Cazan, jurist senior si farmacist rezident,
specializarea Farmacie Generală

1.Noțiuni introductive

Diabetul zaharat(DZ) a devenit o problemă de importanță majoră pentru individ , medicină și societate, pentru că este o boală frecventă ,de lungă durată și devastatoare dacă nu este bine ingrijită.

Impactul său este multiplu – epidemiologic , biologic, socio-familial, economic și politic .

DZ există la toate națiile , in toate nivele societății , la săraci bogați , la negri la albi , la cei foarte bine educați și la cei neducați, la atei si credincioși , la persoane cunoscute sau fără adăpost .Toți aceștia au nevoie de un minim de ingrijire a bolii de educație și suport .

Diabetul a atins proporții epidemice: în 2012 se estima că aproximativ 340 milioane de oameni suferă de diabet.

Se estimează că în 2030 numărul persoanelor cu diabet va ajunge la aproximativ 500 milioane.

Aceste cifre transformă DZ in boală metbolică cu caracter epidemic la ora actuală și solicitând peste tot în lume cheltuieli imense din partea sistemelor de sănătate.

Datele de prevalență a diabetului trebuie raportate la grupele de vărstă ale populațiilor .Astfel in țările dezvoltate, crestererea frecvenței se notează la persoana vărstnică (> 65 ani) , in timp ce la țările in curs de dezvoltare , crșterea apare la grupa de vârsta 45-64 ani adică exact in perioada de maximă productivitate.

Impactul biologic este considerabil , el este evaluat prin reducererea sperantei de viață (creșterea mortalității) scăderea speranței de sănătate prin afectarea calității vieții , datorită complicațiilor acute , dar mai ales cele cronice.

Prevalența complicațiilor cronice și a condițiilor asociate in diabet este impresionantă.

Cele mai frecvente complicații sunt retinopatia, neuropatia, nefropatia intălnite la 1/3 din populație afectată de diabet. Bolile cardiovasculare reprezintă 50-80% din cauzele de deces la persoanele cu diabet determinând reducerea substanțială a calității vieții.

Impactul social , profesional , familial este cert demonstrat , nu rareori persoanale cu diabet sunt stigamtizate social , profesional (angajare, absenteism, calitatea prestațiilor).

Insuși exitența in familie a unui diabetic este o problemă serioasă.Din aceste considerente persoana cu diabet este cel mai adesea privită
ca fiind dezinteresată pe cele trei planuri , ceea ce accentuează scăderea calității vieții.

Impactul economic este de asemenea impresionant .Spre exemplu in SUA in 2007, costurile estimate pentru diabet au fost de 174 miliarde de dolari (116 miliarde dolari pentru cheltuieli medicale directe și 58 miliarde rezultați din scăderea productivității datorită complicațiilor diabetului).

In alte țări dezvoltate costurile pentru îngrijirea diabetului repezintă 5-10 % din totalul bugetului pentru sănătate.

Impactul politic este cert și necesar , fără participarea guvernelor nu se pot lua măsuri corespunzătoare.

Pe plan mondial in 20 decembrie 2006, Consiliul general al națiunilor unite recunoaște pentru prima dată că diabetul este indubitabil o boală cronică , debilitantă și costisitoare, asociată cu complicații majore care implică riscuri severe nu doar pentru persoanele cu diabet dar și pentru familiile lor , pentru țările lor și pentru întregul mapamond.

Rezoluția a hotărât ca incepând din 2007 , actuala Zi Mondială a Diabetului , 14 Noiembrie , să se desfașoare sub auspiciile Națiunilor Unite pentru Diabet.

IDF(International Federations of Diabetes) cea mai mare coaliție existentă până acum , include asociațiile membre, marea majoritate a forurilor științifice și a societăților de diabet din întreaga lume, fundații de caritate, organizații nonguvernamentale, precum și industria farmaceutică, are drept obiectiv ca un miliard de persoane să conștientizeze importanța îngrijirii și prevenirii diabetului.

2.Diabetul zaharat – definiție

Diabetul zaharat reprezintă un grup de boli caracterizate de hiperglicemia cronică, care au drept cauză fie deficitul de insulină, fie rezistenţa ţesuturilor la acţiunea insulinei (sau ambele mecanisme) şi care netratat corespunzător poate duce la apariţia de complicaţii, care scad durata şi calitatea vieţii.

Diabetul zaharat, odată apărut, se menţine toată viaţa şi, de aceea, din momentul depistării trebuie permanent tratat şi controlat.

Tipuri de diabet zaharat

Diabetul zaharat de tip 1 mecanismul de apariție a hiperglicemiei se datorează
distrugerii celulelor βeta din pancreas, ceea ce duce la un deficit insulinic sever, scăderea totală sau aproape totală a secreţiei de insulină:
- incidența maximă poate să apară la orice vârstă, dar este caracteristic la copil şi adultul tânăr (sub 30 de ani);
-reprezintă 6-10 % din totalul cazurilor de diabet;
-tratamentul cât mai precoce cu insulină este absolut necesar pentru menținerea vieții;

Diabetul zaharat de tip 2 este responsabil de aproape 90 % din totalul cazurilor înregistrate pe plan mondial
-este caracteristic persoanelor adulte (peste 30-35 de ani), dar poată să apară şi la tineri, iar mai recent chiar şi la copii, în special la cei cu
obezitate;
-marea majoritate a pacienţilor cu acest tip de diabet au greutate corporală crescută este de obicei asociat cu hipertensiunea arterială,
dislipidemii;

Alte tipuri de diabet (rare)

-Defecte genetice ale celulei β (la cei mai mulți pacienți de acest fel se secretă cantități reduse de insulină , dar aceastea are structură și funcții
normale);
-Defecte genetice ale acțiunii insulinei (secrețiade insulină este normală din punct de vedere calitativ și cantitativ , dar receptorul pentru insulină sau căile postreceptor de transmitere a semnalului au o structură anormală și funcționează defectuos);

Tipuri de diabet zaharat : cauze

- Afectiuni ale pancreasului exocrin pancreatita acută, pancreatită cronică, traumatismele , infecțiile, cancerul pacreatic, rezecțiile pancreatice;
- Boli endocrine (dacă sunt soldate cu o secreție de hormon hiperglicemianți), acromegalia, sindrom Cushing, feocromocitomul , adenomul Conn etc.;
- Adiministrarea de medicamente, substanțe chimice insecticide , raticide, glucocorticoizi, hormoni tiroidieni, diuretice tiazidice, α-interferon, contraceptive orale , agoniști β-adrenergici;

- infecții virale virusurile rubeolei, urilan, citomegalic, etc
- forme rare de DZ cu mecanism imun (determinate uneori de anticorpi anti-receptorinsulinic);
- Unele sindroame genetice asociate uneori cu DZ sindromul Down, sindromul Turner, sindromul Klinefelter, coreea Huntington, sindromul Wolfram etc.

