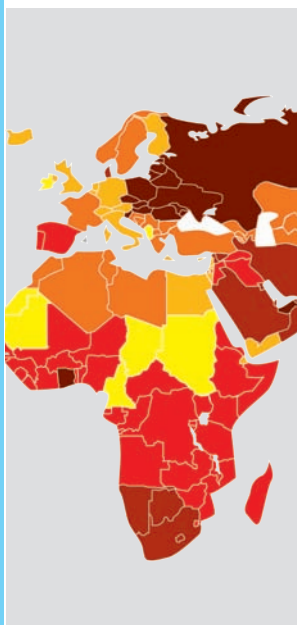


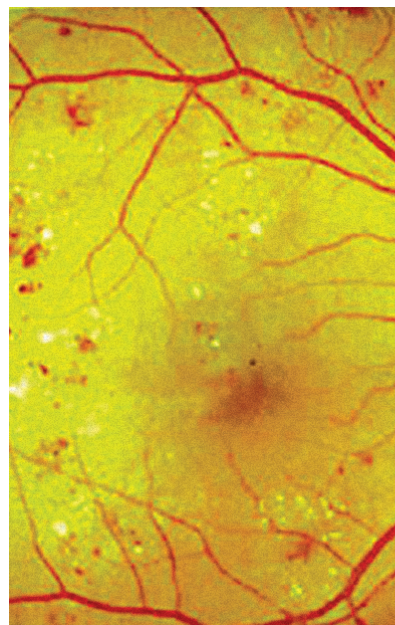
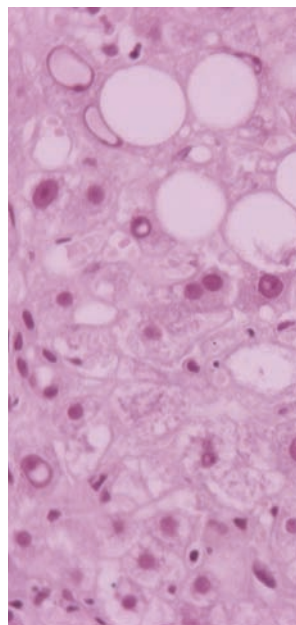
ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ Θ. ΚΑΡΑΜΗΤΣΟΣ

ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΙΑ

*Θεωρία και πρακτική στην αντιμετώπιση
του σακχαρώδη διαβήτη*



2η αναθεωρημένη
έκδοση



ΙΑΤΡΙΚΕΣ &
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ
ΕΚΔΟΣΕΙΣ
σινώκης
από το 1957

ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΙΑ

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ Θ. ΚΑΡΑΜΗΤΣΟΣ
Ομότιμος Καθηγητής Παθολογίας-Διαβητολογίας,
Ιατρικής Σχολής ΑΠΘ

ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΙΑ

**Θεωρία και πρακτική στην αντιμετώπιση
του σακχαρώδη διαβήτη**

2η αναθεωρημένη έκδοση



ΙΑΤΡΙΚΕΣ & ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ

Αθήνα 2009

© 2009, ΣΙΩΚΗΣ Ιατρικές & Επιστημονικές Εκδόσεις
Δημήτριος Α. Σιώκης & Σία Ε.Ε.

© 2009, Δημήτριος Καραμήτσος

ISBN: 978-960-7461-66-7

Σχεδιασμός – Σελιδοποίηση: Αγάπη Κανταρτζή
Φιλολογική επιμέλεια: Φωτεινή Σουλιώτη
Διορθώσεις: Ειρήνη Σαμαρά

Κεντρική διάθεση:



Αθήνα:
Φειδιππίδου 30, τκ 11527 Αμπελόκηποι (Γουδή),
τηλ. 210 7470255, 7470253, fax 210 7713187
www.sioakis.gr

Σημαντική σημείωση: Η Ιατρική είναι μια επιστήμη που αλλάζει διαρκώς ως αποτέλεσμα συνεχούς εξέλιξης. Η έρευνα και η κλινική πείρα διευρύνουν συνεχώς τις γνώσεις μας, ιδίως δε όσες αφορούν τη σωστή θεραπευτική αγωγή και φαρμακοθεραπεία. Όσον αφορά τις όποιες αναφορές γίνονται στο ανά χείρας βιβλίο σε δοσολογίες ή μορφές χορήγησης, οι αναγνώστες μπορούν να είναι βέβαιοι ότι οι συγγραφείς, οι επιμελητές και ο εκδότης κατέβαλαν κάθε δυνατή προσπάθεια ώστε να διασφαλίσουν ότι τα προτεινόμενα φάρμακα και οι δοσολογίες που περιέχονται στο παρόν κείμενο είναι σύμφωνα με τις συστάσεις και πρακτικές που ίσχυαν κατά τον χρόνο της έκδοσης. Ωστόσο, με δεδομένη την συνεχή έρευνα, τις αλλαγές στη νομοθεσία και τη διαρκή ροή πληροφοριών σχετικά με τις φαρμακευτικές αγωγές και τις αντιδράσεις στα φάρμακα, συνιστάται στον αναγνώστη να ανατρέχει στο ένθετο κάθε φαρμάκου για τυχόν αλλαγές στις ενδείξεις και τη δοσολογία και για πρόσθετες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις. **Οι συγγραφείς, οι επιμελητές και ο εκδότης δεν φέρουν ευθύνη για τυχόν σφάλματα ή παραλείψεις ή για οποιαδήποτε συνέπεια από την εφαρμογή των πληροφοριών που περιέχει το παρόν βιβλίο και δεν παρέχουν καμία εγγύηση, ρητή ή σιωπηρή, αναφορικά με την ισχύ, την πληρότητα ή την ακρίβεια των περιεχομένων της έκδοσης. Η εφαρμογή των εν λόγω πληροφοριών σε μια δεδομένη περίπτωση εναπόκειται στην επαγγελματική ευθύνη του θεράποντος. Κάθε αναγνώστης/χρήστης καλείται να εξετάσει προσεκτικά τα φυλλάδια των παρασκευαστών που συνοδεύουν κάθε φάρμακο, και να ελέγχει, συμβουλευόμενος κάποιον ιατρό ή ειδικό εάν είναι αναγκαίο, κατά πόσο τα σχήματα δοσολογίας που παρατίθενται σε αυτό ή οι αντενδείξεις που αναφέρονται από τους παρασκευαστές διαφέρουν από τις αναφορές που γίνονται στο ανά χείρας βιβλίο. Η αντιπαραβολή αυτή είναι ιδιαίτερως σημαντική στην περίπτωση φαρμάκων που είτε χρησιμοποιούνται σπάνια είτε έχουν κυκλοφορήσει πρόσφατα στην αγορά. Τον κίνδυνο και την ευθύνη για κάθε σχήμα δοσολογίας ή τρόπο χορήγησης που χρησιμοποιείται αναλαμβάνει πλήρως ο ίδιος ο αναγνώστης/χρήστης.** Οι συγγραφείς και οι εκδότες καλούν τους αναγνώστες/χρήστες να αναφέρουν στους εκδότες κάθε τυχόν απόκλιση ή ανακρίβεια που υποπίπτει στην αντίληψή τους. Κάποιες από τις ονομασίες, τα διπλώματα ευρεσιτεχνίας και τα κατατεθέντα σχέδια που αναφέρονται στο ανά χείρας βιβλίο αποτελούν σήματα κατατεθέντα ή αποκλειστικές ονομασίες, καίτοι στο κείμενο δεν γίνεται πάντοτε αναφορά στο γεγονός αυτό. Ως εκ τούτου, η παράθεση μιας ονομασίας που δεν χαρακτηρίζεται ως αποκλειστική δεν πρέπει να ερμηνεύεται ως δήλωση του εκδότη ότι πρόκειται για κοινόχρηστη ονομασία.

ΑΠΑΓΟΡΕΥΕΤΑΙ

η αναδημοσίευση, η αναπαραγωγή, ολική, μερική ή περιληπτική, η μετάφραση, απόδοση κατά παράφραση, διασκευή ή εκμετάλλευση του περιεχομένου του βιβλίου με οποιονδήποτε τρόπο, μηχανικό, ηλεκτρονικό, φωτοτυπικό, ηχογράφησης ή άλλον οποιονδήποτε τρόπο αναπαραγωγής έργου λόγου ή τέχνης χωρίς προηγούμενη γραπτή άδεια του εκδότη σύμφωνα με τις διατάξεις του Νόμου 2121/1993, της Διεθνούς Σύμβασης Βέρνης-Παρισιού, που κυρώθηκε με το Ν.100/1975 και τους κανόνες του Διεθνούς Δικαίου που ισχύουν στην Ελλάδα. Επίσης απαγορεύεται η αναπαραγωγή της στοιχειοθεσίας, εξωφύλλου και γενικότερα της όλης αισθητικής εμφάνισης του βιβλίου, με φωτοτυπικές, ηλεκτρονικές, ή οποιοσδήποτε άλλες μεθόδους, σύμφωνα με το άρθρο 51 του Νόμου 2121/1993.

*Στη μνήμη των Στέργιου και Νικόλαου Δούμπα**

* Ο πατέρας του συγγραφέα Θεόδωρος Καραμήτσος, γεννήθηκε στις Σέρρες το 1880 και σπούδασε Ιατρική στη Γερμανία με κληροδότημα «Δούμπα». Αν δεν υπήρξε αυτό το κληροδότημα, ίσως δεν θα είχε γίνει ιατρός ο συγγραφέας και κατά συνέπεια δεν θα είχε γραφτεί αυτό το βιβλίο.



ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΠΡΩΤΗΣ ΕΚΔΟΣΗΣ

Η Ιατρική γνώση αυξάνεται με ρυθμούς τους οποίους είναι πια δύσκολο να παρακολουθεί ένας άνθρωπος, ακόμη και στα πλαίσια της ειδικότητάς του. Οι ιατρικές ειδικότητες διαχωρίστηκαν ήδη σε διάφορες υποειδικότητες. Νοσήματα, τα οποία προσβάλλουν σημαντικό ποσοστό του πληθυσμού, όπως είναι ο σακχαρώδης διαβήτης και η υπέρταση, αποτελούν ήδη αναγνωρισμένες, στη συνείδηση του κόσμου, ειδικότητες. Όμως, ακόμη και στο, εκ πρώτης όψεως, στενό πλαίσιο ενός νοσήματος, η συγγραφή ενός βιβλίου αναφοράς αποτελεί ιδιαίτερα δύσκολο εγχείρημα, ιδίως όταν κατά το πλείστον γίνεται από ένα συγγραφέα. Το έργο αυτό καθίσταται πιο δύσκολο και κοπιώδες, όταν περιλαμβάνει εκτεταμένη βιβλιογραφία εντός κειμένου, όπως έγινε στη Διαβητολογία. Η προγενέστερη συγγραφική πείρα, η εξάντληση του δεύτερου βιβλίου μου Σακχαρώδης διαβήτης από τη θεωρία στην πράξη, τα θετικά σχόλια πολλών συναδέλφων και η παρακίνηση τους για ένα τρίτο βιβλίο, αποτέλεσαν την ώθηση για το παρόν συγγραφικό εγχείρημα που γράφτηκε με την ελπίδα ότι θα φανεί χρήσιμο στη διαβητολογική κατάρτιση του γιατρού αναγνώστη και θα έχει έμμεσα τελικό αποδέκτη και ωφελημένο τον διαβητικό ασθενή. Η συνολική έκταση της Διαβητολογίας –15 κεφάλαια και πολλά επιμέρους θέματα– κάνει τον τόμο αυτό να μοιάζει περισσότερο με βιβλίο αναφοράς και λιγότερο με εγχειρίδιο. Επειδή ενδέχεται ο αναγνώστης να διαβάσει επιλεκτικά ορισμένα θέματα, καταβλήθηκε προσπάθεια το κάθε κεφάλαιο να έχει αρτιότητα και να μη υπάρχουν συχνές παραπομπές αλλού. Αυτό οδήγησε σε μερικές επαναλήψεις, όπου κρίθηκε απαραίτητο για τη διευκόλυνση του αναγνώστη. Μια καινοτομία της Διαβητολογίας είναι ότι εκτός από το κυρίως κείμενο περιλήφθηκαν δύο τύποι παραρτημάτων. Τα παραρτήματα για τον γιατρό και τα παραρτήματα για τον ασθενή. Τα τελευταία περιέχουν οδηγίες διαιτολογικές ή άλλης φύσεως και μπορεί ο γιατρός να κάνει φωτοαντίγραφα και να τα δίνει στους ασθενείς του. Η Διαβητολογία συνοδεύεται από διαιτολογικό λογισμικό που έχει γίνει με το πρόγραμμα File Maker Pro, της Claris για Macintosh και με το πρόγραμμα Access του Office για PC και μπορεί να χρησιμεύσει στον γιατρό που δίνει διαιτολογικές οδηγίες, εφόσον βέβαια έχει ηλεκτρονικό υπολογιστή. Για τη χρήση του πρέπει ο χρήστης να διαθέτει το πρόγραμμα File Maker Pro ή Access για το ένα ή το άλλο είδος ηλεκτρονικού υπολογιστή. Δύο κεφάλαια της Διαβητολογίας γράφτηκαν από άλλους συναδέλφους, τους οποίους και από τη θέση αυτή ευχαριστώ για την πρόθυμη συμμετοχή τους. Η επιδημιολογία γράφτηκε από τον κ. Ν. Παπάζογλου, διευθυντή της Β' Παθολογικής κλινικής στο Νοσοκομείο Παπαγεωργίου, ο οποίος είχε ασχοληθεί, επί πολλά χρόνια, με την επιδημιολογική έρευνα του σακχαρώδη διαβήτη. Η μεταμόσχευση παγκρέατος γράφτηκε από τον αναπληρωτή καθηγητή του ΑΠΘ, κ. Α. Αντωνιάδη, χειρουργό, διευθυντή της κλινικής μεταμοσχεύσεων στο Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης, ο οποίος έχει τη μεγαλύτερη σχετική πείρα στη χώρα μας. Δύο ακόμη κεφάλαια γράφτηκαν σε συνεργασία με άλλους συναδέλφους τους οποίους επίσης ευχαριστώ. Το κεφάλαιο της διαβητικής εγκύου γράφτηκε σε συνεργασία με τον αναπληρωτή καθηγητή κ. Μ. Μαμόπουλο, διευθυντή της Γ' Μαιευτικής- Γυναικολογικής Κλινικής του ΑΠΘ στο Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, ο οποίος έχει ειδικά ασχοληθεί με την κύηση υψηλού κινδύνου. Η διαβητική νευροπάθεια γράφτηκε σε συνεργασία με τον διδάκτορα επιμελητή κ. Τ. Διδάγγελο, ο οποίος ως συνεργάτης μου είχε ειδική ερευνητική ενασχόληση με την επιπλοκή αυτή τα τελευταία οκτώ χρόνια. Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω στη σύζυγό μου γιατρό Πηνελόπη Κεραμιδά-Καραμήτσου, η οποία εκτός από το ότι με βοήθησε στις τυπογραφικές διορθώσεις, είχε την κατανόηση να υπομένει τις πολλές και ατελείωτες ώρες της απομόνωσής μου, καθώς και στην καθηγήτρια Αγγλικών Δέσποινα Καραμήτσου-Αναστασιάδου και τον γιατρό Θεόδωρο Καραμήτσο, που με βοήθησαν ποικιλοτρόπως σε διάφορες φάσεις της συγγραφής και της εκδοτικής διαδικασίας.

Ευχαριστίες επίσης οφείλω:

- Στους διευθυντές κλινικών του κτιρίου Α του Ιπποκράτειου Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης, καθ. Π.Μεταξά, καθ. Ζ. Σινάκο, καθ. Μ. Παπαδημητρίου, καθ. Ι. Αρβανιτάκη, καθ. Ο. Παπάζογλου, καθ. Ι. Γιακουστίδη, καθ. Σ. Μανταλενάκη, καθ. Ι. Μπόντη, καθ. Γ. Βλάσση, αναπλ. καθ. Μ. Μαμόπουλο, αναπλ. καθ. Α. Αντωνιάδη, αναπλ. καθ. Μ. Βρεττό και αναπλ. καθ. Δ. Μέμμο για την εμπιστοσύνη τους και τη συνεργασία μας, χάρη στην οποία αποκτήθηκε επιπλέον πείρα στην αντιμετώπιση διαβητικών ασθενών, που αποτυπώθηκε και στο παρόν πόνημα.
- Στη διευθύντρια του Παθολογοανατομικού εργαστηρίου του Ιπποκράτειου Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης κυρία Μαρία Λεοντσίνη για την παραχώρηση εικόνων νησιδίων παγκρέατος.

- Στη γιατρό Ευγενία Γκαλιαγκούση για τη βοήθειά της στις τυπογραφικές διορθώσεις.
- Στη δεσποινίδα Εύη Μαραϊδώνη για τη βοήθειά της στις δακτυλογραφήσεις, τις ταξινομήσεις της βιβλιογραφίας, τις τυπογραφικές διορθώσεις και τη δημιουργία του ευρετηρίου.
- Στην Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρία για την άδεια χρησιμοποίησης ορισμένων εικόνων και διαγραμμάτων από δημοσιεύσεις της.
- Στη φαρμακευτική εταιρία Sanofi Aventis για την παραχώρηση της άδειας να χρησιμοποιήσω φωτογραφικό υλικό από τις εκδόσεις Focus on Diabetes και Diabetes in Pictures.
- Στη φαρμακευτική εταιρία Φαρμασέιβ (Elli-Lilly) για την έγκριση χρησιμοποίησης εικόνας των σκευασμάτων ινσουλινών και την παραχώρηση ορισμένων βιβλιογραφιών.
- Στη φαρμακευτική εταιρία Servier για την παραχώρηση βιβλιογραφιών και του περιοδικού Dialogue.
- Στη φαρμακευτική εταιρία Nononordisc για την άδεια χρησιμοποίησης μερικών κειμένων της έκδοσης Nonocare και την παραχώρηση εικόνας των σκευασμάτων ινσουλινών.
- Στον κύριο Ολύμπιο Παπαδημητρίου για τις διευκολύνσεις στην αναζήτηση βιβλιογραφιών.
- Στην κυρία Νίκη Σιώκη (Ιατρικές Εκδόσεις Σιώκης) για την επιμέλεια της έκδοσης και τη συνολική εκδοτική φροντίδα, την οποία έκανε με μοναδική αρτιότητα, επαγγελματική αφοσίωση και αγάπη για τη δουλειά της.

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ Θ. ΚΑΡΑΜΗΤΣΟΣ

30 Ιουνίου 2000

ΠΡΟΛΟΓΟΣ ΔΕΥΤΕΡΗΣ ΕΚΔΟΣΗΣ

Η πρώτη έκδοση της Διαβητολογίας που έγινε το 2000 εξαντλήθηκε σε επτά περίπου χρόνια και ο εκδότης κ. Δ. Σιώκης με παρακίνηση να γίνει δεύτερη έκδοση του έργου. Φυσικά, η νέα αυτή έκδοση έπρεπε να είναι ανανεωμένη, με πολλές προσθήκες που ήταν απαραίτητες λόγω των επιστημονικών εξελίξεων. Όμως, ένα σύγγραμμα Διαβητολογίας με τις προδιαγραφές της πρώτης έκδοσης είναι ένα πολύ επίπονο και χρονοβόρο έργο. Η έκταση της ύλης, η ποικιλία των θεμάτων, τα επιπλέον νέα κεφάλαια, οι εντός κειμένου βιβλιογραφίες, νέα φάρμακα και η ραγδαία αύξηση των θεωρητικών γνώσεων, καθιστούσαν πρακτικά αδύνατη την επιχείρηση συγγραφής Διαβητολογίας από έναν συγγραφέα, ο οποίος επιπλέον κατά τον χρόνο της συγγραφής διευθύνει μια μεγάλη παθολογική πανεπιστημιακή κλινική, με ό,τι αυτό συνεπάγεται σε υποχρεώσεις και χρόνο απασχόλησης. Για τους λόγους αυτούς κρίθηκε σκόπιμο να υπάρξει βοήθεια από πολλούς συναδέλφους, οι οποίοι θα εκσυγχρόνιζαν ορισμένα κεφάλαια ή θα συνέβαλαν σε νέα. Με τους περισσότερους από τους συμμετέχοντες συγγραφείς της ανά χείρας έκδοσης υπήρξαμε συνεργάτες στο Διαβητολογικό Κέντρο του Ιπποκράτειου Νοσοκομείου παλαιότερα και στην Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική τα τελευταία τέσσερα χρόνια. Κατά συνέπεια μπορεί να λεχθεί ότι η παρούσα έκδοση αποτελεί και την έκφραση μιας ομάδας επιστημόνων που ασχολούνται με την αντιμετώπιση των προβλημάτων διαβητικών ασθενών και έχουν συναντίληψη των σχετικών θεμάτων.

Στη δεύτερη έκδοση της Διαβητολογίας περιλαμβάνονται όλα τα κεφάλαια της πρώτης έκδοσης αναθεωρημένα και επαυξημένα, καθώς και πολλά νέα κεφάλαια με αποτέλεσμα να διπλασιαστεί ο όγκος του βιβλίου σε σελίδες.

Ελπίζω ότι ο ιατρός αναγνώστης έχει στα χέρια του ένα καλογραμμένο βιβλίο για τον Σακχαρώδη Διαβήτη, το οποίο θα του λύσει απορίες και θα αποτελέσει όχι μόνο βιβλίο αναφοράς, αλλά και πολύτιμο βοήθημα στην καθημερινή κλινική πράξη.

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ Θ. ΚΑΡΑΜΗΤΣΟΣ

Ομότιμος Καθηγητής Παθολογίας-Διαβητολογίας,
Ιατρικής Σχολής ΑΠΘ
Θεσσαλονίκη, Ιανουάριος 2009

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστώ θερμά όλους τους συναδέλφους που συνέβαλαν με τη συνεργασία τους στην δεύτερη έκδοση της Διαβητολογίας. Τα ονόματά τους αναφέρονται με αλφαβητική σειρά στον πίνακα των συγγραφέων της παρούσης έκδοσης. Επιπλέον ευχαριστίες οφείλω:

Στην κ. Κολιάκου-Κούζη Κοκκώνα για την πρόθυμη παροχή εικόνων ηλεκτρονικού μικροσκοπίου που δείχνουν εναποθέσεις γλυκογόνου στο ήπαρ. Στην κ. Τζιούφα- Ασημακοπούλου Βαλεντίνη για την πρόθυμη παροχή εικόνων απλού μικροσκοπίου με ηπατοστεάτωση και στεατοηπατίτιδα. Στη φιλόλογο κ. Φωτεινή Σουλιώτη για τις προσεκτικές διορθώσεις των κειμένων διαφόρων συγγραφέων και τη δημιουργία ομοιογένειας. Η δουλειά που έκανε ήταν περίφημη και της οφείλω ευχαριστίες και τα συγχαρητήρια μου.

Τέλος, ευχαριστίες οφείλω στον εκδότη κ. Δ. Σιώκη -άξιο συνεχιστή της εκδοτικής παράδοσης του αείμνηστου Α. Σιώκη- χάρη στον οποίο υλοποιήθηκε η δεύτερη έκδοση της «Διαβητολογίας».

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ Θ. ΚΑΡΑΜΗΤΣΟΣ

ΓΛΩΣΣΙΚΕΣ ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ

Κατά τη φιλολογική επεξεργασία των κειμένων έγινε προσπάθεια να υπάρχει ομοιογένεια με γραφή νεοελληνικής γλώσσας χωρίς ακρότητες. Με δική μου απόφαση το τελικό ν διατηρήθηκε πριν από αρσενικά ονόματα και επίθετα, καθώς και στο αρνητικό μόριο «δεν».

Όροι που κατά τη γνώμη μου είναι λανθασμένοι, αλλά χρησιμοποιούνται ευρέως τα τελευταία χρόνια παρέμειναν, όπως για παράδειγμα «στεφαναία νόσος» αντί για νόσος στεφαναίων αρτηριών, «μακροαγγειοπάθεια» αντί για αρτηριοπάθεια, «μακροσωμία» αντί για μεγαλοσωμία. Ίσως οι επιστημονικές εταιρίες πρέπει να ασχοληθούν με τέτοια ζητήματα ορολογίας και να καταλήξουν σε σχετικές προτάσεις.

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ Θ. ΚΑΡΑΜΗΤΣΟΣ

ΣΥΝΕΡΓΑΤΕΣ – ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

- **Άθυρος Βασίλειος**
Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας, Ιατρική Σχολή ΑΠΘ
- **Αλεβίζος Μιλτιάδης**
τ. Αναπλ. Καθηγητής Παθολογίας – Διαβητολογίας, Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή ΑΠΘ, Πανεπιστημιακό Νοσοκ. ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη
- **Αναστασιάδης Κυριάκος**
Καρδιοχειρουργός, Επίκουρος Καθηγητής Καρδιοχειρουργικής Κλινικής, Ιατρική Σχολή ΑΠΘ, Πανεπιστημιακό Νοσοκ. ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη
- **Ανθιμίδης Γεώργιος**
Δρ, Παθολόγος, Αναπλ. Διευθυντής ΕΣΥ, Παθολογική Κλινική, Νοσοκ. Πολυγύρου, Πολύγυρος
- **Αντωνιάδης Αντώνιος**
Ομότιμος Καθηγητής Χειρουργικής, Ιατρική Σχολή ΑΠΘ, τ. Διευθυντής Κλινικής Μεταμοσχεύσεων, Νοσοκ. Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη
- **Άρσος Γεώργιος**
Αναπλ. Καθηγητής Πυρηνικής Ιατρικής, Ιατρική Σχολή ΑΠΘ, Νοσοκ. Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη
- **Βαργεμέζης Βασίλειος**
Καθηγητής Νεφρολογίας, Διευθυντής Νεφρολογικής Κλινικής, Ιατρική Σχολή ΔΠΘ, Νοσοκ. Αλεξανδρούπολης
- **Βασιλείου Στυλιανός**
Επίκουρος Καθηγητής Νεφρολογίας, Α΄ Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή ΑΠΘ, Πανεπιστημιακό Νοσοκ. ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη
- **Βλαχογιάννη- Δασκαλοπούλου Ευφημία**
Δρ, Πνευμονολόγος, Αναπλ. Διευθύντρια ΕΣΥ, Υπεύθυνη Μονάδας Μελέτης του Ύπνου, Νοσοκ. «Ο Άγιος Παύλος», Θεσσαλονίκη
- **Βλαχογιάννης Εμμανουήλ**
Δρ, Παθολόγος, Διευθυντής Παθολογικής Κλινικής, Νοσοκ. «Ο Άγιος Παύλος», Θεσσαλονίκη
- **Γερασιμίδης Θωμάς**
Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Διευθυντής Χειρουργικής Κλινικής, Ιατρική Σχολή ΑΠΘ, Νοσοκ. Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη
- **Γεωργιάδης Νικόλαος**
Καθηγητής Οφθαλμολογίας, Διευθυντής Α΄ Οφθαλμολογικής Κλινικής, Ιατρική Σχολή ΑΠΘ, Πανεπιστημιακό Νοσοκ. ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη
- **Γιώργα Σταματία**
Δρ, Πυρηνική Ιατρός, Επιμελήτρια, Ιατρική Σχολή ΑΠΘ, Νοσοκ. Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη
- **Γρέκας Δημήτριος**
Καθηγητής Παθολογίας - Νεφρολογίας, Διευθυντής Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή ΑΠΘ, Πανεπιστημιακό Νοσοκ. ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη
- **Διδάγγελος Τριαντάφυλλος**
Λέκτορας Παθολογίας - Διαβητολογίας, Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή ΑΠΘ, Πανεπιστημιακό Νοσοκ. ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη
- **Ηλιάδης Φώτιος**
Λέκτορας Παθολογίας - Διαβητολογίας, Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή ΑΠΘ, Πανεπιστημιακό Νοσοκ. ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη
- **Θεοδωρίδης Μάριος**
Νεφρολόγος, Επιμελητής ΕΣΥ, Νεφρολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή ΔΠΘ, Νοσοκ. Αλεξανδρούπολης
- **Καζάκος Κυριάκος**
Παθολόγος, Επίκουρος Καθηγητής, ΤΕΙ Νοσηλευτικής, Επιστημονικός Συνεργάτης Διαβητολογικού Κέντρου Α΄ Παθολογικής Κλινικής, Ιατρική Σχολή ΑΠΘ, Πανεπιστημιακό Νοσοκ. ΑΧΕΠΑ
- **Καραμάνος Δημήτριος**
Δρ, Αγγειοχειρουργός, Επιστημονικός Συνεργάτης Χειρουργικής Κλινικής, Ιατρική Σχολή ΑΠΘ, Νοσοκ. Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη
- **Καραμήτσος Δημήτριος**
Ομότιμος Καθηγητής Παθολογίας - Διαβητολογίας, τ. Διευθυντής Α΄ Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής, Ιατρική Σχολή ΑΠΘ, Πανεπιστημιακό Νοσοκ. ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη
- **Καραμήτσος Θεόδωρος**
Δρ, Καρδιολόγος, Hon. Consultant in Cardiology, Dep. Cardiovascular Medicine J. Dadcliffe Hospital, Oxford, U.K.
- **Κατσίκη Νίκη**
Επιστημονικός Συνεργάτης Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή ΑΠΘ, Πανεπιστημιακό Νοσοκ. ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

- **Κισκίνης Δημήτριος**
Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Διευθυντής Α΄ Χειρουργικής Κλινικής, Ιατρική Σχολή ΑΠΘ, Νοσοκ. Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη
- **Κολιούσκας Δημήτριος**
Αναπλ. Καθηγητής Γαστρεντερολογίας, Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή ΑΠΘ, Πανεπιστημιακό Νοσοκ. ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη
- **Κούρτογλου Γεώργιος**
Δρ, Παθολόγος, τ. Επιστημονικός Συνεργάτης Διαβητολογικού Κέντρου, Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή ΑΠΘ, Νοσοκ. Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη
- **Λάκκε Συμεών**
Καθηγητής Οφθαλμολογίας, Α΄ Οφθαλμολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή ΑΠΘ, Πανεπιστημιακό Νοσοκ. ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη
- **Ματιάκης Απόστολος**
Δρ, Οδοντίατρος, Επιστημονικός Συνεργάτης, Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή ΑΠΘ, Πανεπιστημιακό Νοσοκ. ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη
- **Μάλλιου Νάντια**
Ψυχολόγος ΑΠΘ, Μεταπτυχ. Διπλωματούχος Γνωστικής Ψυχολογίας ΑΠΘ
- **Μαμόπουλος Απόστολος**
Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής - Γυναικολογίας, Μαιευτική Γυναικολογική Κλινική, Νοσοκ. Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη
- **Μαμόπουλος Μιχαήλ**
Ομότιμος Καθηγητής Μαιευτικής - Γυναικολογίας, Ιατρικής Σχολής ΑΠΘ
- **Μελάς Νικόλαος**
Αγγειοχειρουργός, Επιστημονικός Συνεργάτης Α΄ Χειρουργικής Κλινικής, Ιατρική Σχολή ΑΠΘ, Νοσοκ. Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη
- **Μπακατσέλος Σπυρίδων**
Δρ, Παθολόγος, Διευθυντής Α΄ Παθολογικής Κλινικής, Νοσοκ. Δράμας
- **Ξάνθης Ανδρέας**
Παθολόγος, Επιστημονικός Συνεργάτης, Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή ΑΠΘ, Πανεπιστημιακό Νοσοκ. ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη
- **Πάγκαλος Εμμανουήλ**
Δρ, Παθολόγος, Διευθυντής Α΄ Παθολογικής Κλινικής, Ιατρική Σχολή ΑΠΘ, Νοσοκ. Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη
- **Παπαδοπούλου Γ Φωτεινή**
Δρ, Ενδοκρινολόγος, Ενδοκρινολογική Κλινική, Νοσοκ. «Παναγία», Θεσσαλονίκη
- **Παπάζογλου Νικόλαος**
τ. Αναπλ. Καθηγητής Παθολογίας- Διαβητολογίας, Ιατρική Σχολή ΑΠΘ, και τ. Διευθυντής Β΄ Παθολογικής Κλινικής, Νοσοκ. Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη
- **Πήτα Γλυκερία**
Δρ, Πανεπιστήμιο Βόννης, Ψυχολογολόγος, τ. Επίκουρη Καθηγήτρια στο τμήμα Ψυχολογίας ΑΠΘ
- **Σαββόπουλος Χρήστος**
Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας, Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή ΑΠΘ, Πανεπιστημιακό Νοσοκ. ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη
- **Σαρατζής Νικόλαος**
Επίκουρος Καθηγητής Αγγειοχειρουργικής, Α΄ Χειρουργική Κλινική, Ιατρική Σχολή ΑΠΘ, Νοσοκ. Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη
- **Σουγιουλτζόγλου Φιλίτσα**
Δρ, Παθολόγος, τ. Επιστημονικός Συνεργάτης Διαβητολογικού Κέντρου, Β΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή ΑΠΘ, Νοσοκ. Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη
- **Τζήμου Γλυκερία**
Ψυχολόγος ΑΠΘ
- **Τσάπας Απόστολος**
Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας, Β΄ Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκ. Ιπποκράτειο, Θεσσαλονίκη
- **Χατζητόλιος Απόστολος**
Αναπλ. Καθηγητής Παθολογίας, Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή ΑΠΘ, Πανεπιστημιακό Νοσοκ. ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Οι ιδιότητες των συγγραφέων αναφέρονται όπως ίσχυαν κατά την παράδοση των κειμένων στον εκδότη

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1 Ρύθμιση Μεταβολισμού και Ομοιόσταση

- 1.1 ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ** 4
Μ. Αλεβίζος, Δ. Καραμήτσος
- 1.2 ΤΑ ΝΗΣΙΔΙΑ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ** 17
Κ. Καζάκος, Δ. Καραμήτσος
- 1.3 Η ΕΚΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ** 24
Κ. Καζάκος, Δ. Καραμήτσος
- 1.4 ΤΟ ΦΑΙΝΟΜΕΝΟ ΤΗΣ ΙΝΚΡΕΤΙΝΗΣ** 29
Κ. Καζάκος

2 Ταξινόμηση - Διάγνωση - Μορφές Διαβήτη

- 2.1 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ - ΔΙΑΓΝΩΣΗ - ΜΟΡΦΕΣ ΔΙΑΒΗΤΗ** 42
Δ.Καραμήτσος
- 2.2 ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ, ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΑΣ** 52
Γ. Κούρτογλου, Δ. Καραμήτσος

3 Αιτιολογία - Παθογένεια του Σακχαρώδη Διαβήτη

- 3.1 ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ-ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 1** 70
Φ. Σουγιουλτζόγλου, Δ. Καραμήτσος
- 3.2 ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ-ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2** 89
Δ. Καραμήτσος
- 3.3 ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 2** 107
Ε. Πάγκαλος, Δ. Καραμήτσος
- 3.4 ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ ΩΡΙΜΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ ΤΩΝ ΝΕΩΝ** 112
Ε. Πάγκαλος, Δ. Καραμήτσος
- 3.5 ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΤΗΣ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ** 116
Α. Τσάπας

4 Επιδημιολογία του Σακχαρώδη Διαβήτη

4.1 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 1 ΚΑΙ ΤΥΠΟΥ 2 128

N. Παπάζογλου

4.2 ΑΥΞΗΤΙΚΕΣ ΤΑΣΕΙΣ ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΥ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΠΑΓΚΟΣΜΙΩΣ 135

Δ. Καραμήτσος

4.3 ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2 144

Δ. Καραμήτσος, Τ. Διδάγγελος

5 Κλινική Εικόνα του Σακχαρώδη Διαβήτη

5.0 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ 152

Δ. Καραμήτσος

6 Θεραπεία του Σακχαρώδη Διαβήτη

6.1 ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΑ ΘΕΜΑΤΑ 162

6.1.1 Η διαίτα του διαβητικού - *Δ. Καραμήτσος* 162

6.1.2 Οι υδατάνθρακες στη διατροφή του διαβητικού - *Δ. Καραμήτσος* 171

6.1.3 Δίαιτες αδυνατίσματος σε διαβητικά άτομα - *Δ. Καραμήτσος* 180

6.1.4 Η διατροφή των υπερηλίκων - *Δ. Καραμήτσος* 187

6.1.5 Οι επιδράσεις του οινοπνεύματος στον μεταβολισμό φυσιολογικών και διαβητικών ατόμων - *Δ. Καραμήτσος* 191

6.1.6 Τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (AGEs) και η συμμετοχή τους στη διαβητική αθηρωμάτωση -
A. Ξάνθης, A. Χατζητόλιος 201

6.1.7 Ρύθμιση πρόσληψης τροφής και ενεργειακής ομοιοστασίας - *N. Κατσίκη* 208

6.1.8 Ρύθμιση πρόσληψης τροφής και ενεργειακής ομοιοστασίας σε διαβητικούς ασθενείς -
N. Κατσίκη, Δ. Καραμήτσος 225

6.2 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ 228

6.2.1 Φαρμακευτική θεραπεία με δισκία - *Φ. Ηλιάδης, Δ. Καραμήτσος* 228

6.2.2 Ιστορία της ινσουλίνης - *Δ. Καραμήτσος* 284

6.2.3 Αρχές ινσουλινοθεραπείας - *Δ. Καραμήτσος* 269

6.2.4 Σύγχρονα σχήματα και μέθοδοι ινσουλινοθεραπείας - *Δ. Καραμήτσος* 313

6.2.5 Σχολιασμός εντατικοποιημένης ινσουλινοθεραπείας - *Δ. Καραμήτσος* 329

6.2.6 Ινσουλινοθεραπεία στον ΣΔ τύπου 2 - *Δ. Καραμήτσος* 334

6.2.7 Ανθρώπινη ινσουλίνη και υπογλυκαιμία - *Δ. Καραμήτσος* 343

6.2.8 Ο ασταθής ή δυσρhythμιστος διαβήτης - *Δ. Καραμήτσος* 347

6.3 ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΙ ΔΙΑΒΗΤΗΣ 358

Φ. Ηλιάδης, Δ. Καραμήτσος

6.4 ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ, ΨΥΧΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ 378

Γ. Πήτα, N. Μάλλιου, Γ. Τζήμου

7 Επείγουσες Διαταραχές Μεταβολισμού - Κώματα

7.1 ΥΠΕΡΓΛΥΚΑΙΜΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ 390

Δ. Καραμήτσος

7.2 ΙΑΤΡΟΓΕΝΗΣ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑ 408

Σ. Μπακατσέλος, Δ. Καραμήτσος

8 Χρόνιες Διαβητικές Επιπλοκές

8.1 ΧΡΟΝΙΕΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΚΑΙ ΡΥΘΜΙΣΗ ΔΙΑΒΗΤΗ 424

Τ. Διδάγγελος, Δ. Καραμήτσος

8.2 ΟΦΘΑΛΜΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ 430

8.2.1 Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια - *Ν. Γεωργιάδης, Σ. Λάκε, Δ. Καραμήτσος* 430

8.2.2 Επίδραση του διαβήτη στον φακό του οφθαλμού - *Δ. Καραμήτσος* 453

8.3 ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΝΕΦΡΟΣ 454

Δ. Καραμήτσος

8.3.1 Διαβητική νεφροπάθεια - *Δ. Καραμήτσος* 454

8.3.2 Αντιμετώπιση διαβητικών ασθενών με ΧΝΑ τελικού σταδίου - *Δ. Καραμήτσος* 480

8.3.3 Η αιμοκάθαρση στην αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας διαβητικών ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου - *Σ. Βασιλείου, Δ. Γρέκας* 482

8.3.4 Σακχαρώδης διαβήτης και περιτοναϊκή κάθαρση - *Μ. Θεοδωρίδης, Β. Βαργιεμέζης* 486

8.3.5 Μεταμόσχευση παγκρέατος - *Α. Αντωνιάδης, Δ. Καραμήτσος* 489

8.4 ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ 498

Τ. Διδάγγελος, Δ. Καραμήτσος

8.5 ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΚΑΙ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΣΤΟΝ ΔΙΑΒΗΤΗ 567

Δ. Καραμήτσος

8.6 ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΑΘΗΡΩΜΑΤΩΣΗ 571

8.6.1. Ο ρόλος του διαβήτη στην αθηρωμάτωση και θρόμβωση - *Φ. Ηλιάδης, Δ. Καραμήτσος* 571

8.6.2 Στηθάγγη και έμφραγμα μυοκαρδίου στον σακχαρώδη διαβήτη - *Θ. Καραμήτσος, Δ. Καραμήτσος* 587

8.6.3 Επιλογές επαναιμάτωσης του μυοκαρδίου σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη - *Κ. Αναστασιάδης* 595

8.6.4 Διαβητική Μυοκαρδιοπάθεια - *Θ. Καραμήτσος* 601

8.6.5 Περιφερική αρτηριοπάθεια κάτω άκρων - *Δ. Κισκίνης, Ν. Μελάς, Ν. Σαρατζής* 613

8.6.6 Το ισχαιμικό διαβητικό πόδι - *Δ. Καραμάνος, Θ. Γερασιμίδης* 624

8.6.7 Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και σακχαρώδης διαβήτης - *Α. Χατζητόλιος, Χ. Σαββόπουλος, Δ. Καραμήτσος* 631

8.6.8 Έμφραγμα μυός - *Δ. Καραμήτσος* 638

8.7 ΗΠΑΡ ΚΑΙ ΔΙΑΒΗΤΗΣ 639

8.7.1 Ηπατική γλυκογονίαση στον σακχαρώδη διαβήτη - *Δ. Καραμήτσος* 639

8.7.2 Μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος - *Δ. Κολιούσκας, Δ. Καραμήτσος* 641

8.7.3 Λοιπές παθήσεις ήπατος και σακχαρώδης διαβήτης - *Δ. Καραμήτσος* 650

8.8 ΕΡΕΙΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ 653

8.8.1 Οστά, τένοντες, αρθρώσεις και σύνδεσμοι στον διαβήτη - *Δ. Καραμήτσος* 653

8.8.2 Επίδραση του Σακχαρώδη Διαβήτη στην κινητικότητα των αρθρώσεων και στον τρόπο βαδίσματος - βηματισμού - *Τ. Διδάγγελος* 657

8.8.3 Διαβήτης, οστεοπόρωση και κατάγματα - *Φ. Παπαδοπούλου* 663

8.9. ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΜΑΣΤΟΠΑΘΕΙΑ 677

Δ. Καραμήτσος

9 Σακχαρώδης Διαβήτης και Κύηση

9.1 Η ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΕΓΚΥΟΣ 682

Α. Μαμόπουλος, Μ. Μαμόπουλος, Δ. Καραμήτσος

9.2 ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΗΣ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗΣ 704

Δ. Καραμήτσος

9.3 Η ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ 710

Δ. Καραμήτσος

10 Ο Σακχαρώδης Διαβήτης στα Παιδιά και τους Εφήβους 720

Δ. Καραμήτσος

11 Ο Σακχαρώδης Διαβήτης στην Τρίτη Ηλικία 752

Γ. Ανθιμίδης

12 Η Άθληση στον Διαβητικό Ασθενή 772

Δ. Καραμήτσος

13 Ο Διαβητικός Ασθενής στο Χειρουργείο

13.1 ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ 780

Δ. Καραμήτσος

13.2 ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ ΥΠΟ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΣΕ ΔΙΑΒΗΤΙΚΑ ΑΤΟΜΑ 787

Κ. Αναστασιάδης, Δ. Καραμήτσος

14 Σακχαρώδης Διαβήτης και Λοιμώξεις

14.1 ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΣΕ ΔΙΑΒΗΤΙΚΑ ΑΤΟΜΑ 794

Δ. Καραμήτσος

14.2 ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑΣ 802

Σ. Γεώργα, Γ. Άρσος

14.3 ΟΣΤΕΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑ ΣΤΟ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟ ΠΟΔΙ 816

Δ. Καραμήτσος

15 Διαβήτης και Παράγοντες Κινδύνου Αθηρωμάτωσης

- 15.1 ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΥΠΕΡΤΑΣΗ** 822
Δ. Καραμήτσος
- 15.2 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ ΣΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ** 831
Α. Χατζητόλιος, Χ. Σαββόπουλος, Δ. Καραμήτσος
- 15.3 ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΛΙΠΙΔΙΩΝ - ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΩΝ** 848
Δ. Καραμήτσος
- 15.4 ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΔΥΣΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΑΙΜΙΕΣ** 855
Δ. Καραμήτσος
- 15.5 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑΣ ΣΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ** 861
Β. Αθυρος, Δ. Καραμήτσος
- 15.6 ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ** 865
Δ. Καραμήτσος
- 15.7 ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΠΝΟΙΑΣ -ΥΠΟΠΝΟΙΑΣ ΥΠΝΟΥ** 873
Ε. Δασκαλοπούλου, Ε. Βλαχογιάννης
- 15.8 ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΚΑΠΝΙΣΜΑ** 878
Φ. Ηλιάδης, Δ. Καραμήτσος

16 Στοματολογικές Εκδηλώσεις στον Σακχαρώδη Διαβήτη

- 16.1 ΣΤΟΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΣΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ** 888
Α. Ματιάκης
- 16.2 Η ΟΔΟΝΤΙΑΤΡΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ** 893
Α. Ματιάκης

17 Η Εκπαίδευση του Διαβητικού

Δ. Καραμήτσος 900

Παραρτήματα για τον ασθενή 911

Ευρετήριο 927



Ρύθμιση Μεταβολισμού και Ομοιόσταση

1.1 ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ

Μ. Αλεβίζος, Δ. Καραμήτσος

1.2 ΤΑ ΝΗΣΙΔΙΑ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

Κ. Καζάκος, Δ. Καραμήτσος

1.3 Η ΕΚΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ

Κ. Καζάκος, Δ. Καραμήτσος

1.4 ΤΟ ΦΑΙΝΟΜΕΝΟ ΤΗΣ ΙΝΚΡΕΤΙΝΗΣ

Κ. Καζάκος

1

1.1

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ

Μ. Αλεβίζος, Δ. Καραμήτσος

Οι ουσίες που παρέχουν ενέργεια στον οργανισμό είναι οι υδατάνθρακες, τα λίπη και τα λευκώματα (πρωτεΐνες). Η καύση τους αποδίδει 4, 9 και 4 Kcal /g αντίστοιχα. Οι υδατάνθρακες και τα λίπη χρησιμοποιούνται κατά κύριο λόγο ως καύσιμη ύλη. Τα λευκώματα, αντίθετα, χρησιμεύουν για την αντικατάσταση των κατεστραμμένων λευκωμάτων και τη σύνθεση διαφόρων λευκωματούχων ουσιών του οργανισμού. Η περίσσεια των λευκωμάτων της τροφής καθώς και τμήμα των αμινοξέων που προέρχονται από την καταστροφή των λευκωμάτων χρησιμεύουν και αυτά ως καύσιμη ύλη.