Cauzele şi mecanismele diabetului zaharat

Cauzele diabetului zaharat tip 2 nu sunt complet elucidate. Se ştie că există o serie de factori de risc:
- obezitate,
- supraalimentaţie,
- alimentaţie dezechilibrată calitativ prin consum crescut de
- grăsimi şi dulciuri,
- sedentarism,
- fumat, alcool, stres prelungit care acţionează de multe ori pe o predispoziţie moştenită genetic.

Rudele pacienţilor cu diabet zaharat tip 2 (părinţi, fraţi/surori, copii ajunşi la vârsta de adult) au un risc crescut de a dezvolta diabet.

DZ tip 2 este responsabil in 90 % din totalul cazurilor înregistrate pe plan mondial .Se datorează in principal rezistenței pe care o manifestă anumite țesuturi din organism față de acțiunea insulinei, care combină un defect relativ de secreție a insulinei de către celulele beta.

Insulinorezistența apare cu mulți ani inainte de instalarea hiperglicemiei, se

pare că ea se manifestă inițial la nivelul mușchiului striat și apoi la nivelul ficatului.

În diabetul zaharat tip 2 mecanismele sunt diferite:
- apare rezistenţa anumitor ţesuturi din organism la acţiunea insulinei (insulinorezistenţă), care se combină cu un defect relativ de secreţie a insulinei de către celulele βeta (pancreasul secretă insulină, dar aceasta nu este suficientă pentru a „învinge" insulino-rezistenţa).

Insulinorezistenţa este cauzată în principal de greutatea crescută, mai ales când grăsimea este depusă în zona abdominală.

Reacția inițială a organismului este să își suprasolicite celulele beta pancreatice, astfel incât , cu prețul unui efort de secreție care eliberează in circulație cantități crescute de insulină (hiperinsulinism) , să mențină circuitele metabolice in stare funcționnală și să păstreze o valoare glicemică normală.

Insulinorezistența

În momentul depistării diabetului zaharat tip 2, doar aproximativ 50% din funcţia celulelor β mai este păstrată.

Ulterior, aceasta continuă să scadă, ceea ce explică nevoia de a administra tratament cu insulină şi la pacienţii cu diabet zaharat tip 2 după o perioadă de câţiva ani.

Defectele induse de rezistenţa la acţiunea insulinei se manifestă la nivel: muscular: preluarea defectuoasă a glucozei ţesutul adipos: creşte eliberarea de acizi graşi liberi hepatic: creşte producţia hepatică de glucoză.

La acestea se adaugă , la nivel pancreatic, o secreție de insulină in condiții a jeun și postprandiale insuficientă pentru a face față necesităților crescute .

In ultimii ani s-au evidențiat o serie de anomalii suplimentare care contribuie la hiperglicemie:
- secreția exagerată de glucagon (hormon cu acțiune hiperglicemiantă, antagonică insulinei) din celule α ale pancreasului endocrin

- Golirea exagerată a stomacului în duoden, care duce la absorbția rapidă a glucidelor alimentare, cu efect hiperglicemiant postprandial
- Secreția insuficientă de incretine din intestin (hormoni care se eliberează în circulație în funcție de alimentație și care determină stimularea secreției de insulină din celulele beta).

Diagnosticul DZ

Conform OMS (Organiazția Mondială a Sănătății) criteriile de diagnostic pentru diabetul zaharat sunt bazate pe dozarea concentrației de glucoză (glicemiei) în sângele venos.

Se pot determina:

- glicemia a jeun sau bazală –≥126 mg/dl (7,0 mmol/l) confirmată prin cel puţin 2 dozări(recoltată dimineața pe nemâncate ,glucoza din sânge venos , după un repaus de 8 ore post nocturn)
- glicemia întâmplătoare – glicemia recoltată în orice moment al zilei ≥200 mg/dl (11,1 mmo/l), fără a ține cont de ora şi conținutul ultimei mese;

Persoana poate persoana prezintă şi semne specifice:

- poliurie
- polidipsie
- polifagie
- scădere în greutate inexplicabilă

- glicemia recoltată la 2 ore în cadrul testului de toleranţă la glucoză orală, efectuat cu 75 grame glucoză.

OMS utilizează la ora actuală următoarele valori normale pentru definirea a doi dintre acești parametri:

-glicemia a jeun 80-110 mg /dl (4.6-6.1 mmol/l);

-glicemia la 2 ore in cadrul TTGO < 140 mg/dl (7.8 mmol/l(valori normale) ;

Glicemia la 2 ore în cadrul testului de toleranţă la glucoză ≥200 mg/dl (11,1 mmol/l) pe cale orală cu 75 g glucoză pulbere;

Hemoglobina glicată A1c ≥ 6,5% este considerată de ADA ca diagnostică pentru prezența DZ insă neceptată in prezent de OMS.

Diagnostic - TTGO

Metodologie TTGO

- este un test de provocare utilizat pentru a examina eficiența organismului in metabolizarea glucozei;
- Efectuarea TTGO standardizată de OMS presupune:
- pregătirea pacientului;
- incărcarea la glucoză;
- recoltarea probelor;
- interpretarea rezultatelor ;

Pregătirea pacientului :
- trei zile anterior efectuării testului pacientul urmează un regim; nerestrictiv , bogat în carbohidrați și efectuând activitate fizică obișnuită
- în noaptea dinaintea testului este necesară o perioadă de post complet 12 ore;
- în dimineața dinaintea testului nu se consumă alimente și nu se efectuează efort fizic pe toată durata testului;

Incărcarea cu glucoză :
- adulți 75 g glucoză pulbere dizolvată in 300 ml apă
- copii 1,75 g/kgcorp , fără a depăși o cantitate totală de 75 g glucoză pulbere
- glucoza dizolvată in apă se bea in totalitate într- un interval minim de 3-5 minute

Recoltarea probelor:
- cu 10 minute înainte de încărcarea la glucoză;
- la 2 ore după incărcarea cu glucoză;

Interpretrea rezultatelor:
- glicemia a jeun ≥126 mg/dl
- glicemia la 2 ore ≥200 mg /dl

Glicemia bazală modificată (GBM):
- glicemia a jeun 110-125 mg/dl
- glicemia la 2 ore in cadrul TTGO < 140 mg/dl

Scăderea toleranței la glucoză (STG):
- glicemia a jeun < 126 mg/dl
- glicemia la 2 ore in cadrul TTGO ≥140 mg/dl și <200 mg/dl

Conform OMS, TTGO trebuie menținut ca test diagnostic din următoarele motive :
- utilizarea pentru dignostic doar a glicemiei a jeun ar omite aproximativ 30% din cazurile de DZ diagnosticate anterior'
- TTGO este singura metodă de identificare a pacienților cu STG;
- TTGO este adesea necesar pentru a confirma sau exclude toleranța anormală la glucoză la pacienții asimptomatici

TTGO este recomandabil la toți pacienții cu glicemie a jeun de 110- 125 mg/dl pentru a determina statusul de toleranță la glucoză.