Οι υδατάνθρακες αποθηκεύονται στον οργανισμό ως γλυκογόνο, το οποίο για να διατηρηθεί σε ωσμωτική σταθερότητα πρέπει να συνυπάρχει με ποσότητα ύδατος σε αναλογία 1g γλυκογόνου προς 3 ml ύδατος.¹ Ως εκ τούτου, για να αποδοθεί με υδατάνθρακες η ίδια ποσότητα ενέργειας με τα λίπη πρέπει το άτομο να μεταφέρει οκταπλάσιο περίπου βάρος. Γι' αυτόν τον λόγο ο οργανισμός χρησιμοποιεί ως καύσιμη ύλη πρώτα τους υδατάνθρακες και μετά τα λίπη, με τα λευκώματα να κατέχουν ενδιάμεση θέση. Ο στόχος αυτός του οργανισμού επιτυγχάνεται με την έκκριση της ινσουλίνης, η οποία είναι μία κατεχοχόνη αναβολική ορμόνη. Ο μεταβολισμός γενικά ακολουθεί κανόνες που θα εξυπηρετήσουν αυτόν τον σκοπό. Κεντρική μορφή στον μεταβολισμό είναι η ινσουλίνη της οποίας οι επιδράσεις φαίνονται επιγραμματικά στον πίνακα 1.1.1.

➤ Μηχανισμός απορρόφησης των τροφών

α) Υδατάνθρακες. Κατά τη διάρκεια της πέψης οι σύνθετες μορφές υδατανθράκων διασπώνται πρώτα σε μονοσακχαρίτες και κατόπιν απορροφώνται από το εντερικό επιθήλιο με μηχανισμό "ενεργού μεταφοράς", με ενέργεια που παρέχεται από το αδενοσινωτριφωσφορικό οξύ (ATP).² Η πέψη του αμύλου και των ολιγοσακχαριτών υπενθυμίζεται στο σχήμα 1.1.1. Τα τελικά

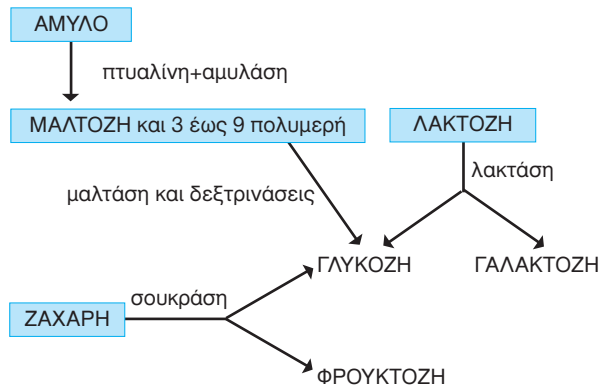
πίνακας 1.1.1 Οι δράσεις της ινσουλίνης στον οργανισμό.

- Αυξάνει την πρόσληψη της γλυκόζης και τον περαιτέρω μεταβολισμό της μέσα στα κύτταρα(μυϊκά, λιπώδη).
- Αυξάνει τη λιποσύνθεση στον λιπώδη ιστό και αναστέλλει τη λιπόλυση.
- Αναστέλλει τη γλυκονεογένεση και τη γλυκογονόλυση από το ήπαρ.
- Αναστέλλει την κετογένεση.
- Αυξάνει τη σύνθεση μυϊκού γλυκογόνου.
- Αυξάνει την πρωτεϊνοσύνθεση.
- Μετακινεί το κάλιο και το μαγνήσιο μέσα στα κύτταρα.

προϊόντα που θα απορροφηθούν είναι γλυκόζη, φρουκτόζη και γαλακτόζη. Στο αίμα τελικά κυκλοφορεί κυρίως γλυκόζη. Αναφερόμενοι συχνά στο «σάκχαρο του αίματος» εννοούμε τη γλυκόζη του αίματος.

Η είσοδος της γλυκόζης στα κύτταρα δεν μπορεί να γίνει με διήθηση μέσω της κυτταρικής μεμβράνης, επειδή ως ουσία είναι υδρόφιλος. Η μεταφορά της ενδοκυτταρίως επιτυγχάνεται με τη βοήθεια ουσιών που ονομάζονται γλυκομεταφορείς. Υπάρχουν διάφοροι τύποι γλυκομεταφορέων (GLUT) που αριθμούνται από 1-5 και 8-10. Ο γλυκομεταφορέας στον οποίο δρα η ινσουλίνη είναι ο GLUT-4. Οι γλυκομεταφορείς βρίσκονται στο εσωτερικό του κυττάρου και με την επίδραση την ινσουλίνης μετακινούνται στην επιφάνεια και συνδέονται με μόρια γλυκόζης, τα οποία στη συνέχεια μεταφέρουν στο εσωτερικό. Για να απορροφηθεί η γλυκόζη από τα κύτταρα του εντερικού επιθηλίου δεν χρειάζεται η ινσουλίνη, δεδομένου ότι εκεί υπάρχουν οι μεταφορείς γλυκόζης GLUT-2, 3 και 5 που λειτουργούν χωρίς την ανάγκη της ινσουλίνης. Η ποσότητα ενέργειας που απαιτείται για την πέψη, απορρόφηση, μεταφορά, αποθήκευση και διεργασία πριν από την οξείδωση μιας τροφής ονομάζεται *ειδική θερμιδική ενέργεια* αυτής και για τους υδατάνθρακες είναι, περίπου, ίση προς το 6% της ενέργειας που αποδίδεται κατά την καύση τους.

β) Λευκώματα. Η απορρόφηση των λευκωμάτων από το λεπτό έντερο πραγματοποιείται μετά τη διάσπασή τους σε αμινοξέα. Η διάσπαση των λευκωμά-



σχήμα 1.1.1 Πέψη του αμύλου και των ολιγοσακχαριτών.

των απαιτεί την κατανάλωση ποσοστού 25% περίπου της ενέργειας που περιέχουν και η σύνθεσή τους επίσης 25%.³

γ) Λίπη. Τα λίπη των τροφών στην πλειονότητά τους αποτελούνται από τριγλυκερίδια, δηλαδή από ένα μόριο γλυκερίνης (γλυκερόλης) ενωμένο με τρία ελεύθερων λιπαρών οξέων. Υπάρχουν επίσης μικρές ποσότητες φωσφολιπιδίων, χοληστερόλης και σύνθετων λιπών.

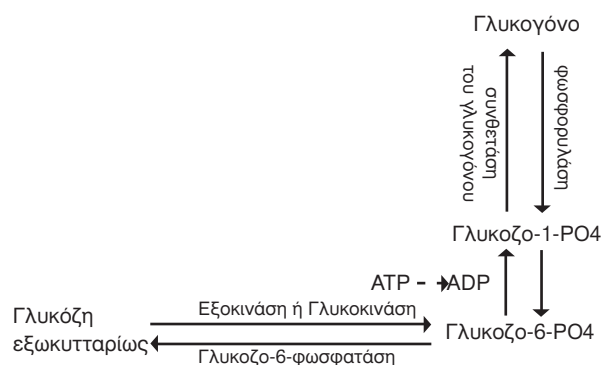
Στο λεπτό έντερο τα τριγλυκερίδια με τη λιπάση διασπώνται σε μονογλυκερίδια και ελεύθερα λιπαρά οξέα. Με την προσθήκη χολικών αλάτων σχηματίζεται εναιώρημα, τα μυκήλια, που περιλαμβάνουν επίσης χοληστερίνη, διασπασμένα φωσφολιπίδια και λιποδιαλυτές βιταμίνες. Τα συστατικά των μυκηλίων απορροφώνται από το τοίχωμα του λεπτού εντέρου, όπου γίνεται η επανασύνδεση σε τριγλυκερίδια και φωσφολιπίδια. Η ειδική θερμιδική ενέργεια των λιπών αντιστοιχεί στο 2-4% των ολικών θερμίδων που αποδίδει η καύση τους.

Επακόλουθα απορρόφησης των τροφών. Η είσοδος της γλυκόζης στην κυκλοφορία προκαλεί την έκκριση ινσουλίνης. Παρόμοια δράση έχουν και τα αμινοξέα καθώς διεγείρουν, επίσης, την έκκριση ινσουλίνης, όχι όμως στην ίδια ένταση που το κάνει η γλυκόζη. Ωστόσο, σημαντική ινσουλινοεκκριτική ικανότητα έχουν τα αμινοξέα όταν συνυπάρχει αυξημένη γλυκόζη. Τα λίπη, αντιθέτως, δεν επηρεάζουν αισθητά την έκκριση της ινσουλίνης.

➤ Μεταβολισμός υδατανθράκων

Από τους μονοσακχαρίτες που απορροφώνται η γλυκόζη μεταφέρεται κατά κύριο λόγο στους μυς και λιγότερο στον λιπώδη ιστό. Επίσης, γλυκόζη εισέρχεται σε άλλα κύτταρα, καθώς και στο ήπαρ, ιδίως αν η πυκνότητά της στην πυλαία φλέβα είναι υψηλή, όπως π.χ. μετά τη

δοκιμασία φορτίσεως με γλυκόζη. Η περιορισμένη πρόσληψη της από το ήπαρ εξηγείται από το γεγονός ότι ο μεταφορέας της γλυκόζης στο ήπαρ είναι ο GLUT-2 με $K_m \sim 40 \text{ mM}$, ενώ φυσιολογικά η πυκνότητα της γλυκόζης στην πυλαία φλέβα δεν υπερβαίνει τα 10 mM .⁴ Η είσοδος της γλυκόζης στα μυϊκά και λιπώδη κύτταρα επιτυγχάνεται, όπως προαναφέρθηκε, με τη βοήθεια της ινσουλίνης που μετακινεί τον μεταφορέα της γλυκόζης GLUT-4 από το εσωτερικό του κυττάρου στην κυτταρική μεμβράνη. Εκεί ο GLUT-4 συνδέεται με το μόριο της γλυκόζης και το οδηγεί στο εσωτερικό του κυττάρου. Η ινσουλίνη, εκτός από τη μεταφορά ενισχύει τη δραστηριότητα του GLUT-4⁵⁻⁶ και συμβάλλει στη διατήρηση φυσιολογικών πυκνοτήτων GLUT-4 στους μυς και τον λιπώδη ιστό.⁷⁻⁸ Μέσα στα κύτταρα η γλυκόζη φωσφορυλιώνεται σε 6-φωσφορική γλυκόζη με την επίδραση της εξοκινάσης που ενεργοποιείται από την ινσουλίνη.⁹ Ειδικά στα ηπατικά κύτταρα και στα Β κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος, το υπεύθυνο ένζυμο για τη φωσφορυλίωση της γλυκόζης είναι η γλυκοκινάση.¹⁰ (σχήμα 1.1.2) Η φωσφορυλιωμένη γλυκόζη είτε μετατρέπεται σε γλυκογόνο με την ενεργοποίηση της συνθετάσης του γλυκογόνου από την ινσουλίνη⁻⁹ είτε οξειδώνεται και πάλι με την επίδραση της ινσουλίνης, η οποία ενεργοποιεί ορισμένα από τα ένζυμα με μια σειρά διαδοχικών αντιδράσεων (γλυκόλυση) σε δύο μεταβολικές οδούς, την οδό των Embden-Mayerhof και την οδό του γλυκονικού οξέος (σχήμα 1.1.3).¹¹ Ο ρυθμός οξειδωσης της γλυκόζης αυξάνεται με την παρουσία της ινσουλίνης. Ανταγωνιστικά στην είσοδο της γλυκόζης στα κύτταρα δρουν η νοραδρεναλίνη,¹² η αυξητική ορμόνη¹³ και η κορτιζόλη.¹⁴ Οι ορμόνες αυτές εκκρίνονται στην υπογλυκαιμία, τη νηστεία και το στρες. Κύρια επίδραση της αδρεναλίνης και της γλυκαγόνης είναι η ενεργοποίηση της φωσφορυλάσης, με την οποία γίνεται γλυκογονόλυση και ταχεία αύξηση της γλυκόζης στο πλάσμα από ηπατική παραγωγή. Επίσης, η θυροξίνη δρα ανταγωνιστικά προς



σχήμα 1.1.2 Η είσοδος και έξοδος της γλυκόζης από τα κύτταρα. Σχηματισμός και αποικοδόμηση γλυκογόνου. Η έξοδος δεν μπορεί να γίνει από τα μυϊκά κύτταρα.

την ινσουλίνη. Οι δράσεις των ορμονών αυτών στον μεταβολισμό απεικονίζονται στον πίνακα 1.1.2.

Χρειάζονται κατά μέσον όρο 200 μU ινσουλίνης /ml για να επιτευχθεί η κατά το ήμισυ μέγιστη αποθήκευση της γλυκόζης στα κύτταρα.¹⁵

Η ινσουλίνη είναι απαραίτητη και για τον μεταβολισμό της γαλακτόζης, η οποία μετατρέπεται στο ήπαρ σε γλυκόζη.¹⁶ Αυτό γίνεται με την επίδραση της γαλακτοκινάσης που μετατρέπει τη γαλακτόζη σε 1-φωσφορική γαλακτόζη, η οποία στη συνέχεια μετατρέπεται σε 1-φωσφορική γλυκόζη και χρησιμοποιείται στη σύνθεση γλυκογόνου ή στην παραγωγή μόνο γλυκόζης.

Η φρουκτόζη χρησιμοποιείται στο ήπαρ και το έντερο χωρίς την ανάγκη ινσουλίνης (μεταφέρεται από τον μεταφορέα GLUT-5) ή μετατρέπεται στο ήπαρ σε γλυκόζη.¹⁶ Αυτό γίνεται με την επίδραση της φρουκτοκινάσης που μετατρέπει τη φρουκτόζη σε 1-φωσφορική φρουκτόζη. Στη συνέχεια γίνεται μετατροπή σε φωσφορικές τριόζες, οι οποίες, τελικά, δίνουν γένεση σε πυρουβικό οξύ μέσω γλυκόλυσης ή σε γλυκόζη μέσω γλυκονογένεσης. Επειδή μεγάλη αναλογία της απορροφούμενης γαλακτόζης και φρουκτόζης κατακρατείται και μεταβολίζεται στο ήπαρ μετά την πρώτη διέλευσή τους, δεν κυκλοφορούν στο πλάσμα σημαντικά ποσά φρουκτόζης και γαλακτόζης.¹⁷ Τη φρουκτόζη μπορεί να χρησιμοποιήσουν επίσης και οι σκελετικοί μύες, αφού περιέχουν τον μεταφορέα GLUT-5, καθώς και ο λιπώδης ιστός.

Γλυκόλυση αποκαλείται η διάσπαση ενός μορίου γλυκόζης σε δύο μόρια πυρουβικού οξέος. Η εν λόγω μετατροπή γίνεται μέσω δέκα διαδοχικών χημικών αντιδράσεων με την επίδραση αντίστοιχων ενζύμων. Σημαντικό τελικό προϊόν του μεταβολισμού είναι το πυρουβικό οξύ, το οποίο σε αερόβιες συνθήκες αντιδρά με το συνένζυμο A και μετατρέπεται σε ακετύλ-CoA. Αυτό χρησιμοποιείται στον κύκλο του κιτρικού οξέος (κύκλος του Krebs) που εξελίσσεται μέσα στα μιτοχόνδρια. Κατά την αναερόβια γλυκόλυση παράγονται 2 μόρια ATP ενώ κατά την αερόβια γλυκόλυση παράγονται 36 μόρια ATP.

Μετατροπή της γλυκόζης σε λίπος, παρόλο που είναι δυνατή, σπανίως παρατηρείται. Για να γίνει κάτι τέτοιο πρέπει η ποσότητα της προσλαμβανόμενης γλυκόζης να είναι πολύ μεγάλη και για μέρες, αλλά και πάλι το λίπος που παράγεται είναι μόνο μερικές δεκάδες γραμμάρια και επιτυγχάνεται με την κατανάλωση πολύ μεγάλων ποσοτήτων ενέργειας. Η μετατροπή της γλυκόζης σε λίπος παρατηρείται κυρίως στον λιπώδη ιστό και το ήπαρ.

Σε συνθήκες απορρυθμισμένου διαβήτη ο μεταβολισμός της γλυκόζης εκτρέπεται σε παραγωγή σορβιτόλης με τη δράση του ενζύμου αναγωγή της αλδόζης. Η σορβιτόλη, με τη σειρά της, μετατρέπεται σε φρουκτόζη. Η άθροιση σορβιτόλης πιθανολογείται ως ένας από τους μηχανισμούς πρόκλησης διαβητικής νευροπάθειας.¹⁸ Οι ευαίσθητοι στην υπεργλυκαιμία ιστοί –φακός, αμφιβληστροειδής, νεφρικά σπειράματα, νεύρα και ενδοθήλιο– είναι πλούσιοι σε αναγωγή της αλδόζης και έτσι εξηγείται η εκλεκτική προσβολή τους. Η αναγωγή της αλδόζης δρα και στον μεταβολισμό της γαλακτόζης, μετατρέποντάς την σε γαλακτιτόλη, η οποία συσσωρεύεται επίσης στους ίδιους ιστούς όπου συγκεντρώνεται η σορβιτόλη στον απορρυθμισμένο διαβήτη.

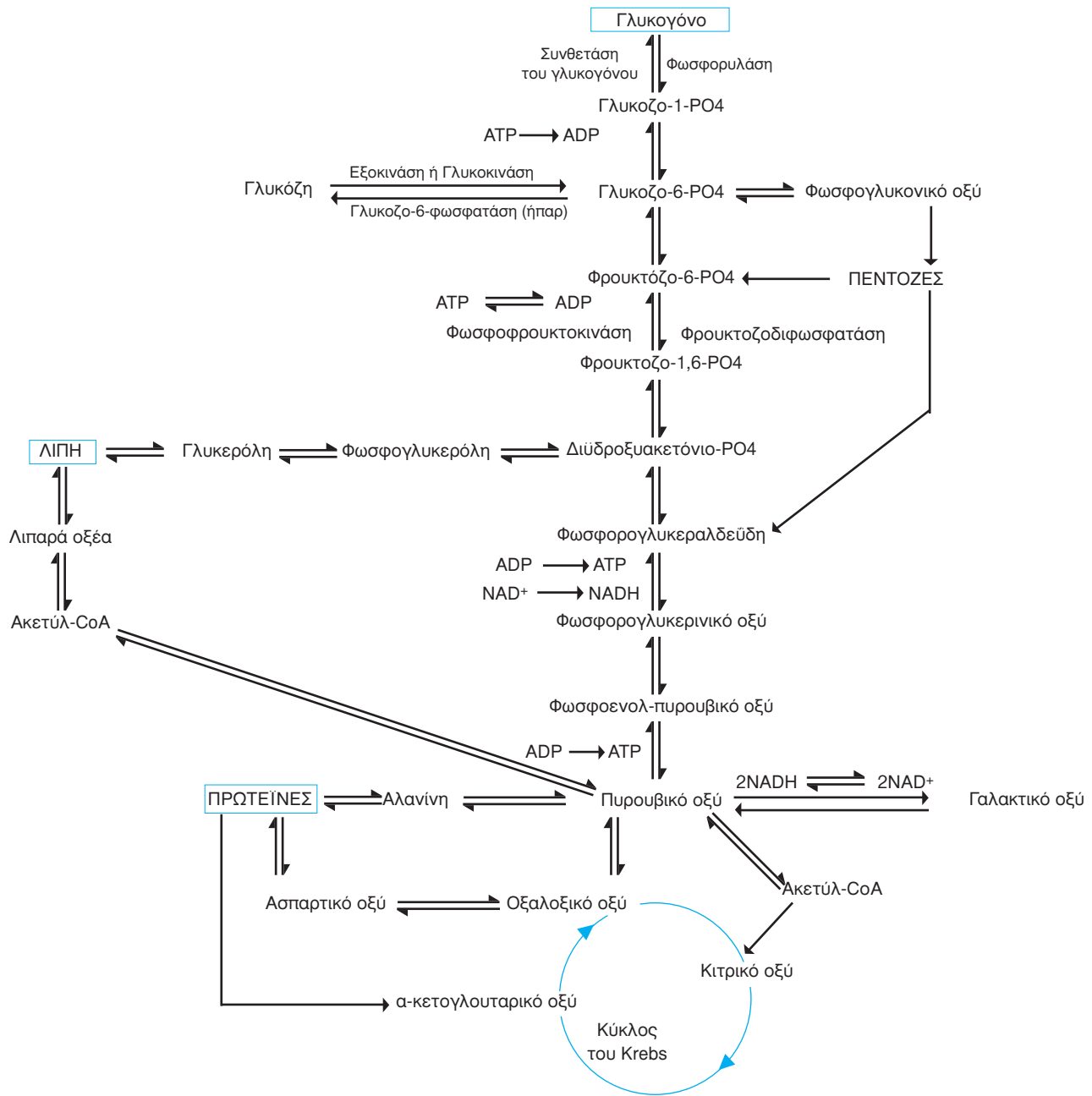
➤ Μεταβολισμός λευκωμάτων

Λεπτομερής περιγραφή του μεταβολισμού των λευκωμάτων, που άλλωστε είναι εξαιρετικά πολύπλοκη, θα ήταν υπερβολή σε βιβλίο απευθυνόμενο σε κλινικούς γιατρούς που ενδιαφέρονται για τον διαβήτη. Είμαστε όμως υποχρεωμένοι να αναφερθούμε στα απαραίτητα και ουσιώδη σημεία του μεταβολισμού των πρωτεϊνών, τα οποία εξάλλου έχουν σχέση με τον μεταβολισμό των υδατανθράκων και των λιπών. Τα αμινοξέα μετά την είσοδό τους στην κυκλοφορία προσλαμβάνονται κυρίως από το ήπαρ και τους μύς, αλλά και από άλλους ιστούς.

α) Η σύνθεση των πρωτεϊνών. Τα αμινοξέα, τα εισερχόμενα εντός των κυττάρων, χρησιμοποιούνται για την πρωτεϊνοσύνθεση, η οποία συμβαίνει στα ριβοσώ-

πίνακας 1.1.2 Οι κυριότερες δράσεις των ορμονών στον μεταβολισμό.

	Ήπαρ			Μυϊκά κύτταρα		Λιπώδη κύτταρα	
	Γλυκογόνο	Γλυκονογένεση	Κετογένεση	Πρόσληψη γλυκόζης	Ελευθέρωση αμινοξέων	Πρόσληψη γλυκόζης	Λιπόλυση
Γλυκαγόνη	διάσπαση	αύξηση					αύξηση
Κατεχολαμίνες	διάσπαση	αύξηση	αύξηση	μείωση		μείωση	αύξηση
Αυξητική ορμόνη	σύνθεση	αύξηση	αύξηση	μείωση	μείωση	μείωση	αύξηση
Κορτιζόλη	σύνθεση	αύξηση	αύξηση	μείωση	αύξηση	μείωση	αύξηση
Θυροξίνη	διάσπαση	αύξηση	αύξηση		αύξηση		αύξηση

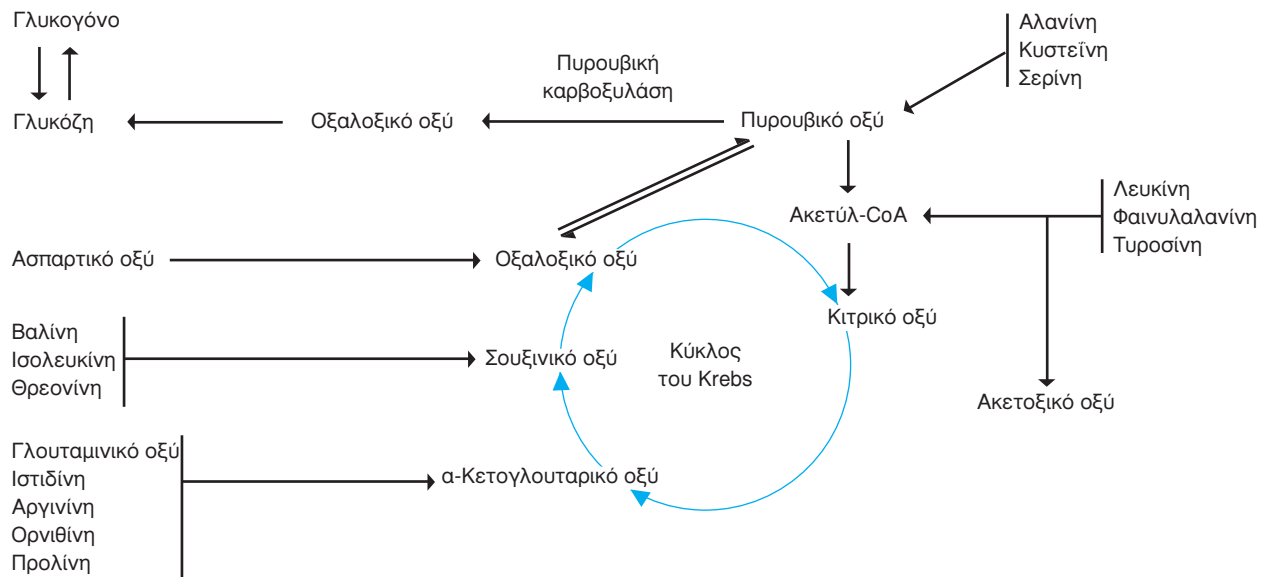


σχήμα 1.1.3 Σχηματική παράσταση του μεταβολισμού της γλυκόζης και της αλληλοσύνδεσης με τον μεταβολισμό λιπών και πρωτεϊνών.

ματα με περίτεχνο μηχανισμό συνεργασίας των πυρηνικών οξέων. Η ινσουλίνη ευνοεί την είσοδο των αμινοξέων στα κύτταρα και τον σχηματισμό λευκωμάτων, ενώ εμποδίζει τη διάσπασή τους. Οι σχετικές μελέτες έχουν δείξει ότι η ινσουλίνη ενισχύει την ενδοκυττάρια πρόσληψη βραχέων πλαγίων αλυσίδων αμινοξέων, αυξάνει τη μεταγραφή και μετάφραση του RNA, αυξάνει την έκφραση των γονιδίων της αλβουμίνης και άλλων πρωτεϊνών και αναστέλλει τη δράση των ηπατικών καταβολικών ενζύμων.¹⁹ Στον άνθρωπο η ινσουλίνη φαίνεται ότι δρα κυρίως στην αναστολή της

πρωτεϊνολύσης και λιγότερο στην πρωτεϊνοσύνθεση, όπου περισσότερο δρα η αυξητική ορμόνη.²⁰ Πάντως, η δράση της ινσουλίνης είναι σαφώς αναβολική, όπως φαίνεται από τη βελτίωση του συνολικού βάρους και της μυϊκής μάζας που παρατηρείται στα άτομα με ΣΔ τύπου 1, μετά την έναρξη της θεραπείας με ινσουλίνη. Στον αρρυθμιστο διαβήτη έχουμε αύξηση του καταβολισμού αλλά και της σύνθεσης πρωτεϊνών, ωστόσο ο καταβολισμός είναι εντονότερος, οπότε τελικά έχουμε απώλεια πρωτεϊνών.²¹

β) Η αποικοδόμηση των πρωτεϊνών. Οι πρωτεΐνες



σχήμα 1.1.4 Σχηματική παράσταση γλυκονεογένεσης.

του οργανισμού δεν βρίσκονται σε μια στατική κατάσταση, αλλά σε διαρκή μεταβολική δραστηριότητα. Ένα ποσοστό των πρωτεϊνών του οργανισμού που σε έναν κανονικού βάρους ενήλικα ανέρχεται σε 250-300g υφίσταται καθημερινώς διάσπαση και ανασύνθεση. Η ποσότητα αυτή είναι πολύ μεγαλύτερη από την ημερήσια πρόσληψη των πρωτεϊνών. Αυτό επιτυγχάνεται με την επαναχρησιμοποίηση των αμινοξέων που απελευθερώνονται από τη διάσπαση των λευκωμάτων για την επανασύνθεση νέων. Χρειάζονται περίπου 30g λευκωμάτων ημερησίως για να αντικαταστήσουν τα αμινοξέα που μεταβολίζονται σε αζωτούχες ουσίες. Τα αμινοξέα έχουν τη δυνατότητα να μετατρέπονται το ένα στο άλλο. Επίσης πολλά αμινοξέα, τα καλούμενα και γλυκογενή αμινοξέα, έχουν τη δυνατότητα να αποβάλλουν την αμινοομάδα τους και να μετατρέπονται με μια σειρά αντιδράσεων σε γλυκόζη (γλυκονεογένεση ή νεογλυκογονία).¹¹ Η μεταβολική αυτή εξεργασία έχει ιδιαίτερη σημασία για την προσφορά γλυκόζης στους ιστούς κατά τη διάρκεια ασιτίας, ελαττωμένης πρόσληψης υδατανθράκων ή στη μεταγευματική περίοδο. Η μετατροπή των αμινοξέων σε γλυκόζη επισυμβαίνει κυρίως στο ήπαρ και λιγότερο στους νεφρούς, αν και σήμερα πιστεύεται ότι η σημασία των νεφρών στη γλυκονεογένεση παλαιότερα είχε υποτιμηθεί. Στον σακχαρώδη διαβήτη η γλυκονεογένεση αποτελεί σημαντική πηγή παραγωγής γλυκόζης και αιτία υπεργλυκαιμίας, έστω και αν ο ασθενής δεν προσλαμβάνει υδατάνθρακες. Αυτό οδηγεί σε απώλεια πρωτεϊνών και μείωση της μυϊκής μάζας.

Τα αμινοξέα λευκίνη, φαινυλαλανίνη και τυροσίνη χαρακτηρίζονται ως κετογενή αμινοξέα, διότι δίδουν

γένεση σε ακετοξικό οξύ. Έτσι, κατά τον καταβολισμό των πρωτεϊνών προς γλυκονεογένεση ευνοείται παράλληλα και η κέτωση. Αλλά και το αντίστροφο ισχύει, δηλαδή η κέτωση δρα διεγερτικά στη γλυκονεογένεση, κατά τον ακόλουθο μηχανισμό: ο ρυθμός της γλυκονεογένεσης εξαρτάται, μεταξύ άλλων, και από τη δραστηριότητα του ενζύμου πυρουβική καρβοξυλάση, το οποίο διεγείρεται από το ακετύλ-CoA. Το ακετοξικό οξύ μετατρέπεται σε ακετύλ-CoA διεγείρει την πυρουβική καρβοξυλάση. Σχηματική παράσταση της γλυκονεογένεσης παρατίθεται στο σχήμα 1.1.4.

➤ Μεταβολισμός λιπών

Τα τριγλυκερίδια, τα φωσφολιπίδια και η χοληστερίνη συνδέονται στο τοίχωμα του εντέρου με την αποπρωτεΐνη B48 και σχηματίζουν τα χυλομικρά. Αυτά εισέρχονται στην κυκλοφορία μέσω της λέμφου και όχι μέσω της πυλαίας, γιατί εξαιτίας του μεγάλου τους όγκου και της μικρής πίεσης στην πυλαία φλέβα θα προκαλούσαν αποφράξεις. Τα λιπαρά οξέα με μικρό αριθμό ατόμων άνθρακα οδεύουν κατευθείαν στην πυλαία. Τα χυλομικρά έρχονται σε επαφή με το ένζυμο λιποπρωτεϊνική λιπάση στο τοίχωμα των τριχοειδών, το οποίο διασπά τα τριγλυκερίδια σε μονογλυκερίδια και ελεύθερα λιπαρά οξέα, και με περαιτέρω διάσπαση σε ελεύθερα λιπαρά οξέα και γλυκερόλη. Τα λιπαρά οξέα προσλαμβάνονται από τα γειτονικά κύτταρα, όπου και γίνεται επανασύνθεση των τριγλυκεριδίων και αποθήκευση αυτών, η δε γλυκερόλη προσλαμβάνεται από το ήπαρ και τους μύς. Κατά συνέπεια η μάζα των χυλομικρών συνεχώς μειώνεται. Τα υπολείμματα των χυλομικρών (κατάλοιπα των χυλομικρών) προ-

σλαμβάνονται από το ήπαρ και αποσυντίθενται.

Η διάσπαση των τριγλυκεριδίων γίνεται κατά κύριο λόγο στον λιπώδη ιστό, επειδή η ινσουλίνη ενεργοποιεί τη λιποπρωτεϊνική λιπάση του λιπώδους ιστού και αφήνει απενεργοποιημένη εκείνη του μυϊκού ιστού.²² Επομένως, σχεδόν το σύνολο των λιπών προσλαμβάνεται μεταγευματικά από τον λιπώδη ιστό. Η ινσουλίνη επιπλέον αναστέλλει τη δράση της λιπάσης των κυττάρων του λιπώδους ιστού εμποδίζοντας τη διάσπαση των τριγλυκεριδίων των λιπωδών κυττάρων και την έξοδό τους στην κυκλοφορία. Στον μηχανισμό διάσπασης των λιπών συμμετέχουν και οι αντιρροπτικές ορμόνες της ινσουλίνης (σχήμα 1.1.5.)

Τέλος απορρόφησης. Μετά το τέλος της απορρόφησης των τροφών παρατηρείται μία σταδιακή πτώση της γλυκόζης του αίματος. Η αιτία της πτώσης αυτής οφείλεται στο γεγονός ότι ο εγκέφαλος, τα κύτταρα του αίματος (βασικά τα ερυθρά αιμοσφαίρια), το επιθήλιο του εντέρου και η μυελώδης μοίρα των νεφρών χρησιμοποιούν για τις καύσεις τους μόνο γλυκόζη, την οποία προσλαμβάνουν δίχως την παρουσία ινσουλίνης. Αυτό συμβαίνει διότι σε αυτά τα κύτταρα η μεταφορά γλυκόζης δεν γίνεται με τον μεταφορέα GLUT-4 (ο οποίος υπάρχει στα μυϊκά και τα λιπώδη κύτταρα, και απαιτεί ινσουλίνη για να λειτουργήσει), αλλά με τους μεταφορείς GLUT-1, 2, 3 και 5, ανάλογα με το είδος των κυττάρων. Οι γλυκομεταφορείς 1, 2, 3 και 5 λειτουργούν χωρίς την ανάγκη ινσουλίνης. Εξάλλου, η γλυκόζη που έχει εισχωρήσει στα μυϊκά κύτταρα δεν μπορεί να εξέλθει από αυτά επειδή δεν διαθέτουν το ένζυμο γλυκοζο-6-φωσφατάση. Έξοδος γλυκόζης επιτυγχάνεται μόνο από τα ηπατικά κύτταρα, καθώς και τα κύτταρα του νεφρού και του εντερικού επιθηλίου.

Από τους ιστούς που χρησιμοποιούν μόνο γλυκόζη για τις ενεργειακές τους ανάγκες, τα ερυθρά αιμοσφαίρια και η μυελώδης μοίρα των νεφρών αδυνατούν να επιτύχουν πλήρη καύση μέχρι CO_2 και H_2O εξαιτίας της ανυπαρξίας μιτοχονδρίων. Το προϊόν της καύσης τους είναι το γαλακτικό οξύ που καταλήγει στο ήπαρ και αποτελεί υπόστρωμα γλυκονογένεσης, για να σχηματιστεί και πάλι γλυκόζη (κύκλος του Cori).¹¹ Ωστόσο, η μεγαλύτερη ποσότητα γαλακτικού οξέος παράγεται κυρίως στους μύς, ιδίως όταν η καύση της γλυκόζης πραγματοποιείται κάτω από αναερόβιες συνθήκες.

Η πτώση της γλυκόζης του αίματος έχει ως συνέπεια τη μείωση της έκκρισης ινσουλίνης από το πάγκρεας. Κάτω από ένα χαμηλό όριο γλυκόζης, που όμως δεν παρατηρείται όταν λαμβάνεται η συνηθισμένη διατροφή, εμφανίζεται πλήρης διακοπή της έκκρισης της ινσουλίνης. Το αποτέλεσμα της ελαχιστοποίησης της ινσουλίνης είναι η διακοπή της περαιτέρω εισόδου της γλυκόζης στα μυϊκά και λιπώδη κύτταρα, καθώς η

ποσότητα της ινσουλίνης που χρειάζεται γι' αυτόν το σκοπό είναι αρκετά μεγάλη, αλλά η γλυκόζη εξακολουθεί να χρησιμοποιείται στον εγκέφαλο, στον οποίο είναι απαραίτητη, και για τη χρησιμοποίησή της δεν απαιτείται η παρουσία ινσουλίνης.

Η πτώση της γλυκόζης και επομένως της ινσουλίνης ενεργοποιεί τη φωσφορυλάση που δρα στο γλυκογόνο. Η διέγερσή της φωσφορυλάσης επιτυγχάνεται βασικά με την αύξηση των επιπέδων του cAMP. Το γλυκογόνο μετατρέπεται σε 6-φωσφορική γλυκόζη, η οποία με τη δράση της γλυκοζο-6-φωσφατάσης δίνει γένεση σε γλυκόζη. Η γλυκόζη που παράγεται στα μυϊκά κύτταρα χρησιμοποιείται για καύση τοπικά. Μπορεί να καεί τελείως σε CO_2 και νερό ή να δημιουργηθεί γαλακτικό οξύ, πυρουβικό ή αλανίνη που πηγαίνουν στο ήπαρ και μετατρέπονται σε γλυκόζη με μηχανισμό γλυκονογένεσης.

Εκτός από τη διάσπαση του γλυκογόνου των μυών, η πτώση της γλυκόζης και επομένως και της ινσουλίνης του αίματος ενεργοποιεί τη διάσπαση του γλυκογόνου του ήπατος (γλυκογονόλυση). Μετά από τρία ημερήσια γεύματα η ποσότητα του γλυκογόνου του ήπατος ανέρχεται περίπου σε 75 g και των μυών σε 300-500 g. Εκτός από τη μείωση της ινσουλίνης, σημαντικό ρόλο στη γλυκογονόλυση παίζει και η αύξηση της γλυκαγόνης.

Η γλυκόζη που εισέρχεται στην κυκλοφορία μετά τη γλυκογονόλυση τροφοδοτεί με ενέργεια τους ιστούς που τη χρησιμοποιούν αποκλειστικά για τις καύσεις τους. Η ποσότητα της γλυκόζης που οι ιστοί αυτοί καταναλίσκουν ανέρχεται σε 150-190 g περίπου το 24ωρο.

Η κατανάλωση της γλυκόζης στα διάφορα όργανα σε κανονικές συνθήκες, υπολογίζεται ότι σε άνδρα βάρους 70 Kg είναι:³

- στον εγκέφαλο 120 g
- στα κύτταρα του αίματος 34 g
- στους μύς 30 g
- στον λιπώδη ιστό 5 g
- στον μυελό των νεφρών 2 g

➤ Δράση ινσουλίνης στο ήπαρ

Η αύξηση του ρυθμού του σχηματισμού γλυκογόνου στο ήπαρ οφείλεται στο ότι η ινσουλίνη αυξάνει τη δραστηριότητα των ενζύμων γλυκοκινάσης και συνθετάσης του γλυκογόνου. Το πρώτο ευνοεί τη φωσφορυλίωση της γλυκόζης και το δεύτερο τη σύνθεση του γλυκογόνου. Ανάλογες δράσεις της ινσουλίνης ασκούνται και στα μυϊκά κύτταρα, όπου αυξάνεται η δραστηριότητα της εξοκινάσης και της συνθετάσης του γλυκογόνου.⁹ Επιπλέον είναι πολύ σημαντικό ότι η ινσουλίνη αναστέλλει τη γλυκονογένεση και τη γλυκογονόλυση,

δηλαδή ανακόπτει την ηπατική παραγωγή γλυκόζης, ενώ παράλληλα αναστέλλει την κετογένεση.¹⁰ Αν προσλαμβάνεται μεγάλη ποσότητα πρωτεϊνών με την τροφή, τα αμινοξέα μετατρέπονται σε τριγλυκερίδια και σε γλυκόζη. Σε μικρό βαθμό το ίδιο μπορεί να γίνει και με το λίπος.¹¹

Για την είσοδο της γλυκόζης στα μυϊκά και τα λιπώδη κύτταρα απαιτείται παρουσία ινσουλίνης. Στα διαβητικά άτομα, σε βασικές συνθήκες (προ φαγητού) η αποθήκευση της γλυκόζης (σχηματισμός γλυκογόνου και τριγλυκεριδίων) είναι φυσιολογική, με την προϋπόθεση ότι δεν έχουν μεγάλη έλλειψη ινσουλίνης και δεν εμφανίζουν κέτωση. Αυτό οφείλεται, παρά τη σχετική έλλειψη ινσουλίνης, στη δράση της γλυκόζης ως ποσότητας (mass action effect).²³ Μεταγευματικά, όμως, αυτά τα άτομα δεν μπορούν να αυξήσουν περαιτέρω την κάθαρση και τη χρησιμοποίηση της γλυκόζης, με αποτέλεσμα ακόμη μεγαλύτερη υπεργλυκαιμία. Η δράση της ινσουλίνης ασκείται ευκολότερα στο ήπαρ (αναστολή γλυκογονόλυσης) και δυσκολότερα στους μύς (προαγωγή χρησιμοποίησης γλυκόζης), προκειμένου για ασθενείς με μη ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη. Όταν, όμως, η εκκρινόμενη ποσότητα ινσουλίνης είναι σημαντικά μικρότερη από την απαιτούμενη, έχουμε και αυξημένη παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ.

Η είσοδος της γλυκόζης του ήπατος στην κυκλοφορία προκαλεί διέγερση του παγκρέατος και έκκριση ινσουλίνης που, ωστόσο, δεν είναι τόσο μεγάλη ώστε να επιτρέπει την είσοδο της γλυκόζης στα μυϊκά κύτταρα. Απλώς μειώνει τη γλυκογονόλυση του ήπατος κρατώντας τη γλυκόζη του αίματος σε κανονικά επίπεδα. Η συνεχής κατανάλωση γλυκόζης από τους ιστούς που τη χρησιμοποιούν αποκλειστικά, επιφέρει και πάλι μείωση των επιπέδων της γλυκόζης και της ινσουλίνης του αίματος και ενεργοποίηση της γλυκόλυσης με έξοδο γλυκόζης από το ήπαρ. Ακολουθεί και πάλι έκκριση ινσουλίνης και μείωση της γλυκογονόλυσης. Η διαδικασία αυτή συνεχίζεται έως ότου τα αποθέματα του ήπατος σε γλυκογόνο μειωθούν σημαντικά, οπότε η παροχή γλυκόζης στην κυκλοφορία ελαττώνεται, επομένως και τα επίπεδα ινσουλίνης. Το 75% της παραγόμενης από το ήπαρ γλυκόζης, ύστερα από ολονύκτια νηστεία 12 ωρών, προέρχεται από γλυκογονόλυση.²² Όσο η νηστεία παρατείνεται τόσο αυξάνεται η γλυκονεογένεση. Τα φυσιολογικά αποθέματα ηπατικού γλυκογόνου, που είναι περίπου 75 g, ελαττώνονται σε 15 g ύστερα από νηστεία 40 ωρών.²² Σε καταστάσεις παρατεταμένης νηστείας η παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ μειώνεται κατά 50%, δεδομένου ότι χρησιμοποιούνται για τις καύσεις του οργανισμού κυρίως λιπαρά οξέα.²²

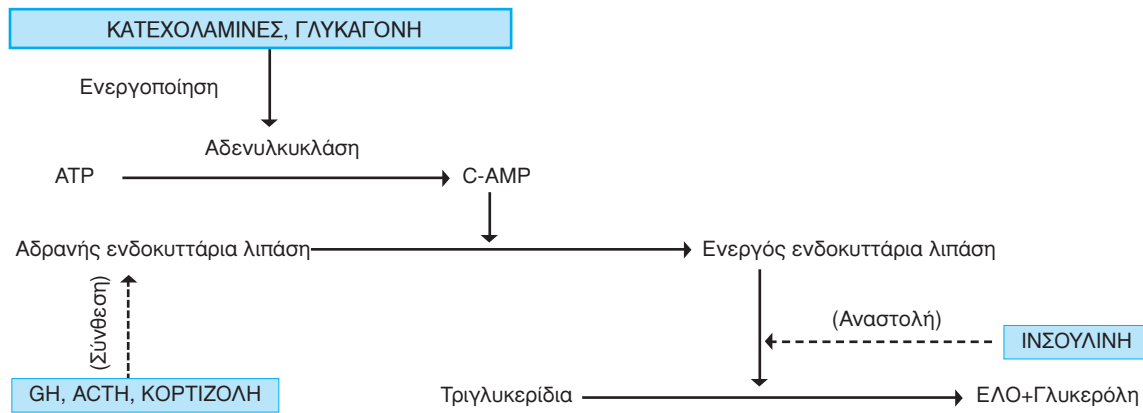
Η περαιτέρω μείωση των επιπέδων της ινσουλίνης προκαλεί διάσπαση των λευκωμάτων και έξοδο των

αμινοξέων στην κυκλοφορία. Ένα μικρό τμήμα των αμινοξέων καίγεται εντός των μυών, το μεγαλύτερο όμως, κυρίως με τη μορφή αλανίνης, οδεύει στο ήπαρ όπου μετατρέπεται σε γλυκόζη, η οποία κατόπιν εισέρχεται στην κυκλοφορία. Η διαδικασία της παραγωγής γλυκόζης από μη υδατανθρακούχες ουσίες (λίπη, αμινοξέα, γαλακτικό οξύ) ονομάζεται γλυκονεογένεση. Η γλυκαγόννη εκτός από την προαγωγή της γλυκογονόλυσης αυξάνει και την πρόσληψη των αμινοξέων από το ήπαρ και τα ένζυμα που προάγουν τη γλυκονεογένεση.²³⁻²⁴ Παρόμοια δράση έχουν και οι κατεχολαμίνες, ενώ και η κορτιζόλη, αυξητική ορμόνη και θυροξίνη έχουν επίσης κάποια επίδραση στη γλυκονεογένεση.²⁵ Μικρότερο ποσοστό γλυκονεογένεσης (περίπου 20%) γίνεται στους νεφρούς με κύριο υπόστρωμα τη γλουταμίνη.²⁶⁻²⁷ Η γλουταμίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί και από το έντερο ή για τη μετατροπή της σε αλανίνη και για γλυκονεογένεση.²⁸ Το ποσοστό της γλυκονεογένεσης στους νεφρούς αυξάνεται όταν ο οργανισμός βρίσκεται σε συνθήκες παρατεταμένης αστίας, οπότε οι νεφροί παράγουν το 45% των αναγκών σε γλυκόζη.²⁹ Για να ανασταλεί κατά 50% η μέγιστη παραγωγή ενδογενούς γλυκόζης χρειάζονται περίπου 50 μU ινσουλίνης /ml.³⁰

Η είσοδος της γλυκόζης στην κυκλοφορία πυροδοτεί τις ίδιες εξελίξεις, όπως και η γλυκογονόλυση, δηλαδή περιόδους με αύξηση της γλυκόζης και έκκριση ινσουλίνης, ακολουθούμενες από πτώση της γλυκόζης, αναστολή της έκκρισης της ινσουλίνης και ενεργοποίηση της γλυκονεογένεσης.

Η γλυκονεογένεση από τα αμινοξέα συνεχίζεται μέχρις ότου η περίσσεια των αμινοξέων εξαντληθεί. Όλο αυτό το διάστημα οι μύες χρησιμοποιούν τη γλυκόζη του γλυκογόνου τους ως καύσιμη ύλη. Ακολουθεί πτώση της γλυκόζης του αίματος και περαιτέρω μείωση της ινσουλίνης.

Όταν τα επίπεδα της ινσουλίνης του αίματος φθάσουν σε αρκετά χαμηλό επίπεδο, ενεργοποιείται η λιπάση του λιπώδους ιστού (ορμονοευαίσθητη λιπάση) που διασπά τα τριγλυκερίδια σε μονογλυκερίδια και ελεύθερα λιπαρά οξέα (λιπόλυση) και με περαιτέρω διάσπαση σε γλυκερόλη και ελεύθερα λιπαρά οξέα. Η λιπάση αυτή ενεργοποιείται με την επίδραση του κυκλικού AMP το οποίο παράγεται από το ATP με την επίδραση της αδενυλικυκλάσης. Οι κατεχολαμίνες μέσω των β-υποδοχέων³¹ και η γλυκαγόννη³² σε πολύ μικρότερο βαθμό, ενεργοποιούν την αδενυλικυκλάση και έτσι κινητοποιούν τον μηχανισμό της λιπόλυσης. Η ινσουλίνη εμποδίζει τη λιπόλυση αναστέλλοντας την ενδοκυττάρια λιπάση. Η λιπόλυση είναι εξαιρετικά ευαίσθητη στην ινσουλίνη. Χρειάζονται μόνο 20 περίπου μU ινσουλίνης /ml για να επιτευχθεί η κατά 50% μέγιστη αναστολή της λιπόλυσης.³³ Η αυξητική



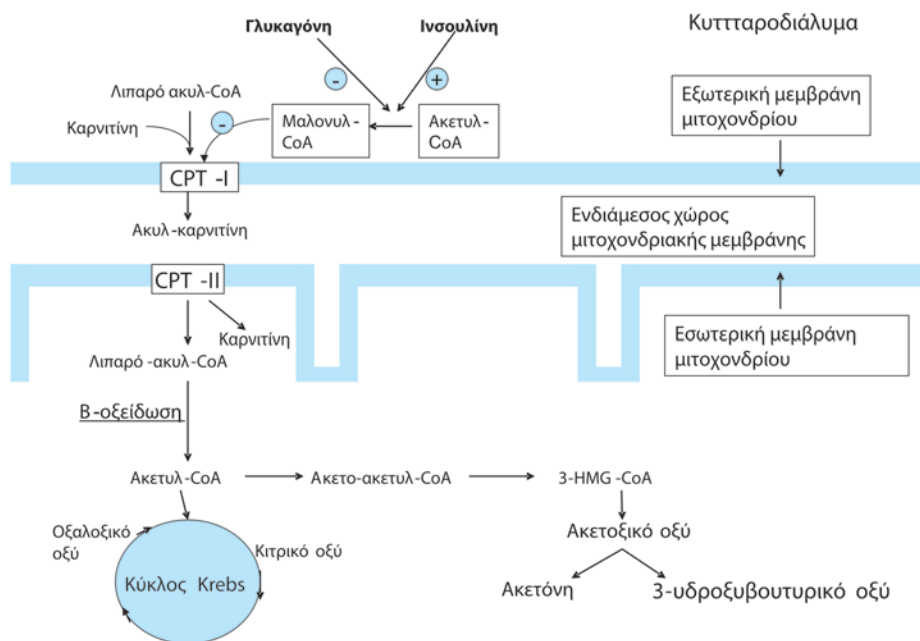
σχήμα 1.1.5 Επίδραση ορμονών στη λιπόλυση.

ορμόνη, η κορτιζόλη και η θυροξίνη αυξάνουν την ευαισθησία των λιποκυττάρων στη λιπολυτική δράση των β-αγωνιστών και ίσως αυξάνουν και την ποσότητα της λιπάσης. Έτσι, εμμέσως προκαλούν επίταση της λιπόλυσης.³⁴ (σχήμα 1.1.5).

Η μισή ποσότητα των ΕΛΟ που παράγονται επανασχηματίζουν τριγλυκερίδια στον λιπώδη ιστό. Η γλυκερόλη των λιπαρών οξέων προσλαμβάνεται από το ήπαρ και μετατρέπεται σε γλυκόζη (γλυκονεογένεση), η οποία εισέρχεται στην κυκλοφορία. Η γλυκερόλη μετατρέπεται αρχικά σε φωσφορική γλυκερόλη και έπειτα σε φωσφορική διϋδροξυακετόνη και έτσι μπαίνει στον κύριο δρόμο μεταβολισμού των υδατανθράκων. Ακολουθείται η ίδια διεργασία με τη γλυκογονόλυση και τη γλυκονεογένεση από τα αμινοξέα, με συνεχείς αυξήσεις και μειώσεις της γλυκόζης και της ινσουλίνης του πλάσματος μέχρι το επόμενο γεύμα. Το ήπαρ χρησιμοποιεί τα λιπαρά οξέα είτε προς καύση, είτε για τη δημιουργία λιποπρωτεϊνών.³⁵ Εκτός από το ήπαρ τα λιπαρά οξέα κατευθύνονται και προς τους μυς, όπου προσλαμβάνονται. Δημιουργείται ανταγωνισμός μεταξύ των λιπαρών οξέων και της γλυκόζης, ποιο από τα δύο «καύσιμα» θα προτιμηθεί προς καύση (θεωρία του Randle).³⁶ Παρόλο που οι μύες διατηρούν μία ποσότητα γλυκογόνου για έκτακτες ανάγκες, τα αποθέματά του τελευταίου από την έναρξη της γλυκογονόλυσης στα μυϊκά κύτταρα μέχρι την εμφάνιση των λιπαρών οξέων μειώνονται σημαντικά. Ως εκ τούτου, οι μύες χρησιμοποιούν ολοένα και περισσότερο λιπαρά οξέα για τις καύσεις τους. Η καύση των λιπαρών οξέων πραγματοποιείται μέσα στα μιτοχόνδρια. Ενδιαφέρον έχει το γεγονός ότι η εσωτερική μεμβράνη των μιτοχονδρίων, ενώ είναι διαπερατή για τα μικρού και μέσου μεγέθους αλυσίδας λιπαρά οξέα, δεν είναι διαπερατή στα μεγαλομοριακά λιπαρά οξέα. Τα τελευταία για να μπουν χρειάζεται να συνδεθούν με τον φορέα της καρνιτίνης που αποτελείται από τις καρνιτινοπαλμιτοϋλτρανσφεράσες I και II (CPT-I και II), αποκαλού-

μενες παλαιότερα καρνιτίνο-οξικές-τρανσφεράσες (CAT), δύο ένζυμα που βρίσκονται στην εξωτερική και εσωτερική επιφάνεια των μιτοχονδρίων αντίστοιχα.³⁷ (σχήμα 1.1.6). Η έλλειψη ινσουλίνης προκαλεί άμεση ενεργοποίηση της CPT I, η οποία διευκολύνει τη μεταφορά των λιπαρών οξέων στα μιτοχόνδρια. Μετά την είσοδο των λιπαρών οξέων στα μιτοχόνδρια η CPT II διασπά την ένωση καρνιτίνης και λιπαρού-οξικού-CoA και το τελευταίο προσφέρεται για β-οξειδωση.³⁷ Η δραστηριότητα της CPT I αναστέλλεται από το μαλονύλ-CoA. Η οξείδωση των ΕΛΟ παράγει μεγάλα ποσά ενέργειας. Από ένα MoL λιπαρού οξέος με έξι άτομα άνθρακα παρέχονται μετά από πλήρη οξείδωση στον κύκλο του κιτρικού οξέος 44 MoL ATP.^{38,39}

Εκτός από τα λίπη του λιπώδους ιστού, σημαντική πηγή τριγλυκεριδίων για τις ανάγκες των μυών αποτελούν οι πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (VLDL). Αυτές παράγονται κυρίως στο ήπαρ και εμφανίζονται στην κυκλοφορία μετά την απομάκρυνση των χυλομικρών από αυτή. Το κύριο έναυσμα για την εμφάνισή των VLDL αποτελεί η μείωση των επιπέδων της ινσουλίνης. Οι VLDL ακολουθούν την ίδια πορεία με τα χυλομικρά, δηλαδή στο τοίχωμα των τριχοειδών έρχονται σε επαφή με τη λιποπρωτεϊνική λιπάση, η οποία διασπά τα τριγλυκερίδια σε μονογλυκερίδια και ελεύθερα λιπαρά οξέα, τα οποία προσλαμβάνονται από τα παρακείμενα κύτταρα και επανασυντίθενται σε τριγλυκερίδια, που χρησιμοποιούνται ως καύσιμη ύλη. Υπάρχει, όμως, μία διαφοροποίηση. Ενώ η ινσουλίνη διεγείρει τη λιποπρωτεϊνική λιπάση του λιπώδους ιστού και απενεργοποιεί εκείνη του μυϊκού, με αποτέλεσμα τα χυλομικρά να προσλαμβάνονται από τον λιπώδη ιστό, η έλλειψή της προκαλεί το αντίθετο. Διεγείρεται, δηλαδή, η λιποπρωτεϊνική λιπάση των τριχοειδών του μυϊκού ιστού και όχι του λιπώδους, προκαλώντας τη διάσπαση των VLDL και την πρόσληψή τους από τον μυϊκό ιστό.²³



σχήμα 1.1.6 Σχηματική παράσταση του μηχανισμού κετογένεσης στα μιτοχόνδρια.
CPT=καρνιτινοπαλμιτοϋλτρανφεράση

Αλληλεπιδράσεις του μεταβολισμού μεταξύ των υδατανθράκων και λιπών. Ο μεταβολισμός των υδατανθράκων εμποδίζει την καύση των λιπών. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η ινσουλίνη που εκκρίνεται από την αύξηση της γλυκόζης προκαλεί την είσοδο των λιπών στον λιπώδη ιστό και αναστέλλει την έξοδό τους από τα λιποκύτταρα, επομένως δεν προσφέρονται λίπη για καύση στους ιστούς. Επίσης κατά την καύση της γλυκόζης στον κύκλο του Krebs, από το κιτρικό οξύ με την επίδραση της ινσουλίνης σχηματίζεται το μαλονύλ-CoA, το οποίο εμποδίζει τη σύνδεση των λιπαρών οξέων με την καρνιτίνη,³⁹ προϋπόθεση απαραίτητη, όπως αναφέρθηκε, για την είσοδο των λιπαρών οξέων στα μιτοχόνδρια, όπου αυτά καίγονται. Τα λιπαρά οξέα, καθώς δεν δύνανται να καούν, επανασυντίθενται σε τριγλυκερίδια και σε VLDL στα λιποκύτταρα στο ήπαρ. Ανταγωνιστικά στο μαλονύλ-CoA δρα η γλυκαγόνη. Η καύση των λιπών σε σημαντικό βαθμό παρατηρείται μόνο όταν μειωθεί κατά πολύ η καύση των υδατανθράκων.

Σχηματισμός κετονικών σωμάτων. Τα λιπαρά οξεία εισέρχονται στα μιτοχόνδρια υπό μορφήν λιπαρού-ακυλο-συνένζυμου A (Fatty-acyl-CoA), από το οποίο με τη β-οξείδωση αποσπάται ένα μόριο ακετυλο-συνένζυμου A (Acetyl-CoA), το οποίο είτε εισέρχεται προς καύση στον κύκλο του κιτρικού οξέος (κύκλος Krebs) είτε μετατρέπεται σε ακετο-ακετυλο-συνένζυμο A (Acet-acetyl-CoA), από το οποίο σχηματίζονται τα κετονικά σώματα με αρχικό προϊόν το ακετοξικό οξύ.

Σχηματική παράσταση των ανωτέρω αντιδράσεων εμφανίζεται στο σχήμα 1.1.7. Το ακετοξικό οξύ μπορεί να οξειδωθεί περαιτέρω και να μετατραπεί σε β-υδροξυβουτυρικό οξύ ή να μετατραπεί σε ακετόνη. Και τα τρία κετονοσώματα είναι ωσμωτικές ενεργά, όμως τα δύο πρώτα είναι μετρίως ισχυρά οξέα, ενώ η ακετόνη, ως κετόνη, είναι ουδέτερη. Τα κετονικά σώματα χρησιμοποιούνται από τους μυς, το έντερο, τον εγκέφαλο κ.λ.π. Η δυνατότητα των ιστών να χρησιμοποιούν κετονικά σώματα για καύση ή τον σχηματισμό και πάλι λιπαρών οξέων είναι περιορισμένη, και γι' αυτό μικρές αυξήσεις των κετονικών σωμάτων πέραν ενός ορίου, προκαλούν σημαντικές αυξήσεις των κετονών του αίματος⁴⁰ Περίπου ποσοστό 5% της κετογένεσης γίνεται στους νεφρούς, ενώ το υπόλοιπο 95% γίνεται στο ήπαρ.

Η αντίδραση ακετοξικού οξέος προς βουτυρικό είναι αμφίδρομη. Το β-υδροξυβουτυρικό οξύ, για να μεταβολιστεί, μετατρέπεται πρώτα πάλι σε ακετοξικό οξύ. Ένα μέρος των κετονικών σωμάτων αποβάλλεται μέσω των νεφρών. Η ακετόνη μεταβολίζεται ελάχιστα σε γλυκόζη, ενώ η κύρια μάζα της αποβάλλεται με τη νεφρική λειτουργία και με την αναπνοή, προσδίδοντας τη χαρακτηριστική απόπνοια σάπιου μήλου. Η δραστηριότητα της CPT-I, όπως αναφέρθηκε, αναστέλλεται από το μαλονύλ-CoA. Στη νηστεία και στον μη ρυθμιζόμενο σακχαρώδη διαβήτη δεν παράγεται αρκετό μαλονύλ-CoA και γι' αυτό η δραστηριότητα της CPT-I αυξάνεται, με αποτέλεσμα να ευνοείται η κετογένεση

Άλλος λόγος επιτάχυνσης της κετογένεσης στον απορρυθμισμένο διαβήτη είναι ότι δεν παράγεται κανονικά οξαλοξικό οξύ, ώστε να χρησιμοποιηθεί το οξαλοξικό με το ακετύλ-CoA για παραγωγή κιτρικού οξέος. Η μειωμένη παραγωγή κιτρικού οξέος οφείλεται στη μειωμένη δραστηριότητα της συνθετάσης του κιτρικού οξέος, που είναι αποτέλεσμα της συσσώρευσης ATP, το οποίο δρα ανασταλτικά στη συνθετάση.⁴¹ Η μειωμένη παραγωγή οξαλοξικού οξέος οφείλεται στην αύξηση της σχέσης NADH/NAD που προκαλείται από την οξειδωση των λιπαρών οξέων και από την επιτεινόμενη γλυκονογένεση (σε φυσιολογικό μεταβολισμό γλυκόζης τα παραγόμενα ποσά οξαλοξικού οξέος είναι πολύ μεγαλύτερα και δεν ευνοείται η κετογένεση). Στον απορρυθμισμένο διαβήτη, όμως, συσσωρεύεται το ακετύλ-CoA που προσφέρεται για κετογένεση.

Η κύρια αιτία παραγωγής των κετονικών σωμάτων είναι η υπερπροσφορά λιπαρών οξέων κυρίως στο ήπαρ. Ύστερα από ώρες ή ημέρες νηστείας ο σχηματισμός κετονικών σωμάτων αυξάνεται. Σε τέτοιες συνθήκες τα κετονικά σώματα χρησιμοποιούνται ως καύσιμη ύλη στους μυς, τον εγκέφαλο και άλλα όργανα. Ο εγκέφαλος μπορεί να τα μεταβολίσει αντί της γλυκόζης, αυξάνει μάλιστα βαθμηδόν και την ποσότητα που χρησιμοποιεί.⁴² Από τα κετονικά σώματα που παράγονται ένα μέρος επανασχηματίζεται σε λιπαρά οξέα και τριγλυκερίδια. Σε μη διαβητικά άτομα η παραγωγή κετονικών σωμάτων δεν υπερβαίνει κάποιο όριο, όταν όμως υπάρχει σημαντική ή απόλυτη έλλειψη ινσουλίνης, τότε παρατηρείται μεγάλη υπερπαραγωγή τους.

Εκτός από την έλλειψη ινσουλίνης που είναι ο κύριος προδιαθεσικός παράγοντας στην ανάπτυξη κετοναιμίας, και η αύξηση της γλυκαγόνης είναι επίσης υποβοηθητικός παράγοντας, υπό την προϋπόθεση ότι τα επίπεδα της ινσουλίνης είναι χαμηλά.⁴³ Τα κετονοσώματα που παράγονται στα μιτοχόνδρια των ηπατικών κυττάρων είναι δυνατόν να μεταβολιστούν περαιτέρω στα μιτοχόνδρια των περιφερικών ιστών, αλλά πολύ λίγο στο ήπαρ. Το τελευταίο αυτό χαρακτηριστικό οφείλεται στο ότι το ένζυμο 3-οξοξύ CoA-τρανσφεράση βρίσκεται σε αφθονία σε όλους τους ιστούς εκτός από το ήπαρ. Η ινσουλίνη αυξάνει και τον ρυθμό της χρησιμοποίησης των κετονοξέων.⁴⁴ Σε πολύ αυξημένο ρυθμό παραγωγής κετονοξέων, η παραγωγή τους υπερβαίνει κατά πολύ την περιφερική χρησιμοποίησή τους και έχουμε τελικά κετοξέωση. Για να γίνει κετοξέωση πρέπει να υπάρχει μεγάλη κινητοποίηση λιπών, γεγονός που προϋποθέτει μεγάλη έλλειψη ινσουλίνης.^{45,46} Στη διαβητική κετοξέωση τα κετονοσώματα αυξάνονται σε επίπεδα μέχρι και 30 mMol/L που είναι 200-300 φορές υψηλότερα του φυσιολογικού. Περισσότερα επί του θέματος της διαβητι-

κής κετοξέωσης θα αναφερθούν στο οικείο κεφάλαιο.

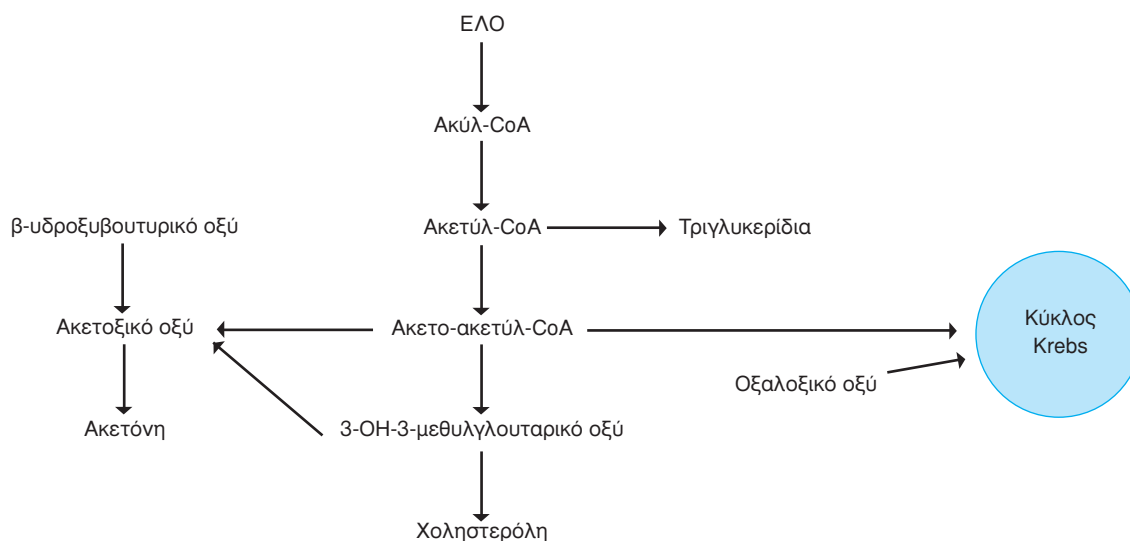
Επίδραση της σύνθεσης των τροφών στο μεταβολισμό της γλυκόζης. Η περιεκτικότητα των γευμάτων σε λίπος δεν επηρεάζει καθόλου την πρόσληψη, καύση και αποθήκευση της γλυκόζης, επομένως και τα επίπεδα της γλυκόζης του αίματος.⁴⁷ Απλώς όταν συνυπάρχει στην τροφή λίπος επιβραδύνεται η απορρόφηση των υδατανθράκων. Μείωση της καύσης, αλλά όχι και της πρόσληψης της γλυκόζης από τους ιστούς, εμφανίζεται μόνο αν τα λιπαρά οξέα χορηγηθούν παρεντερικώς.⁴⁸ Ο λόγος είναι ότι σε αυτήν την περίπτωση ένα μέρος των λιπαρών οξέων φθάνει στους μυς αντί να αποθηκευτεί στον λιπώδη ιστό και ανταγωνίζεται τη γλυκόζη για τις καύσεις τους.

➤ Δράση ινσουλίνης στον λιπώδη ιστό

Σε αντίθεση με ότι συμβαίνει με τη γλυκόζη και τα αμινοξέα που απορροφούνται από το έντερο και περνούν από το ήπαρ μέσω του συστήματος της πυλαίας φλέβας, μόνο το 15% του απορροφούμενου λίπους εισέρχεται στο ήπαρ μέσω της πυλαίας. Το 85% του απορροφούμενου λίπους οδεύει αρχικά μέσω του θωρακικού πόρου, από όπου αποχετεύεται στη φλεβική κυκλοφορία και με το αίμα ακολουθεί πλέον το δρόμο προς το ήπαρ μέσω της αρτηριακής κυκλοφορίας. Το ήπαρ που δέχεται γλυκερόλη και ελεύθερα λιπαρά οξέα μετατρέπει τη γλυκερόλη σε γλυκόζη και τα λιπαρά οξέα με τη γλυκερόλη σε τριγλυκερίδια. Τα τριγλυκερίδια αποθηκεύονται στο ήπαρ, έως ότου ενσωματωθούν στις λιποπρωτεΐνες και αρχίσει η έξοδός τους από το ήπαρ, μέσω των ηπατικών φλεβών. Το ήπαρ μεταβολίζει τα λιπαρά οξέα σε ακετύλ-CoA που αποτελεί το υπόστρωμα για κετογένεση.

Η ινσουλίνη αυξάνει την πρόσληψη και την οξειδωση της γλυκόζης στον λιπώδη ιστό. Από την οξειδωση της γλυκόζης παράγονται αφενός μεν φωσφορική γλυκερόλη αφετέρου δε λιπαρά οξέα μέσω του ακετύλ-CoA. Με την αύξηση της οξειδωσης της γλυκόζης στην οδό του γλυκονικού οξέος παράγεται NADH το οποίο είναι απαραίτητο για τη σύνθεση μακρομοριακών λιπαρών οξέων. Με την ένωση της γλυκερόλης και των λιπαρών οξέων παράγονται τα τριγλυκερίδια, που προστίθενται έτσι στο αποθηκευτικό λίπος. Η ινσουλίνη, ελαττώνοντας τη δραστηριότητα της ενδοκυττάριας (ορμονοευαίσθητης) λιπάσης, ελαττώνει την υδρόλυση των τριγλυκεριδίων, δηλαδή αναστέλλει τη λιπόλυση. Άρα η ινσουλίνη αυξάνει το εναποτιθέμενο λίπος, διότι ευνοεί τη σύνθεσή του και αναστέλλει τη διάσπασή του.

Σε συνθήκες έλλειψης ινσουλίνης ενεργοποιείται η ενδοκυττάρια λιπάση (σχήμα 1.7) και έχουμε διάσπαση των τριγλυκεριδίων από τον λιπώδη ιστό, οπότε



σχήμα 1.1.7 Σχηματική παράσταση κετογένεσης.

τα λιπαρά οξέα και η γλυκερόλη κυκλοφορούν στο πλάσμα και τελικά χρησιμοποιούνται στο ήπαρ για κετογένεση και γλυκονεογένεση. Για να έχουμε κετογένεση σε σημαντικό βαθμό, ώστε να προκληθεί κετοξέωση, πρέπει να υπάρχει μεγάλη έλλειψη ινσουλίνης. Γι' αυτό κετοξέωση εμφανίζουν κυρίως οι διαβητικοί που χαρακτηρίζονται ως ινσουλινοπενικοί, δηλαδή αυτοί που έχουν ΣΔ τύπου 1 και σπανίως όσοι έχουν πολλά χρόνια ΣΔ τύπου 2.

Σε άτομα με απορρυθμισμένο σακχαρώδη διαβήτη που εμφανίζουν αυξημένα τριγλυκερίδια στο πλάσμα, η χορήγηση ινσουλίνης επαναφέρει τα τριγλυκερίδια στα κανονικά τους επίπεδα.

⤷ Διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης στον σακχαρώδη διαβήτη

Μεταγευματικά οι διαβητικοί ασθενείς, εξαιτίας της μειωμένης έκκρισης ινσουλίνης, δεν μπορούν να προσλάβουν στον κανονικό χρόνο ολόκληρη την ποσότητα της γλυκόζης που απορροφάται από το έντερο, με αποτέλεσμα την εμφάνιση υπεργλυκαιμίας. Με την αυξημένη όμως ποσότητα γλυκόζης στο αίμα επιτυγχάνεται τελικά η είσοδος της στα κύτταρα (mass action effect).²³ Με αυτόν τον τρόπο οι μύες των διαβητικών, εφόσον δεν υπάρχει σοβαρή απορρύθμιση, διατηρούν ακέραιη τη δυνατότητα πρόσληψης, αποθήκευσης και καύσης της γλυκόζης, αλλά παρατηρείται μειωμένη αναστολή της γλυκονεογένεσης, που είναι και ο κύριος λόγος διατήρησης της υπεργλυκαιμίας στον διαβήτη.^{49,50} Ανάλογα με τον βαθμό μείωσης της ινσουλίνης εμφανίζονται ή όχι και άλλες μεταβολικές διαταραχές. Σε μικρή μείωση, όπως π.χ. σε άτομα με μειονεκτική δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (IGT), η βασική παραγωγή γλυκόζης δεν διαφέρει από αυτήν που παράγουν τα

φυσιολογικά άτομα.⁵¹ Με εξαίρεση τη μεταγευματική υπεργλυκαιμία, η αποθήκευση των λιπών και η αναστολή της γλυκονεογένεσης και γλυκογονόλυσης του ήπατος είναι φυσιολογική. Όσο, όμως, επιτείνεται η ελάττωση της ινσουλίνης, παρατηρείται πρώιμη και αυξημένη γλυκονεογένεση, η οποία τροφοδοτεί με γλυκόζη την κυκλοφορία. Η επίταση της υπεργλυκαιμίας αυξάνει την είσοδο της γλυκόζης στα μυϊκά κύτταρα και δημιουργείται σε αυτά υπερπλήρωση με γλυκόζη. Ο οργανισμός, επειδή δεν είναι δυνατόν να αυξήσει σημαντικά την καύση της γλυκόζης, προσπαθεί να εμποδίζει την αυξημένη συνάθροιση της στα μυϊκά κύτταρα αυξάνοντας την αναερόβια καύση της γλυκόζης, με τη δημιουργία γαλακτικού οξέος.⁵² Αυτή, όμως, είναι μία προσωρινή λύση, καθώς το γαλακτικό οξύ μεταφέρεται στο ήπαρ και σχηματίζεται και πάλι γλυκόζη που κυκλοφορεί ξανά στο αίμα. Ακόμη, με μηχανισμούς όχι απόλυτα εξακριβωμένους δημιουργείται δυσκολία στην είσοδο της γλυκόζης στα κύτταρα. Με αυτούς τους τρόπους αποφεύγεται η υπερβολική συνάθροιση γλυκόζης στα κύτταρα με αντίτιμο, όμως, την υπεργλυκαιμία και την αντίσταση στην ινσουλίνη. Η δράση της ινσουλίνης, όταν πρόκειται για ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, ασκείται ευκολότερα στο ήπαρ (αναστολή γλυκογονόλυσης) και δυσκολότερα στους μυς (προαγωγή χρησιμοποίησης γλυκόζης).

Συμπερασματικά. Οι δράσεις της ινσουλίνης διακρίνονται σε:

- α) αυτές που αυξάνουν τον αναβολισμό
- β) αυτές που εμποδίζουν τον καταβολισμό.