Rezultatele pot fi influențate de următoarele condiții intercurente :
- chirurgia generală;
- stress-ul metabolic (infarct miocardic , AVC, infecții etc);

- malabsorția;
- medicamente (steroizi , diuretice tiazidice, tiroxină , estrogeni , fenitoin etc);

In general debutul asimptomatic caracterizează DZ tip 2:
- Sunt considerate persoane cu risc crescut de apariție a DZ toate persoanele supraponderale
care prezintă minimum unul din următorii factori de risc suplimentari :
- sedentarism
- rude de gradul 1 cu DZ
- HTA
- HDL col < 35 mg/dl si/sau TG > 250 mg/dl
- femei cu ovare polichistice

Modalități de debut al diabetului zaharat
Debutul aimptomatic al diabetului zaharat:
-cei mai mulți dintre pacienții diagnosticați cu DZ nu prezintă nici un simptom sau semn clinic sugestiv pentru această boală , este vorba de obicei de cazul persoanelor care efectuează in ambulatoriu un bilanț al stării de sănătate care presupune și analize de laborator, fie cel al indivizilor aparținând unui grup cu risc crescut pentru dezvoltarea DZ și care ar fi supuși unor acțiuni de depistare activă (screening) a bolii prin dozări de laborator (glicemia a jeun):

- femei care au născut un copil cu greutate ≥4500 g sau care au fost anterior diagnosticate cu DZ
- HbA1c ≥5.7 % , GBM sau STG la dozările anterioare
- apartenență la comunități etnice cu risc înalt
- situații clinice speciale cu insulinorezistență (obezitate severă , etc)
- antecedente de boală cardiovasculară :

a.Simptome clasice ale hiperglicemiei:
- Poliuria
- Polidipsia
- Polifagia
- Scăderea ponderală inexplicabilă , in ciuda polifagiei, uneoriimportantă (până la 20-30 kg) și instalată intr-un interval relativ scurt de timp

Alte simptome :
- Astenie fizică

- Tulburări de vedere
- Crampe musculare mai ales la nivelul membrelor inferioare;

b. Pentru un pacient cu DZ tip 1 care ignoră simptomele prezentate anterior și nu se prezintă in timp util la medic riscă instalarea unei forme de debut:

- cetoacidoza diabetică inaugurală caracterizată prin – inapetență , grețuri , vărsături;
- dureri abdominale intense ,
- miros caracteristic al respirației și al urinei (acetonă , mere putrede)
- uscăciunea marcată a tegumentelor și mucoaselor;
- dispnee cu mișcări respiratorii profunde și ample;

c.O altă modalitate de debut , de obicei caracterizând DZ tip 2 este cea printr-o complicație acută de natură infecțioasă minoră (infecții urinare , micoze etc.)sau majoră (tuberculoză , sepsis etc).

d.Datorită faptului ca un număr mare de persoane cu DZ tip 2 nu au simptomele clasice de debut al bolii acesta poate evolua ascuns fără a fi diagnosticat mulți ani, iar atunci când se pune diagnosticul pacientul poate să prezinte una sau mai multe complicații cronice a DZ ca de exemplu boli cardiovasculare, boală renală cronică, AVC, tulburări de vedere etc.

Automonitorizarea glicemică

Se consideră că o persoană este pregătită și responsabilă pentru auto-control atunci când:
- Are suficiente informații pentru a lua decizii raționale și importante
- Poate să-și exercite auto-controlul
- Are suficientă experiență să-și autoevalueze eficiența acțiunilor
- Are suficiente resurse să pună in practică propriile decizii;

Este influențata (condiționată)de:
- dorința și abilitățile pacientului
- Posibilitățile și resursele materiale

Frecvență și semnificație :
-înainte de micul dejun;
-2 ore după mic dejun sau înainte de prânz;
-înainte de cină;
-2 ore după cină sau înainte de culcare;
-ora 3 noaptea;

O alternativă tehnică la automonitorizarea glicemică
o constituie sistemele de monitorizare glicemică continuă CGMS –Continuous Glucose Monitoring Systems) .Acestea utilizează un senzor montat in țesutul subcutant , ce permite măsurarea la intervale mici de timp , a valorilor succesive ale concentrației glucozei interstițiale , apoi datele se descarcă intr-un calculator sub forma unor grafice.

Se efectuează astfel aproximativ 300 de determinări in 72 de ore , valori care vor fi corelate cu adiminstrarea medicației , cantitate de HC consumata ,efort fizic etc.

Strategia managementului în diabetul zaharat.
Tratamentul non-insulinic

- antidiabeticele orale: sulfonilureice, biguanide, inhibitori de dDP4, metglinide, tiazolidindione
- medicație injectabilă non –insulinică exenatida zilnică, săptămânală
- agoniști de amylină

Tratamentul cu insulină:
- insuline bazale
- insuline prandiale
- insuline premixate

Strategia managementului în diabetul zaharat. Tratamentul non-insulinic

Ingrijirea persoanelor cu DZ se referă la totalitatea acțiunilor întreprinse pentru starea de bine a persoanei afectate , având ca obiectiv controlul tuturor anomaliilor , complicațillor și problemelor psihosociale.
Aceste acțiuni se grupează în trei sub forma ‘’ triadei îngrijirii ‘’ :

1. Diagnosticul și evaluarea completă a persoanei cu DZ , în scopul stabilirii obiectivelor medicale și psihosociale

2. Managementul clinic format din patru elemente care se regăsesc în acronimul

TEME :

Terapia propriu-zisă ,optimizarea stilului de viață , farmacoterapie , terapie compartamentală

Educația terapeutică

-monitorizarea efectelor terapeutice și a întregii evoluții clinice;
-Evaluarea realizării obiectivelor stabilite;

3.Suportul psihosocial ,organizatoric economic și legislativ este necesar pentru buna realizarea a îngrijirii.

Farmacoterapia ocupă locul cel mai important din managementul clinic al DZ .

Toate componentele triadei ingrijirii au un rol deosebit , dar , privindu-le global este clar ca ele funcționează pentru ca farmacoterapia să se poată desfăsura în condiții optime .

Farmacoterapia trebuie privită ca o decizie ce are nevoie de o pregătire în vederea acțiunii , adică a managementului clinic prin care se obțin rezultatele controlul multifactorial și prevenirea complicațiilor.