Οι αντικαταβολικές επιδράσεις της ινσουλίνης ασκούνται με μικρότερες πυκνότητες ινσουλίνης, συγκριτικά με τις πυκνότητες που απαιτούνται για τις

αναβολικές. Μικρές ποσότητες ινσουλίνης χρειάζονται και στις ώρες του ύπνου, για να μη συμβαίνει επιταχυνόμενη λιπόλυση και κετογένεση.

Οι ανταγωνιστικές ορμόνες της ινσουλίνης είναι η γλυκαγόνη, οι κατεχολαμίνες, η κορτιζόλη και η αυξητική ορμόνη. Οι ορμόνες αυτές εκκρίνονται στην υπογλυκαιμία, τη νηστεία και το στρες. Κύρια επίδραση της αδρεναλίνης και της γλυκαγόνης είναι η ενεργοποίηση της φωσφορυλάσης με την οποία γίνεται γλυκογονόλυση και ταχεία αύξηση της γλυκόζης στο πλάσμα από ηπατική παραγωγή.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Ruderman NB, Tornheim K, Goodman MN. Fuel homeostasis and intermediary metabolism of carbohydrate, fat and protein. In: Becker KL, Bilezikian JP, Bremner WJ, et al eds. *Principles and practice of endocrinology and metabolism*. Philadelphia: JP Lippincott, 2001:1257-1271.
- 2 Owen OE, Reichard GA. Fuels consumed by man: The interplay between carbohydrates and fatty acids. *Progr Biochem Pharmacol* 1971;6:177-213.
- 3 Flatt JP. The biochemistry of energy expenditure. In *Recent Advances in Obesity Research, vol II*. Bray GA ed. London: Newman Publishing, 1978:211-228.
- 4 Thomas HM, Brand AM, Colville CA, et al. Tissue-specific expression of facilitative glucose transporters: a rationale. *Biochem Soc Trans* 2002;20:538-542.
- 5 Pedersen O. Glucose transporters and diabetes mellitus. In Marshall SM, Home PD, Alberti KGMM, Krall LP. *The Diabetes Annual* 1993;7:30-54.
- 6 Gould GW, Holman GD. The glucose transporter family Structure, function, and tissue specific expression. *Biochem J* 1993;295:329-341.
- 7 Shepherd PR, Kahn BB. Cellular defects in glucose transport: Lessons from animal models and implications for human insulin resistance. In Moller DE, ed. *Insulin Resistance*. John Wiley and Sons, Chichester 1993;253-300.
- 8 Bourey RE, Koranyi L, James DE, Mueckler M, Permutt MA. Effects of altered glucose homeostasis on glucose transporter expression in skeletal muscle of the rat. *J Clin Invest* 1990;86:542-547.
- 9 Newgard CB, Hirsch LJ, Foster DW, McGarry JD. Studies on the mechanism by which exogenous glucose is converted into liver glycogen in the rat. *J Biol Chem* 1983;258:8046-8052.
- 10 Bogardus C, Lillioja S, Stone K, Mott D. Correlation between muscle glycogen synthase activity and in vivo insulin action in man. *J Clin Invest* 1984;73:1185-1190.
- 11 Τρακατέλης Α. *Βιοχημεία*. Τεύχος Γ'. Θεσσαλονίκη 1977.
- 12 Lembo G, Capaldo B, Rentina V, et al. Acute noradrenergic activation induces insulin resistance in human skeletal muscle. *Am J Physiol* 1994;266:E242-E247
- 13 Rizza RA, Mandarino LJ, Gerich JE. Effects of growth hormone on insulin action in man: mechanisms of insulin resistance, impaired suppression of glucose production and impaired stimulation of glucose utilization. *Diabetes* 1982;31:662-629.
- 14 Rizza RA, Mandarino LJ, Gerich JE. Cortisol-induced insulin resistance in man: impaired suppression of glucose production and stimulation of glucose utilization due to a post receptor defect in insulin action. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54:131-138
- 15 Thiebaud D, Jacot E, DeFronzo RA, et al. The effect of graded doses of insulin on total glucose uptake, glucose oxidation and glucose storage in man. *Diabetes* 1982;31:957-963.
- 16 McGarry JD, Kuwajima M, Newgard CB et al. From dietary glucose to liver glycogen: The full circle round. *Annu Rev Nutr* 1987;7:51-73.
- 17 McIntyre N, Turner DS, Holdsworth CD. The role of the portal circulation in glucose and fructose tolerance. *Diabetologia* 1970;6:593-596.
- 18 Pugliese G, Tilton RC, Williamson JR. Glucose-induced metabolic imbalance in the pathogenesis of diabetic vascular disease. *Diab Metab Rev* 1991;7:35-39.
- 19 Abu-Lebdeh HS, Nair KS. Protein metabolism in diabetes mellitus. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1996;10:589-601.
- 20 Umpleby AM, Russell-Jones DL. The hormonal control of protein metabolism. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1996;10:551-570.
- 21 Nair KS, Garrow JS, Ford C, Mahler RF, Halleday D. Effect of poor diabetes control and obesity on whole body protein metabolism in man. *Diabetologia* 1983;25:400-403.
- 22 Borensztajn J. *Heart and skeletal muscle lipoprotein lipase*. In: Borensztajn J. et. Lipoprotein lipase. Chicago: Evener, 1987;133-148.
- 23 DeFronzo RA, Ferrannini E. Regulation of hepatic glucose metabolism in humans. *Diabetes Metabolism Reviews* 1987;3:415-459.
- 24 Nilsson LH. Liver glycogen content in man in the postabsorptive state. *Scand J Clin Lab Inv* 1973;32:317-323.
- 25 Exton JH. Hormonal control of gluconeogenesis. *Adv Exp Med Biol* 1979;111:125-167.

- 26 Pilkis SJ, Granner DK. Molecular physiology of the regulation of hepatic gluconeogenesis and glycolysis. *Annu Rev Physiol* 1992;54:885-909.
- 27 Stumvoll M, Meyer C, Mitrakou A, et al. Renal glucose production and utilization: new aspects in humans. *Diabetologia* 1997;40:749-757.
- 28 Goodman AD, Fuisz RE, Cahill GF. Renal gluconeogenesis in acidosis, alkalosis, and potassium deficiency: Its possible role in regulation of renal ammonia production. *J Clin Invest* 1966;45:612-619.
- 29 Rajas F, Croset M, Zitoun C, et al. Induction of the PEPCCK gene expression in insulinopenia in rat small intestine. *Diabetes* 2000;49:1165-1168.
- 30 Owen OE, Felig P, Morgan AP, Wahren J, Cahill GE. Liver and kidney metabolism during prolonged starvation. *J Clin Invest* 1969;48:574-583.
- 31 Thiebaud D, Jacot E, DeFronzo RA, et al. The effect of graded doses of insulin on total glucose uptake, glucose oxidation and glucose storage in man. *Diabetes* 1982;31:957-963.
- 32 Cahil GF Jr, Aoki TT, Rossini AA. Metabolism in obesity and anorexia nervosa. In Wurtman RJ, Wurtman JJ, eds. *Nutrition and the brain*. Vol 3. New York: Raven Press, 1979:1-70.
- 33 Jensen MD, Heilling VJ, Miles JM. Effects of glucagons on free fatty acid metabolism in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:308-315.
- 34 Bonadonna RC, Groop LC, Zych K, et al. Dose-dependent effect of insulin on plasma free fatty acid turnover and oxidation in humans. *Am J Physiol* 1990;259:E736-E750.
- 35 Kruszynska YT, Frias JP. The role of b-adrenergic signaling in the regulation of fat and energy metabolism. In Marshall SM, Home PD, Rizza RA, eds. *The Diabetes Annual*. Amsterdam: Elsevier Science, 1999;12:181-210.
- 36 Randle PJ, Kerbey AL, Espinal J. Mechanisms decreasing glucose oxidation in diabetes and starvation: role of lipid fuels and hormones. *Diabetes Met Rev* 1988;4:623-638.
- 37 McGarry JD, Brown NF. The mitochondrial carnitine palmitoyl-transferase system: from concept to molecular analysis. *Eur J Biochem* 1997;244:1-14.
- 38 Zammit VA. Regulation of ketone body metabolism. A cellular perspective. *Diabetes Review* 1994;2:132-155.
- 39 Guyton A C. *Human physiology and mechanisms of diseases*. WB Saunders Company, Philadelphia, London 1987.
- 40 Zammit VA. The malonyl-CoA-long chain acyl-CoA axis in the maintenance of mammalian cell function. *Biochem J* 1999;343:505-515.
- 41 Balasse EO, Fery F. Ketone body production and disposal. Effects of fasting, diabetes and exercise. *Diabetes Metab Rev* 1989;5:347-370.
- 42 Zammit VA. Regulation of ketogenesis in liver. In: Jefferson LS, Cherrington AD, eds *Handbook of Physiology: Section 7, Vol. II. The Endocrine Pancreas and Regulation of Metabolism*. New York: Oxford University Press, 2001:659-673.
- 43 Cahill GF Jr. Starvation in man. *Clin Endocrinol Metab* 1976;5:397-415.
- 44 McGarry JD, Woeltje KF, Kuwajima M, Foster DW. Regulation of ketogenesis and the renaissance of carnitine palmitoyl transferase. *Diab Metab Review* 1989;5:271-284.
- 45 Johnston DG, Alberti KGMM. Hormonal control of ketone body metabolism in the normal and diabetic state. *Clin Endocrinol Metab* 1982;11:329-361.
- 46 McGarry JD, Foster DW. Hormonal control of ketogenesis. *Adv Exp Med Biol* 1979;111:79-96.
- 47 McGarry JD, Mannaerts GP, Foster DW. A possible role for malonyl-CoA in the regulation of hepatic fatty acid oxidation and ketogenesis. *J Clin Invest* 1977;60:265-270.
- 48 Schutz Y, Flatt JP, Jequier E. Failure of dietary fat intake to promote fat oxidation: a factor favoring the development of obesity. *Am J Clin Nutr* 1989;50:307-314.
- 49 Rouselle J, Buckert A, Pahud P, et al. Relationship between glucose oxidation and glucose tolerance in man. *Metabolism* 1982;36:866-870.
- 50 Kelly DE, Mogan M, Mandarino LJ. Metabolic pathways of glucose in skeletal muscle of lean NIDDM patients. *Diabetes Care* 1993;16:1158-1166.
- 51 Mitrakou A, Kelley D, Venessan T, et al. Contribution of abnormal muscle and liver glucose metabolism to postprandial hyperglycemia in NIDDM. *Diabetes* 1990;39:1381-1390.
- 52 Kelly DE, Mogan M, Veneman T. Impaired postprandial glucose utilization in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 1994;43:1549-1557.

1.2

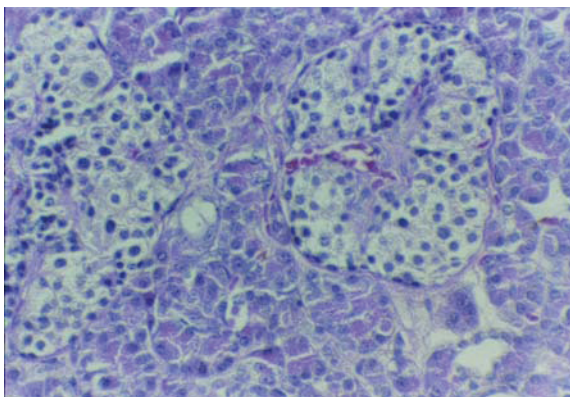
ΤΑ ΝΗΣΙΔΙΑ ΤΟΥ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

Κ. Καζάκος, Δ. Καραμήτσος

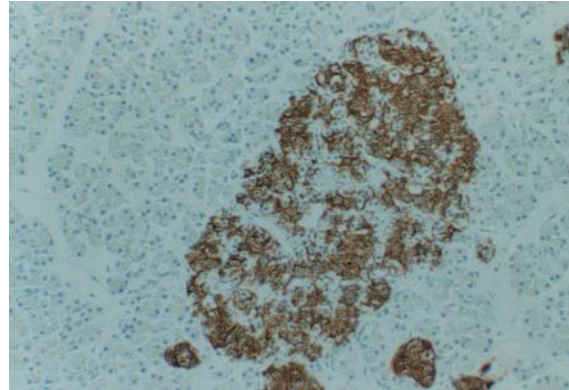
Τα νησίδια του παγκρέατος ανακαλύφθηκαν το 1869 από τον P. Langerhans, αποτέλεσαν μάλιστα το θέμα της διδακτορικής του διατριβής. Ο ρόλος του παγκρέατος στη διατήρηση φυσιολογικών επιπέδων γλυκόζης στο πλάσμα ανακαλύφθηκε 20 χρόνια αργότερα, με τα πειράματα παγκρεατεκτομής των Von Mering και Minkowski. Παρά τα πολλά χρόνια που έχουν μεσολαβήσει από τότε και την αύξηση των γνώσεων για το πάγκρεας, η ιστολογία και η ιστοχημεία του παγκρέατος, ακόμη και σήμερα, εξακολουθούν να είναι αντικείμενο μελετών.

Το φυσιολογικό πάγκρεας περιέχει περίπου 1 εκατομμύριο νησίδια που αποτελούν περίπου το 1,0-2,5% της συνολικής μάζας του. Τα νησίδια βρίσκονται διάσπαρτα σε όλο το πάγκρεας, αλλά είναι πιο πυκνά στο σώμα και ιδίως στην ουρά του. Ένα μέσο (τυπικό) νησίδιο περιέχει 3.000-4.000 κύτταρα και έχει διάμετρο 0,2 mm. Σε μικρή μεγέθυνση τα νησίδια φαίνονται σαν χιονόμπαλες. Τα κύτταρα των νησιδίων διακρίνονται ιστολογικά και ιστοχημικά στα A, B, D και PP. Στην ταυτοποίηση των κυττάρων βοήθησε πολύ το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Τα B κύτταρα είναι το 68%, τα A κύτταρα το 20%, τα D κύτταρα το 10% και τα PP κύτταρα το 2% του κυτταρικού πληθυσμού των νησιδίων.¹

Τα B κύτταρα παράγουν ινσουλίνη, τα A κύτταρα παράγουν γλυκαγόνη, τα D κύτταρα παράγουν σωματοστατίνη, τα PP κύτταρα παράγουν παγκρεατικό πολυπεπτίδιο. Τα PP κύτταρα βρίσκονται σχεδόν αποκλειστικά στο οπίσθιο τμήμα της κεφαλής του παγκρέατος. Το συνηθισμένο νησίδιο περιέχει στο κέντρο του B κύτταρα και στην περιφέρεια D και A κύτταρα (εικόνα 1.2.1 και 1.2.2).² Το φλεβικό δίκτυο των νησιδίων εκβάλλει στο σύστημα της πυλαίας κυκλοφορίας,



εικόνα 1.2.1 Φυσιολογικά νησίδια παγκρέατος με τις γύρω αδενοκυψέλες.



εικόνα 1.2.2 Νησίδια παγκρέατος (ανοσοϊστοχημική χρώση για ινσουλίνη x100).

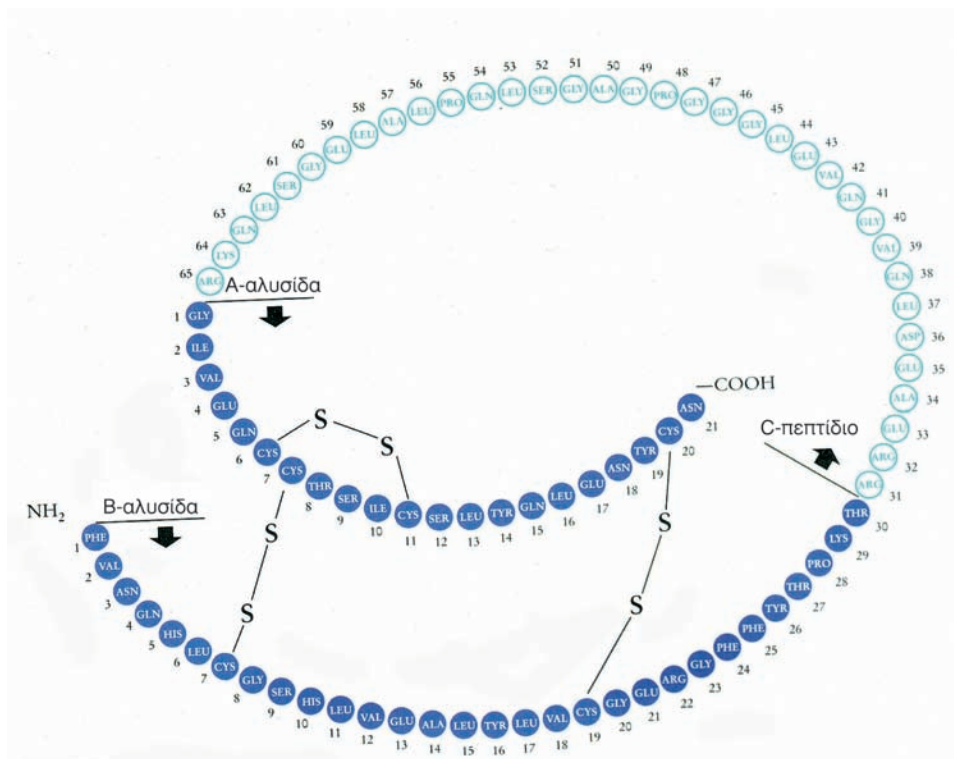
γι' αυτό και η εκκρινόμενη ινσουλίνη περνάει πρώτα υποχρεωτικά από το ήπαρ.

Τα B κύτταρα. Με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο βρέθηκε ότι τα B κύτταρα περιέχουν δύο τύπους κοκκίων. Τα ανώριμα κοκκία βρίσκονται κοντά στη συσκευή Golgi και περιέχουν μεγάλη αναλογία προϊνσουλίνης. Τα ώριμα κοκκία βρίσκονται εγκατεσπαρμένα στο κυτταρόπλασμα, είναι περισσότερο όξινα απ' ό,τι τα ανώριμα κοκκία και περιέχουν, κυρίως, ινσουλίνη και C πεπτίδιο, αλλά πολύ λίγη προϊνσουλίνη. Η βιοσύνθεση της ινσουλίνης στα B κύτταρα αναφέρεται παρακάτω.

Τα A κύτταρα. Το 1962 έγινε γνωστό ότι τα A κύτταρα περιέχουν και εκκρίνουν γλυκαγόνη.³ Η κατανομή των A κυττάρων στο πάγκρεας είναι ανάλογη των B κυττάρων. Στο κέντρο του A κυττάρου εντοπίζονται κοκκία που περιέχουν γλυκαγόνη, GLP-1 και GLP-2 (GLP= Glucagon Like Peptide). Ένα πολυπεπτίδιο ονομαζόμενο γλικεντίνη (69 αμινοξέα) βρίσκεται στην περιφέρεια του κυττάρου.⁴ Η γλικεντίνη έχει το μόριο της γλυκαγόνης με επιπλέον αμινοξέα, παράγεται δε και στο έντερο. Στα ώριμα κοκκία των A κυττάρων ελαττώνεται η αναλογία της γλικεντίνης.

Στη βιοσύνθεση των ουσιών αυτών αρχικά παράγεται προ-προγλυκαγόνη, η οποία είναι πολυπεπτίδιο που περιέχει γλυκαγόνη και διάφορα άλλα πεπτίδια (γλικεντίνη και σχετικά με γλικεντίνη πολυπεπτίδια, GLP-1, GLP-2).

Τα D κύτταρα. Χαρακτηρίζονται από μεγάλα εκκριτικά κοκκία που περιέχουν σωματοστατίνη. Η σωματοστατίνη αρχικά βρέθηκε στον υποθάλαμο, όπου προορισμός της είναι να αναστέλλει την έκκριση της αυξητικής ορμόνης από αυτήν δε την ιδιότητά της πήρε και τη σχετική ονομασία. Στη συνέχεια βρέθηκε και σε άλλα σημεία του σώματος, κυρίως στο πάγκρεας και τους νευρώνες, και η μελέτη της δράσης της έδειξε ότι είναι μια γενικώς κατασταλτική ορμόνη. Ανάλογα με το πού εκκρίνεται, δρα ως ορμόνη, ως παρακρινική



εικόνα 1.2.3 Το μόριο της ινσουλίνης και της προϊνσουλίνης. Μετά την απομάκρυνση του C πεπτιδίου παραμένει η ινσουλίνη.

ουσία και ως νευροδιαβιβαστής.⁵ Η σωματοστατίνη βρίσκεται είτε ως πεπτίδιο με 14 αμινοξέα είτε ως μεγαλύτερο πεπτίδιο 28 αμινοξέων. Αμφότερα τα πεπτίδια αυτά προέρχονται από κοινή πρόδρομη ουσία, την προσωματοστατίνη. Στο πάγκρεας παράγεται κυρίως το πεπτίδιο με τα 14 αμινοξέα.

Τα PP κύτταρα (παλαιότερη ονομασία F-κύτταρα). Τα κύτταρα αυτά παράγουν παγκρεατικό πολυπεπτίδιο (36 αμινοξέα). Το παγκρεατικό πολυπεπτίδιο παράγεται κατά τη λήψη τροφής και από τη διέγερση του παρασυμπαθητικού. Αποτελεί δείκτη της λειτουργίας του ANΣ, δεδομένου ότι μειώνεται στη διαβητική νευροπάθεια. Τα PP κύτταρα βρίσκονται στην περιφέρεια των νησιδίων, αλλά και σε συνάφεια με το εξωκρινές πάγκρεας, περιέχουν μικρά αραιά αθροίσματα κοκκίων και συγχέονται εύκολα με D-κύτταρα ή με αποκοκκιωμένα B-κύτταρα.⁶

Στη νεύρωση των νησιδίων συμμετέχουν χολινεργικές, αδρενεργικές και πεπτιδεργικές νευρικές ίνες και πλήθος νευροπεπτιδίων, ενώ η ενδονησιδιακή διάταξη των κυττάρων επιτρέπει τη διακυτταρική επικοινωνία και την παρακρινική δράση των A και D κυττάρων πάνω στα B κύτταρα.

Διάφορα άλλα προϊόντα των νησιδίων. Στα νησιδία παράγονται φυσιολογικώς ή σε παθολογικές καταστάσεις διάφορα βιοδραστικά πεπτίδια. Μεταξύ αυτών είναι το GAD (Glutamic Acid Decarboxylase), η γαστρίνη, το 7B2 (αποτελείται από 180 αμινοξέα, έχει ομοιότητα με τον IGF-1 ή τον ιό του σαρκώματος Rous) και

χρωμογρανίνες, μεταξύ των οποίων παγκρεαστατίνη και χρωμοστατίνη.

Μέσα στα εκκριτικά κοκκία, εκτός από την ινσουλίνη και το C πεπτίδιο που αποθηκεύονται και εκκρίνονται ταυτόχρονα σε ισομοριακές ποσότητες, περιέχονται προϊνσουλίνη σε ποσότητα μικρότερη από 5% και αμυλίνη σε αναλογία 3% περίπου. Η αμυλίνη αποτελείται από 37 αμινοξέα, έχει παρόμοια δομή με αυτήν της καλσιτονίνης (Calcitonin related peptide) και, όπως υποστηρίζεται από κάποιους ερευνητές, ο ρόλος της στην παθογένεια του ΣΔ τύπου 2 είναι σημαντικός.⁷

➤ Η ινσουλίνη

Η ινσουλίνη είναι πολυπεπτίδιο μοριακού βάρους 5734, που αποτελείται από 51 αμινοξέα, τα οποία κατανέμονται σε δύο αλυσίδες, την A από 21 και τη B από 30 αμινοξέα. Οι δύο αλυσίδες συνδέονται μεταξύ τους με δισουλφιδικούς δεσμούς στις θέσεις A-7 με B-7 και A-20 με B-19. Στην A αλυσίδα υπάρχει ένας επιπλέον εσωτερικός δισουλφιδικός δεσμός A-6 με A-11. Η περιοχή A-6 με A-11 θεωρείται βιολογικά αδρανής και ασήμαντη για τη σύνδεση του μορίου της ινσουλίνης με τον υποδοχέα του. Άλλωστε στη συγκεκριμένη περιοχή παρατηρούνται συχνά αλλαγές στην αλληλουχία των αμινοξέων στα διάφορα είδη. Αντίθετα, στις υπόλοιπες περιοχές δεν παρατηρούνται συχνά αλλαγές και στα περισσότερα θηλαστικά είδη διατηρείται κοινή ομολογία αμινοξέων σε ποσοστό μεγαλύτερο του 92%, ενώ οι θέσεις των τριών δισουλφιδικών

πίνακας 1.2.1 Χημικές διαφορές των ζωϊκής προέλευσης ινσουλινών από την ινσουλίνη του ανθρώπου.

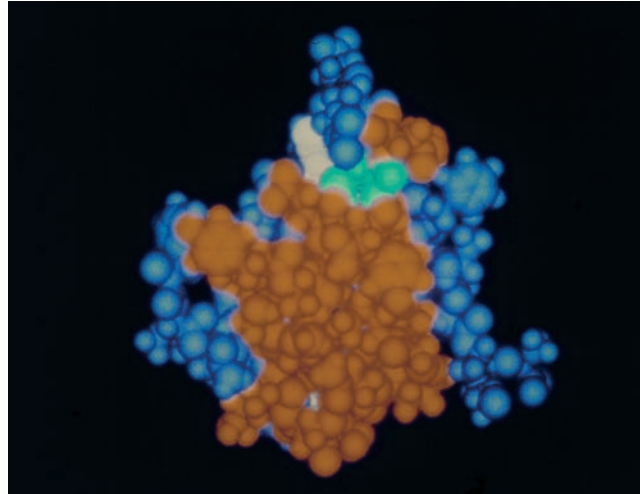
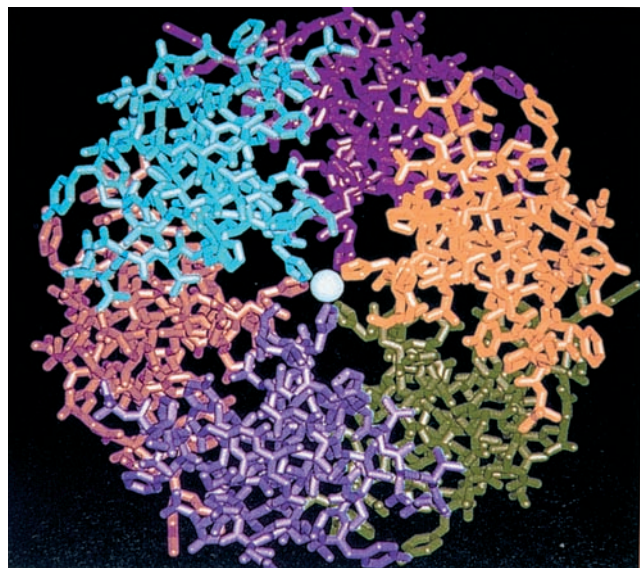
	Αμινοξύ 8 (A αλυσίδας)	Αμινοξύ 10 (A αλυσίδας)	Αμινοξύ 30 (B αλυσίδας)
Βόεια ινσουλίνη	αλανίνη	βαλίνη	αλανίνη
Χοίρεια ινσουλίνη	θρεονίνη	ισολευκίνη	αλανίνη
Ανθρώπινη ινσουλίνη	θρεονίνη	ισολευκίνη	θρεονίνη

δεσμών παραμένουν σε όλα τα γνωστά είδη σταθερές. Η πρωτοταγής δομή του μορίου της ινσουλίνης φαίνεται στην εικόνα 1.2.3. Η ανθρώπινη ινσουλίνη διαφέρει από τη χοίρεια κατά ένα αμινοξύ και από τη βόεια κατά τρία αμινοξέα, όπως φαίνεται στον πίνακα 1.2.1. Οι διαφορές αυτές προκαλούν την αντιγονικότητα των ινσουλινών ζωϊκής προέλευσης, η οποία συνήθως είναι μικρού βαθμού και δεν εμποδίζει τη δράση της χορηγούμενης ινσουλίνης. Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις η αντιγονικότητα ινσουλινών ζωϊκής προέλευσης προκαλούσε αλλεργικές αντιδράσεις ή ινσουλιναντοχή ανοσολογικής προέλευσης. Τα φαινόμενα αυτά σχεδόν έχουν εκλείψει από τότε που γενικεύθηκε η χρήση της βιοσυνθετικής ανθρώπινης ινσουλίνης.⁸

Στη δευτερογενή δομή των A και B αλυσίδων παρατηρούνται ελικοειδείς διαμορφώσεις. Οι A και B αλυσίδες είναι αλληλοπλεγμένες, ώστε να σχηματίζουν ένα πλήρες ανεξάρτητο πρωτομερές (εικόνα 1.2.4).

Τα περισσότερα αμινοξέα που εμφανίζονται εξωτερικά στη δομή του μορίου είναι υδρόφιλα, γεγονός που διευκολύνει τον σχηματισμό διμερών και εξαμερών συμπλεγμάτων. Η B αλυσίδα συμμετέχει στον σχηματισμό των διμερών με αντιπαράλληλες διατάξεις δύο μορίων ινσουλίνης στις οποίες το τμήμα μιας B αλυσίδας B21-B30 βρίσκεται σε αντιπαράλληλη σχέση με μία άλλη B αλυσίδα.^{3,4} Τα εξαμερή συμπλέγματα με δυο άτομα Zn αποτελούνται από τρία πανομοιότυπα διμερή. Τα διμερή συμπλέγματα συγκρατούνται μεταξύ τους με επαφές μεταξύ των υδρόφιλων αμινοξέων στις ελικοειδείς διαμορφώσεις και N-τελικές περιοχές κάθε B αλυσίδας των μονομερών, με τη συμμετοχή δύο ιόντων Zn της B10 ιστοιδίνης. Τα εξαμερή σχηματίζονται στα εκκριτικά κοκκία των B κυττάρων των νησίδων του Langerhans (εικόνα 1.2.5).⁹

Με την είσοδο της ινσουλίνης στο πλάσμα, τα εξαμερή ινσουλίνης, ευρισκόμενα σε πιο ευδιάλυτες συνθήκες, σχηματίζουν πλέον μονομερή και με τη μορφή αυτή κυκλοφορεί η ινσουλίνη στο πλάσμα. Οι διαφορές στα περιεχόμενα αμινοξέα της ανθρώπινης από τη χοίρεια και τη βόεια ινσουλίνη εξηγούν τις φυσιολογικές και φαρμακοκινητικές διαφορές που υπάρχουν μεταξύ τους. Έτσι, η ανθρώπινη ινσουλίνη είναι λιγότερο λιπόφιλη και απορροφάται από τα σημεία της ένε-

**εικόνα 1.2.4** Μονομερές ινσουλίνης με τη διάταξη των αμινοξέων στον χώρο. Οι αλυσίδες A και B εμφανίζονται με διαφορετικό χρώμα καθώς και οι δισουλφιδικοί δεσμοί.**εικόνα 1.2.5** Το εξαμερές της ινσουλίνης.

σης πιο γρήγορα απ' ό,τι οι ζωϊκές ινσουλίνες.¹⁰

Παράγοντες που ευνοούν αυτή τη συσσωρευση των μορίων είναι το pH, η ωσμωτικότητα και η συγκέντρωση Zn. Η παρουσία Zn επιταχύνει τη διαδικασία σχηματισμού εξαμερών. Η συγκέντρωση Zn στα B κύτταρα είναι 50 φορές μεγαλύτερη από τη συγκέντρωση του πλάσματος. Η διαδικασία σχηματισμού αδιάλυτων πολυμερών εξυπηρετεί την αποθήκευση τεράστιων ποσοτήτων ινσουλίνης. Η ινσουλίνη στα εκκριτικά κοκκία θεωρείται ότι είναι σε εξαιρετικά συμπυκνωμένη κατάσταση και υπολογίζεται σε 10^{-2} M ή 6g/100ml που στον άνθρωπο σημαίνει πενήνήμερη συνεχή παροχή ινσουλίνης.¹¹

Η ινσουλίνη έχει, όσον αφορά το κεντρικό τμήμα

του μορίου της, ομοιότητα με τους ινσουλινόμορφους αυξητικούς παράγοντες 1 και 2 και λιγότερο με τη ρελαξίνη. Η ομοιότητα αυτή εξηγεί την ινσουλινοαυξητική δράση των IGF-1 και IGF-2. Οι εν λόγω παράγοντες έχουν ακόμη ομοιότητες με τμήματα του C πεπτιδίου και της προϊνσουλίνης και ανήκουν στην ίδια ευρύτερη οικογένεια ορμονών με την ινσουλίνη.

Οι ινσουλινόμορφοι αυξητικοί παράγοντες παρουσιάζουν μικρότερη από 50 % κοινή ομολογία αμινοξέων με την ανθρώπινη ινσουλίνη και σε φυσιολογικές συνθήκες είναι συνδεδεμένοι στην κυκλοφορία με πρωτεϊνικούς μεταφορείς. Εντούτοις ο IGF-1 μετά την αποσύνδεσή του από την πρωτεΐνη μεταφοράς του μπορεί να συνδεθεί με τον υποδοχέα της ινσουλίνης και να δράσει όπως και η ινσουλίνη, με μικρότερη, όμως, δραστηριότητα που κυμαίνεται από 1% στον λιπώδη ιστό έως 10% στον μυϊκό ιστό.¹² Η ρελαξίνη που ανήκει στην οικογένεια της ινσουλίνης είναι κυρίως γνωστή ως ορμόνη αναπαραγωγής και διευκόλυνσης του τοκετού. Το μόριο της ρελαξίνης αποτελείται από δύο πεπτιδικές αλυσίδες A και B που συνδέονται με δισουλφιδικούς δεσμούς, παρουσιάζει μικρή κοινή ομολογία αμινοξέων με την ινσουλίνη, μικρότερη από 25%, και τελείως διαφορετική δράση από αυτήν της ινσουλίνης.¹³

Η προϊνσουλίνη

Η προϊνσουλίνη αποτελεί μικρό ποσοστό –περίπου 5%– στις συνολικά εκκρινόμενες υπογλυκαιμικές ορμόνες κατά την εξωκύττωσή τους από τα Β κύτταρα. Έχει μοριακό βάρος περίπου 9000. Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 αυξάνεται η αναλογία της εκκρινόμενης προϊνσουλίνης έως και σε 20% της συνολικής έκκρισης, όπως επίσης αυξάνεται, όταν το Β κύτταρο λειτουργεί σε συνθήκες υπερδιέγερσης.^{14,15} Μεγαλύτερη αναλογία εκκρινόμενης προϊνσουλίνης παρατηρείται και σε περιπτώσεις ινσουλινώματος. Η δράση της ασκείται επίσης μέσω υποδοχέων, που είναι οι ίδιοι με τους υποδοχείς της ινσουλίνης. Επειδή, όμως, η συγγένεια με τους υποδοχείς είναι μικρότερη, η δράση της εύλογα είναι ασθενέστερη της δράσης της ινσουλίνης. Σε *in vivo* μελέτες η δράση της προϊνσουλίνης είναι το 10-15% της δράσης της ινσουλίνης. Δρα αναλογικά περισσότερο στο ήπαρ, απ' ό,τι στους περιφερικούς ιστούς. Η τελευταία αυτή ιδιότητα έκανε την προϊνσουλίνη αντικείμενο κλινικών μελετών, με στόχο να βελτιωθεί η ποιότητα ρύθμισης του ΣΔ τύπου 2, στον οποίο υπάρχει αυξημένη ηπατική παραγωγή γλυκόζης. Αυξημένο, ανεξήγητα, ποσοστό θανάτων από νόσο στεφανιαίων αρτηριών, στην ομάδα της προϊνσουλίνης, οδήγησε σε διακοπή των ερευνών. Πιθανολογήθηκε ότι η επίδραση της προϊνσουλίνης στον PAI-1 είναι η αιτία των ανεξήγητων θανάτων.¹⁶

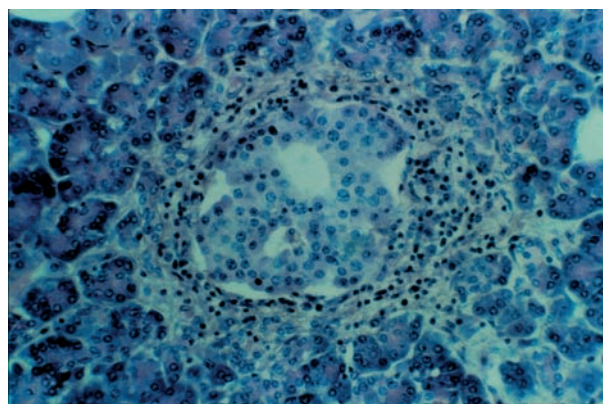
Το C πεπτίδιο

Κάθε μόριο ινσουλίνης που εκκρίνεται συνοδεύεται και από ένα μόριο συνδετικού πεπτιδίου ή C πεπτιδίου, όπως επικράτησε να λέγεται. Το C πεπτίδιο έχει μεγαλύτερο χρόνο μισής ζωής από την ινσουλίνη. Διασπάται και αποβάλλεται κυρίως μέσω των νεφρών. Επειδή η κατακράτησή του (κάθαρσή του) από το ήπαρ είναι πολύ μικρή, στο πλάσμα κυκλοφορούν αναλογικά περισσότερα μόρια C πεπτιδίου απ' ό,τι ινσουλίνης (περίπου οκτώ φορές), δεδομένου ότι η τελευταία καθαίρεται κατά 50% στο πρώτο πέρασμά της από το ήπαρ. Το γεγονός της μηδαμινής ηπατικής κάθαρσής του ανέδειξε το C πεπτίδιο σε πολύ καλό εργαστηριακό δείκτη της υπολειπόμενης εκκριντικής ικανότητας του ενδοκρινούς παγκρέατος.^{17,18}

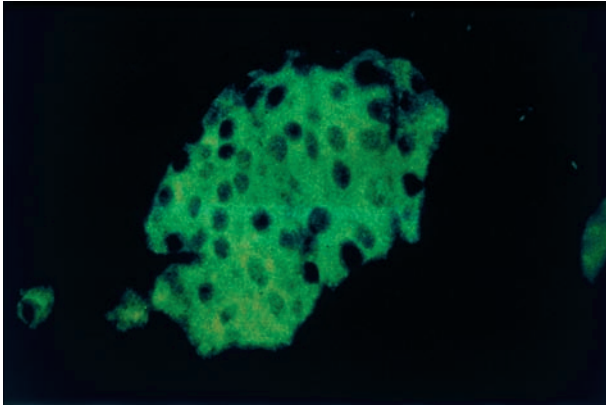
Το C πεπτίδιο δεν φαίνεται να έχει βιολογικές επιδράσεις στο μεταβολισμό, αν και τελευταία γίνεται έρευνα προς την κατεύθυνση αυτή και μάλιστα υπάρχει πρόταση για κλινική εφαρμογή συγχορήγησής του με την ινσουλίνη.¹⁹ Πρόσφατα περιγράφηκε δράση του C πεπτιδίου στην ενεργοποίηση της αντλίας $K^+ Na^+$ ATPάσης.²⁰

Η γλυκαγόνη

Είναι πολυπεπτίδιο αποτελούμενο από 29 αμινοξέα και έχει μοριακό βάρος 3485. Η γλυκαγόνη αυξάνεται στο πλάσμα, όταν η στάθμη της γλυκόζης πέφτει κάτω από 70 mg/dl και παίζει ρυθμιστικό ρόλο στη διατήρηση της ευγλυκαιμίας. Τα αμινοξέα διεγείρουν την παραγωγή γλυκαγόνης. Αυτό μετριάξει το τελικό αποτέλεσμα που έχουν τα αμινοξέα στη γλυκαιμία, δεδομένου ότι παράλληλα αυξάνουν και την έκκριση της ινσουλίνης. Ενιέμενη η γλυκαγόνη προκαλεί αύξηση της γλυκόζης στο πλάσμα. Η δράση της αυτή ασκείται μέσω αύξησης της γλυκογονόλυσης αλλά και της γλυκονεογένεσης. Η αύξηση της γλυκογονόλυσης γίνεται επειδή αυξάνεται η δραστηριότητα της φωσφορυλάσης



εικόνα 1.2.6 Λεμφοκυτταρική διήθηση νησιδίων σε ασθενή με ΣΔ τύπου 1.



εικόνα 1.2.7 Ανοσοφθορισμός αντιησιδιακών αντισωμάτων σε ασθενή με ΣΔ τύπου 1.

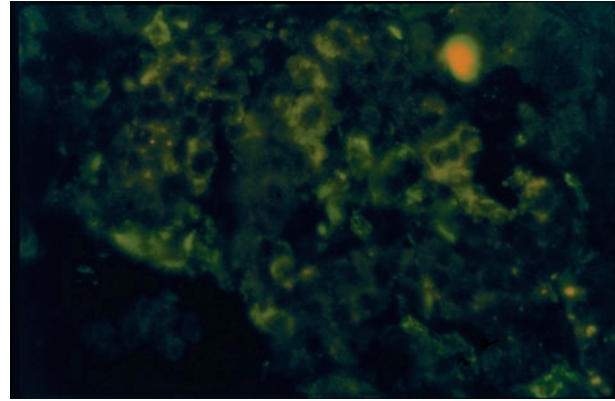
και η αύξηση της γλυκονογένεσης επειδή αυξάνεται η δραστικότητα των υπεύθυνων ενζύμων.⁴ Οι τιμές της γλυκαγόνης πλάσματος στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 είναι σχετικά αυξημένες.²¹ Ο ρόλος της είναι σημαντικός στην παθογένεια της κετοξέωσης.²² Επίσης θεωρήθηκε ότι παίζει ρόλο και στην παθογένεια του διαβήτη.^{23,24}

Η γλυκαγόνη χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη, χορηγούμενη ενδοφλεβίως, ως δοκιμασία διέγερσης παραγωγής ινσουλίνης και C πεπτιδίου. Επίσης χρησιμοποιείται από τους συγγενείς των ασθενών ως αντίδοτο της υπογλυκαιμίας, χορηγούμενη ενδομυϊκώς.

➤ **Ιστολογική εικόνα νησιδίων παγκρέατος στον σακχαρώδη διαβήτη**

Τα νησίδια στον ΣΔ τύπου 1 μακράς διάρκειας είναι ατροφικά, δεδομένου ότι έχουν καταστραφεί πλήρως ή σχεδόν πλήρως τα Β κύτταρα. Αν ο διαβήτης διαγνωσθηκε πρόσφατα, παραμένουν λίγα Β κύτταρα, τα οποία, βέβαια, πρόκειται επίσης να καταστραφούν από την αυτοανοσοποιητική εξεργασία. Έτσι εξηγείται γιατί η έκκριση ινσουλίνης στον ΣΔ τύπου 1 είναι μηδαμινή. Οι λοιποί κυτταρικοί πληθυσμοί –Α, D, PP κύτταρα– παραμένουν σε φυσιολογικούς αριθμούς. Πρώτος ο Gepts περιέγραψε ότι σε περιπτώσεις με πρόσφατη διάγνωση ΣΔ τύπου 1 υπάρχει λεμφοκυτταρική διήθηση των νησιδίων.²⁵ Η εικόνα της νησιδίτιδας είναι χαρακτηριστική σε νησίδια στα οποία υπάρχουν ακόμη Β κύτταρα (εικόνα 1.2.6).²⁶ Όταν τα Β κύτταρα καταστραφούν τελείως, παύει και το ερέθισμα για αυτοάνοση αντίδραση.²⁷ Τα κύτταρα που χαρακτηρίζουν την αυτοάνοση αντίδραση στα νησίδια είναι, κυρίως, λεμφοκύτταρα, και από αυτά τα περισσότερα είναι CD8 που υπερिशύουν των CD4.²⁸ Η νησιδίτιδα χαρακτηρίζει ποσοστό 80% των νεκροψιών, όπως αναφέρει ο Foulis στη διδακτορική του διατριβή.²⁹

Τα νησίδια εμφανίζουν ανοσοφθορισμό κατά την

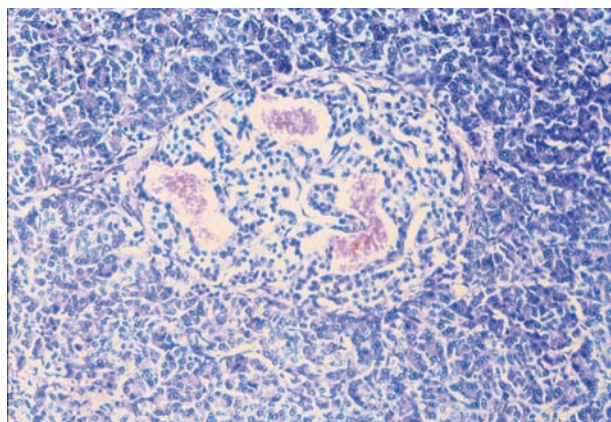


εικόνα 1.2.8 Ανώμαλη έκφραση των HLA-DR στα Β κύτταρα ασθενούς με ΣΔ τύπου 1.

ανίχνευση αντιησιδιακών αντισωμάτων και με τη μέθοδο αυτή περιγράφηκαν αρχικά τα αντισώματα αυτά από τους Bottazo και συνεργάτες σε ασθενείς με πολυενδοκρिनοπάθειες (εικόνα 1.2.7).³⁰ Επειδή η καταστροφή των Β κυττάρων είναι μια βραδεία εξεργασία με ποικίλη όμως, σχετικά ταχύτητα, υπάρχουν και ποικίλου βαθμού ευρήματα στις ιστολογικές μελέτες των νεκροψιών. Επιπλέον, κάποιες μορφές διαβήτη είναι ιδιαίτερα βραδείας και όψιμης εισβολής (ΣΔ τύπου LADA, Latent Autoimmune Diabetes Associated, κατά την αγγλοσαξονική βιβλιογραφία).^{31,32}

Η προσβολή των νησιδίων σε αρχικά στάδια ακολουθεί λοβιώδη κατανομή και άλλα λόβια εμφανίζουν νησίδια με νησιδίτιδα ενώ άλλα όχι.³³ Στην επιφάνεια των Β κυττάρων εκφράζονται –ενώ δεν θα έπρεπε– αντιγόνα της τάξης II του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας (HLA) (εικόνα 1.2.8), ενώ υπάρχει και αυξημένη έκφραση των HLA αντιγόνων της τάξης I.³² Η τελευταία παρατηρείται και σε άλλα ενδοκρινικά κύτταρα και, πιθανώς, διεγείρεται από την ιντερφερόνη-α, την οποία εκκρίνουν τα Β κύτταρα, και προηγείται της εμφάνισης των HLA κλάσης II στην επιφάνεια των Β κυττάρων. Υπάρχει η άποψη ότι αυτή η έκφραση των αντιγόνων ιστοσυμβατότητας προκαλεί τη διέγερση της αυτοάνοσης αντίδρασης έναντι των Β κυττάρων.^{32,33} Ενδιαφέρον είναι ότι τα περισσότερα Β κύτταρα, που χαρακτηρίζονται, ως μη όφειλαν, από έκφραση των αντιγόνων ιστοσυμβατότητας, περιέχουν επίσης ιντερφερόνη-α.³⁴ Η παγκρεατική λοίμωξη με ιού Coxsackie έχει δειχθεί ότι προκαλεί συγκέντρωση ιντερφερόνης-α στα Β κύτταρα. Αλλά και η ιντερφερόνη-γ που παράγεται από τα λεμφοκύτταρα αυξάνει την έκφραση των HLA τάξης IA στην επιφάνεια των Β κυττάρων, γεγονός που ενισχύει την αυτοανοσοποίηση.³⁴ Οι παρατηρήσεις αυτές συνδέουν τις ιώσεις με την αιτιολογία του ΣΔ τύπου 1.

Στον ΣΔ τύπου 2 η μάζα των Β κυττάρων είναι μειωμένη περίπου κατά 30%, αλλά είναι μάλλον βέβαιο ότι



εικόνα 1.2.9 Νησίδιο παγκρέατος από ασθενή με ΣΔ τύπου 2.

ο βαθμός ελάττωσης των Β κυττάρων έχει σχέση και με τη διάρκεια του διαβήτη. Ωστόσο, παρατηρούνται και υπερτροφικά νησίδια, τα οποία προφανώς οφείλονται στην προϋπάρχουσα παχυσαρκία, στην οποία χαρακτηριστικά υπάρχουν υπερτροφικά νησίδια και σε ποσοστό 20-30% διαπιστώνεται ίνωση των νησιδίων.¹ (Οι συγκρίσεις του πληθυσμού των Β κυττάρων των νησιδίων πρέπει να γίνουν και με τα Β κύτταρα που παρατηρούνται στην παχυσαρκία, δεδομένου ότι οι περισσότεροι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 είναι παχύσαρκοι). Παρατηρούνται, επίσης, εναποθέσεις αμυλοειδούς.³⁵ Αυτές οι εναποθέσεις παλαιότερα είχαν θεωρηθεί υαλίνωση (εικόνα 1.2.9). Το αμυλοειδές προέρχεται από την αμυλίνη, η οποία είναι ένα πολυπεπτιδίο προσομοιάζον με την καλσιτονίνη και εκκρίνεται από τα Β κύτταρα. Βρέθηκε ότι η αμυλίνη δρα στο ΚΝΣ προκαλώντας αίσθημα κορεσμού στη λήψη τροφής, άρα δρα κατά κάποιον τρόπο συνεργικά με την ινσουλίνη στον έλεγχο της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας*.³⁶ Ανάλογη ουσία της αμυλίνης, η πραμλιντίδη πρόκειται να χρησιμοποιηθεί στη θεραπευτική του διαβήτη.^{37,38} Δεν έχει διευκρινιστεί αν το αμυλοειδές είναι αιτία ή αποτέλεσμα της ύπαρξης σακχαρώδη διαβήτη. Η ινσουλίνη που περιέχεται στα Β κύτταρα είναι τόσο λιγότερη, όσο είναι μεγαλύτερη η βαρύτητα και η διάρκεια του ΣΔ. Χωρίς τη συνύπαρξη αντίστασης στην ινσουλίνη θα πρέπει να έχει καταστραφεί το 80-85% των Β κυττάρων για να εκδηλωθεί διαβήτης. Με τη συνύπαρξη της αντίστασης στην ινσουλίνη οι απαιτήσεις για έκκριση ινσουλίνης είναι αυξημένες· κατά συνέπεια, μικρότερες μειώσεις του αριθμού των Β κυττάρων είναι σε θέση να προκαλέσουν διαβήτη. Το μέγεθος του παγκρέατος έχει μελετηθεί και υπερηχογραφικώς. Σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες, βρέθηκε μειωμένο μέγεθος παγκρέατος σε ασθενείς με διαβήτη και ανάλογη μείωση της έκκρισης C πεπτιδίου.³⁹

* Για την αμυλίνη βλ. κεφ. 8.8.3

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Rahier J. The diabetic pancreas: a pathologist's view. In: Lefévre PJ, Pipeleers DG, eds. *The Pathology of the Endocrine Pancreas in Diabetes*. Berlin: Springer, 1988;17-40.
- 2 Hill CP, Dauter Z, Dodson EJ, Dodson GG, Dunn MF. X-ray structure of an unusual Ca⁺⁺ site and the roles of Zn⁺⁺ and Ca⁺⁺ in the assembly, stability and storage of the insulin hexamer. *Biochemistry* 1991;30:917-924.
- 3 Ravazzola M, Orci L. Transformation of glicentin-containing L-cells into glucagon-containing cells by enzymatic digestion. *Diabetes* 1980;29:156-158.
- 4 Unger RH, Orci L. Glucagon and the α-cell. Physiology and pathophysiology. *N Eng J Med* 1981;304:347-354.
- 5 Luft R, Efendic S, Hökfelt T. Somatostatin-both hormone and neurotransmitter? *Diabetologia* 1978;14:1-4.
- 6 Orci L, Malaisse-Lagae F, Baetens D et al. Pancreatic poly-peptide-rich regions in human pancreas. *Lancet* 1978;ii:1200-1201.
- 7 Bell GI, Pickett RL, Rutter WJ, Cordell B, Tischer E, Goodman HM. Sequence of the human insulin gene. *Nature* 1980;284:26-32.
- 8 Goldfine AB, Kahn CR. Insulin allergy and insulin resistance. *Curr Ther Endocrinol Metab* 1994;5:461-464.
- 9 Bintley GA, Dodson EJ, Dodson GG, Hodgkin DC, Mercola DA. Structure of 4-zinc insulin. *Nature* 1976;261:166-168.
- 10 Brown H, Sanger F, Kitai R. The structure of pig and sheep insulin. *Biochem J* 1955;60:356-365.
- 11 Dunn MF. Zinc-ligand interactions modulate assembly and stability of the insulin hexamer -- a review. *Biometals* 2005;18:295-303.
- 12 Pavelic J, Matijevic T, Knezevic J. Biological & physiological aspects of action of insulin-like growth factor peptide family. *Indian J Med Res* 2007;125:511-522.
- 13 Samuel CS, Hewitson TD, Unemori EN, Tang ML. Drugs of the future: the hormone relaxin. *Cell Mol Life Sci* 2007;64:1539-1557.
- 14 Ward WK, LaCava EC, Paquette TL, Beard JS, Porte D Jr. Disproportionate elevation of immunoreactive proinsulin in type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and in ex-perimental insulin resistance. *Diabetologia* 1987;30:698-702.
- 15 Mako ME, Starr JI, Rubenstein AH. Circulating proinsulin in patients with maturity onset diabetes. *Am J Med* 1977;63:865-869.
- 16 Nordt TK, Sawa H, Fujii S, Bode C, Sobel BE. Augmentation of arterial endothelial cell expression of the plasminogen activated inhibitor type-1 (PAI-1) gene by proinsulin and insulin in vivo. *J Mol Cell Cardiol*

- 1998;30:1535-1543.
- 17 Gjessing HJ, Matzen LE, Faber OK. Fasting plasma C-peptide, glucagon-stimulated plasma C-peptide, and urinary C-peptide in relation to clinical type of diabetes. *Diabetologia* 1989;32:305-311.
- 18 Ashby JP, Frier BM. Circulating C peptide: measurement and clinical application. *Ann Clin Biochem* 1981;18:125-130.
- 19 Kiess W, Kapellen T, Siebler T, Dost A, Deutscher J, Nietzschmann U. Improvements and new potentials in pharmacological therapy of diabetes mellitus in children and adolescents. *Horm Res* 1998;50 Suppl 1:87-90.
- 20 Vague P, Coste TC, Jannot MF, Raccah D, Tsimaratos M. C-peptide, Na⁺,K⁺-ATPase, and diabetes. *Exp Diabetes Res* 2004;5:37-50.
- 21 Rizza R, Verdonk C, Miles J, et al. Effect of intermittent endogenous hyperglucagonemia on glucose homeostasis in normal and diabetic man. *J Clin Invest* 1979;63:1119-1123.
- 22 Muller WA, Faloon GR, Unger RH. Hyperglucagonemia in diabetic ketoacidosis: Its prevalence and significance. *Am J Med* 1973;54:52-57.
- 23 Dobbs RE, Sakurai H, Faloon GR. Glucagon: Role in the hyperglycemia of diabetes mellitus. *Science* 1975;187:544-547.
- 24 Baron AD, Schaeffer L, Shrago P, et al. Role of hyperglucagonemia in maintenance of increased rates of hepatic glucose output in type II diabetics. *Diabetes* 1987;36:274-283.
- 25 Gepts W. Pathologic anatomy of the pancreas in juvenile diabetes mellitus. *Diabetes* 1965;14:619-633.
- 26 Iwahashi H, Itoh N, Yamagata K, Imagawa A, Nakajima H, et al. Molecular mechanisms of pancreatic beta-cell destruction in autoimmune diabetes: potential targets for preventive therapy. *Cytokines Cell Mol Ther* 1998;4:45-51.
- 27 Foulis AK, Liddle CN, Farquharson MA, Richmond JA, Weir RS. The histopathology of the pancreas in Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: A 25-year review of deaths in patients under 20 years of age in the United Kingdom. *Diabetologia* 1986;29:267-274.
- 28 Itoh N, Hanafusa T, Miyazaki A, et al. Mononuclear cell infiltration and its relation to the expression of major histocompatibility complex and adhesion molecules in pancreas biopsy specimens from newly diagnosed insulin-dependent diabetes mellitus patients. *J Clin Invest* 1993;92:2313-2322.
- 29 Foulis AK. *Pancreatic pathology in Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus*. MD Thesis, Glasgow University, 1987.
- 30 Bottazzo GF, Florin-Christensen A, Doniach D. Islet-cell anti-bodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. *Lancet* 1974;30:1279-1283.
- 31 Groop LC, Bottazzo GF, Doniach D. Islet cell antibodies identify latent type I diabetes in patients aged 35-75 years at diagnosis. *Diabetes* 1986;35:237-241.
- 32 Bottazzo GF, Pujol-Borrell R, Hanafusa T, Feldmann M. Role of aberrant HLA-DR expression and antigen presentation in induction of endocrine autoimmunity. *Lancet* 1983;ii:1115-1118.
- 33 Foulis AK. The pathogenesis of beta cell destruction in Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *J Pathol* 1987;152:141-148.
- 34 Baldeon ME, Chun T, Gaskins HR. Interferon-alpha and interferon-gamma differentially affect pancreatic beta-cell phenotype and function. *Am J Physiol* 1998;275: C25-32.
- 35 Clark A, Cooper GJS, Lewis CE, et al. Islet amyloid formed from diabetes associated peptide may be pathogenic in type 2 diabetes. *Lancet* 1987;ii:231-234.
- 36 Lutz TA. Pancreatic amylin as a centrally acting satiety hormone. *Curr Drug Targets* 2005;6:181-189.
- 37 Singh-Franco D, Robles G, Gazze D. Pramlintide acetate injection for the treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther*. 2007;29:535-562
- 38 Sicut BL, Morgan LA. New therapeutic options for the management of diabetes. *Consult Pharm* 2007;22:45-56.
- 39 Migdalis IN, Voudouris G, Kalogeropoulou K, Iliopoulou V, Koutoulidis K, Samartzis M. Size of the pancreas in non-insulin-dependent diabetic patients. *J Med* 1991;22:179-186.

1.3

Η ΕΚΚΡΙΣΗ ΤΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ

Κ. Καζάκος, Δ. Καραμήτσος

➤ Βιοσύνθεση της ινσουλίνης

Το γονίδιο της ινσουλίνης εντοπίστηκε στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 11, όπου, για την ακρίβεια, εδράζεται η κωδικοποίηση της προ-προϊνσουλίνης.¹ Η γενετική πληροφορία για βιοσύνθεση της ινσουλίνης κωδικοποιείται από έναν αγγελιαφόρο RNA 600 νουκλεοτιδίων, η μεταγραφή των οποίων δίνει τη γένεση ενός πολυπεπτιδίου 11,5 KDa που είναι η προ-προϊνσουλίνη. Η προ-προϊνσουλίνη μεταφέρεται στον χώρο του αδρού ενδοπλασματικού δικτύου, όπου πρωτεολυτικά ένζυμα τη διασπούν και σχηματίζεται ένα μικρότερο πολυπεπτίδιο, η προϊνσουλίνη. Η τελευταία είναι ένα 9 KDa πεπτίδιο το οποίο περιέχει Α και Β αλυσίδες που ενώνονται μεταξύ τους με ένα πεπτίδιο 35 αμινοξέων.² Η προϊνσουλίνη μεταφέρεται με μικροκυστίδια στη συσκευή του Golgi, όπου αποθηκεύεται υπό μορφή κυστιδίων.³ Η μετατροπή της προϊνσουλίνης σε ινσουλίνη διαρκεί μόνο 30-120 λεπτά και αρχίζει μέσα στη συσκευή του Golgi και συνεχίζεται μέσα στα εκκριτικά κοκκία με τη δράση πρωτεασών, οι οποίες έχουν δραστικότητα θρυψίνης και καρβοξυπεπτιδάσης Β.⁴ Αυτά τα ένζυμα διαχωρίζουν το C πεπτίδιο και δύο διπεπτίδια, οπότε σχηματίζεται η ινσουλίνη, η οποία έχει μικρότερη διαλυτότητα και καθιζάνει μαζί με Zn⁺⁺, σχηματίζοντας μικροκρυστάλλους, μέσα στα εκκριτικά κοκκία.^{4,5} Η ινσουλίνη και το C πεπτίδιο αποθηκεύονται μαζί και εκκρίνονται ταυτόχρονα σε ισομοριακές ποσότητες.¹ Παράλληλα εκκρίνεται μικρή ποσότητα προϊνσουλίνης, η οποία σε φυσιολο-

γικά άτομα αντιστοιχεί σε ποσοστό <5% της συνολικά εκκρινόμενης ινσουλίνης.¹ Μέσα στα κυστίδια της ινσουλίνης περιέχεται σε αναλογία 3% περίπου και αμυλίνη (αμυλοειδές πολυπεπτίδιο των νησιδίων). Αυτή αποτελείται από 37 αμινοξέα και η δομή της ομοιάζει με την οικογένεια των πεπτιδίων των σχετιζομένων με την καλσιτονίνη (Calcitonin related peptides). Έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι η αμυλίνη παίζει ρόλο στην παθογένεια του ΣΔ τύπου 2, αλλά κάτι τέτοιο δεν είναι μέχρι στιγμής αποδεκτό.

➤ Διέγερση του μηχανισμού έκκρισης ινσουλίνης

Η διέγερση του μηχανισμού σύνθεσης και έκκρισης ινσουλίνης απαιτεί όχι μόνο την είσοδο της γλυκόζης στα Β κύτταρα αλλά και τον περαιτέρω μεταβολισμό της. Η είσοδος της γλυκόζης γίνεται με τη βοήθεια του μεταφορέα γλυκόζης GLUT-2. Ο μεταφορέας αυτός απαντά αμέσως στην αύξηση της γλυκόζης στο περιβάλλον του Β κυττάρου και προκαλεί ταχέως την εξισορρόπηση των πυκνοτήτων γλυκόζης στον εξωκυττάριο χώρο και μέσα στα Β κύτταρα.

Όταν η γλυκόζη εισέλθει στα Β κύτταρα φωσφορλιώνεται σε 6-φωσφορική γλυκόζη (G-6-P). Η γλυκοκινάση είναι το ένζυμο που ευθύνεται κυρίως για τη φωσφορυλίωση της γλυκόζης και θεωρείται ότι παίζει τον ρόλο του αισθητήρα της γλυκόζης (glucose sensor) για έκκριση ινσουλίνης.^{6,7} Η βιοσύνθεση της ινσουλίνης διεγείρεται όταν τα επίπεδα της γλυκόζης είναι μεγαλύτερα από $3 \times 10^{-3} \text{M}$, ενώ η ημιμέγιστη διέγερση επιτυγχάνεται σε επίπεδα γλυκόζης $6 \times 10^{-3} \text{M}$. Η συνολική διάρκεια της σύνθεσης της προ-προϊνσουλίνης και της μετατροπής της σε προϊνσουλίνη είναι 10-20 λεπτά και

πίνακας 1.3.1 Παράγοντες που προάγουν ή αναστέλλουν την έκκριση ινσουλίνης.

Προάγουν την έκκριση	Αναστέλλουν την έκκριση
Γλυκόζη	Κατεχολαμίνες
Αμινοξέα	Σωματοστατίνη
Κετονοσώματα	Παγκρεαστατίνη
Ελεύθερα λιπαρά οξέα	Γαλανίνη
Γλυκαγόνη	Νευροπεπτίδιο Υ
Σχετικά με γλυκαγόνη πεπτίδια	Διαζοξίδη
Γαστρικό ανασταλτικό πεπτίδιο(GIP)	
Χολοκυστοκίνη	
Σεκρετίνη	
Ακετυλοχολίνη (Διέγερση Χ)	
Αγγειοδρ/κό ανασταλτικό πεπτίδιο(VIP)	
Οποιοειδή	
Σουλφονουρίες	

επανερχεται στα επίπεδα βασικού ρυθμού σύνθεσης 60 λεπτά μετά την άρση του ερεθίσματος της γλυκόζης.^{8,9}

Άλλες διατροφικές ουσίες που διεγείρουν τη σύνθεση της ινσουλίνης, αλλά σε μικρότερο βαθμό απ' ό,τι η γλυκόζη, είναι η λευκίνη, το πυρουβικό οξύ, η ινοσίνη, η γουανοσίνη και η ριβόζη.¹⁰⁻¹² Επίσης η παχυσαρκία, η κύηση, η αυξητική ορμόνη (GH), το πεπτίδιο -1 το προσομοιάζον με τη γλυκαγόνη (GLP-1) και η γλυκαγόνη αυξάνουν τον ρυθμό σύνθεσης της ινσουλίνης, ενώ η επινεφρίνη και η αύξηση της ηλικίας τη μειώνουν.¹³⁻¹⁷

Επειδή η ικανότητα του μεταφορέα γλυκόζης GLUT-2 να μεταφέρει γλυκόζη μέσα στα κύτταρα υπερβαίνει την ικανότητα της γλυκοκινάσης να φωσφορυλιώνει γλυκόζη, η γλυκοκινάση είναι το ένζυμο που παριστά τον αισθητήρα της γλυκόζης και ταυτόχρονα ελέγχει τον ρυθμό του μεταβολισμού της στο κύτταρο.

Η G-6-P μέσα στα κύτταρα υφίσταται γλυκόλυση. Μικρό ποσοστό εισέρχεται στην παρακαμπτήρια οδό της φωσφορικής πεντόζης, ενώ ο μηχανισμός σύνθεσης γλυκογόνου είναι περιορισμένος και δεδομένου ότι η γλυκοζο-6-φωσφατάση δεν υπάρχει στα Β κύτταρα, δεν εξέρχεται γλυκόζη από αυτά. Το πυρουβικό οξύ που παράγεται στα Β κύτταρα είναι ανάλογο της φωσφορυλίωσης της γλυκόζης και μεταφέρεται στα μιτοχόνδρια, όπου μετατρέπεται σε ακετυλ-CoA, από το ένζυμο πυρουβική δεϋδρογενάση. Στη συνέχεια, το ακετυλ-CoA εισέρχεται στον κύκλο του Krebs, όπου παράγονται NADH και αναχθείσα φλαβινοαδενινουκλεοτίδη (FADH₂), τα οποία οδηγούν την άλυσο μεταφοράς ηλεκτρονίων.¹⁸

Ο μεταβολισμός ενός μορίου γλυκόζης δίνει γένεση σε ATP και η σχέση ATP/ADP μεταβάλλεται.¹⁹ Φαίνεται ότι τόσο η αύξηση του ATP όσο και η πτώση του ADP μέσα στο κυτταρόπλασμα οδηγούν σε κλείσιμο των δι-αύλων αδενοσινουκλεοτίδης (ευαίσθητων σε κάλιο), με αποτέλεσμα την αποπόλωση της εξωτερικής κυτταρικής μεμβράνης. Μόνο θρεπτικές ουσίες, οι οποίες προκαλούν αποπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης, διεγείρουν την έκκριση ινσουλίνης.^{7,20,21} Η αποπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης επιτρέπει στο Ca⁺⁺ να εισέλθει στο Β κύτταρο, όπου είναι απαραίτητο για την εξωκύτωση των κοκκίων (κυστιδίων) ινσουλίνης. Το ασβέστιο, είναι απαραίτητο για τη σύσπαση των μικροϊνιδίων και μικροσωληναρίων που αποτελούνται από ουσίες ανάλογες της ακτίνης και μυοσίνης.²²

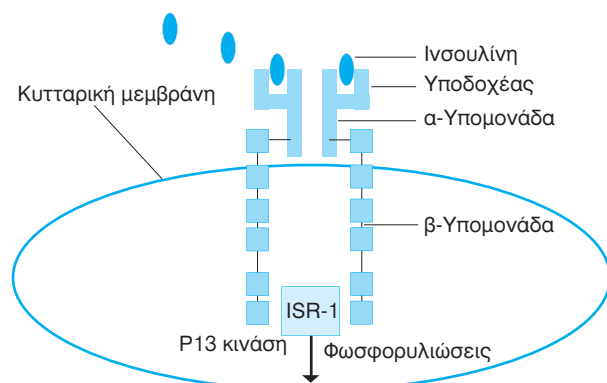
Η απότομη έκκριση ινσουλίνης κατά την οξεία αύξηση της γλυκόζης στο αίμα οφείλεται σε εξωκύτωση των κυστιδίων ινσουλίνης που βρίσκονται στο περιφερικό τμήμα του κυττάρου και αποτελεί την πρώτη φάση έκκρισης ινσουλίνης.²³ Οι παράγοντες που προάγουν ή αναστέλλουν την έκκριση ινσουλίνης φαίνονται στον πίνακα 1.3.1.²⁴

Υποδοχείς ινσουλίνης

Το γονίδιο του υποδοχέα της ινσουλίνης βρίσκεται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 19 και κωδικοποιεί ένα απλό αγγελιαφόρο RNA. Τα περισσότερα κύτταρα έχουν ποικίλου μεγέθους υποδοχείς (5,7 έως 9,5 Kb).

Ο υποδοχέας ινσουλίνης είναι μία γλυκοπρωτεΐνη που αποτελείται από δύο α-υπομονάδες συνδεδεμένες με δισουλφιδικούς δεσμούς. Οι α- και β-υπομονάδες περιέχουν την περιοχή σύνδεσης με την ινσουλίνη, βρίσκονται έξω από το κύτταρο και είναι στραμμένες προς την εξωτερική πλευρά, ενώ οι β-υπομονάδες μεταβιβάζουν με τη δράση της ινσουλίνης, μέσω φωσφορυλίωσής τους, δραστηριότητα κινάσης που κατευθύνεται προς την τυροσίνη.^{25,26} Οι β-υπομονάδες βρίσκονται κυρίως μέσα στα κύτταρα και διασχίζουν τμήμα της κυτταρικής μεμβράνης (σχήμα 1.3.1). Το ότι οι β-υπομονάδες δρουν μέσω τυροσινικής κινάσης φαίνεται και όταν, λόγω μετάλλαξης, δεν ασκείται η δράση της τυροσινικής κινάσης, οπότε δεν έχουμε καθόλου ινσουλινική δράση. Η φωσφορυλίωση της τυροσίνης του υποδοχέα είναι σημαντικό βήμα τόσο για τις οξείες όσο και για τις αυξητικές δράσεις της ινσουλίνης.^{27,28} Στη συνέχεια φωσφορυλιώνονται διάφορες ενδοκυττάρειες πρωτεΐνες. Η πρώτη πρωτεΐνη που φωσφορυλιώνεται ονομάζεται υπόστρωμα ινσουλινικού υποδοχέα-1 (IRS-1, από το Insulin Receptor Supstrate-1).^{27,28} Μια δεύτερη πρωτεΐνη που δρα επικουρικά και, επίσης, φωσφορυλιώνεται είναι η IRS-2. Σημαντική ενδιάμεση ουσία στη μετάδοση του μηνύματος είναι η ενεργοποιημένη P13 κινάση.^{29,30} Αναστολή της P13 κινάσης παρεμποδίζει τη μεταφορά της γλυκόζης, επειδή παρεμβαίνει στη μετατόπιση του μεταφορέα GLUT-4. Επίσης η αναστολή της P13 κινάσης παρεμποδίζει τη δράση της συνθετάσης του γλυκογόνου.^{31,32}

Είναι ενδιαφέρον ότι η ενεργοποίηση της μεταφοράς της γλυκόζης και της συνθετάσης του γλυκογόνου εξαρτώνται από έναν κοινό μηχανισμό που συμβάλλει



σχήμα 1.3.1 Είσοδος γλυκόζης ενδοκυττάρως και η ενεργοποίηση του μηχανισμού έκκρισης ινσουλίνης.

στην ενδοκυττάρια μεταφορά και χρησιμοποίηση της γλυκόζης.

Η μεταφορά της γλυκόζης ενδοκυτταρίως. Με τη γένεση του δεύτερου αγγελιαφόρου για την ινσουλινική δράση ενεργοποιείται το σύστημα της μεταφοράς της γλυκόζης. Η δράση αυτή της ινσουλίνης γίνεται με τη μετακίνηση, προς την κυτταρική μεμβράνη, ενός μεγάλου αριθμού μεταφορέων γλυκόζης που βρίσκονται σε συνάφεια με χαμηλής πυκνότητας μικροσώματα του κυτταροπλάσματος.^{33,34}

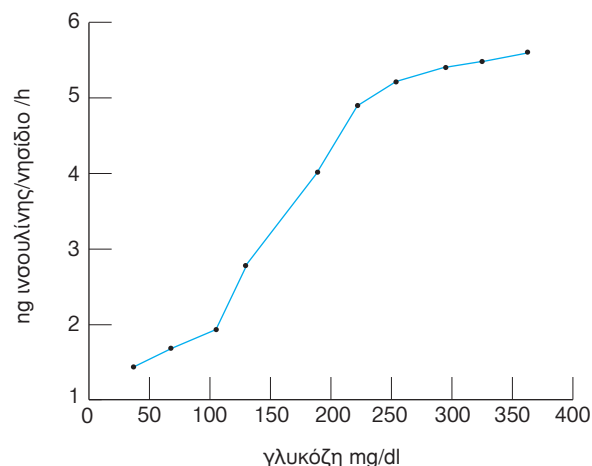
Οι μεταφορείς γλυκόζης διακρίνονται σε πέντε διαφορετικούς τύπους και γράφονται συντομευμένα με τα γράμματα GLUT (=Glucose Transporter) και αριθμούς που χαρακτηρίζουν τον μεταφορέα.

Ο GLUT-4 επηρεάζεται από την ινσουλίνη, βρίσκεται στα μυϊκά και λιπώδη κύτταρα, έχει Km ~5 mmol/L και σχετίζεται με την εξοκινάση HK-II.³⁵⁻³⁷ Η ινσουλίνη προκαλεί αύξηση της συγκέντρωσης GLUT-4 στην κυτταρική μεμβράνη μυϊκών και λιπωδών κυττάρων, ως συνέπεια μετακίνησής του από το κυτταρόπλασμα. Η μυϊκή άσκηση επίσης προκαλεί μετακίνηση του GLUT-4 των μυϊκών κυττάρων προς την κυτταρική μεμβράνη και αυξάνεται, έτσι, η δραστηριότητα της ινσουλίνης.

Ο GLUT-1 βρίσκεται σε κύτταρα που δεν εξαρτώνται από την ινσουλίνη (ερυθρά αιμοσφαίρια, εγκεφαλικά κύτταρα). Ο ρόλος του είναι να διευκολύνει την είσοδο της γλυκόζης στα κύτταρα, χωρίς τη μεσολάβηση ινσουλίνης. Έχει χαμηλό Km ~1 mmol/L και διευκολύνει τη μεταφορά γλυκόζης σε βασικές συνθήκες, δηλαδή μακριά από γεύματα. Έχει ρόλο στη διέλευση της γλυκόζης από τον φραγμό.^{34,35}

Ο GLUT-2 βρίσκεται σε αφθονία στο ήπαρ και τα Β-κύτταρα του παγκρέατος, όπου σχετίζεται με την ειδική εξοκινάση HK-IV (563,564), που συνήθως αναφέρεται ως γλυκοκινάση.³⁸ Έχει Km ~15-20 mmol/L. Αυτό συμβάλλει ώστε η συγκέντρωση της γλυκόζης στα κύτταρα να εκφράζει αναλογικά την αύξηση της γλυκόζης στο πλάσμα. Το γεγονός αυτό συντελεί ώστε να λειτουργούν τα κύτταρα αυτά ως αισθητήρες γλυκόζης.^{34,35} Στο ήπαρ υπάρχει ισοζύγιο στην πυκνότητα των μεταφορέων γλυκόζης, με αποτέλεσμα η ινσουλίνη να μη δρα στη μετακίνηση της γλυκόζης μέσω μεταφορέων. Ο ρυθμός της μετακίνησης και η κατεύθυνσή της από και προς τα ηπατικά κύτταρα εξαρτάται από τη δραστηριότητα των ενζύμων γλυκοκινάση και γλυκοζο-6-φωσφατάση.

Ο GLUT-3 υπάρχει στους νευρώνες και μαζί με τον GLUT-1 επιτρέπει την είσοδο της γλυκόζης στα εγκεφαλικά κύτταρα.³⁵ Στην υπογλυκαιμία αυξάνεται η πυκνότητα και η δραστηριότητα του GLUT-3 στα εγκεφαλικά κύτταρα, αποτελώντας έτσι ένα μηχανισμό προστασίας του εγκεφάλου από την έλλειψη γλυκόζης.



σχήμα 1.3.2 Επίδραση της πυκνότητας της γλυκόζης στην έκκριση ινσουλίνης. Πείραμα επώασης απομονωθέντων νησιδίων *in vitro*.

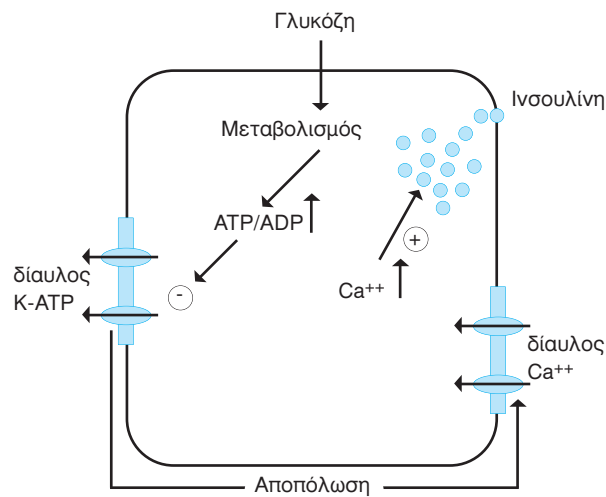
Ο GLUT-5 χρησιμεύει κυρίως για τη μεταφορά της φρουκτόζης και πολύ λιγότερο της γλυκόζης.

Συμπερασματικά, κάθε ιστός έχει έναν ειδικό μεταφορέα γλυκόζης και αντίστοιχη εξοκινάση και αυτό συμβάλλει στην οικονομία του μεταβολισμού της γλυκόζης.

➤ Η ρύθμιση της έκκρισης ινσουλίνης

Το ομόλογο ερέθισμα για έκκριση ινσουλίνης είναι η αύξηση της γλυκόζης στο πλάσμα περισσότερο από 90mg/dl. Εκτός από τη γλυκόζη, πολλοί άλλοι παράγοντες επηρεάζουν την έκκριση των Β κυττάρων. Πρόκειται κυρίως για αμινοξέα, ορμόνες και νευροπεπτίδια. Αν δοκιμαστεί η επίδραση διαδοχικών συγκεντρώσεων γλυκόζης σε απομονωμένα νησίδια, λαμβάνεται τελικά μια σιγμοειδής καμπύλη, η οποία δείχνει ότι η έκκριση ινσουλίνης διεγείρεται σε συγκεντρώσεις γλυκόζης από 100 mg/dl έως και 300 mg/dl με διέγερση 50% του μεγίστου στα 150 mg/dl (σχήμα 1.3.2). Η σιγμοειδής μορφή της καμπύλης καθορίζεται από τη ρυθμιστική παρέμβαση της γλυκοκινάσης, που είναι το ένζυμο το οποίο ελέγχει τον ρυθμό της φωσφορυλίωσης της γλυκόζης.³⁹ Η γλυκόλυση της γλυκόζης δίνει γένεση σε ATP το οποίο κλείνει τους διαύλους K⁺ που είναι ευαίσθητοι στο ATP.^{40,41} Το K⁺ προκαλεί αποπόλωση της μεμβράνης και ανοίγουν οι δίαυλοι Ca²⁺, οπότε το εισερχόμενο μέσα στο κύτταρο Ca²⁺ προκαλεί σύσπαση των μικροϊνιδίων και μικροσωληναρίων που μετακινούν τα εκκριτικά κοκκία (κυστίδια) της ινσουλίνης προς την κυτταρική μεμβράνη, όπου και εκκρίνεται η ινσουλίνη με εξωκύτωση (σχήμα 1.3.3).⁴²

Για να εκκριθεί ινσουλίνη είναι απαραίτητος ο μεταβολισμός της γλυκόζης μέσα στα κύτταρα, όπως αποδεικνύεται και από το ότι η αναστολή του ενδοκυττάρου



σχήμα 1.3.3 Σχηματική παράσταση του μηχανισμού έκκρισης ινσουλίνης στο Β κύτταρο των νησιδίων του παγκρέατος. Απαραίτητο είναι να μεταβολιστεί η γλυκόζη. Η ελάττωση του ενδοκυττάρου K⁺ αυξάνει το Ca⁺⁺. Αυτό οδηγεί σε σύσπαση μικροϊνιδίων που προωθούν τα κυστίδια ινσουλίνης για εξωκύττωση.

ριου μεταβολισμού της γλυκόζης (με μαννοεπτολόζη) αναστέλλει την έκκριση ινσουλίνης. Η d-γλυκεραλδεϋδη, που είναι ενδιάμεσο προϊόν της γλυκόλυσης, προκαλεί επίσης έκκριση ινσουλίνης.⁴²

Η λευκίνη και η αργινίνη έχει δειχθεί σε *in vitro* πειράματα ότι προκαλούν έκκριση ινσουλίνης και χωρίς την παρουσία γλυκόζης. Η διεγερτική ικανότητα των αμινοξέων για έκκριση ινσουλίνης γίνεται είτε μέσω μεταβολισμού τους είτε μόνο με τη μετακίνησή τους μέσα στο κύτταρο, οπότε προκαλούν αποπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης και διάνοξη των διαύλων Ca⁺⁺.⁴³ Συγκεκριμένα για τη λευκίνη απαιτείται ο μεταβολισμός της, ενώ δεν απαιτείται για την αργινίνη.