Pregătirea pentru acțiune se bazează pe cunoașterea pacientului , a medicamentelor.

Decizia se referă la stabilirea obiectivelor terapeutice și a algoritmului terapeutic.

Acțiune prin aplicarea managementului clinic bazat pe metoodele TEME.

Evaluarea rezultatelor prin obținerea controlului multifactorial și prevenirea complicațiilor specifice și a comobordităților.

Alegerea medicaţiei se face în funcţie de valoarea glicemiei à jeun, a HbA1c, de durata diabetului, medicaţia anterioară şi alţi factori individuali. Iniţierea monoterapiei se efectuează cu ajutorul unor preparate mai potente în scăderea glicemiei dacă HbA1c ≥7,0 %.

De obicei, alegerea preparatului trebuie individualizată, ţinând cont de eficienţa preparatului asupra scăderii glicemiei, de reacţiile adverse, comorbidităţi,

tolerabilitate, aderenţa la tratament, preţul de cost şi efectele nonglicemice ale medicaţiei.

Diabetul zaharat
tip 2 este o afecţiune cronică cu evoluţie progresivă care înregistrează în timp o deteriorare a echilibrului glicemic. De aceea, terapia orală combinată este frecvent utilizată în scopul menţinerii ţintelor
terapeutice.

Tratamentul non-insulinic

Tratamentul noninsulinic în DZ tip 2 este indicat în funcție de:
-mecanismele patogenetice;
-stadiul bolii;
-reacții adverse;
-contraindicații;

Tratamentul noninsulinic în DZ tip 2:
- Se efectuează în trepte , conform ghidurilor medicale;
- Se pot combina 2-3 medicamente orale, conform ghidurilor;
- se țintesc valori ale HbA1c în limite cât mai apropiate de normal;
- Când ADO nu mai poate asigura echilibrul metabolic se instituie tratamentul cu insulină;

Indiferent de medicamentele ce vor exista pentru managementul DZ tip 2 , munca în echipă va reuni medicul diabetolog , educatorul de diabet
și în special pacientul , va asigura în controlul acestei boli.

Biguanidele

Istoria metforminului incepe in Evul mediu cu utilizarea extractului de Glega officinalis pentru
ameliorarea simptomatologiei diabetului zaharat .

Metforminul a fost introdus pe piață 1957 , cu indicație în tratamentul DZ tip 2 .In prezent este cel mai folosit antidiabetic oral din lume.

Metforminul se folosește în monoterapie sau în asociere cu alte antidiabetice orale și injectabile
(insulină , exenatidă) , ce acționează prin mecanisme complementare , ceea ce are ca efecte ameliorarea controlului glicemic.

Reducerea dozelor medicamentelor ce compun
asocierile și limitarea creșterii in greutate , pe
care unele o promovaeză (insulina,
sulfonilureeicele) .

Biguanidele reprezinta prima linie terapeutica alături de optimizarea stilului de viata. Efectul major al biguanidelor constă în reducerea productiei hepatice de glucoză și scăderea glicemiei bazale. In monoterapie biguanidele reduc HbA1c cu 1,5% si nu generează hipoglicemie. In general biguanidele sunt bine tolerate, cele mai frecvente reacții adverse fiind cele
gastrointestinale(diaree , balonare , grețuri , vărsături etc).

Tratamentul cu metformin este contraindicat la cei cu transaminaze >3 x Normal, la femeile cu creatinina>1.4 mg/dl şi la bărbaţii cu
creatinina>1.5 mg/dl, la cei cu vârsta >80 de ani si la cei cu insuficiență cardiacă congestivă.

În țara noastră sunt înregistrate 30 de denumiri depuse de metformin de 500 , 850, 1000mg (se regăsesc in farmacii sub denumirea de Siofor ,
Meguan , Metfogamma etc.

Doza maximă este 2000- 2500 mg/zi .

Deși nu are efect direct asupra celulelor beta pacreatice , prin reducerea glucotoxicității și a
lipotoxicității , metforminul induce preservarea funcției beta – celulare și restaurează secreția de insulină alterată de expunerea cronică la
acizii grași liberi si hiperglicemie .De asemenea potențează prima fază de secreție a insulinei ca răspuns la glucoză .

Datorită acestor mecanisme de acține amelioararea glicemică determinată de metformin nu se asociază cu o crestere a
insulinei circulante iar risculde hipoglicemie este minim .Acesta nu crește insulinemia din contră
oscade , demonstrând astfel răspunsul de adaptare al celuleor beta la creșterea sensibilității la insulină.

SULFONILUREICELE

Alături de diminuarea insulinorezistentei, stimularea insulinosecretiei beta-celulare este și în prezent un concept important al managementului clinic al diabetului zaharat tip 2. Din acest punct de vedere și
alături de noile clase de antihiperglicemiante apărute

in ultimii ani, clasa sulfonilureicelor reprezintă un important segment al farmacoterapiei controlului glicemic.

Efectul hipoglicemiant al sulfonilureicelor a fost observat pentru prima oară de către Marcel Janbon în
1942, cu ocazia utilizării sulfonamidelor ca antibiotice în tratamentul febrei tifoide. Ulterior, cercetările efectuate de A. Loubatieres, au condus la dezvoltarea
clasei sulfonilureicelor, care, începand din 1954, sunt utilizate pe scară largă în intreaga lume în managementul clinic al diabetului zaharat tip 2. In
Statele Unite ale Americii SU au reprezentat singura terapie non-insulinică utilizată în managementul
diabetului zaharat tip 2, până in 1995, când a fost introdus metforminul.

Sulfonilureicele (SU) utilizate în terapia diabetului zaharat tip 2, se clasifică in funcție de structură, acțiune și efecte în:
SU de generația intâi, caracterizate prin potență redusă și necesar de doză mare:
- Tolbutamid
- Clorpropamid

SU de generatia a doua, cu o eficiență hipoglicemiantă mai mare, cu profil, farmacocinetică și siguranță superioare, necesitând doze mai mici:
- Glibenclamid, Glibenclamid micronizat
- Gliclazid, gliclazid cu eliberare modificată prelungită
- Glipizid, Glipizid GITS
- Gliquidona
- Glimepiridul (considerat de unii autori ca fiind de generatia a treia) Acțiunea principală a SU este de a stimula secreția endogenă de insulină la nivelul celulei beta-pancreatice.

Sulfamidele hipoglicemiante stimulează secreţia de insulină din celulele b-pancreatice funcţionale.

Acţionează asupra receptorului "SUR", scăzând permeabilitatea potasiului în canalele ATP sensibile,
independent de modificările metabolismului
intracelular. Acumularea intracelulară de potasiu antrenează depolarizarea membranară, care activează canalele calcice dependente de voltaj. Influxul de calciu în celulă şi creşterea calciului liber,
intracitoplasmatic, iniţiază riposta secretorie prin activarea exocitozei granulelor de insulină preformate.