Άλλες ουσίες και ορμόνες που είναι ικανές να διεγείρουν την έκκριση ινσουλίνης είναι η γλυκαγόνη, το γαστρικό ανασταλτικό πεπτίδιο (GIP), η χολοκυστοκίνη, τα οπιοειδή, το αγγειοδραστικό εντερικό πεπτίδιο (VIP) και τα σχετιζόμενα με γλυκαγόνη πεπτίδια. Ο φυσιολογικός ρόλος των ινκρετινικών πεπτιδίων GIP και GLP-1 θεωρείται σημαντικός ιδιαίτερα για τη μεταγευματική έκκριση της ινσουλίνης. Δρουν σε ειδικούς υποδοχείς του Β κυττάρου και με τη βοήθεια της πρωτεΐνης G ενεργοποιούν την αδενυλική κινάση και αυξάνουν τα επίπεδα του κυκλικού AMP και της πρωτεϊνικής κινάσης A, οδηγώντας σε αύξηση της έκκρισης της ινσουλίνης.⁴⁴

Σημαντικός στην έκκριση της ινσουλίνης είναι και ο ρόλος του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Η διέγερση του πνευμονογαστρικού αυξάνει την έκκριση της ινσουλίνης, ενώ η διέγερση του συμπαθητικού την ελαττώνει. Πιο συγκεκριμένα, η διέγερση των μουσκαρινικών υποδοχέων διεγείρει την έκκριση της ινσουλίνης,

ενώ η διέγερση των α₂ αδρενεργικών υποδοχέων την ελαττώνει.¹⁰

Την έκκριση ινσουλίνης αναστέλλουν η αδρεναλίνη και η νοραδρεναλίνη, η σωματοστατίνη, η παγκρεατατίνη, η γαλανίνη και το νευροπεπτίδιο Υ.⁴³ Πολλές από αυτές τις επιδράσεις, όμως, επιτυγχάνονται με μεγάλες ή με τις λεγόμενες φαρμακολογικές δόσεις.

Η διέγερση του ΦΝΣ επηρεάζει επίσης την έκκριση ινσουλίνης. Έτσι, η διέγερση του συμπαθητικού ελαττώνει και η διέγερση του παρασυμπαθητικού αυξάνει την έκκριση ινσουλίνης. Πιο συγκεκριμένα, η διέγερση των μουσκαρινικών χολινεργικών υποδοχέων διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης, ενώ η διέγερση των α₂ αδρενεργικών υποδοχέων την ελαττώνει.⁴³

Το κυκλικό AMP είναι ένας δεύτερος διαβιβαστής και δρα ως ένας ενισχυτής της έκκρισης ινσουλίνης· βρέθηκε, όμως, ότι δεν μεσολαβεί στον μηχανισμό έκκρισης ινσουλίνης που ακολουθεί το ερέθισμα της γλυκόζης.⁴³ Άλλες ουσίες που μελετήθηκαν και φαίνεται ότι παίζουν ρόλο στη διέγερση του μηχανισμού έκκρισης ινσουλίνης είναι τα φωσφολιπίδια (ινσοιτόλη), η πρωτεϊνική κινάση C και το αραχιδονικό οξύ.

Οι σουλφονουλουρίες δρουν στο Β-κύτταρο κλείνοντας τους διαύλους K⁺ με συνέπεια τη μεγιστοποίηση της διεγερτικής δράσης της γλυκόζης στην έκκριση ινσουλίνης.⁴⁵

Σε φυσιολογικές συνθήκες, τα Β κύτταρα εκκρίνουν ινσουλίνη καθ' όλη τη διάρκεια του 24ώρου. Ο ρυθμός έκκρισης δεν είναι σταθερός και εκτός από τις μεταγευματικές αυξήσεις παρουσιάζει μία ημερήσια φυσιολογική διακύμανση με τα υψηλότερα επίπεδα έκκρισης κατά τις πρωινές ώρες.

Ανεξάρτητα, όμως, από την ημερήσια διακύμανση της έκκρισης της ινσουλίνης, η έκκριση παρουσιάζει μικρές ή μεγαλύτερες διακυμάνσεις καθ' όλη τη διάρκεια του 24ώρου και ακολουθεί μία παλμικότητα. Έτσι, συμβαίνουν συχνές περιοδικές μεταβολές με συχνότητα 8-16 λεπτών αλλά και μεγαλύτερα παλμικά κύματα έκκρισης κάθε 1-2 ώρες. Ο ρόλος των συχνών αυτών περιοδικών παλμικών μεταβολών στην έκκριση δεν έχει διευκρινισθεί. Φαίνεται, όμως, ότι το ήπαρ ανταποκρίνεται καλύτερα στην παλμική πρόσληψη ινσουλίνης, απ' ό,τι στη συνεχή.^{46,47} Στον ΣΔ τύπου 2 καταργείται η φυσιολογική παλμικότητα της έκκρισης ινσουλίνης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Bell GI, Pickett RL, Rutter WJ, Cordell B, Tischer E, Goodman HM. Sequence of the human insulin gene. *Nature* 1980;284:26-32.
- 2 Steiner DF, Kemmler W, Clark AL, Oyer PE, Rubenstein AH. The biosynthesis of insulin. In: Steiner DF, Freinkel N, eds. Handbook of Physiology, Section 7, Vol. 1. *American Physiological Society* 1972:175-198.
- 3 Orci L. Patterns of sub-cellular organization in the endocrine pancreas. *J Endocrinol* 1984;102:3-11.
- 4 Hutton JC. Insulin secretory granule biogenesis and the pro-insulin-processing endopeptidases. *Diabetologia* 1994;37(Suppl. 2): S48-S56.
- 5 Orci L, Ravazzola M, Amherdt M, et al. Conversion of proinsulin to insulin occurs coordinately with acidification of maturing secretory granules. *J Cell Biol* 1986;103:2273-2281.
- 6 Matsinsky FM. Banting Lecture 1995: a lesson in metabolic regulation inspired by the glucokinase glucose sensor para-digm. *Diabetes* 1996;45:223-241.
- 7 Matsinsky FM, Liang Y, Kesavan P, et al. Glucokinase as pancreatic beta cell glucose sensor and diabetes gene. *J Clin Invest* 1993;92:2092-2098.
- 8 Guest PG, Rhodes CJ, Hutton JC. Regulation of the biosynthesis of insulin secretory granule proteins: coordinate translational control is exerted on some, but not all, granule matrix constituents. *Biochem J* 1989;257:431-437.
- 9 Kaelin D, Renold AE, Sharp GWG. Glucose-stimulated proinsulin biosynthesis: rates of turn off after cessation of the stimulus. *Diabetologia* 1978;14:329-335.
- 10 Pipeleers DG, Marichal M, Malaisse WJ. The stimulus-secretion coupling of glucose-induced insulin release. XIV. Glucose regulation of insulin biosynthetic activity. *Endocrinology* 1973;93:1001-1011.
- 11 Skelly RH, Bollheimer LC, Wicksteed BL, et al. A distinct difference in the metabolic stimulus-response coupling pathways for regulating proinsulin biosynthesis and insulin secretion that lies at the level of a requirement for fatty acyl moieties. *Biochem J* 1998;331:553-561.
- 12 Jain K, Logothetopoulos J. Stimulation of proinsulin biosynthesis by purineribonucleosides and D-ribose. *Endocrinology* 1977;100:923-927.
- 13 Billestrup N, Moldrup A, Serup P, et al. Introduction of exogenous growth hormone receptors augments growth hormone-responsive insulin biosynthesis in rat insulinoma cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87:7210-7214.
- 14 Schatz H, Maier V, Hinz M, et al. Stimulation of [3H] leukine incorporation into proinsulin and insulin fraction of isolated pancreatic mouse islets in the presence of glucagon, theophylline and cAMP. *Diabetes* 1973;22:433-441.
- 15 Fehmann HC, Habener JF. Insulinotropic hormone glucagons-like peptide I (7-37) stimulation of proinsulin gene expression and proinsulin biosynthesis in insulinoma beta TC-1 cells. *Endocrinology* 1992;130:159-166.
- 16 Bone AJ, Howell SL. Alteration in regulation of insulin biosynthesis in pregnancy and starvation studied in isolated rat islets of Langerhans. *Biochem J* 1977;166:501-507.
- 17 Wang SY, Halban PA, Rowe JW. Effects of aging on insulin synthesis and secretion. Differential effects on proinsulin messenger RNA levels, proinsulin biosynthesis and secretion of newly made and preformed insulin in the rat. *J Clin Invest* 1988;81:176-184.
- 18 Lehninger AL, Nelson DL, Cox MM. Oxidative phosphorylation and photo phosphorylation. In *Principles of Biochemistry*. New York: Worth, 1993:542-597.
- 19 Chen S, Ogawa A, Ohneda M, Unger RH, Foster DW, McGarry JD. More direct evidence for a malonyl-CoA-carnitine palmitoyltransferase I interaction as a key event in pancreatic beta cell signaling. *Diabetes* 1994;43:878-883.
- 20 Prentki M, Corkey BE. Are the beta-cell signaling molecules malonyl-CoA and cytosolic long-chain acyl-CoA implicated in multiple tissue defects of obesity and NIDDM? *Diabetes* 1996;45:273-283.
- 21 Hedekov CJ. Mechanism of glucose-induced insulin secretion. *Physiol Rev* 1981;60:442-973.
- 22 Howell SL. The mechanism of insulin secretion (review). *Diabetologia* 1984;26:319-327.
- 23 Lacy PE. Beta cell secretion. From the standpoint of a pathobiologist. *Diabetes* 1970;19:895-905.
- 24 Olefsky JM. The insulin receptor: a multifunctional protein. *Diabetes* 1990;39:1009-1015.
- 25 Carpentier JL. The cell biology of the insulin receptor. *Diabetologia* 1989;32:627-635.
- 26 Cheatham B, Kahn CR. Insulin action and the insulin signaling network. *Endocr Rev* 1995;16:117-138.
- 27 Wilden PA, Kahn CR. The level of insulin receptor tyrosine kinase activity modulates the activities of phosphatidylinositol 3-kinase, microtubule-associated protein, and S6 kinases. *Mol Endocrinol* 1994;8:558-567.
- 28 Baker JM, Myers MG Jr, Shoelson SE et al. The phosphatidylinositol 3-kinase is activated by association with IRS-1 during insulin stimulation. *EMBO J* 1992;11:3469-3479.
- 29 Sum XJ, Miralpeix M, Myers MG Jr, et al. The expression and function of IRS-1 in insulin signal transmission. *J Biol Chem* 1992;267:22662-22672.
- 30 Dorrestijn J, Ouwens DM, Van den Berghe N, Box JL,

- Maassen JA. Expression of dominant-negative Ras mutant does not affect stimulation of glucose uptake and glycogen synthesis by insulin. *Diabetologia* 1996;39:558-563.
- 31 Yamamoto-honda R, Tobe K, Kaburagi Y, et al. Upstream mechanisms of glycogen synthase activation is antagonized by wortmannin or LY294002 but not to rapamycin or by inhibiting p21 (ras). *J Biol Chem* 1995;270:2729-2734.
- 32 Kahn BB. Facilitative glucose transporters: regulatory mechanisms and dysregulation in diabetes. *J Clin Invest* 1992;89:1367-1374.
- 33 Pedersen O. Glucose transporters and diabetes mellitus. In: Marshall SMSM, Home PD, Alberti KGMM, Krall LP, eds. *The Diabetes Annual*. Amsterdam, Elsevier Science, 1993;7:30-54.
- 34 Gould GW, Holman GD. The glucose transporter family: structure, function and tissue-specific expression. *Biochem J* 1993;295:329-341.
- 35 Holman GD, Kozka IJ, Clark AE, et al. Cell surface labelling of glucose transporter isoform GLUT4 by bis mannose photolabel: correlation with stimulation of glucose transport in rat adipose cells by insulin and phorbol esters. *J Biol Chem* 1990;265:18172-18179.
- 36 Shepherd PR, Kahn BB. Cellular defects in glucose transport: lessons from animal models and implications for human insulin resistance. In: Moller DE, ed. *Insulin Resistance*. Chichester: John Wiley and Sons, 1993;253-300.
- 37 Colowick SP. *The hexokinases*. In the Vol 9 Boyer PD, Ed. New York, Academic, 1973:1-48.
- 38 Van Schaftingen E. Short-term regulation of glucokinase. *Diabetologia* 1994; 37(Suppl. 2): S43-47.
- 39 Cook DL, Halas CN. Intracellular ATP directly blocks potassium channels in pancreatic b-cells. *Nature* 1984;311:271-273.
- 40 Ashcroft FM, Harrison DE, Ashcroft SJH. Glucose induces closure of single potassium channels in isolated rat pancreatic b cells. *Nature* 1984;312:446-448.
- 41 Howell SL, Jones PM, Persaud SJ. Regulation of insulin secretion: the role of second messengers. *Diabetologia* 1994;37 (Suppl.2): S30-S35.
- 42 Henquin J-C, Debuyser A, Drews G, Plant TD. Regulation of K⁺ permeability and membrane potential in insulin-secreting cells. In: Flatt PR, ed. *Nutrient Regulation of Insulin Secretion*. Portland Press Research Monograph 1, 1992;9:173-191.
- 43 Holst JJ. Role of classical and peptidergic neurotransmitters in insulin secretion. In: Flatt PR, ed. *Nutrient Regulation of Insulin Secretion*. Portland Press Research Monograph 1, 1992;2: 23-39.
- 44 Shanta J, Simon LH. The biosynthesis and secretion

of insulin. In: Pickup JC, Williams G, eds. *Textbook of Diabetes*, 3rd ed, 2003;13:1-17.

- 45 Trube G, Rorsman P, Ohno-Shosaka T. Opposite effect of tolbutamide and diazoxide on the ATP-dependent K channel in mouse pancreatic b cells. *Pflügers Arch* 1986;407:493-499.
- 46 Matthews DR, Naylor BA, Jones RG, et al. Pulsatile insulin has greater hypoglycaemic effect than continuous delivery. *Diabetes* 1983;32:617-621.
- 47 Ward GM, Walters JM, Aitken PM, et al. Effects of prolonged pulsatile hyperinsulinemia in humans: enhancement of insulin sensitivity. *Diabetes* 1990;39:501-507.

1.4

ΤΟ ΦΑΙΝΟΜΕΝΟ ΤΗΣ ΙΝΚΡΕΤΙΝΗΣ

Κ. Καζάκος

Ιστορία

Η αρχική ιδέα ότι μετά τη λήψη τροφής εκκρίνονται από το έντερο κάποιοι παράγοντες που στη συνέχεια διεγείρουν την ενδοκρινή μοίρα του παγκρέατος τοποθετείται στις αρχές του 20ου αιώνα. Η έλλειψη των εντερικών αυτών παραγόντων θεωρήθηκε τότε υπεύθυνη για κάποιες περιπτώσεις ΣΔ και επιχειρήθηκε από τον Moore να αντιμετωπιστούν με τη χορήγηση δωδεκαδακτυλικών εκχυλισμάτων, χωρίς όμως επιτυχία.¹ Είκοσι χρόνια αργότερα, ο La Barre εισήγαγε τον όρο "Ινκρετίνη".² Το ενδιαφέρον αναζωπυρώθηκε το 1964 με τις εργασίες των Mc Intyre και Elrick, που έχοντας στη διάθεσή τους τις σύγχρονες μεθόδους μέτρησης ινσουλίνης έδειξαν ότι η ινσουλινική ανταπόκριση είναι πολύ μεγαλύτερη μετά την από του στόματος χορήγηση γλυκόζης σε σχέση με αυτήν που ακολουθεί την ενδοφλέβια χορήγηση ισογλυκαιμικού φορτίου γλυκόζης.^{3,4} Η μεγαλύτερη ινσουλινική ανταπόκριση μετά τη χορήγηση γλυκόζης από το στόμα, αποδόθηκε στην πιθανή διαμεσολάβηση γαστρεντερικών παραγόντων, που ενεργοποιούνται με τη λήψη τροφής. Τρία χρόνια αργότερα οι Perley και Kirpilis έδειξαν ότι η ινσουλινική απάντηση μετά την ενδοφλέβια χορήγηση γλυκόζης ήταν μόνο 30-40% αυτής που ακολούθησε τη χορήγηση ισογλυκαιμικού φορτίου γλυκόζης από το στόμα.⁵

Το 1969 ο Unger ονόμασε τη σχέση μεταξύ του εντέρου και των παγκρεατικών νησιδίων "εντεροϊνσουλινικό άξονα". Στο σύνθετο αυτό νευροενδοκρινικό σύστημα περιλαμβάνονται όλα τα ερεθίσματα που εκκινούν από το λεπτό έντερο και δρουν διεγερτικά στα νησίδια του Langerhans.⁶

Το φαινόμενο της ινκρετίνης αναφέρεται στο ενδοκρινικό σκέλος του εντεροϊνσουλινικού άξονα. Τα δύο άλλα σκέλη περιλαμβάνουν τη νευρική διέγερση, καθώς και την απευθείας διέγερση της γλυκόζης στα νησίδια του παγκρέατος (σχήμα 1.4.1).

➤ Φαινόμενο ινκρετίνης

Ο όρος ινκρετίνη αναφέρεται στους ενδοκρινικούς μεταβιβαστές που παράγονται στο έντερο και στη συνέχεια δρουν ινσουλινοτρόπως. Οι προϋποθέσεις που απαιτούνται ώστε ένα ορμονικό πεπτίδιο να χαρακτηριστεί ως ινκρετίνη είναι δύο:

Πρώτον, να εκκρίνεται μετά τη λήψη τροφής, ειδικά υδατανθράκων, και δεύτερον, όταν χορηγείται εξωγενώς να διεγείρει την έκκριση της ινσουλίνης.

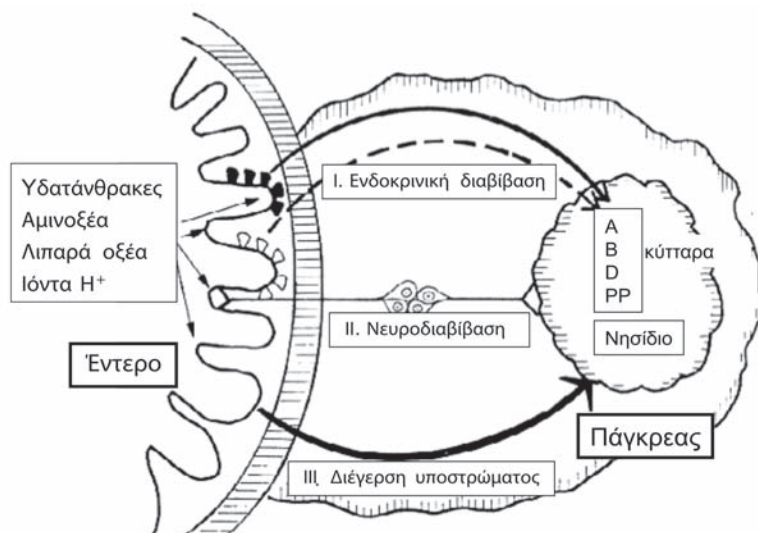
Η παρουσία της γλυκόζης και τα επίπεδά της στο αίμα αποτελούν σημαντική προϋπόθεση που καθορίζει την ινσουλινοτρόπο δράση των ινκρετινικών πεπτιδίων. Το φαινόμενο της ινκρετίνης, δηλαδή, είναι γλυκοζοεξαρτώμενο, γι' αυτό και αποτελεί έναν μηχανισμό ασφαλείας για την πρόληψη της υπογλυκαιμίας. Τα ινκρετινικά πεπτίδια παράγονται μετά τη λήψη τροφής και ειδικά υδατανθράκων από ενδοκρινικά κύτταρα του γαστρεντερικού σωλήνα. Φυσιολογικά το 60% περίπου της ινσουλίνης που εκκρίνεται μετά το γεύμα δεν οφείλεται στην απευθείας δράση της γλυκόζης στο Β κύτταρο, αλλά σε μηχανισμούς που ενεργοποιούνται μόνο μετά τη λήψη γλυκόζης ή τροφής από το στόμα. Αυτό είναι γνωστό από τις εργασίες των Mc Intyre και Elrick που διαπίστωσαν ότι η από του στόματος χορήγηση γλυκόζης προκαλεί μεγαλύτερη έκκριση ινσουλίνης απ' ό,τι η ενδοφλέβια χορήγηση ισογλυκαιμικού φορτίου γλυκόζης. Η διαφορά αυτή αποδίδεται στο φαινόμενο της ινκρετίνης. Η μαθηματική έκφραση του φαινομένου της ινκρε-

τίνης δίνεται από τον τύπο $\frac{(A-B)}{A} \times 100$, όπου A η συνολική έκκριση της ινσουλίνης ή του C πεπτιδίου μετά τη χορήγηση γλυκόζης από το στόμα και B η συνολική έκκριση της ινσουλίνης μετά την ενδοφλέβια χορήγηση της γλυκόζης. Εκφράζεται ως ποσοστό επί τοις εκατό και φυσιολογικά είναι περίπου 60% (σχήμα 1.4.2).

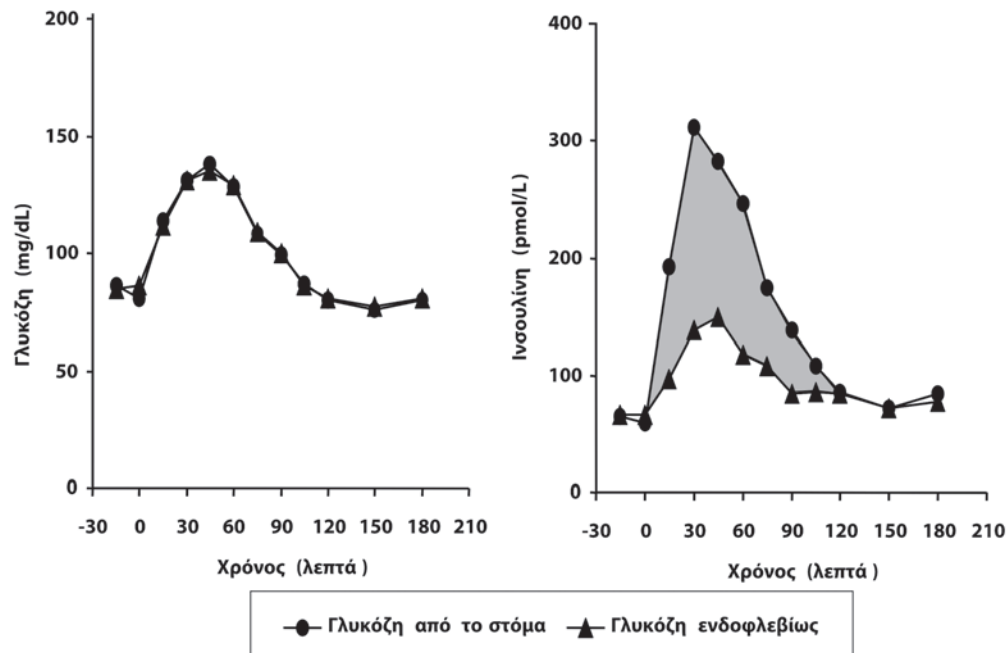
Έχουν μελετηθεί όλα σχεδόν τα γαστρεντερικά πεπτίδια, όπως η γαστρίνη, η σεκρετίνη, η χολοκυστοκίνη, το πεπτίδιο ελευθέρωσης της γαστρίνης, το πεπτίδιο-1 το προσομοιάζον με το γλουκαγόνο και το γαστρικό ανασταλτικό πεπτίδιο, για την πιθανή ινκρετινική τους δράση.

Γαστρίνη

Μετά τη λήψη τροφής, τα θρεπτικά συστατικά έρχονται σε επαφή με τα G και D κύτταρα της περιοχής του άντρου του στομάχου, με αποτέλεσμα την έκκριση γαστρίνης και σωματοστατίνης.⁷ Συνεπώς η γαστρίνη αποτελεί πιθανώς μία γαστρεντερική ορμόνη με ιδιότητες ινκρετίνης. Η άποψη αυτή ενισχύθηκε όταν δείχθηκε πειραματικά ότι η γαστρίνη είναι δυνατόν να διεγείρει την έκκριση της ινσουλίνης στον άνθρωπο.⁸ Μεταγενέστερες μελέτες, όμως, έδειξαν ότι οι απαραίτητες συγκεντρώσεις πλάσματος της εξωγενώς χορηγούμενης γαστρίνης, για να επιτευχθεί η έκκριση της ινσουλίνης, είναι πολύ υψηλότερες από τις συγκεντρώσεις που επιτυγχάνονται φυσιολογικά μετά τη λήψη τροφής. Εξάλλου, άλλες μελέτες έδειξαν ότι η λήψη γλυκόζης προκαλεί μόνο μία μικρή αύξηση των επιπέδων της γαστρίνης, ενώ η λήψη πρωτεϊνών διεγείρει έντονα την έκκριση της γαστρίνης.⁹ Με τα δεδομένα αυτά η γαστρίνη δεν συμπεριλαμβάνεται στα γαστρεντερικά ορμονικά πεπτίδια που διεγείρουν φυσιολογικά την έκκριση της ινσουλίνης.



σχήμα 1.4.1 Εντεροϊνσουλινικός άξονας.



σχήμα 1.4.2. Φαινόμενο ινκρετίνης: Διαφορετική ανταπόκριση του Β κυττάρου μετά τη χορήγηση γλυκόζης (από το στόμα vs. ενδοφλέβια).

Σεκρετίνη

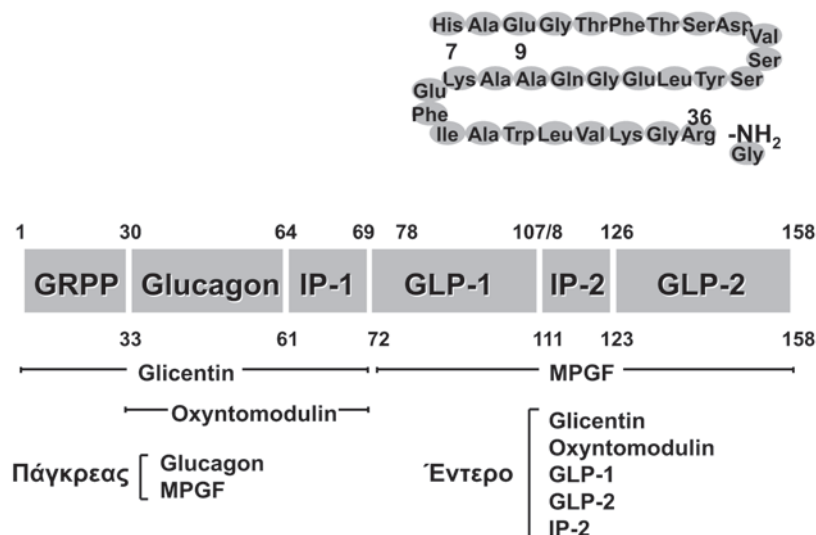
Από τα κλασικά πειράματα του La Barre προέκυψε ότι η σεκρετίνη είχε ιδιότητες ινκρετίνης. Η εντύπωση αυτή διατηρήθηκε για αρκετά χρόνια. Η ανακάλυψη, όμως, σύγχρονων μεθόδων ραδιοανοσοπροσδιορισμού των επιπέδων της σεκρετίνης έδειξε σαφώς ότι η ινσουλινοτρόπος δράση της σεκρετίνης δεν υφίσταται σε φυσιολογικά επίπεδα σεκρετίνης πλάσματος. Σε μελέτη που έκανε ο Fahrenkrug και συν., απαιτήθηκαν πολύ υψηλές συγκεντρώσεις πλάσματος της σεκρετίνης 300-400 pmol/L, προκειμένου να προκληθεί έκκριση της ινσουλίνης.¹⁰ Τέτοιες συγκεντρώσεις, όμως, ουδέποτε επιτυγχάνονται φυσιολογικά μετά τη λήψη τροφής. Επιπλέον, η λήψη γλυκόζης από το στόμα ή η ενδοδωδεκαδακτυλική χορήγησή της δεν προκαλεί έκκριση της σεκρετίνης.¹¹ Τα παραπάνω δεδομένα αποκλείουν τη σεκρετίνη από τον κατάλογο των γαστρεντερικών πεπτιδίων με ινσουλινοεκκριτική δράση.

Χολοκυστοκίνη (CCK)

Ο ρόλος της χολοκυστοκίνης στην έκκριση της ινσουλίνης δεν είναι απόλυτα διευκρινισμένος, διότι μέχρι το 1974 τουλάχιστον όλα τα σκευάσματα CCK που χρησιμοποιήθηκαν στις ερευνητικές μελέτες περιείχαν και μεγάλες ποσότητες γαστρικού ανασταλτικού πεπτιδίου (GIP). Ενδεχομένως, λοιπόν, η δράση της CCK πάνω στα Β κύτταρα να οφειλόταν κυρίως σε αυτές τις προσμίξεις.^{12,13} Σε κάποιες μελέτες ωστόσο, η εξωγενής

χορήγηση συνθετικού οκταπεπτιδίου της CCK προκάλεσε έκκριση ινσουλίνης.^{14,15,16} Παραμένουν, εντούτοις σοβαρές αμφιβολίες για το αν τα μέλη της οικογένειας της CCK (CCK-8, CCK-33, CCK-39 και CCK-58) αντιπροσωπεύουν ινσουλινοτρόπα γαστρεντερικά πεπτιδία. Σε αρκετές πειραματικές μελέτες απαιτήθηκαν υψηλά, φαρμακολογικά μάλλον και όχι φυσιολογικά, επίπεδα, προκειμένου να διεγείρουν την έκκριση της ινσουλίνης. Επιπλέον, η χορήγηση γλυκόζης από το στόμα προκαλεί μικρή μόνο αύξηση της έκκρισης της CCK. Η ανακάλυψη υποδοχέων της CCK πάνω στα Β κύτταρα του παγκρέατος σε ποντικούς αναζωπύρωσε το ενδιαφέρον για τον πιθανό ρόλο της CCK στην έκκριση της ινσουλίνης.¹⁶ Εκτός, όμως, από την πιθανή άμεση δράση της CCK στα Β κύτταρα, η έκκριση της ινσουλίνης μπορεί να διαμεσολαβείται από τη δράση της CCK στα κύτταρα των τριχοειδών αγγείων των Β κυττάρων. Έχουν ανακαλυφθεί πρόσφατα υποδοχείς της CCK στα κύτταρα του τοιχώματος των τριχοειδών αγγείων που αρδεύουν τα νησίδια του Langerhans, κάτι που ενισχύει την άποψη της έμμεσης ρύθμισης της λειτουργίας του Β κυττάρου μέσω μεταβολών της αγγειακής ροής.¹⁷ Επιπλέον, θεωρείται πιθανός ο ρόλος της CCK και ιδίως των μικρότερων κλασμάτων (CCK-4 και CCK-8) ως νευροδιαβιβαστών στις πεπτιδεργικές νευρικές ίνες που καταλήγουν στα νησίδια του παγκρέατος.

Από τα παραπάνω στοιχεία δεν αποδεικνύεται με βεβαιότητα η ινσουλινοτρόπος δράση της CCK, ενώ απαιτούνται και άλλες μελέτες προκειμένου η CCK να συ-



σχήμα 1.4.3. Πεπτίδιο 1 προσομοιάζον στο γλουκαγόνο (*Glucagon-like Peptide-1*, ήτοι *GLP-1*)

μπεριληφθεί ή όχι στον κατάλογο των γαστρεντερικών πεπτιδίων με ινσουλινοεκκριτική ικανότητα.

Αγγειοδραστικό ανασταλτικό πεπτίδιο (VIP)

Τα επίπεδα του VIP στο πλάσμα δεν αυξάνονται μεταγευματικά, ενώ για να επιτευχθεί αύξηση της ινσουλινικής έκκρισης απαιτούνται πολύ υψηλές φαρμακολογικές συγκεντρώσεις του αγγειοδραστικού ανασταλτικού πεπτιδίου. Αυτές οι συγκεντρώσεις θα μπορούσαν να επιτευχθούν ύστερα από τοπική έκκριση του VIP στο πάγκρεας. Με αυτήν την έννοια θεωρείται πιθανή η παρακρινική του δράση στα Β κύτταρα του παγκρέατος.¹⁸ Επιπλέον, το VIP εντοπίζεται στα γάγγλια και τις νευρικές ίνες αρκετών οργάνων, όπως το πάγκρεας και το έντερο, όπου δρα ως νευροδιαβιβαστής, όχι όμως και στα επιθηλιακά κύτταρα. Έτσι, ενώ είναι βέβαιο ότι μπορεί να αυξήσει την έκκριση της ινσουλίνης συμμετέχοντας ως νευροδιαβιβαστής στο νευρικό σκέλος του εντεροϊνσουλινικού άξονα, φαίνεται πως δεν πληροί τις προϋποθέσεις για να δράσει ενδοκρινικά ως ινκρετίνη.

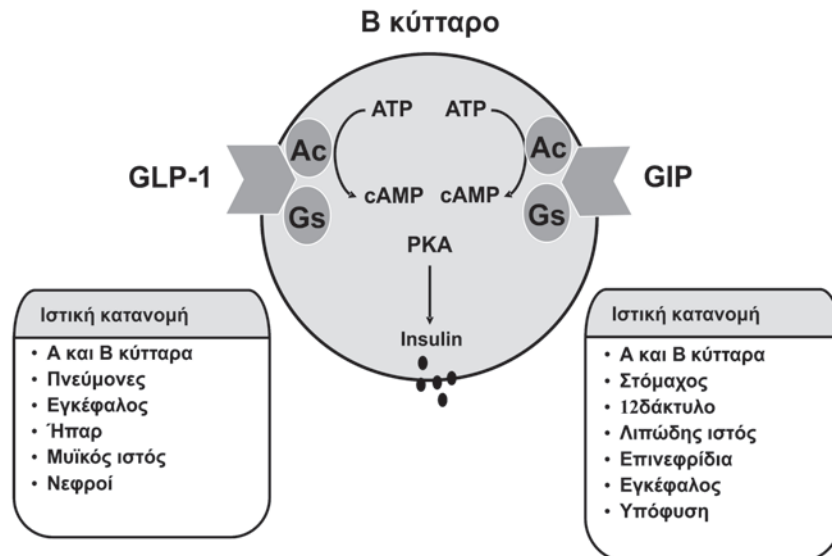
Πεπτίδιο ελευθέρωσης της γαστρίνης (GRP)

Υπάρχουν επίσης μελέτες που υποστηρίζουν την ικανότητα του πεπτιδίου ελευθέρωσης της γαστρίνης (GRP) να αυξάνει την έκκριση της ινσουλίνης. Το GRP είναι ένα νευροπεπτίδιο του γαστρεντερικού σωλήνα, το μόριο του οποίου έχει αρκετές ομοιότητες με την μπομπεσίνη.¹⁹ Η μη ανεύρεση του GRP στα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου το αποκλείει από τις ινκρετίνες και η δράση του περιορίζεται σε αυτήν του νευροδιαβιβαστή.

Πεπτίδιο-1 προσομοιάζον στη γλουκαγόνη (GLP-1)

Ανήκει στην οικογένεια των εντερογλουκαγονών που προέρχονται από μία κοινή πρωτεΐνη με 180 αμινοξέα, τη προπρογλουκαγόνη.^{20,21,22} Το γονίδιο της προπρογλουκαγόνης εντοπίζεται στο μακρό σκέλος του χρωμοσώματος 2, και η έκφρασή του στο πάγκρεας και στο έντερο διαφοροποιείται σε επίπεδο μετα-μεταγραφικό.²³ Το αποτέλεσμα αυτών των διαφοροποιήσεων είναι ο σχηματισμός στο πάγκρεας της γλουκαγόνης και του πεπτιδίου 1 του προσομοιάζοντος με τη γλουκαγόνη (GLP-1), ενώ στο έντερο σχηματίζονται κυρίως η γλυκαντίνη, το GLP-1 και το CLP-2.²⁴ (σχήμα 1.4.3).

Το πεπτίδιο GLP-1 υφίσταται σε δύο τουλάχιστον μορφές: το GLP-1 (1-37) που περιέχει 37 αμινοξέα και το GLP-1 (7-37) με 31 αμινοξέα. Η αλληλουχία των αμινοξέων είναι εντελώς όμοια στον άνθρωπο, στα βοοειδή και το ινδικό χοιρίδιο, ενώ μικρές μόνο διαφορές υπάρχουν στο μόριο του GLP-2 που αποτελείται από 34 αμινοξέα. Η παρουσία του GLP-1 στο έντερο, η μεταγευματική αύξηση των επιπέδων του στο πλάσμα και η ικανότητά του να διεγείρει την ενδογενή έκκριση της ινσουλίνης σε φυσιολογικές συγκεντρώσεις, παρουσία υψηλών επιπέδων γλυκόζης, αποδεικνύουν ότι το πεπτίδιο αυτό μπορεί να λειτουργήσει ως ινκρετίνη. Ο Schmidt και συν. το 1985 στην πειραματική τους μελέτη σε παγκρεατικά νησίδα ποντικών, επιβεβαίωσαν την ικανότητα του GLP-1 να διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης σε διάφορες συγκεντρώσεις γλυκόζης.²⁵ Η σύγκριση του GLP-1 με τη γλουκαγόνη, της οποίας η ικανότητα να διεγείρει την έκκριση της ινσουλίνης είναι γνωστή εδώ και 20 χρόνια, έδειξε ότι το GLP-1 σε μοριακή βάση παρουσιάζει το 60% περίπου της δράσης της γλουκαγόνης και μόνο το 40% της δράσης του



σχήμα 1.4.4. Υποδοχείς GLP-1 και GIP.

GIP. Στο μόριο του GLP-1, 14 από τα 29 αμινοξέα που διαθέτει είναι όμοια με τα αμινοξέα του μορίου της γλυκαγόνης. Παρόλα αυτά, όμως, το μέγεθος της ινσουλινικής απάντησης είναι σημαντικά διαφορετικό και αυτό μάλλον οφείλεται στο ότι τα δύο μόρια δρουν σε διαφορετικούς υποδοχείς. Ο Ghigliione και συν., σε *in vivo* μελέτη τους σε κουνέλια, δεν επιβεβαίωσαν την ινσουλινοτρόπο δράση του GLP-1.²⁶ Σε αντίθεση με το GLP-1, πειραματικές μελέτες έδειξαν ότι το GLP-2 και η γλυκαντίνη δεν διαθέτουν την ικανότητα να διεγείρουν την έκκριση της ινσουλίνης.^{25,27} Το GLP-2 δρα τοπικά ως ρυθμιστικός αυξητικός παράγοντας στο έντερο.

Σύγχρονες τεχνικές ανοσοπροσδιορισμού και έμμεσου ανοσοφθορισμού έχουν δείξει ότι το GLP-1 εντοπίζεται στο έντερο και συγκεκριμένα στα κύτταρα L του ειλεού και του κόλου. Σε αντίθεση με τον απομακρυσμένο εντοπισμό αυτών των κυττάρων, το GLP-1 απελευθερώνεται στην κυκλοφορία λίγα μόλις λεπτά μετά τη λήψη τροφής. Φαίνεται ότι η έκκριση του GLP-1 διαμεσολαβείται από νευρογενείς και ενδοκρινικούς μηχανισμούς, οι οποίοι ενεργοποιούνται με την παρουσία θρεπτικών συστατικών στο εγγύς έντερο και πριν φθάσουν τα θρεπτικά συστατικά στον ειλεό, όπου εντοπίζονται τα L κύτταρα. Έχει δείχθει σε πειραματόζωα ότι το πνευμονογαστρικό νεύρο και η διέγερση μωσκαρινικών υποδοχέων συμμετέχουν στην ταχεία έκκριση του GLP-1. Ο χρόνος ημίσειας ζωής του GLP-1 είναι 5-7 λεπτά και διασπάται ταχύτατα με τη δράση του ενζύμου διπεπτιδυλ-πεπτιδάση IV (DPP-IV), που δρα στη θέση 2 του πεπτιδίου.²⁸

Μετά τη λήψη τροφής παράγεται το GLP-1 από τα L κύτταρα του εντέρου και στη συνέχεια μεταφέρεται με την κυκλοφορία του αίματος στα Β κύτταρα, όπου και δρα σε ειδικούς υποδοχείς. Ο υποδοχέας του GLP-1

αποτελείται από 463 αμινοξέα και ανήκει στην οικογένεια των υποδοχέων με επτά διαμεμβρανικά τμήματα.²⁹ Εκτός από τα Β κύτταρα, ο υποδοχέας εντοπίζεται στα Α και Δ κύτταρα, αλλά και εξωπαγκρεατικά στους νεφρούς, τους πνεύμονες, την καρδιά και το ΚΝΣ. Η σύνδεση του GLP-1 με τον υποδοχέα του ενεργοποιεί την αδενυλκυκλάση και αυξάνει το κυκλικό AMP. Ακολουθεί ένας καταρράκτης ενδοκυττάρων γεγονότων, που, μεταξύ άλλων, θα οδηγήσουν σε ενδοκυττάρια αύξηση του Ca και σε έκκριση ινσουλίνης με το μηχανισμό της εξωκύττωσης. Άλλα ενδοκυττάρια σήματα που ενεργοποιούνται μετά τη σύνδεση του GLP-1 με τον υποδοχέα του είναι η οδός της MAP κίνησης, η φωσφατιδική φωσφορική ινοσιτόλη PIP3 και η πρωτεϊνική κινάση Β (σχήμα 1.4.4).

Το GLP-1, εκτός από τη βασική του ιδιότητα να αυξάνει την έκκριση της ινσουλίνης, διεγείρει και τη βιοσύνθεση και παραγωγή νέας ινσουλίνης, σε όλα σχεδόν τα επίπεδα. Ενεργοποιεί και αυξάνει την έκφραση του γονιδίου της προίνσουλίνης. Αυξάνει την έκφραση του μεταφραστικού παράγοντα Pdx-1 και τη δέσμευσή του στο γονίδιο της ινσουλίνης.^{30,31,32,33}

Εκτός αυτού, η εξωγενής χορήγηση του GLP-1 σε πειραματόζωα διεγείρει τον πολλαπλασιασμό και αναστέλλει την απόπτωση των Β κυττάρων.^{34,35} Χορήγηση GLP-1 για 10 ημέρες GLP-1 σε νεογνήτα ποντίκια που υπέστησαν μερική παγκρεατεκτομή, αύξησε τη μάζα των Β κυττάρων, μέσω αύξησης της νεογένεσης και του πολλαπλασιασμού των νησιδίων. Παράλληλα, το GLP-1 μειώνει την έκφραση της κασπάσης-3 και την υπερκατάπτωση του πυρήνα σε νησιδία διαβητικών ποντικών, ενώ αυξάνει την έκφραση του Bcl-2 και μειώνει την έκφραση του Bax. Τα παραπάνω δείχνουν ότι το GLP-1, σε πειραματόζωα τουλάχιστον, μειώνει την απόπτωση

και αυξάνει τη νεογένεση και τον πολλαπλασιασμό των Β κυττάρων. Βάσει αυτών των δεδομένων μπορεί να υποθεθεί ότι το GLP-1 αυξάνει την επιβίωση και τη μάζα των Β κυττάρων.

Το GLP-1 αναστέλλει, επίσης, την έκκριση της γλυκαγόνης και συμβάλλει εμμέσως στη μείωση των επιπέδων της γλυκόζης. Η δράση αυτή επιτυγχάνεται είτε με απευθείας δράση του πεπτιδίου στους υποδοχείς του στα Α κύτταρα, είτε εμμέσως μέσω της αύξησης της έκκρισης της ινσουλίνης και της σωματοστατίνης.³⁶

Η μείωση του ρυθμού της γαστρικής κένωσης αποτελεί μια εξωπαγκρεατική δράση του GLP-1, που συμβάλλει φυσιολογικά στη μείωση της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας.³⁷ Ο μηχανισμός με τον οποίο επιτυγχάνεται αυτό φαίνεται σύνθετος, αλλά θεωρείται πιθανή η συμμετοχή του ΚΝΣ, όπου το GLP-1 συνδέεται σε ειδικούς υποδοχείς του. Η ακολουθούσα διέγερση του πνευμονογαστρικού νεύρου φαίνεται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της κένωσης του στομάχου. Επιπλέον το GLP-1 ρυθμίζει την παραγωγή και έκκριση του γαστρικού οξέος.³⁸

Μια άλλη δράση του GLP-1 είναι η μείωση της πρόσληψης τροφής και η επακόλουθη απώλεια βάρους. Η ενδοεγκεφαλοκοιλιακή χορήγησή του σε πειραματόζωα οδήγησε σε αύξηση του κορεσμού, και μείωση της πρόσληψης τροφής. Η ενδοφλέβια χορήγησή του

σε ανθρώπους οδήγησε σε παρόμοια αποτελέσματα. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης δεν είναι γνωστός, αν και φαίνεται να είναι σημαντικός ο ρόλος του ΚΝΣ. Η καθυστέρηση της κένωσης του στομάχου που αυξάνει την αίσθηση της γαστρικής πληρότητας συμβάλλει επίσης στη μειωμένη πρόσληψη τροφής.

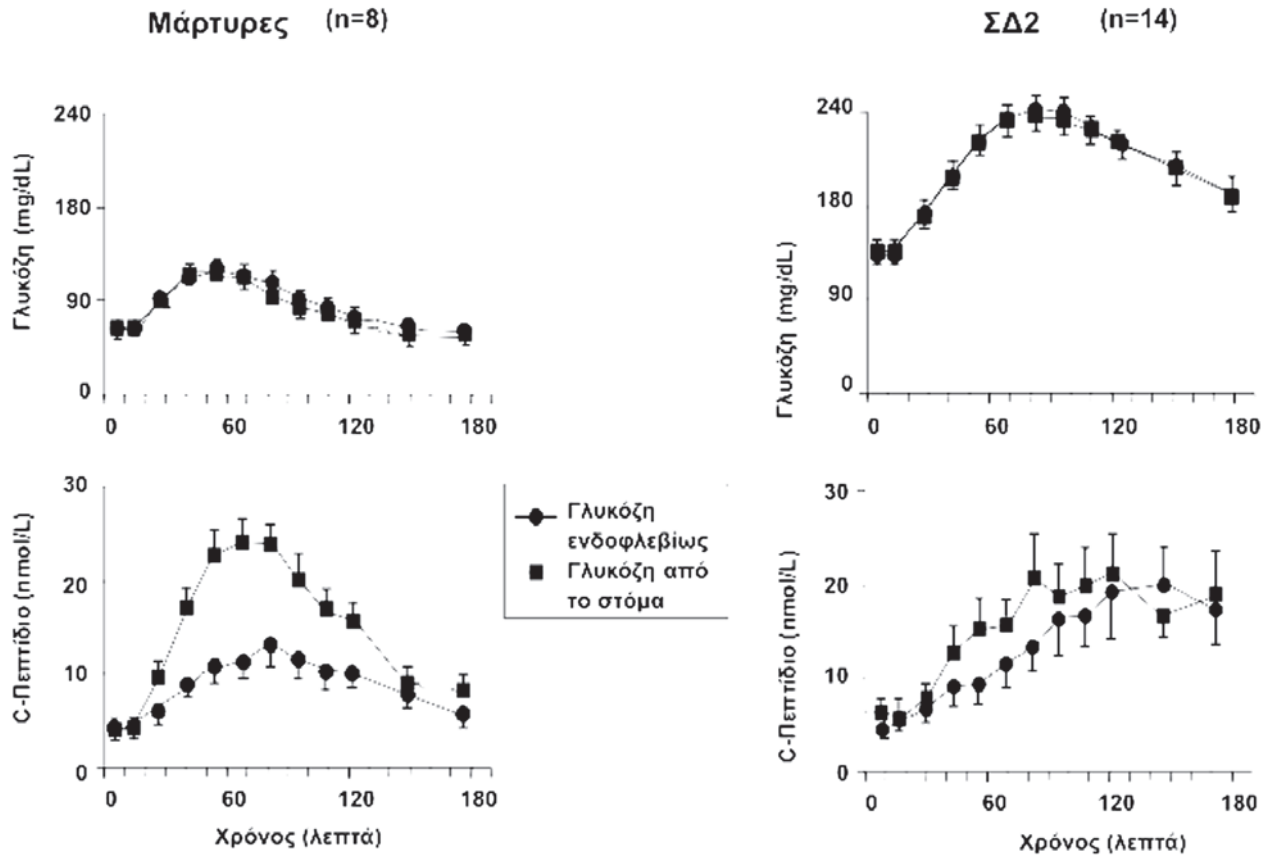
Ενδιαφέρον παρουσιάζουν και οι δράσεις του GLP-1 στο μυοκάρδιο. Ο Νικολαΐδης και συν, έδειξαν ότι η χορήγηση του GLP-1 σε απομονωμένο ισχαιμικό μυοκάρδιο ποντικών μείωσε σημαντικά την περιοχή της ισχαιμίας.³⁹ Ο ίδιος ερευνητής έδειξε σημαντικό όφελος στην καρδιακή λειτουργία ατόμων, που είχαν υποστεί έμφραγμα του μυοκαρδίου και αγγειοπλαστική, από τη χορήγηση GLP-1. Η συνεχής χορήγηση του GLP-1 για 72 ώρες σε ασθενείς ύστερα από έμφραγμα και κλάσμα εξώθησης < 40% οδήγησε επίσης σε σημαντική βελτίωση της λειτουργίας της αριστερής κοιλίας.⁴⁰

Γαστρικό ανασταλτικό πεπτίδιο (GIP)

Το 1970 οι Brown και Pederson διαπίστωσαν σε χοίρεια δωδεκαδακτυλικά εκχυλίσματα, την ύπαρξη ενός γαστρεντερικού πεπτιδίου, το οποίο είχε την ικανότητα να αναστέλλει την κινητικότητα του στομάχου, καθώς και την έκκριση γαστρικού οξέος και πεψίνης.⁴¹ Στη συνέχεια διαπιστώθηκε ότι το εν λόγω πεπτίδιο αποτελείται από μία ευθεία πολυπεπτιδική αλυσίδα με 43 αμινο-

πίνακας 1.4.1. Βασικά χαρακτηριστικά του GIP και του GLP-1

	GIP	GLP-1
Πεπτίδιο	42 αμινοξέα	30 αμινοξέα
Εκκρίνεται	Κ-κύτταρα	L-κύτταρα
Δραστικός τύπος	GIP	GLP -1(7-37), (7-36)
Αδρανοποίηση	DPP-IV	DPP-IV
Φυσιολογικές δράσεις		
Έκκριση ινσουλίνης	↑	↑
Βιοσύνθεση ινσουλίνης	-	↑
Γλουκαγόνο	-	↓
Πρόσληψη φαγητού	-	↓
Κινητικότητα στομάχου	-	↓
Πολλαπλασιασμός β-κυττάρων	↑	↑
Απόπτωση β-κυττάρων	↓	↓
ινσουλίνη		
Έκκριση	Κ.Φ.	↓
Δράση	Διαταραχή	Διατήρηση



σχήμα 1.4.5. Το φαινόμενο της ινκρετίνης διαταράσσεται στον ΣΔ τύπου 2.

ξέα, συνολικού μοριακού βάρους 5105.⁴² Προέρχεται από πρόδρομο πεπτίδιο 153 αμινοξέων, το υπεύθυνο γονίδιο του οποίου εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 17. Το γαστρικό ανασταλτικό πεπτίδιο (GIP) ανήκει στην οικογένεια των πεπτιδίων που προσομοιάζουν στη γλυκαγόνη, διότι έχει αρκετές ομοιότητες στην αλληλουχία των αμινοξέων με τα υπόλοιπα πεπτίδια αυτής της οικογένειας. Στην ίδια οικογένεια ανήκει η γλυκαγόνη, το VIP και η σεκρετίνη. Το 1975 πραγματοποιήθηκε η σύνθεση του GIP και απομονώθηκε στο έντερο του ανθρώπου και των βοοειδών.^{43,44} Σύγχρονες τεχνικές ραδιοανοσοπροσδιορισμού και έμμεσου ανοσοφθορισμού έχουν δείξει ότι το GIP εντοπίζεται στο ανώτερο τμήμα του λεπτού εντέρου και συγκεκριμένα στα κύτταρα K του δωδεκαδακτύλου και της νήστιδας, απ' όπου εκκρίνεται μετά τη λήψη τροφής και ειδικά υδατανθράκων.

Το 1974 ο Kuzio και συν. παρουσίασαν μια αξιόπιστη μέθοδο προσδιορισμού των επιπέδων του GIP στο πλάσμα.⁴⁵ Το λίπος, η γλυκόζη και κάποια αμινοξέα διεγείρουν την έκκριση του GIP.^{46,47,48,49,50,51} Η ανταπόκριση σε κάθε περίπτωση είναι διαφορετική και οφείλεται πιθανώς στον διαφορετικό τρόπο κένωσης του στομάχου, καθώς και στον διαφορετικό τρόπο απορρόφησης των θρεπτικών συστατικών. Πέντε λεπτά μετά τη χορή-

γηση γλυκόζης από το στόμα, ακολουθεί μια απότομη αύξηση των επιπέδων του GIP στο πλάσμα, που διαρκεί 120-180 λεπτά. Οι υψηλότερες τιμές, 800 pg/ml περίπου, παρατηρούνται στα 45-60 λεπτά. Η λήψη από το στόμα ίδιας ποσότητας λίπους έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων του GIP στο πλάσμα ύστερα από 15 λεπτά, που διαρκεί 3-4 ώρες. Οι υψηλότερες τιμές παρατηρούνται αργότερα απ' ό,τι στη λήψη της γλυκόζης και φθάνουν τα 800-1300 pg/ml.^{47,49}

Σε αντίθεση με ό,τι συμβαίνει κατά την απορρόφηση γλυκόζης, η αύξηση του GIP μετά τη χορήγηση λίπους από το στόμα δεν συνοδεύεται από αύξηση της έκκρισης της ινσουλίνης.⁴⁸ Αυτό έρχεται σε πλήρη συμφωνία με την απουσία ινσουλινοτρόπου δράσης του GIP, όταν τα επίπεδα της γλυκόζης στο πλάσμα είναι φυσιολογικά, και αποτελεί πιθανώς μηχανισμό ασφαλείας έναντι της υπογλυκαιμίας. Υπάρχουν πολλές μελέτες in vivo και in vitro που αποδεικνύουν ότι η ινσουλινοτρόπος δράση του GIP είναι αυστηρά γλυκοζοεξαρτώμενη.^{52,53} Σε μία τέτοια μελέτη οι Pederson και Brown προτείνουν την ύπαρξη συγκεκριμένου ουδού γλυκόζης στο πλάσμα, πάνω από τον οποίο μπορεί το GIP να έχει ινσουλινοτρόπο δράση.⁵⁴ Ο Brown, θεωρώντας πολύ σημαντική αυτή την ιδιότητα, προτείνει το γαστρικό ανασταλτικό

πεπτίδιο, γνωστό με το ακρωνύμιο GIP, να αναφέρεται ως «Γλυκοζοεξαρτώμενο ινσουλινοτρόπο πεπτίδιο».⁵⁵

Εκτός από τη γλυκόζη, η γαλακτόζη και η σακχαρόζη διεγείρουν την έκκριση του GIP, σε αντίθεση με τη λήψη φρουκτόζης που δεν επιτυγχάνει την αύξηση των επιπέδων του GIP.^{56,57} Η ενδοδωδεκαδακτυλική έγχυση αμινοξέων σε φυσιολογικά άτομα διεγείρει την έκκριση του GIP.^{58,59} Το μέγεθος της ανταπόκρισης είναι μικρότερο σε σχέση με ό,τι συμβαίνει με τη γλυκόζη και το λίπος. Η ενδοδωδεκαδακτυλική χορήγηση οξέος δεν φαίνεται να κατέχει σημαντικό ρόλο στην έκκριση του GIP στον άνθρωπο.

Ο ακριβής μηχανισμός της έκκρισης του GIP από τα Κ κύτταρα του εντέρου δεν είναι γνωστός, αλλά φαίνεται ότι η έκκριση του πεπτιδίου εξαρτάται από την απορρόφηση της θρεπτικής ουσίας και όχι απλώς από την παρουσία της στον αυλό του εντέρου.⁶⁰ Απαραίτητη προϋπόθεση για την έκκριση του GIP μετά τη λήψη μονοσακχαριτών αποτελεί η ενεργός ενδοκυττάριος μεταφορά ή ο ενδοκυττάριος μεταβολισμός του σακχάρου. Μονοσακχαρίτες που δεν μεταφέρονται ενεργητικά, όπως η μαννόζη, ή δεν μεταβολίζονται, όπως η 2-δεοξυγλυκόζη, δεν διεγείρουν την έκκριση του GIP.^{61,62} Η φλοριζίνη, ισχυρός αναστολέας της ενεργού μεταφοράς της γλυκόζης, αναστέλλει την έκκριση του GIP που προκαλεί η χορήγηση γλυκόζης από το στόμα. Παρόμοια αποτελέσματα μπορεί να έχει η χορήγηση της ακαρβόζης, γνωστού αναστολέα των α-γλυκοσιδασών του εντέρου.⁶³ Η χορήγηση ακαρβόζης μαζί με φορτίο σουκρόζης από το στόμα προκαλεί δραματική μείωση της έκκρισης του GIP, της ινσουλίνης αλλά και της γλυκόζης. Σε αυτήν την περίπτωση ελάχιστες μόνο ποσότητες σουκρόζης διασπώνται και απορροφώνται από το έντερο. Σε παθολογικές καταστάσεις δυσαπορρόφησης, όπως σε ασθενείς με κοιλιοκάκη, παρατηρείται ελαττωμένη μεταγευματική ανταπόκριση του GIP σε σχέση με τους φυσιολογικούς μάρτυρες.⁶⁴ Εφόσον ο αριθμός των Κ κυττάρων στο έντερο δεν ελαττώνεται στην κοιλιοκάκη,⁶⁵ η ελαττωμένη μεταγευματική απάντηση του GIP μπορεί να εξηγηθεί από την ελαττωμένη απορρόφηση των θρεπτικών ουσιών.

Το GIP, όπως και το GLP-1, διασπάται ταχύτατα από το ένζυμο DPP-IV. Ο υποδοχέας του GIP υφίσταται σε δύο μορφές με 466 και 493 αμινοξέα και εκφράζεται στα Β κύτταρα, στον λιπώδη ιστό, στην καρδιά και στον εγκέφαλο. Η σύνδεση του GIP με τον υποδοχέα του διεγείρει την αδενυλική και αυξάνει τελικά το κυκλικό AMP και το ενδοκυττάριο ασβέστιο, όπως και στην περίπτωση του GLP-1. Η δράση του GIP, σε αντίθεση με την περίπτωση του GLP-1 που διαθέτει πλιοτροπικές δράσεις, περιορίζεται στην αύξηση της έκκρισης της ινσουλίνης, ενώ υπάρχουν κάποια στοιχεία σε πειραμα-

τόζωα σύμφωνα με τα οποία προστατεύει τη μάζα των Β κυττάρων (πίνακας 1.4.1).

Απ' όλα τα γαστρεντερικά πεπτίδια που έχουν μελετηθεί, μόνο το GIP και το GLP-1 πληρούν τις προϋποθέσεις και θεωρούνται αδιαμφισβήτητα ινκρετινικά πεπτίδια.

Φαινόμενο ινκρετίνης και Σακχαρώδης Διαβήτης

Όπως έδειξαν οι Nauck και Greutzfeldt, το φαινόμενο της ινκρετίνης που φυσιολογικά συμβάλλει στο 60% περίπου της μεταγευματικής ινσουλινικής ανταπόκρισης, διαταράσσεται σημαντικά στα άτομα με ΣΔ τύπου 2 (σχήμα 1.4.5).^{66,67,68}

Τα επίπεδα του GIP είναι φυσιολογικά, ενώ του GLP-1 είναι ελαττωμένα.⁶⁹ Αντίθετα, η δράση του GIP στο Β κύτταρο είναι ελαττωμένη, ενώ η δράση του GLP-1 είναι φυσιολογική.⁷⁰ Έτσι η εξωγενής χορήγηση του GIP δεν διεγείρει την έκκριση της ινσουλίνης σε άτομα με ΣΔ τύπου 2, ενώ το GLP-1 διατηρεί την ινσουλινοτρόπο και γλουκαγονοστατική του δράση. Η διαφορετικότητα αυτή προκαλεί εντύπωση, γιατί το GIP και το GLP-1 έχουν παρόμοια δομή, συνδέονται σε παρόμοιους υποδοχείς και κινητοποιούν ίδιους ενδοκυττάριους μηχανισμούς μετάδοσης σημάτων. Παρόλα αυτά, το γεγονός της ανταπόκρισης του Β κυττάρου μόνο στην εξωγενή χορήγηση του GLP-1, διακρίνει αυτό το πεπτίδιο ως σημαντικότερο υποψήφιο στη θεραπευτική αντιμετώπιση του ΣΔ τύπου 2. Πράγματι η εξωγενής χορήγηση του GLP-1 σε άτομα με ΣΔ τύπου 2 οδήγησε σε αύξηση των επιπέδων της ινσουλίνης και μείωση των επιπέδων της γλυκαγόνης. Το αποτέλεσμα ήταν σημαντική μείωση των επιπέδων της γλυκόζης μέχρι τα επίπεδα της νορμογλυκαιμίας, παρά τη συνεχιζόμενη έγχυση του GLP-1, επιβεβαιώνοντας τη γλυκοζοεξαρτώμενη δράση του GLP-1.⁷¹

Βέβαια, το GLP-1 ως πεπτίδιο δεν μπορεί να χορηγηθεί από το στόμα, ενώ η ταχύτατη διάσπασή του από το ένζυμο DPP-IV αποτελεί ένα ακόμη σημαντικό πρόβλημα. Στην προσπάθεια για τη θεραπευτική αντιμετώπιση του ΣΔ τύπου 2 έχουν αναπτυχθεί πρόσφατα διάφορες στρατηγικές που στοχεύουν στην αποκατάσταση της διαταραχής του φαινομένου της ινκρετίνης. Τέτοιες είναι η συνεχής υποδόρια χορήγηση του GLP-1, η παρασκευή ανάλογων GLP-1 ανθεκτικών στη δράση του DPP-IV, καθώς επίσης και η παρασκευή ουσιών με ιδιότητες αναστολέων του DPP-IV. Τα μέχρι σήμερα δεδομένα γι' αυτές τις μελλοντικές θεραπευτικές προσεγγίσεις είναι αισιόδοξα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Moore B, Edie ES, Abram JH. On the treatment of diabetes mellitus by acid extract of duodenal mucous membrane. *Biochem. J.* 1906; 1:28-38.
- 2 La Barre J, Still EU. Studies on the physiology of secretin. III Further studies on the effects of secretin on the blood sugar. *Am. J. Physiol.* 1930; 91:649-653.
- 3 McIntyre N, Holdsworth CD, Turner DS. New interpretation of oral glucose tolerance. *Lancet* 1964;II:20-21.
- 4 Elrick H, Stimmler L, Hlad CJ, Arai Y. Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose administration. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1964; 24:1076-1082.
- 5 Perley MJ, Kipnis DM. Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose: studies in normal and diabetic subjects. *J. Clin. Invest.* 1967; 46:1954-1962.
- 6 Unger RH, Eisentraut AM. Entero-insular axis. *Arch Intern Med.* 1969;123:261-266.
- 7 Trudeau WI and McGuigan JE. Relation between serum gastrin levels and rates of gastric hydrochloric acid secretion. *N. Engl. Med.* 1971;284:408-412.
- 8 Rehfeld JF. Effect of gastrin and its C-terminal tetrapeptide on insulin secretion in man. *Acta Endocrinol.* 1971; 66:169-176.
- 9 Rehfeld JF, Holst JJ, and Kühl C. The effect of gastrin on basal and amino acid - stimulated insulin and glucagon secretion in man. *Eur J Clin Invest* 1978; 8:5-9.
- 10 Fahrenkrug J and Schaffalitzky de Muckadell OB. Effect of secretion on basal and glucose-stimulated insulin secretion in man. *Diabetologia* 1978; 14:229-234.
- 11 Boden G, Essa N, Owen OE, and Reichle FA. Effects of intraduodenal administration of HCL and glucose on circulating immunoreactive secretin and insulin secretion. *J. Clin. Invest.* 1974; 53:1185-1193.
- 12 Rabinovitch A, and Dupre J. Effects of gastric inhibitory polypeptide present in impure pancreozymin-cholecystokinin on plasma insulin and glucagon in the rat. *Endocrinology* 1974; 94:1139-1144.
- 13 Hedner P, Persson G, and Ursing D. Insulin release in fasting man induced by impure, but not by pure preparation of cholecystokinin. *Acta Med Scand* 1975; 197:109-112.
- 14 Frame CM, Davidson MB, and Sturdevant RAI. Effects of octapeptide of cholecystokinin on insulin and glucagon secretion in the dog. *Endocrinology* 1975; 97:549-553.
- 15 Williams RH, and Champagne J. Effects of cholecystokinin, secretin and pancreatic polypeptide on secretion of gastric inhibitory polypeptide, insulin and glucagon. *Life Sci* 1979;25:947-956.
- 16 Ahren B, and Lundquist I. Effects of two cholecystokinin variants, CCK-39 and CCK-8, on basal and stimulated insulin secretion. *Acta Diabetol. Lat.* 1981;18:345-356.
- 17 Sakamoto C, Goldfine ID, Roach E, and Williams JA. Localization of saturable CCK binding sites in rat pancreas islets by light and electron microscope autoradiography. *Diabetes* 1985;34:390-394.
- 18 Schebalin M, Said SI, and Makhoul GM. Stimulation of insulin and glucagon secretion by vasoactive intestinal peptide. *Am J Physiol* 1977;232:E197-E200.
- 19 McDonald TJ, Chalei MA, Bloom SR, Track NS, Radziuk J, Dupre J, and Mult V. A qualitative comparison of canine plasma gastroenteropancreatic hormone responses to bombesin and the porcine gasticin-releasing peptide. *Regul. Pept.* 1981;2:293-305.
- 20 Lopez LC, Frazier ML, Su CJ, Kumar A, Saunders GF. Mammalian pancreatic proglucagon contains three glucagon-related peptides. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983;80:5484-5489.
- 21 Bell GI, Sanchez-Pescador R, Laybourn PJ, Najarian RC. Exon duplication and divergence in the human proglucagon gene. *Nature* 1983; 304:368-371.
- 22 Heinrich G, Gros P, Habener JF. Glucagon gene sequence. Four of six exons encode separate functional domains of rat proglucagon. *J Biol Chem* 1984;259:14082-14087.
- 23 Mojsov S, Heinrich G, Wilson IB, Ravazzola M, Orci L, Habener JF. Preproglucagon gene expression in pancreas and intestine diversifies at the level of post-transcriptional processing. *J. Biol. Chem.* 1986;261:11880-11889.
- 24 Holst JJ. Gut glucagon, enteroglucagon, gut glucagon-like immunoreactivity, glicentin-current status. *Gastroenterology* 1983;84:1602-1613.
- 25 Schmidt WE, Siegel EG, and Creutzfeldt W. Glucagon-like peptide-1 but not glucagon-like peptide-2 stimulates insulin release from isolated rat pancreatic islets. *Diabetologia* 1985;28:704-707.
- 26 Ghigliione M, Uttenthal LO, George SK, and Bloom SR. How glucagon-like is glucagon-like peptide-1? *Diabetologia* 1984;27:599-600.
- 27 Ahren B and Lundquist I. Effect of glicentine on insulin secretion. *Horm Metab Res* 1980;12:582-586.
- 28 Kieffer TJ, McIntosh CH, Pederson RA. Degradation of glucose-dependent insulinotropic polypeptide and truncated -glucagon-like peptide 1 in vitro and in vivo by dipeptidyl peptidase IV. *Endocrinology* 1995;136:3585-3596.
- 29 Holz, G.G. Epac: A new cAMP-binding protein in support of glucagon-like peptide-1 receptor-mediated signal transduction in the pancreatic beta-cell. *Diabetes* 2004;53:5-13.
- 30 Drucker, D.J., Philippe, J., Mojsov, S., Chick, W.L., and Habener, J.F. Glucagon-like peptide I stimulates insulin gene expression and increases cyclic AMP levels in a rat islet cell line. *Proc Natl Acad Sci. USA* 1987;84:3434-3438

- 31 Wang, X., Cahill, C.M., Pineyro, M.A., Zhou, J., Doyle, M.E., and Egan, J.M. Glucagon-like peptide-1 regulates the beta cell transcription factor, PDX-1, in insulinoma cells. *Endocrinology* 1999;140:4904-4907.
- 32 Wang, H., Iezzi, M., Theander, S., Antinozzi, PA, Gauthier, B.R., Halban, P.A., and Wollheim, C.B. Suppression of Pdx-1 perturbs proinsulin processing, insulin secretion and GLP-1 signalling in INS-1 cells. *Diabetologia* 2005; 48:720-731.
- 33 Li, Y., Cao, X., Li, L.X., Brubaker, P.L., Edlund, H., and Drucker, D.J. β cell Pdx1 expression is essential for the glucoregulatory proliferative and cytoprotective actions of glucagon-like peptide-1. *Diabetes* 2005b;54:482-491.
- 34 Farilla L, Hui H, Bertolotto C, et al, Glucagon-like peptide-1 promotes islet cell growth and inhibits apoptosis in Zucker diabetic rats. *Endocrinology* 2002;143:4397-4408,
- 35 Farilla L, Bulotta A Hirshberg B, et al, Glucagon-like peptide 1 inhibits cell apoptosis and improves glucose responsiveness of freshly isolated human islets. *Endocrinology* 2003;144:5149-5158
- 36 Drucker DJ. Biological actions and therapeutic potential of the glucagon-like peptides. *Gastroenteology* 2002;122:531-544.
- 37 Imeryuz, N., Yegen, B.C., Bozkurt, A., Coskun, T., Villanueva-Pennacarrillo, M.L., and Ulusoy, N.B. Glucagon-like peptide-1 inhibits gastric emptying via vagal afferent-mediated central mechanisms. *Am. J. Physiol.* 1997; 273: G920-G927
- 38 Turton, M.D., O'Shea, D., Gunn, I., Beak, S.A., Edwards, C.M.B., Meeran, K., Choi, S.J., Taylor, G.M., Heath, M.M., Lambert, P.D., et al. A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature* 1996;379:69-72.
- 39 Nikolaidis, L.A., Doverspike, A., Hentosz, T., Zourelis, I., Shen, Y.T., Elahi, D., and Shannon, R.P. Glucagon-like peptide-1 limits myocardial stunning following brief coronary occlusion and reperfusion in conscious canines. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005a;312:303-308.
- 40 Nikolaidis, L.A., Mankad, S., Sokos, G.G., Miske, G., Shah, A., Elahi, D., and Shannon, R.P. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation* 2004b;109:962-965.
- 41 Brown JC, Pederson R.A. A multiparameter study on the action of preparations containing cholecystokinin-pancreozymin. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 1970;5:537-541.
- 42 Brown JC, Dryburgh JR. A gastric inhibitory polypeptide. II. The complete amino acid sequence. *Canadian Journal of Biochemistry* 1971;49:867-872.
- 43 Yajima H, Ogawa H, Kubota M. Synthesis of the tritetracontapeptide corresponding to the entire amino acid sequence of gastric inhibitory polypeptide. *Journal of the American Chemical Society* 1975;97:5593-5594.
- 44 Polak JM, Bloom SR, Kuzio M, Brown JC, Pearse AGE. Cellular localization of gastric inhibitory polypeptide in the duodenum and jejunum. *Gut* 1973; 14:284-288.
- 45 Kuzio M, Dryburgh JR, Malloy KM, Brown JC. Radioimmunoassay for gastric inhibitory polypeptide. *Gastroenterology* 1974;66:357-364.
- 46 Cataland S, Crockett SE, Brown JC, Mazzaferri EL. Gastric inhibitory polypeptide (GIP) stimulation by oral glucose in man. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1974;39:223-228.
- 47 Brown JC, Dryburgh JR, Ross SA, Dupre J. Identification and actions of gastric inhibitory polypeptide. *Recent Progress in Hormone Research* 1975; 31:487-532.
- 48 Cleator JGM, Gourlay RH. Release of immunoreactive gastric inhibitory polypeptide (IR-GIP) by oral ingestion of food substances. *American Journal of Surgery* 1975;130:128-135.
- 49 Falko JM, Crockett SE, Cataland S, Mazzaferri EL. Gastric inhibitory polypeptide (GIP) stimulated by fat ingestion in man. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1975;41:260-265.
- 50 O' Dorisio TM, Cataland S, Stevenson M, Mazzaferri EL. Gastric inhibitory polypeptide (GIP). Intestinal distribution and stimulation by amino acids and medium-chain triglycerides. *American Journal of Digestive Diseases* 1976;21:761-765.
- 51 Yovos JG, O' Dorisio TM, Pappas TN, Cataland S, Thomas FB, Mekhjian H, Carey LC. Effects of amino acids and gastric inhibitory polypeptide on insulin release in dogs. *Am. J. Physiol.* 1982;242,253.
- 52 Pederson RA, Brown JC. The insulinotropic action of gastric inhibitory polypeptide in the perfused rat pancreas. *Endocrinology* 1976;99:780-785.
- 53 Andersen DK, Elahi D, Brown JC, Tobin JD, Andres R. Oral glucose augmentation of insulin secretion: Interactions of gastric inhibitory polypeptide with ambient glucose and insulin levels. *J. Clin. Invest.* 1978;62:152-161.
- 54 Pederson RA, Schubert HE, Brown JC. Gastric inhibitory polypeptide. Its physiological release and insulinotropic action in the dog. *Diabetes* 1975; 24:1050-1056.
- 55 Brown JC, Pederson RA. Gastrointestinal hormones and insulin secretion. *Proceedings of the Vth International Congress of Endocrinology* 1976; 2:568-570.
- 56 Morgan LM, Wright JW, Marks V. The effect of oral galactose on GIP and insulin secretion in man. *Diabetologia* 1979;16:235-239.
- 57 Falko JM, Reynolds JC, O' Dorisio TM, Bosetti B, Cataland S. The role of gastric inhibitory polypeptide in the augmented insulin response to sucrose. *Diabetes Care* 1982;5:379-385.
- 58 Thomas FD, Mazzaferri EL, Crockett SE, Mekhjian HS,

- Gruemmer HD, Cataland S. Stimulation of secretion of gastric inhibitory polypeptide and insulin by intraduodenal amino acid perfusion. *Gastroenterology* 1976;70:523-527.
- 59 Thomas FD, Sinar D, Mazzaferri EL, Cataland S, Mekhjiun HS, Caldwell JH, Fromkes JJ. Selective release of gastric inhibitory polypeptide by intraduodenal amino acid perfusion in man. *Gastroenterology* 1978;74:1261-1265.
- 60 Ebert R, Creutzfeldt W. Decreased GIP secretion through impairment of absorption. *Front Horm Res* 1980;7:192-201.
- 61 Sykes S, Morgan LM, English J, Marks V. Evidence for preferential stimulation of gastric inhibitory polypeptide secretion in the rat by actively transported carbohydrates and their analogues. *J. Endocrinol.* 1980;85:201-207.
- 62 Creutzfeldt W, Ebert R, Nauck M, Stockmann F. Disturbances of the entero-insular axis. *Scand. J. Gastroenterol.* 1983;18:(Suppl. 83) 111-119.
- 63 Folsch UR, Ebert R, Creutzfeldt W. Response of serum levels of gastric inhibitory polypeptide and insulin to sucrose ingestion during long-term application of acarbose. *Scand. J. Gastroenterol.* 1981;16:629-632.
- 64 Lauritsen KB, Lauritzen JB, Christensen KC. Gastric inhibitory polypeptide and insulin release in response to oral and intravenous glucose in coeliac disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 1982;17:241-245.
- 65 Sjolund K, Alumets J, Berg NO, Hakanson R, Sundler F. Duodenal endocrine cells in adult coeliac disease. *Gut* 1979;20:547-552.
- 66 Creutzfeldt W. The (pre-) history of the incretin concept. *Regul Pept* 2005;128:87-91.
- 67 Meier JJ, Nauck MA. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide/gastric inhibitory polypeptide. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004;18:587-606.
- 68 Nauck M, Stockmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia.* 1986;29:46-52.
- 69 Toft-Nielsen M-B, Damholt MB, Madsbad S, et al, Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients, *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:3717-3723
- 70 Nauck MA Heimesaat MM, Orskov C, et al, Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. *J Clin invest.* 1993;91 :301-307
- 71 Nauck MA Kleine N, Orskov C, et al, Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients, *Diabetologia.* 1993;36:741-744.

Ταξινόμηση - Διάγνωση - Μορφές Διαβήτη

2.1 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ - ΔΙΑΓΝΩΣΗ - ΜΟΡΦΕΣ ΔΙΑΒΗΤΗ

Δ.Καραμήτσος

2.2 ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ, ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΑΣ

Γ. Κούρτογλου, Δ. Καραμήτσος

2

2.1

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ - ΔΙΑΓΝΩΣΗ - ΜΟΡΦΕΣ ΔΙΑΒΗΤΗ

Δ. Καραμήτσος

➤ Προβληματισμοί για τη διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη

Το πρώτο και πιο χαρακτηριστικό αποτέλεσμα του παθολογικού μεταβολισμού του ΣΔ είναι η αύξηση της γλυκόζης στο αίμα και η επακόλουθη γλυκοζουρία. Για να παρουσιαστεί όμως γλυκοζουρία, πρέπει η στάθμη της γλυκόζης να υπερβεί τον νεφρικό ουδό αποβολής γλυκόζης. Έτσι, μπορεί να υπάρχει ΣΔ χωρίς γλυκοζουρία, όταν η αύξηση της γλυκόζης στο αίμα δεν ξεπερνάει τον νεφρικό ουδό ή όταν ο ουδός είναι υψηλότερος. Εξάλλου, η ύπαρξη γλυκόζης στα ούρα δεν σημαίνει πάντα σακχαρώδη διαβήτη, γιατί μπορεί να οφείλεται σε χαμηλό νεφρικό ουδό αποβολής της χωρίς να υπάρχει υπεργλυκαιμία. Τα συμπτώματα της δίψας και της πολουρίας έχουν σχέση με τον βαθμό και τη διάρκεια της γλυκοζουρίας. Γι' αυτό διαβητικά άτομα με ουδό αποβολής γλυκόζης υψηλότερο του συνηθισμένου (160-180 mg/dl) δεν εμφανίζουν συμπτώματα παρά τη σημαντική υπεργλυκαιμία. Η εμφάνιση κέτωσης εξαρτάται από τον βαθμό της λιπόλυσης και της γλυκονεογένεσης. Υπάρχει μεγάλο εύρος στη διαβάθμιση των μεταβολικών διαταραχών, με αποτέλεσμα μεγάλη ποικιλία στην ένταση των κλινικών συμπτωμάτων και το μέγεθος των βιοχημικών χαρακτηριστικών του ΣΔ στην κλινική πράξη.

Η διάγνωση του ΣΔ δεν παρουσιάζει δυσκολία, όταν υπάρχει πλήρης κλινική και βιοχημική σημειολογία. Πρόβλημα δημιουργείται όταν πρέπει να τεθεί διάγνωση σε άτομα που εμφανίζουν μικρή παρέκκλιση του μεταβολισμού. Εξάλλου, σημαντικός αριθμός ατόμων έχει ήδη σακχαρώδη διαβήτη χωρίς να το γνωρίζει, γεγονός που αυξάνει την τάση που υπάρχει για πρώιμη διάγνωση.¹

Στις περιπτώσεις που δεν υπάρχει κλινική συμπτωματολογία και γλυκοζουρία, η διάγνωση βασίζεται στις τιμές της γλυκόζης στο αίμα. Εδώ προκύπτει

πρόβλημα καθορισμού φυσιολογικών τιμών γλυκόζης στο αίμα, διότι δεν υπάρχουν σαφή διαχωριστικά όρια μεταξύ φυσιολογικού και παθολογικού. Το πρόβλημα απασχολεί κυρίως την επιδημιολογία του διαβήτη και την προληπτική ιατρική. Η δυσκολία μεγαλώνει όταν πρόκειται για ηλικιωμένα άτομα, γιατί είναι γνωστό ότι υπάρχει μικρή και προοδευτική μείωση της ανοχής γλυκόζης με την πρόοδο της ηλικίας, καθώς και υψηλότερος νεφρικός ουδός. Για τους παραπάνω λόγους, σε οριακές περιπτώσεις, δεν αρκεί ένας απλός προσδιορισμός γλυκόζης στο αίμα προκειμένου να χαρακτηριστεί ένα άτομο φυσιολογικό ή διαβητικό. Στις οριακές περιπτώσεις και, γενικά, όταν υπάρχουν αμφιβολίες για τη διάγνωση, εφαρμόζονται πιο εξειδικευμένες δοκιμασίες, όπως η δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (καμπύλη σακχάρου) per os ή ενδοφλεβίως, οι οποίες θα συζητηθούν παρακάτω.