Activitatea pe termen lung a sulfonilureicelor depinde de efectele extrapancreatice (diminuarea clearance-
ului hepatic al insulinei şi/sau ameliorarea legării insulinei de receptori).

SU se asociază cu metformin atunci când: monoterapia nu a atins obiectivele terapeutice
Sau chiar la inițierea terapiei când dezechilibrul glicemic este mai exprimat.

SU se pot asocia cu insulina

Reacții adverse:
- hipoglicemia - severă, prelungită, recurentă şi puţin sensibilă la glucagon. La subiecţii în vârstă, coma hipoglicemică are gravitate sporită, prin pericolul morţii şi prin antrenarea sechelelor miocardice şi vasculare.

Riscul este mai ridicat pentru sulfonilureicele cu durată de acţiune lungă.
Hipoglicemia este favorizată de creşterea dozelor, nerespectarea orarului meselor, activitate fizică suplimentară şi/sau ingerarea de alcool.
Insuficienţa hepatică şi/sau
renală expune, de asemenea, la supradozaj şi constituie o contraindicaţie de utilizare a
sulfamidelor. Tratamentul cu sulfonilureice este însoţit, de obicei, de o creştere ponderală. Sunt semnalate rare cazuri de alergii, hepatită colestatică
şi agranulocitoză.
Produse existente pe piață (Gliclazid,Glibenclamid, Glimepirid, etc in diverse concentrații).

Metglinidele
Glinidele stimulează secreţia de insulină ca şi sulfonilureicele, deşi au situs-uri de legare diferite la nivel de receptor. Au timp de înjumătăţire plasmatică mai redus decât sulfonilureicele şi necesită administrare mai frecventă. Efectul asupra scăderii HbA1c (cu ~1,5 procente) este
similar celorlalte preparate. Glinidele au acelaşi efect asupra creşterii ponderale ca şi sulfonilureicele însă hipoglicemia este mai rară datorita efectului de scurtă durată. Repaglinid-ul (, Reneos 0,5 , 1 mg ,2mg) este reprezentantul de clasă accesibil în ţara noastră .

Repaglinida se administrează imediat sau cu pâna 30 minute inainte de fiecare masă principală.Se incepe cu doza de 0.5 mg la cei care nu au mai avut tratament anterior și 1 mg

la restul situațiilor.Doza maximă este de 16 mg/zi .

Contraindicațiile sunt reprezentate de DZ tip1 , cetoacidoza diabetică , hipersensibilitate la repaglinidă , sarcină , alăptarea insuficiența hepatică severă .

Reacțiile adeverse hipoglicemia și creștere în greutate.

Tiazolidindione(TZD)

Tiazolidindionele (agonistii PPARgama), cresc insulinosensibilitatea la nivelul musculaturii scheletice, al țesutului adipos si al ficatului. Experiența utilizării lor în monoterapie este limitată, ducând la o reducere a HbA1c cu 0,5 - 1,4%. Cele mai comune efecte adverse sunt creșterea ponderală, retenția hidrică și incidența crescută a fracturilor (la nivelul piciorului, mâinii și brațului) la pacienții de sex feminin.

Tiazolidindionele produc creșterea țesutului adipos subcutanat și reducerea tesutului adipos visceral, în special a celui hepatic, care este una din cele mai importante cauze de insulinorezistență la persoanele cu diabet zaharat tip 2.S-au utilizat pentru prima dată in 1997.

Scad semnificativ hiperglicemia, acționând în principal asupra insulinorezistenței periferice din mușchi și țesutul adipos, iar secundar asupra insulinorezistenței hepatice;
» Scad insulinemia si Peptidul C prin ameliorarea insulinorezistentei;
» Efect benefic, de clasa, asupra lipidelor serice: reduc LDL mici si dense, intens aterogene, cresc Col.HDL. Pioglitazona scade si TG fiind agonisi si al PPAR alfa;
» Scad tensiunea arterială prin: scăderea insulinorezistenței, scăderea proliferării celulelor musculare netede, scăderea contractiltății musculare;

» Scad aterogeneza, prin: scăderea LDL mici si dense, scăderea LDL oxidate, scăderea fenomenelor inflamatorii, a proliferării musculaturii netede, ameliorarea vasodilatației dependente de endoteliu, ameliorarea valorilor tensionale, ameliorarea fibrinolizei si a parametrilor legați de coagulare;

Reacții adverse:
» Apariția edemelor, la 5% din pacienți, edeme rapid reversibile la doze mici de diuretice;
» Creșterea în greutate la 2,8% dintre pacienți. Aceasta se asociază totuși cu

ameliorarea controlului glicemic,
întrucât are loc numai creșterea adipozității
subcutanate, cu scăderea grăsimii viscerale;

» Ușoară scădere a hemoglobinei, datorită hemodiluției;
» Hepatotoxicitatea nu este un efect de clasă, ea s-a
descris numai la troglitazona, care a fost scoasă de pe piață in 2000 datorită acestor efecte. Din precauție glitazonele nu se vor administra la
pacienții cu boli hepatice active, sau celor care au ALAT (de 2,5 mai mare decat normal).

Pioglitazona (Actos), este de 15, 30 si 45mg. Se administrează în doză unică, acțiunea nefiind influențată de masă; se administrează ca monoterapie (doze de 15-45 mg/zi), asociat cu sulfonilureicele, cu biguanidele sau cu insulina, acolo unde se demonstrează insulinorezistența.

Inhibitorii de α-glicozidază

Inhibitorii de alfaglicozidază reduc rata de digestie a polizaharidelor la nivelul porţiunii proximale a intestinului subţire cu limitarea hiperglicemiei postprandiale, fără să producă hipoglicemie. Sunt mai puţin eficienţi asupra scăderii HbA1c (induc o
scădere cu ~ 0.5-0,8 procente). Cele mai frecvente reacţii adverse sunt cele gastrointestinale şi acestea pot conduce la întreruperea medicaţiei la 25-45% din pacienţi.

Acarboza este singurul reprezentant al acestei clase, care este disponibil si pe piața românească, sub forma preparatului Glucobay, (50 mg , 100mg) produs de firma Bayer.

Acestea au ca si țintă tocmai hiperglicemia postprandială și hiperinsulinemia subsecventă.

Printre acestea se numără și inhibitorii alfa glucozidazei, care acționează prin intârzierea
absorbției carbohidraților simpli la nivelul intestinului subțire

Reacții adverse flatlență meteorism abdominal discomfort , diaree apărute prin fermentarea HC ce nu mai sunt absorbiți la nivelul intestinului.In
ce privește hipoglicemia , aceștia nu produc hipoglicemie, poate apare când sunt asociați cu insulina.

INCRETINE

GLP-1 este un hormon care se secretă la nivelul celulelor L intestinale, ca răspuns la ingestia de alimente. La persoanele cu DZ de tip 2 eliberarea de GLP-1 este scăzută, administrarea agoniştilor
de receptor de GLP-1 şi a analogilor de GLP-1 mimând efectele incretinelor endogene. GLP-1 este rapid (~ 2 min) degradat de enzima DPP-4.

Exenatida are o rezistenţă crescută la degradarea de către DPP-4, ceea ce determină o acţiune mai lungă faţă de GLP-1 endogen. Administrarea inhibitorilor de DPP-4 prelungeşte timpul de acţiune al incretinelor endogene.

- stimulează secreţia de insulină
dependentă de glucoză de la nivel
pancreatic (scade glicemia postprandială şi scade HbA1c cu 0,5-1%),
- inhibă secreţia de glucagon dependentă de glucoză,
- creşte senzaţia de saţietate (astfel,
pacientul va mânca mai puţin)
- întârzie golirea gastrică (astfel, se va
reduce excursia glicemică postprandială).

Reacţii adverse: greaţă, vărsături, diaree, posibil risc de pancreatită (pentru agoniştii de receptor de GLP-1), riscul crescut de infecţii ale tractului
respirator superior (pentru inhibitorii DPP-4).

Contraindicaţii:
Gastropareză şi afecţiuni gastro-intestinale severe (în cazul agoniştilor de receptor de GLP-1).

În insuficienţa renală severă: nu se recomandă agoniştii de receptor de GLP-1, iar doza de inhibitori de DPP-4 se reduce la 25 mg/zi. Se indică monitorizarea funcţiei renale.

Sitagliptina(Januvia 100 mg existentă pe piață in România) şi Vildagliptina se administrează oral, în doză unică de 100 mg pe zi, indiferent de orarul meselor, Saxagliptina în doze de 5 mg/zi.

Preparate combinate cu Metformin uşurează de asemenea tratamentul diabetului de tip 2 .

Agoniști de amylină

Agoniștii de amilină sunt utilizați ca adjuvant al insulinoterapiei. Se administrează subcutanat, preprandial, având efect in special in controlul hiperglicemiei post-prandiale si reduc HbA1c cu 0,5 - 0,7%. Principalul

dezavantaj il reprezintă efectele secundare gastrointestinale (până la 30% din cazuri), efecte responsabile probabil de o reducere in greutate de 1 - 1,5 kg in 6 luni.

Nu sunt disponibili în România deocamdată.

Insulina

Insulina este un hormon, secretat de insulele lui Langerhans, ce participă la metabolismul glucidelor. Insulina este cel mai important hormon în metabolismul glucidelor. Insulina contribuie în primul rând la micșorarea concentrației glucozei în
sânge. Aceasta mărește permeabilitatea membranei celulare pentru glucoză. Insulina are o acțiunea antagonistă glucagonului.

Insulina a fost descoperită în anul 1921 de către Nicolae Păulescu, acesta denumind-o într-un articol din data de 31 august 1921 cu termenul de „pancretină”.

În februarie 1922, Frederik Banting şi Charles Best au publicat un articol în care au fost prezentate pentru prima dată efectele substanţei, denumită acum insulină, asupra unui pacient.

Deşi iniţial insulina a fost administrată în stare impură după purificarea ei, făcută de biochimistul James Collip, sub îndrumarea lui John Macleod, insulina a funcţionat fără a mai provoca efecte adverse. În 1923 Frederik Banting şi Charles Best au primit premiul Nobel pentru descoperirea
insulinei.

Insulina este un hormon esenţial pentru supravieţuire.

Insulina este singurul hormon al organismului cu actiune hipoglicemiantă: el face ca glucoza din sânge să intre in celule, care o folosesc pentru producerea de energie. Totuși, atunci când ea se fixează in ficat, insulina favorizează constituirea rezervei de glucoză sub formă de glicogen. De altfel, acest hormon favorizează sinteza proteinelor și impiedică
distrugerea lipidelor. Reglarea secretiei de insulină este directă: o hiperglicemie (creșterea nivelului sangvin al glucozei) stimulează sintetizarea sa. O insuficientă absolută sau relativă a secreției de insulină provoacă un diabet zaharat.

Acesta se manifestă in principal printr-o hiperglicemie.

Insulina este cea mai eficientă medicație hipoglicemiantă. Folosită in doze adecvate, poate reduce HbA1c până la atingerea țintei terapeutice.

De asemenea, insulinoterapia are efecte benefice asupra nivelurilor serice de trigliceride si HDL colesterol, dar se insoțește de un câștig ponderal de aproximativ 2 - 4 kg, proporțional cu reducerea glicozuriei si corectarea hiperglicemiei. Un alt inconvenient al terapiei cu insulină este riscul aparitiei hipoglicemiilor.

Mai demult, până în anii ’70, preparatele de insulină erau obținute din pancreas animal – porc sau vită. Ulterior (anii ‘80) au apărut insulinele umane clasice – aproape identice ca structură cu insulina produsă de pancreasul uman dar cu
acțiune puțin diferită. În ultimii ani au apărut tipuri noi de insulină – analogii de insulină – fabricate prin tehnologie modernă (biotehnologie). Aceste produse au acțiune foarte apropiată de insulina secretată de pancreasul uman.

În momentul de față folosim pentru tratament insuline umane și analogi de insulină.

Indicațiile terapiei cu insulină

Diabet zaharat tip 1 – insulina este singurul tratament care asigură supraviețuirea

Diabet zaharat tip 2 – insulina se recomandă în următoarele situaţii:

Eșecul tratamentului cu terapie non-insulinică

Contraindicații ale tratamentului cu alte medicamente

Stres metabolic acut (infecții, abdomen acut, infarct miocardic, accident vascular cerebral)

Complicații acute ale diabetului zaharat (cetoacidoza diabetică, coma hiperosmolară)

Sarcina și alăptarea

Pre-, intra- și postoperator de la depistare, dacă valorile glicemice sunt foarte crescute.

1. Insuline bazale (insuline cu durată lungă de acțiune) - se dau o dată sau de două ori pe zi și au rolul de a menține cât mai constant nivelul glicemiei pe parcursul întregii zile.

2. Insuline rapide sau prandiale (insuline cu durată scurtă de acțiune) - acele tipuri de insulină care scad repede glicemia. Ele se folosesc, în principal, atunci când mâncăm dar şi atunci când, pur şi
simplu, dorim să reducem valorile mari ale
glicemiei.

3. Insuline premixate – se dau de obicei de două ori pe zi (foarte rar de trei

ori), înainte de micul dejun și cină și sunt amestecuri de insuline bazale și rapide în diferite proporții.

TIP DE INSULINĂ	ÎNCEPUTUL ACȚIUNII	ACȚIUNE MAXIMĂ	ACȚIUNE TOTALĂ
INSULINE RAPIDE SAU PRANDIALE	15 – 60 minute	1 – 4 ore	3 – 8 ore
INSULINE BAZALE	2- 4 ore	4 – 8 ore sau acțiune constantă toată	10 – 24 ore
INSULINE PREMIXATE	15-60 minute	două momente de acțiune maximă – vezi detalii la secțiunea insuline premixate	10-16 ore

Tip de insulină Denumire comercială	Începutul acțiunii	Acțiune maximă	Acțiune totală
Analogi rapizi Apidra (insulina glulizina) Humalog (insulina lispro) Novorapid (insulina aspart)	15 minute	1 - 2 ore	3 - 4 ore
Insuline rapide clasice (umane) Actrapid Humulin R Insuman Rapid	30 - 60 minute	2 - 4 ore	4 - 8 ore

Avantajele analogilor de insulină

Farmacocinetica analogilor rapizi de insulină implică o flexibilitate mai mare a tratamentului , un risc mai mic de hiperglicemie postprandială precoce și de hipoglicemie postprandială tardivă.

Sunt mai aproape ca și mod de acțiune de insulina produsă de pancreas, practic ele „mimează" eliberarea rapidă de insulină care se produce după mâncare.

Se pot injecta imediat înainte de mâncare, chiar și după terminarea mesei atunci când este nevoie.

Dau posibilitatea unui program mai flexibil din punct de vedere al conținutului și orarului meselor şi în general o libertate mai mare în ceea ce priveşte programul

Permit renunțarea la gustări atunci când ele nu sunt dorite sau necesare

Permit administrarea de injecții suplimentare (între mesele principale) atunci când este cazul

Permit un calcul mai simplu și mai corect al dozelor de insulină

Permit individualizarea schemei de insulinoterapie adică adaptarea schemei de insulinoterapie la programul pacienților și nu invers.

Dezavantajele analogilor de insulină

Utilizarea acestui tip de insuline rapide poate să conducă la creșterea

numărului necesar de injecții pe zi, fie că este vorba despre numărul de injecții de insulină rapidă, fie despre adăugarea unei
injecții suplimentare de insulină bazală.

S-ar putea să fie nevoie de creșterea numărului de testări pentru determinarea glicemiei și implicit de un cost crescut pe care să trebuiască să îl suporte pacienții prin cumpărarea testelor necesare suplimentar față de cele asigurate de
stat.

Tip de insulină Denumire comercială	Începutul acțiunii	Acțiune maximă	Acțiune totală
Insuline cu acțiune lungă • Lantus (insulina glargin) • Levemir (insulina detemir)	2ore	constantă aproape toată ziua	aproape 24 ore
Insuline cu acțiune intermediară • Insuman Bazal • Humulin N	2 – 4 ore	4 – 8 ore	10 – 16 ore

Dispozitive de administrare a insulinei

Pen-uri de insulină (stilouri) folosesc cartușe de insulină penul este prevăzut cu un cadran, pe care se afișează doza
care se administrează acul este detașabil
unele pen-uri sunt pre-umplute (nu se refolosesc după terminarea cartușului).

Seringi de plastic au gradații în unități marcate cu U-100 corespunzatoare insulinei de 100 UI/ml.

4Pompele de insulină.

Externe (insulina este administrată subcutanat printr-un cateter).
Intraperitoneale (insulina este absorbită direct în circulația intra-abdominală).

Modul de ambalare a insulinei

Doza de insulină se exprimă în unităţi internaţionale (prescurtat UI).

Flacoane de insulină de 5 sau 10 ml, ce conțin insulină în concentrație de 100 UI/ml
Insulina se administrează cu seringa.

Cartușe de insulină de 3 ml, ce conțin insulină în concentrație de 100 UI/ml
Insulina se administrează cu ajutorul penului.

Sisteme preumplute de insulină de 3 ml, ce conțin insulină în concentrație de 100UI/ml.

După terminarea insulinei din sistemul preumplut, acesta nu mai poate fi folosit.

Căile de administrare a insulinei

Administrarea subcutanată a preparatelor de insulină este calea cea mai frecvent folosită , pe
această cale pot fi administrate toate tipurile de insulină , injectarea trebuie să se efectueze în stratul profund al țesutului subcutanat, dar nu
intramuscular.

Administrarea insulinei

Viteza de absorbție a insulinei este mai rapidă la nivelul abdomenului. Absorbția descrește progresiv la nivelul brațelor, apoi la nivelul coapselor și a feselor.

Din acest motiv, recomandările pentru locurile de administrare a diferitelor insuline sunt următoarele:
abdomenul pentru insulinele rapide (prandiale), care semm administrează înaintea meselor principale
regiunea anterioară și laterală a coapselor și la nivelul feselor în cadranul supero-extern pentru insulinele cu acțiune prelungită.

Se recomandă ROTAŢIA LOCULUI DE INJECTARE a insulinei în cadrul aceleiași zone anatomice (brațe, coapse, fese) pentru a evita apariția lipodistrofiei (modificarea ţesutului subcutanat), dar și variația absorbției insulinei. Distanța dintre două înţepături consecutive trebuie să fie de minim 2 cm.

Tehnica și locul de injectare a insulinei

Se spală mâinile cu apă şi săpun

Se agită insulina intermediară sau premixată pentru a se omogeniza

Se formează un pliu tegumentar între degetul mare şi arătătorul unei mâini

Cealaltă mână în care se află pen-ul (sau seringa) se angajează într-o traiectorie oblică la 45grade faţă de planul tegumentar, dacă pacientul este supraponderal sau normopenderal; dacă pacientul este supraponderal, acul se introduce perpendicular. Lungimea acului se
alege în funcţie de grosimea ţesutului subcutanat, iar acul se introduce complet.

Când se foloseşte seringa pentru administrarea insulinei, se aspiră după introducerea acului pentru a
verifica dacă s-a intrat accidental într-un vas de sânge.

Se injectează insulina lent pentru a fi distribuită uniform în ţesutul subcutanat

Se retrage acul din ţesuturi după câteva secunde de la administrarea completă a insulinei, pentru a reduce
riscul scurgerii insulinei prin orificiul înţepăturii (număraţi până la 10 înainte de a retrage acul).

Nu se masează locul după injectare; în condiţii de igienă personală corectă, nu este necesară dezinfectarea locului de administrare înainte de injectare.

Zonele recomandate pentru administrarea insulinei:
-jumătatea inferioară a abdomnului cu excepția unie zone circulare cu diametrul de 4-5 cm periombilical;
-fețele anterioare și laterale ale coapselor;
-regiuni fesiere superioare;
-fețele anterioare și laterale ale brațelor;

Se recomandă rotația locului de injectare a insulinei în cadrul aceleași zone anatomice (brațe abdomen, fese ,
coapse) pentru a evita apariția dar și variația absorbției insulinei .Distanța dintre două înțepaturi consecutve trebuie sa fie de minim 2 cm .

Bibliografie:

1. IDF Diabetes Atlas 8thed;www.diabetesatlas.org2017.

2. American Diabetes Association (ADA).Standards of medical Care in Diabetes. Diabetes Care 2017; 40(Suppl 1): S1–S2.

3.American Diabetes Association.Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes 2018. Diabetes Care 2018; 41(Suppl.1): S38–S50.

4. Ezzati M, Riboli E.Behavioral and dietary risk factors for noncommunicable diseases. N Engl J Med 2013;369: 954–964.

5. Scientific Report of the 2015 Dietary Guidelines Advisory Committee, 2015.

6. Weisman A, Fazli GS, Johns A, Booth GL.Evolving Trends in the Epidemiology, Risk Factors, and Prevention of Type 2 Diabetes: A Review. Can J Cardiol 2018; 34(5): 552-564.

7. The Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group.The Diabetes Prevention Program (DPP). Description of lifestyle intervention. Diabetes Care2002; 25(12): 2165–2171.

8. Rodríguez-Monforte M, Flores-Mateo G, Sánchez E.Dietary patterns and CVD: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Br J Nutr 2015; 114(9): 1341-1359.

9. Gherasim A, Arhire LI, Niță O et.al. Can the Epic Food Frequency Quistionnaire be applied to the population in Romania ? Rev Med Chir Soc Med Nat 2015; 119(3): 856-863.

10. Mulligan AA, Luben RN, Bhaniani A, et al.A new tool for converting food frequency questionnaire data into nutrient and food group values: FETA research methods and availability. BMJ Open. 2014; 4(3): e004503.

11. Scheen AJ.Effects of reducing blood pressure on cardiovascular outcomes and mortality în patients withtype 2 diabetes: Focus on SGLT2 inhibitors and EMPA-REG OUTCOME. Diabetes Res Clin Pract 2016; 121: 204-214.

12. Oktay AA, Akturk HK, Jahangir E.Diabetes mellitus and hypertension: a dual threat. Curr Opin Cardiol 2016; 31(4): 402-409.

13. Daya R, Bayat Z, Raal FJ.Prevalence and pattern of dyslipidaemia in type 2 diabetes mellitus patients at a tertiary care hospital. Metabolism and Diabetes of South Africa 2017; 22(3): 31-35.

14. Ma Y, Bertone ER, Stanek EJ 3rd et al.Association between eating patterns and obesity în a free-living US adult population. Am J Epidemiol 2003; 158(1): 85-92.

15. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes -2017. Diabetes Care 2017; 40 (suppl 1): S64-S74.

16. Vitolins MZ, Anderson AM, Delahanty L et al.Action for Health in Diabetes (Look AHEAD) Trial: Baseline evaluation of selected nutrients and food group intake. J Am Diet Assoc 2009; 109(8): 1367-1375.

17. Ozăă-Frank R, Cheng YJ, Narayan KM, Gregg EW.Trends in nutrient intake among adults with diabetes in the United States: 1988-2004. J Am Diet Assoc 2009; 109(7): 1173-1178.

18. Mitri J, Muraru MD, Pittas AG.Vitamin D and type 2 diabetes : a systematic review. Eur J Clin Nutr 2011; 65(9): 1005-1015.

19. Arpaci D, Tocoglu AG, Ergenc H et al.Associations of serum Magnesium levels with diabetes mellitus and diabetic complications. Hippokratia 2015; 19(2): 153-157.

20. Zemel MB.Mechanisms of dairy modulation of adiposity. J Nutr 2003; 133: 252S–256S.

21. Akinlade KS, Agbebaku SO, Rahamno SK, Balogun WO.Vitamin B12 levels în patients with type 2 diabetes mellitus on metformin. Ann Ibd Pg Med 2015; 13(2): 79-83.

22.Bell DS.Nondiabetic neuropathy in a patient with diabetes. Endocr Pract 1995; 1: 393-394.

23. Agodi A, Maugeri A, Kunzova S et al.Association of Dietary Patterns with Metabolic Syndrome: Results from the Kardiovize Brno 2030 Study. Nutrient. 2018; 10(7): pii: E898.

24. Nasreddine L, Shatila H, Itani L et al.A traditional dietary pattern is associated with lower odds of overweight and obesity among preschool children in Lebanon: a cross-sectional study. Eur J Nutr 2017; doi: 10.1007/s00394-017-1574-0.

25. Dyson PA, Kelly T, Deakin T et al. Evidence-based nutrition guidelines for the prevention and management of diabetes. Diabet Med2011; 28(11): 1282-1288.

26. Tognon G, Nilsson LM, Lissner L et al.The Mediterranean diet score and mortality are inversely associated în adults living în the subarctic region. J Nutr 2012; 142(8): 1547-1553.

27. Salas-Salvadó J, Bulló M, Babio N et al.Reduction în the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. Diabetes Care 2011; 34(1): 14-19.

28. Roman B, Carta L, Martinez-Gonzalez MA, Serra-Majem L.Effectiveness of the Mediterranean diet în the elderly. Clin Interv Aging 2008; 3: 97–109.

29. Sofi F, Cesari F, Abbate R et al.Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. BMJ 2008; 337: a1344.

30. Esposito K, Chiodini P, Maiorino MI et al.Which diet for prevention of type 2 diabetes? A meta-analysis of prospective studies. Endocrine 2014; 47(1): 107–116.

31. Cernelev O. Marketing boom among student consuers. Berlin: LAP LAMBERT Academic Publishing. 2016, 64 pag.

32. Ciobanu E., Croitoru C., David A. Le mangement de l'etat nutritionnel. Chisinau: Tipogr. PRINT-CARO. 2018, 56 pag.

33. Hastings J., Jaret P., Hermann M., MacMillan N., Hunter F. Pas cu Pas. Sl biți simplu, fără probleme și pentru totdeauna. București: Reader's Digest. 2007, 320 pag.

34. Opopol N., Ciobanu A., Obreja G. Nutriţia și sănătatea publică. Chișinău: Casa editorial-poligrafică Bons Offices. 2006, 179 p.

35. Popovici M., Jalbă U., Ivanov V. Ghidul alimentației sănătoase. Chișinău. 2001, 44p.

36. Valnet J. La Santé par les fruits, les légumes et les cereals Paris, 2001. 7. Obesity Facts. 25th European Congress on Obesity (ECO 2018). Vol. 11, Supplement 1. Vienna, 2018, 358 p.