Η εξέταση του σακχάρου στο αίμα

Σχετικά με τον προσδιορισμό του σακχάρου στο αίμα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τα παρακάτω:

1. Υπάρχουν πολλές μέθοδοι προσδιορισμού του σακχάρου στο αίμα. Από αυτές, οι ενζυματικές μέθοδοι (οξειδάσης της γλυκόζης, εξοκινάσης) προσδιορίζουν την "αληθή γλυκόζη", ενώ παλιότερες αναγωγικές μέθοδοι προσδιορίζουν, εκτός από τη γλυκόζη, και άλλες αναγωγικές ουσίες στο αίμα, με αποτέλεσμα να δίνουν κατά 20 mg/dl περίπου υψηλότερες τιμές.²

2. Οι τιμές της γλυκόζης είναι χαμηλότερες στο φλεβικό αίμα και υψηλότερες στο τριχοειδικό. Η διαφορά είναι μικρή και ασήμαντη (2-3 mg) στις χαμηλές τιμές, αλλά γίνεται μεγαλύτερη (20-70 mg) στις αυξημένες τιμές.

3. Το είδος του υλικού που χρησιμοποιείται παίζει ρόλο. Έτσι, στο πλάσμα οι τιμές είναι 15-17% υψηλότερες απ' ό,τι στο ολικό φλεβικό αίμα. Στο τριχοειδικό αίμα οι τιμές είναι υψηλότερες από του φλεβικού και χαμηλότερες από του πλάσματος. Η χρησιμοποίηση του πλάσματος είναι γενικά προτιμότερη, γιατί δίνει πιο σταθερές τιμές, η μέτρηση είναι ανεξάρτητη του αιματοκρίτη και αντανakλά πραγματικά την τιμή της εξωκυττάριας συγκέντρωσης γλυκόζης.

πίνακας 2.1.1 Διαγνωστικά κριτήρια σακχαρώδη διαβήτη της ΠΟΥ (1985) σε **τυχαίο δείγμα αίματος** (όχι προ φαγητού).

	Ολικό αίμα		Πλάσμα
	Φλεβικό	Τριχοειδικό	Φλεβικό
Σακχ. Διαβήτης	>180	>200	>200
Αβεβαιότητα	80-180	80-200	100-200
Φυσιολογικός	<80	<80	<100

4. Ο χρόνος αιμοληψίας, η χρονική απόσταση από προηγούμενο γεύμα, η σύσταση και η ποσότητα του γεύματος είναι αυτονόητο ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στην εκτίμηση του αποτελέσματος. Επίσης, δαίτα πτωχή σε υδατάνθρακες για λίγες ημέρες οδηγεί σε μειωμένη απάντηση έκκρισης ινσουλίνης και συνεπώς σε υψηλότερες τιμές γλυκόζης στο αίμα μετά από υδατανθρακούχο γεύμα, λόγω νωθρότητας των Β κυττάρων.

➤ Ταξινόμηση του διαβήτη και διαγνωστικά κριτήρια

Πολλές ονομασίες και ταξινομήσεις του σακχαρώδη διαβήτη έχουν δημοσιευθεί τα τελευταία 30 χρόνια. Οι συχνές μεταβολές που προέκυπταν από ομάδες εργασίας της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (ΠΟΥ), της Εθνικής Ομάδας Εργασίας για το Διαβήτη στις ΗΠΑ και της ομάδας εμπειρογνομόνων της Ευρωπαϊκής Εταιρείας για τη Μελέτη του Διαβήτη (EASD=European Association for the Study of Diabetes) έχουν προκαλέσει μάλλον σύγχυση.^{3,4} Επίσης μεταβλήθηκαν πολλές φορές στο παρελθόν τα διαγνωστικά κριτήρια και η ονοματολογία για τις οριακές περιπτώσεις και τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης.⁵ Ο καθορισμός φυσιολογικών τιμών γλυκόζης είναι πράγματι κάτι δύσκολο και πολλές μέθοδοι έχουν χρησιμοποιηθεί για να καταλήξουν οι ερευνητές σε μία απόφαση και πρόταση εφαρμογής διαγνωστικών κριτηρίων. Γίνεται εύκολα κατανοητό ότι διαφορετικά όρια μπορεί να τεθούν, αν υπερισχύει η τάση να μη διαφύγει αδιάγνωστος ασθενής σε

δεδομένη έρευνα, και άλλα, αν η τάση είναι να μην οδηγηθούμε σε υπερδιάγνωση και δημιουργήσουμε ασθενείς εκεί που δεν υπάρχουν. Άλλα όρια μπορεί να τεθούν αν η προσπάθεια είναι να μη συμβαίνουν χρόνιες επιπλοκές μικροαγγειοπάθειας και άλλα όρια –πιο χαμηλά– αν επιπρόσθετος στόχος είναι η αποφυγή μακροαγγειοπάθειας (αθηρωμάτωσης). Επιπρόσθετοι προβληματισμοί δημιουργούνται αν λάβουμε υπόψη ότι με την πρόοδο της ηλικίας η ανοχή γλυκόζης μειώνεται. Σε ποιο βαθμό κάτι τέτοιο είναι φυσιολογικό και αν πρέπει να ληφθεί υπόψη στα διαγνωστικά κριτήρια είναι ένα ερώτημα στο οποίο δεν έχει δοθεί απάντηση.

Η τελευταία σύσταση της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (ΠΟΥ) δίδεται στον πίνακα 2.1.1.⁵ Η ΠΟΥ έθεσε επίσης τα διαγνωστικά κριτήρια της δοκιμασίας ανοχής γλυκόζης και τα ίδια υιοθέτησε η EASD (πίνακας 2.1.2).

Τα τελευταία προτεινόμενα διαγνωστικά κριτήρια είναι τα αναφερόμενα στον πίνακα 2.1.3.⁶ Τα κριτήρια αυτά προέκυψαν από μια διεθνή επιτροπή ειδικών –στο πλείστον Αμερικανών– και δημοσιεύθηκαν στα διαβητολογικά περιοδικά το 1997 και έκτοτε συζητήθηκαν σε πολλές δημοσιεύσεις, επιστολές κ.λπ.⁷⁻⁹

Η λογική που τα διέπει είναι να υπάρχει αντιστοιχία των προγευματικών με τις μεταγευματικές τιμές που δεν υπήρχε σε προηγούμενα κριτήρια που η ΠΟΥ σύστησε το 1980 και 1985.¹⁰⁻¹² Επίσης, τώρα συνιστάται η χρησιμοποίηση των προγευματικών τιμών σε επιδημιολογικές έρευνες που θεωρείται πιο πρακτική και φθηνή μέθοδος από τη ΔΑΓ.¹⁰ Ωστόσο, το ιδανικό είναι να χρησιμοποιούνται και η προγευματική τιμή και η μεταγευματική τιμή γλυκόζης.⁷ Τα άτομα που έχουν μόνο την προγευματική τιμή γλυκόζης μειονεκτική (110-126 mg/dl στο πλάσμα) πρέπει να υποβάλλονται σε ΔΑΓ.

Στην προτεινόμενη ταξινόμηση γίνεται δεκτό και δηλώνεται ότι ο διαβήτης, άσχετα με την αιτιολογία του, εξελίσσεται από το ένα στάδιο στο άλλο στη διάρκεια μιας φυσικής εξέλιξης της νόσου.¹³

Φυσιολογικές τιμές γλυκόζης νηστείας θεωρούνται οι κάτω των 110 mg/dl. Τα άτομα με τιμές ανώτερες

πίνακας 2.1.2 Διαγνωστικά κριτήρια δοκιμασίας ανοχής γλυκόζης (ΔΑΓ)

Γλυκόζη	1999 WHO διαγνωστικά κριτήρια ΔΑΓ*							
	Φυσιολογική κατάσταση		Μειονεκτική νηστείας (IFG)		Μειονεκτική ανοχή (IGT)		Σακχαρώδης διαβήτης	
Πλάσμα (mg/dl)	Νήστις	Μετά 2h	Νήστις	Μετά 2h	Νήστις	Μετά 2h**	Νήστις	Μετά 2h
	<110	<140	≥110 & <126	<140	<126	≥140 & <200	≥126	≥200

*Το ανώτερο φυσιολογικό όριο νηστείας έχει μειωθεί από 140mg/dl που ίσχυε παλαιότερα σε 126mg/dl.

** Σε γυναίκες που κυφορούν, οι τιμές γλυκόζης μετά 2h >140mg/dl είναι διαγνωστικές διαβήτη εγκυμοσύνης.

πίνακας 2.1.3 Διαγνωστικά κριτήρια σακχαρώδη διαβήτη προτεινόμενα το 1997 από την Διεθνή Επιτροπή Ειδικών.

	Ολικό αίμα		Πλάσμα
	Φλεβικό	Τριχοειδικό	Φλεβικό
Σακχ. Διαβήτης			
Τιμή νηστείας	≥110	≥110	≥126
ή 2 h μετά γεύμα ή αμφότερα	≥180	≥200	≥200
Μειωμένη ανοχή γλυκόζης			
Τιμή νηστείας	<110	<110	<126
και 2 h μετά γεύμα	≥120 και <180	≥140 και <200	≥140 και <200
Μειονεκτική γλυκαιμία νηστείας			
Τιμή νηστείας	≥100 και <110	≥100 και <110	≥110 και <126
και 2 h μετά γεύμα	<120	<140	<140

των 110 mg/dl έχουν μελλοντικά αυξημένη συχνότητα μικροαγγειακών και μακροαγγειακών επιπλοκών του διαβήτη, άρα η επιλογή του ορίου, αν και αυθαίρετη, έχει λογική βάση.⁶

Η διαταραγμένη (μειωμένη, μειονεκτική) ανοχή γλυκόζης (Impaired Glucose Tolerance, IGT) σε παλιότερη ταξινόμηση ήταν ξεχωριστή κατηγορία διαβήτη, ενώ με τη νέα πρόταση είναι διαγνωστική διαβάθμιση που υποδηλώνει μια δυναμική οριακή κατάσταση, δεδομένου ότι μπορεί να εξελιχθεί σε διαβήτη, να παραμείνει ως έχει ή να μεταβληθεί σε φυσιολογική ανοχή γλυκόζης. Τα παραπάνω έχουν δείξει σχετικές έρευνες.^{14,15} Χρειάζεται αντιδιαστολή από την παθολογική ΔΑΓ.

Η **διαταραγμένη τιμή γλυκόζης νηστείας** είναι μία τελείως νέα πρόταση, δεδομένου ότι μέχρι τώρα για τη μειονεκτική ανοχή γλυκόζης (ή οριακό διαβήτη παλιότερα) χρησιμοποιήθηκαν μόνο μεταγευματικές τιμές γλυκόζης μετά τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (ΔΑΓ στην Ελληνική ή Glucose Tolerance Test, GTT στην αγγλική ορολογία).

Η διαταραγμένη τιμή γλυκόζης νηστείας και η μειονεκτική ανοχή γλυκόζης, όπως ορίζεται με την τιμή γλυκόζης πλάσματος στις δύο ώρες μετά 75 g γλυκόζης, αποτελούν στάδια εξέλιξης προς τη νόσο, παρά διάγνωση κλινικώς έκδηλου διαβήτη. Ωστόσο, τα παραπάνω στάδια εξέλιξης προς κλινικώς έκδηλο διαβήτη δεν παύουν να σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα στεφανιαίας νόσου και έχουν προγνωστική σημασία.^{14,15}

Ασχέτως με τα παραπάνω, τα οποία έχουν εφαρμογή κυρίως σε επιδημιολογικές έρευνες, στην κλινική πράξη, όπως έχει ήδη αναφερθεί, ο διαβητικός ασθενής που έχει συμπτώματα έχει και αρκετά αυξημένο σάκχαρο αίματος και δεν προκύπτει αμφιβολία για τη διάγνωση. Ωστόσο, σε τυχαίες εξετάσεις ρουτίνας πολλές φορές δημιουργείται διαγνωστικό πρόβλημα, όταν οι τιμές είναι οριακές, γεγονός που συμβαίνει αρκετά συχνά. Ο γιατρός πρέπει να γνωρίζει τις συνθήκες

αιμοληψίας (νήστις ή μετά το φαγητό), το ολικό (ολικό φλεβικό αίμα, τριχοειδικό αίμα ή πλάσμα) και τη μέθοδο με την οποία γίνεται η μέτρηση. Ως προς το τελευταίο θέμα, ευτυχώς τα τελευταία χρόνια έχει γενικευθεί η μέθοδος της οξειδάσης γλυκόζης¹⁶ και δεν έχουμε τις παρεμβολές λοιπών αναγωγικών ουσιών στη μέθοδο μέτρησης γλυκόζης που οδηγούσε σε ψευδώς υψηλότερες τιμές.² Για την ακρίβεια των μετρήσεων είναι σκόπιμο να μη καθυστερείται στο εργαστήριο η έναρξη της διαδικασίας μέτρησης της γλυκόζης. Η φυγοκέντρηση, σε περίπτωση καθυστέρησης στη μέτρηση, πρέπει να γίνεται το ταχύτερο.¹⁷ Η χρησιμοποίηση αντιπηκτικού με φθοριούχο νάτριο (EDTA + φθοριούχο νάτριο) παρεμποδίζει τη γλυκόλυση και μπορεί να χρησιμοποιηθεί όταν οι συνθήκες το επιβάλλουν, πχ. στη διάρκεια της εκτέλεσης ΔΑΓ.¹⁸

Σε οριακή πρώτη τιμή γλυκόζης συνιστάται επανάληψη και αν και η δεύτερη τιμή είναι μη διαγνωστική διενεργείται δοκιμασία ανοχής γλυκόζης. Σύμφωνα με τις συστάσεις των εμπειρογνομόνων του 1997, δεν γίνεται αναφορά σε πλήρη καμπύλη ανοχής γλυκόζης αλλά μόνο στην τιμή των δύο ωρών. Αυτό έχει σημασία, προκειμένου για επιδημιολογικές έρευνες όπου αποφεύγονται οι πολλές αιμοληψίες. Ωστόσο, η πλήρης δοκιμασία ανοχής γλυκόζης περιλαμβάνει πέντε δείγματα αίματος ανά 30 min.

Οι περισσότεροι διαβητικοί ασθενείς υπάγονται σε τρεις μεγάλες κατηγορίες: Στον ΣΔ τύπου 1 (παλαιότερα αποκαλούμενο νεανικό διαβήτη ή ινσουλινοεξαρτώμενο), τον ΣΔ τύπου 2 (παλαιότερα αποκαλούμενο διαβήτη της ώριμης ηλικίας ή μη ινσουλινοεξαρτώμενο) και τον διαβήτη κυήσεως. Οι υπόλοιποι κατατάσσονται σε άλλους ειδικούς τύπους διαβήτη και δεν καταλαμβάνουν στατιστικά μεγάλη μερίδα στο σύνολο των διαβητικών, δεδομένου ότι η πλειονότητα των διαβητικών ασθενών πάσχουν από ΣΔ τύπου 1 και 2. Οι τύποι 1 και 2 ΣΔ, ενώ έχουν κοινό χαρακτηριστικό την υπεργλυκαιμία και τις ίδιες χρόνιες διαβητικές

πίνακας 2.1.4 Ταξινόμηση του διαβήτη.

Τύπος 1 (παιλιότερη ονομασία ινσουλινοεξαρτώμενος)
α. Αυτοάνοσος
β. Ιδιοπαθής (σπάνιος)
Τύπος 2 (παιλιότερη ονομασία μη ινσουλινοεξαρτώμενος)
α. Προεξάρχει μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη (συνήθως παχύσαρκοι)
β. Προεξάρχει μειονέκτημα στην έκκριση ινσουλίνης
Διαβήτης κύησης
Άλλοι ειδικοί τύποι

επιπλοκές, διαφέρουν ριζικά στην αιτιολογία και την παθοφυσιολογία. Ο ΣΔ τύπου 1 οφείλεται σε πλήρη έλλειψη ινσουλίνης και η αιτιολογία του στο πλείστον των περιπτώσεων είναι αυτοανοσοποιητική. Ο ΣΔ τύπου 2 οφείλεται σε συνδυασμό μειονεκτικής έκκρισης ινσουλίνης και μειωμένης ευαισθησίας των ιστών στην ινσουλίνη, που κακώς επικράτησε να λέγεται αντίσταση στην ινσουλίνη.*

Ο διαβήτης κύησης είναι ΣΔ - συνήθως - με χαρακτηριστικά μη ινσουλινοεξαρτώμενου διαβήτη και αναπτύσσεται αναλυτικά σε ειδικό κεφάλαιο. Η νέα ταξινόμηση του διαβήτη περιέχεται στους πίνακες 2.1.4 και 2.1.5.

Η παλιά αμερικανική ονοματολογία IDDM (Insulin Dependent Diabetes Mellitus, ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης) και NIDDM (Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus, μη ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης) καταργείται, γιατί δημιουργούσε σύγχυση μεταξύ ινσουλινοεξαρτώμενου και ινσουλινοθεραπευόμενου διαβητικού, ο οποίος, ενώ κάνει ινσουλινοθεραπεία, δεν είναι υποχρεωτικά πάντα ινσουλινοεξαρτώμενος. Συγκεκριμένα οι διαβητικοί με ΣΔ τύπου 2 που κάνουν ινσουλινοθεραπεία δεν είναι ινσουλινοεξαρτώμενοι. Η έννοια της ινσουλινοεξάρτησης είναι ότι η διατήρηση στη ζωή εξαρτάται από τη συνεχιζόμενη χορήγηση ινσουλίνης, ενώ στον ΣΔ τύπου 2 η ινσουλίνη δεν είναι απαραίτητη για τη συνέχιση της ζωής αλλά για καλύτερη ποιότητα ζωής και απομάκρυνση του κινδύνου χρόνιων διαβητικών επιπλοκών.

Η νέα ονοματολογία βασίζεται περισσότερο στην αιτιολογική διάκριση των μορφών του διαβήτη.¹³ Έτσι, ο ΣΔ τύπου 1 είναι κατά κανόνα αυτοάνοσος, ενώ ο ΣΔ τύπου 2 δεν έχει σχέση με αυτοανοσία αλλά με κληρονομική προδιάθεση και με παχυσαρκία.

* Ο όρος "αντίσταση στην ινσουλίνη" δίνει την εντύπωση ότι η ινσουλίνη δεν δρα καθόλου, ενώ η "μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη" περιγράφει πιο σωστά την κατάσταση.

πίνακας 2.1.5 Άλλοι ειδικοί τύποι διαβήτη.**Γενετικές διαταραχές λειτουργίας των Β-κυττάρων**

Χρωμόσωμα 20, HNF4a (MODY 1)
Χρωμόσωμα 12, HNF1a (MODY 3)
Χρωμόσωμα 7, μειονέκτημα γλυκοκινάσης (MODY 2)
Χρωμόσωμα 13, IPF1, (MODY 4)
Μιτοχονδριακό DNA, μετάλλαξη 3243

Γενετικές διαταραχές δράσης ινσουλίνης

Τύπος A αντίστασης στην ινσουλίνη
Λεπρεχωνισμός
Σύνδρομο Rabson-Mendenhall
Λιποατροφικός διαβήτης
Λοιπές διαταραχές

Νοσήματα εξωκρινούς παγκρέατος

Ινολιθιασική παγκρεατοπάθεια
Παγκρεατίτιδα
Παγκρεατεκτομή, τραύματα παγκρέατος
Νεοπλάσματα παγκρέατος
Κυστική ίνωση
Αιμοχρωμάτωση
Λοιπά

Ενδοκρινοπάθειες

Σύνδρομο Cushing	Μεγαλακρία
Φαιοχρωμοκύττωμα	Γλουκαγόνωμα
Υπερθυρεοειδισμός	Σωματινοστατίνωμα
Αλδοστερονισμός	

Φάρμακα ή χημικές επιδράσεις

Γλυκοκορτικοστεροειδή
Θειαζίδες
Θυρεοειδικές ορμόνες
B2 αδρενεργικοί αγωνιστές
β-αδρενεργικοί αποκλειστές
Διφαινυλοϋδαντοΐνη
Νικοτινικό οξύ
α-Ιντερφερόνη
Vacor
Πενταμιδίνη

Λοιμώξεις

Συγγενής ερυθρά
Κυτταρομεγαλοϊός
Λοιπές

Ασυνήθεις μορφές ανοσολογικού διαβήτη

Αντισώματα έναντι ινσουλίνης
Αντισώματα έναντι υποδοχέων ινσουλίνης
Σύνδρομο "Stiff man"

Λοιπά γενετικά σύνδρομα

Σύνδρομο Down, Friedreich, Huntington, Klinefelter, Lawrence-Moon-Biedel, Prader-Willi, Turner, Wolfram, Πορφυρία, Μυοτονική δυστροφία

Ο ΣΔ τύπου 1

Στον ΣΔ τύπου 1 υπάγονται όσοι ασθενείς είναι από τη διάγνωση του διαβήτη ινσουλινοεξαρτώμενοι ή χρειάστηκαν μόνιμη θεραπεία με ινσουλίνη ένα χρόνο, το αργότερο, από τη διάγνωση. Στις περισσότερες περιπτώσεις η διάγνωση γίνεται σε παιδική, εφηβική ή γενικώς νεαρή ηλικία. Η νεαρή, όμως, ηλικία διάγνωσης δεν είναι αποκλειστικό χαρακτηριστικό του διαβήτη τύπου 1, εφόσον εξαρχής ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης μπορεί να εμφανισθεί σε οποιαδήποτε ηλικία, ακόμη και γεροντική.¹⁹ Τα άτομα με ΣΔ τύπου 1 δεν έχουν ουσιώδη δυνατότητα έκκρισης ινσουλίνης, γι' αυτό, αν δεν υποβάλλονται σε ινσουλινοθεραπεία, γρήγορα εμφανίζουν απορρύθμιση μέχρι κετοξέωσης. Στο πλάσμα των ασθενών κυκλοφορούν διάφοροι τύποι αυτοαντισωμάτων που υποδηλώνουν την αυτοανοσοποιητική αιτιολογία της νόσου στο πλείστον των περιπτώσεων. Το ιδανικό για την κατάταξη στον τύπο 1 θα ήταν να μετρηθούν τα αυτοαντισώματα και να επιβεβαιωθεί η μηδαμινή έκκριση ινσουλίνης και C πεπτιδίου, αλλά κάτι τέτοιο σπάνια χρειάζεται.

Ο ΣΔ τύπου 2

Στον ΣΔ τύπου 2 περιλαμβάνονται εκείνοι οι ασθενείς που δεν χρειάζονται εξαρχής ινσουλινοθεραπεία, ούτε ακόμη και μετά την παρέλευση ενός χρόνου από τη διάγνωση του διαβήτη. Η διάγνωση ΣΔ τύπου 2 γίνεται συνήθως σε ηλικία μεγαλύτερη των 40 ετών, αλλά, σπανιότερα υπάρχουν, και περιπτώσεις με διάγνωση σε μικρότερες ηλικίες, όπου, όμως, πρόκειται είτε για πολύ παχύσαρκα άτομα είτε για ειδικές μορφές κληρονομικού διαβήτη.²⁰⁻²⁴

Τα άτομα με ΣΔ τύπου 2 παρουσιάζουν μειονεκτική έκκριση ινσουλίνης. Στους παχύσαρκους διαβητικούς, κατά την έναρξη του διαβήτη, τα μετά από φόρτιση με γλυκόζη επίπεδα ινσουλίνης στο αίμα μπορεί να είναι και υψηλότερα από τα αντίστοιχα των φυσιολογικών μη παχύσαρκων. Ωστόσο, κάποιο ποσοστό "ινσουλινης" (που μετριέται με RIA ως ανοσοαντιδρώσα ινσουλίνη) είναι προΐνσουλίνη και παράγωγα της σχάσης της προΐνσουλίνης που εμφανίζουν πολύ μικρότερη δραστηριότητα απ' ό,τι η ινσουλίνη. Η απάντηση σε έκκριση ινσουλίνης είναι φυσιολογική στο ερέθισμα της χορήγησης αργινίνης και τολβουταμίδης, τουλάχιστον στα αρχικά στάδια της νόσου. Στη φόρτιση με γλυκόζη η έκκριση ινσουλίνης γίνεται καθυστερημένα, λείπει η πρώιμη φάση έκκρισης και η ινσουλίνη στο πλάσμα είναι λίγη, για τις αντίστοιχες τιμές γλυκόζης.²⁵ Παράλληλα υπάρχει αντίσταση των ιστών (μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη σε μυς, ήπαρ) στη δράση της ινσουλίνης. Στους υπερβολικά παχύσαρκους ασθενείς, η έγκαιρη επάνοδος στο φυσιολογικό βάρος

διορθώνει μερικώς ή και πλήρως τη διαταραχή του μεταβολισμού. Άνω του 80% των ασθενών με ΣΔ τύπου 2 είναι παχύσαρκοι και η παχυσαρκία είναι σημαντικός προδιαθεσικός παράγοντας διαβήτη.^{26,27} Και μόνο ο περιορισμός των θερμίδων στο διαιτολόγιο, χωρίς να έχει επιτευχθεί σημαντική ελάττωση του βάρους, έχει ως συνέπεια μεταβολική βελτίωση.²⁸ Χωρίς τη σωστή τήρηση δίαιτας και με την ελαχιστοποιημένη μυϊκή δραστηριότητα που χαρακτηρίζει τον σύγχρονο άνθρωπο, ο ΣΔ εξελίσσεται αργά-αργά σε μεγαλύτερη μεταβολική απορρύθμιση. Ιδίως μετά από 10-15 χρόνια διαβήτη, τα υπογλυκαιμικά δισκία δεν έχουν πλέον σημαντικό αποτέλεσμα και έρχεται η ώρα της ινσουλινοθεραπείας (δευτεροπαθής αποτυχία των υπογλυκαιμικών φαρμάκων). Ο τυπικός ΣΔ τύπου 2 πρέπει να διακρίνεται από τον ΣΔ τύπου MODY, στον οποίο δεν υπάρχει αντίσταση στην ινσουλίνη. Οι μη παχύσαρκοι διαβητικοί σε μέση ηλικία κατά τη διάγνωση ενδέχεται να είναι ΣΔ τύπου 1 βραδείας εισβολής ή και διαβητικοί τύπου MODY.

Τα στοιχεία που συνηγορούν σε διάγνωση του ΣΔ τύπου 1 στην καθημερινή πράξη περιλαμβάνονται στον πίνακα 2.1.6.

Στις περισσότερες περιπτώσεις, η διάκριση των δύο κύριων μορφών διαβήτη γίνεται εύκολα με τα στοιχεία του πίνακα 2.1.6. Μερικές φορές υπάρχει δυσκολία, ιδίως αν πρόκειται για αυτοανοσοποιητικό ΣΔ τύπου 1 βραδείας εισβολής. Η έλλειψη παχυσαρκίας, η ανάγκη

πίνακας 2.1.6 Στοιχεία που συνηγορούν για διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1.

1. Μεγάλη ένταση και μικρή σχετικά διάρκεια συμπτωμάτων μέχρι τη διάγνωση.
2. Σημαντική απώλεια βάρους σε μικρό χρονικό διάστημα.
3. Τάση προς κέτωση ή κετοξέωση.
4. Ηλικία εμφάνισης συνήθως μικρότερη των 35 ετών.
5. Αποτυχία δοκιμαστικής αγωγής με δίαιτα και σουλφονουρίες (εφαρμόζεται μόνο σε αμφίβολες περιπτώσεις).
6. Η εμφάνιση σε οικογένεια χωρίς γονείς διαβητικούς ή με γονείς ή αδέρφια που έχουν ΣΔ τύπου 1.*
7. Θετικά αυτοαντισώματα στο πλάσμα των ασθενών.**

* Οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 έχουν ισχυρότερη κληρονομικότητα και είναι πιο σπάνιο να έχουμε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 χωρίς θετικό οικογενειακό αναμνηστικό, ενώ το αντίθετο συμβαίνει στις περιπτώσεις ΣΔ τύπου 1.

** Αναφέρονται εκτενέστερα στο κεφάλαιο της αιτιολογίας του ΣΔ τύπου 1.

*** Θα μπορούσε η ομάδα MODY να ονομάζεται "κληρονομικές μορφές διαβήτη με επικρατητικότητα σε νεαρή ηλικία".

για γρήγορη αύξηση των δόσεων των σουλφονουριών, παρά την πρόσφατη διάγνωση, και η συνύπαρξη άλλων αυτοανοσοποιητικών νοσημάτων στον ασθενή ή σε συγγενείς πρώτου βαθμού είναι στοιχεία που συνηγορούν για τον ΣΔ τύπου 1 βραδείας εισβολής. Ορισμένοι προτείνουν και εργαστηριακούς τρόπους για τη διάκριση των δύο μορφών που με αυξημένες πιθανότητες συνηγορούν υπέρ του ενός ή του άλλου τύπου διαβήτη. Οι εργαστηριακές μετρήσεις C πεπτιδίου, οι προσδιορισμοί τίτλων αυτοαντισωμάτων έναντι στοιχείων των νησιδίων του παγκρέατος, των Β κυττάρων και της ινσουλίνης έχουν χρησιμοποιηθεί για τον σκοπό αυτό. Υπάρχουν, όμως, και ψευδώς θετικά ή ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα. Το πιο συχνό μέσο είναι η μέτρηση του C πεπτιδίου 6 min μετά από iv έγχυση 1 mg γλυκαγόνης. Τιμές μικρότερες από 0,6 mMol/L συνηγορούν για ΣΔ τύπου 1.²⁹ Η παρακολούθηση των αμφίβολων μορφών για χρονικό διάστημα ενός-δύο ετών συνήθως, έστω και αναδρομικά, είναι αποτελεσματικός τρόπος διάκρισης του τύπου 1 από τον τύπο 2. Πολλές φορές μορφές δευτεροπαθούς διαβήτη, π.χ. από κατάχρηση οιοπνεύματος, εκλαμβάνονται ως ΣΔ τύπου 1 λόγω της έλλειψης απάντησης στη φαρμακευτική αγωγή και το μειωμένο βάρος. Πάντως, τις περισσότερες φορές, η απόφαση για τον τύπο του διαβήτη είναι ζήτημα κλινικής εκτίμησης και εμπειρίας.

Ο διαβήτη της κύησης

Πρόκειται για ΣΔ που εμφανίζεται στη διάρκεια της κύησης και είναι συνέπεια των διαβητογόνων επιδράσεων των ορμονών της κύησης (αντίσταση ιστών στην ινσουλίνη) σε άτομα που μειονεκτούν στην αντιμετώπιση διαβητογόνων επιδράσεων. Οι γυναίκες αυτές ενδεχομένως θα εμφάνιζαν ΣΔ με την αύξηση του βάρους τους ή με την πρόοδο της ηλικίας.³⁰ Ο διαβήτη της κύησης άλλοτε εξαφανίζεται μετά τον τοκετό, για να επανεμφανισθεί σε επόμενο τοκετό ή στο απώτερο μέλλον, και άλλοτε παραμένει. Έχει χαρακτηριστικά ΣΔ τύπου 2. Οι γυναίκες αυτές, αν μείνουν χωρίς κατάλληλη αντιμετώπιση, γεννούν υπέρβαρα νεογνά τα οποία σε μεγάλο ποσοστό αναπτύσσουν σακχαρώδη διαβήτη στην ενήλικη ζωή τους. Για τη διάγνωση του διαβήτη κύησης σημαντική είναι η συμβολή της ΔΑΓ που στις γυναίκες που είναι επιρρεπείς συνιστάται να διενεργείται την 24η εβδομάδα της κύησης.^{31,32}

Γενετικές διαταραχές λειτουργίας των Β κυττάρων

Πρόκειται για κληρονομούμενες μορφές με επικρατητική κληρονομικότητα και αναφέρονται στο κεφάλαιο ΣΔ τύπου MODY. Εμφανίζονται σε νεαρή ηλικία και για αρκετά χρόνια δεν χρειάζονται ινσουλίνη για την αντιμετώπισή τους, αναφέρονται δε στη βιβλιογραφία

με το ακρωνύμιο MODY (Maturity Onset Diabetes of the Youth). Η ονομασία MODY μάλλον είναι ατυχής, αν προσέξει κανείς την κυριολεκτική της μετάφραση –δι-αβήτης έναρξης ώριμης ηλικίας σε νεαρή ηλικία– και ίσως σύντομα αλλάξει.*** Από τους τύπους αυτούς, ο MODY 2 χαρακτηρίζεται από ανεπάρκεια γλυκοκινάσης που οφείλεται σε μετάλλαξη στο γονίδιο 7p. Δεν γίνεται έγκαιρα αντιληπτό από το Β κύτταρο ότι αυξάνεται η γλυκόζη στο πλάσμα. Για τον λόγο αυτό η ινσουλίνη εκκρίνεται λίγο καθυστερημένα. Ο διαβήτης είναι ιδιαίτερα ήπιος και σπάνια χρειάζεται ινσουλινοθεραπεία.³³ Οι τύποι MODY 1 και 3 είναι μορφές διαβήτη επικρατητικής κληρονομικότητας που αρχίζουν σε νεαρή ηλικία –συνήθως περί την εφηβεία ή λίγο μετά– και αρχικά δεν χρειάζονται ινσουλινοθεραπεία. Ωστόσο, ύστερα από μερικά χρόνια, η ανάγκη θεραπείας με ινσουλίνη είναι φανερή. Οφείλονται σε γονιδιακές μεταλλάξεις στα γονίδια 20q και 12q αντίστοιχα, που καθορίζουν τους παράγοντες HNF 4a και HNF 1a.^{23,34} Ο τύπος MODY 1 έχει μικρότερη διεισδυτικότητα, γι' αυτό και εκδηλώνεται σε κάπως μεγαλύτερη ηλικία από τον τύπο MODY 3 και περίπου 20% των ατόμων με αυτήν τη μετάλλαξη έχουν φυσιολογική ανοχή γλυκόζης.^{23,35} Εκτός από τους ταυτοποιημένους τύπους MODY υπάρχουν και άλλες περιπτώσεις που μένουν χωρίς ταυτοποίηση, διότι προφανώς και άλλες μεταλλάξεις έχουν μερίδιο στην ομάδα MODY. Πρόσφατα έχει περιγραφεί και ο τύπος MODY 4 που οφείλεται σε μετάλλαξη του γονιδίου του παράγοντα προωθητή ινσουλίνης 1 (Insulin Promoter Factor 1). Στον τύπο MODY 4, η ηλικία διάγνωσης του διαβήτη ποικίλλει από τα 17 έως τα 68 έτη σύμφωνα με την πρώτη περιγραφή.³⁶

Μιτοχονδριακές μεταλλάξεις στο DNA έχουν περιγραφεί και συνδυάζονται με συγγενή κώφωση.³⁷ Σχετικό είναι και το σύνδρομο οπτικής ατροφίας, κώφωσης και άποιου διαβήτη σε συνδυασμό με σακχαρώδη διαβήτη, το αποκαλούμενο σύνδρομο DIDMOAD (Diabetes Insipidus Diabetes Mellitus Optic Atrophy Deafness) ή σύνδρομο Wolfram.^{38,39}

Γενετικές διαταραχές δράσης ινσουλίνης (Αντίσταση στην ινσουλίνη)

Ο τύπος A συνδρόμου αντίστασης στην ινσουλίνη συνυπάρχει με υπερανδρογοναιμία και μελανίζουσα ακάνθωση σε γυναίκες που επιπλέον μπορεί να έχουν πολυκυστικές ωθήκες και έκδηλη ολιγομηνόρροια ή αμηνόρροια. Χρειάζονται αρκετά μεγάλες δόσεις για τη ρύθμιση του διαβήτη τους.⁴⁰ Μερικοί ασθενείς έχουν διαβήτη και μεγαλακρικά χαρακτηριστικά, χωρίς οι τιμές της αυξητικής ορμόνης να επιβεβαιώνουν μεγαλακρία. Στις περιπτώσεις αυτές υπάρχει πιθανώς εκλεκτική αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης, ως

προς την απομάκρυνση της γλυκόζης που οδηγεί σε υπερινσουλιναίμια, ενώ διατηρούνται οι αναβολικές δράσεις της ινσουλίνης.

Ο τύπος Β συνδρόμου αντίστασης στην ινσουλίνη συνδυάζεται με μελανίζουσα ακάνθωση και ανοσολογικό σύνδρομο που στο 30% των περιπτώσεων θυμίζει ερυθματώδη λύκο ή σύνδρομο Sjögren και σε άλλες περιπτώσεις συνυπάρχει με άλλα αυτοανοσοποιητικά νοσήματα, π.χ. νόσο του Graves. Διαπιστώνονται αντισώματα έναντι του υποδοχέα της ινσουλίνης. Μερικοί ασθενείς έχουν και αντισώματα έναντι της ινσουλίνης και εμφανίζουν αυτόματη υπογλυκαιμία.⁴¹

Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις παρατηρείται αδυναμία μετατροπής της προΐνσουλίνης σε ινσουλίνη. Σπάνια γενετικά σύνδρομα συνδυάζονται, επίσης, με διαβήτη. Το συχνότερο από αυτά είναι ο **λιποατροφικός διαβήτης**. Χαρακτηρίζεται από γενικευμένη έλλειψη υποδόριου λίπους, ηπατοσπληνομεγαλία, υπερλιπιδαιμία, υποδόρια ξανθώματα, έλλειψη κέτωσης με ινσουλινοαντοχή και καταλήγει σε μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα που εξελίσσεται σε κίρρωση του ήπατος. Πολλοί διαβητικοί, συνήθως γυναίκες, εμφανίζουν τμηματική λιποατροφία, π.χ. κάτω άκρων.⁴³

Νοσήματα της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος

Εδώ μπορεί να περιληφθεί πρακτικά κάθε εκτεταμένη πάθηση του εξωκρινούς παγκρέατος, γιατί το να μη συμβεί παράλληλα βλάβη και στο ενδοκρινές πάγκρεας είναι τελικά πολύ απίθανη περίπτωση. Για να δημιουργηθεί, πάντως, διαβήτης από βλάβη του παγκρέατος, η βλάβη πρέπει να είναι εκτεταμένη και κατά προτίμηση στο σώμα και την ουρά του οργάνου, όπου τα νησίδια είναι πολυπληθέστερα.^{44,45} Αυτό, όμως, δεν εμποδίζει να έχουμε εκδήλωση διαβήτη και σε περιπτώσεις με καρκίνο της κεφαλής του παγκρέατος.

Η χρόνια υποτροπιάζουσα παγκρεατίτιδα των αλκοολικών είναι μία αιτία σακχαρώδη διαβήτη που, αν δεν ληφθεί καλό ιστορικό, μπορεί να θεωρηθεί ως ΣΔ τύπου 1, γιατί συνδυάζεται συχνά με απώλεια βάρους.⁴⁶ Η ινολιθιασική παγκρεατίτιδα των τροπικών χωρών και της κακής διατροφής προκαλεί μία μορφή διαβήτη που οφείλεται σε βρώση τοξικών ουσιών (φυτό Cassava, τοξική ουσία Tapioka).^{47,48} Πρόσφατες δημοσιεύσεις αναφέρουν την ετερογένεια αυτών των μορφών του διαβήτη, που οφείλεται σε χρόνια παγκρεατίτιδα, καθώς και τη συμμετοχή γενετικών παραγόντων σε σχέση με τη μη ομαλή λειτουργία της λιθοστατίνης, η οποία είναι μια παγκρεατική πρωτεΐνη που παρεμποδίζει τη γένεση λίθων στο παγκρεατικό υγρό.^{49,50}

Η αιμοχρωμάτωση πρέπει να αναζητείται σε άτομα που εμφανίζουν μελάγχρωση, διαβήτη και ηπατομεγαλία.⁵¹

Η ρύθμιση του διαβήτη παγκρεατικής αιτιολογίας δεν είναι πάντα εύκολη, παρόλο που συνήθως χρειάζονται μικρές σχετικά δόσεις ινσουλίνης. Οι υπογλυκαιμίες είναι πιο εύκολο να συμβούν, γιατί συνυπάρχει ανεπάρκεια έκκρισης γλυκαγόνης και πιθανώς δυσσπορρόφηση υδατανθράκων, λόγω της ανεπάρκειας της εξωκρινούς μοίρας.^{45,46,50}

Ενδοκρिनοπάθειες

Στις ενδοκρिनοπάθειες που αναγράφονται στον πίνακα 2.1.5 μπορεί να έχουμε κλινικώς έκδηλο διαβήτη ή μόνο παθολογική ανοχή γλυκόζης ή και φυσιολογικό σάκχαρο αίματος. Η μεταβολική διαταραχή είναι τόσο εντονότερη όσο μεγαλύτερο χρονικό διάστημα υπάρχει η ενδοκρिनοπάθεια και όσο πιο έντονη είναι η υπερπαραγωγή ορμονών. Το σύνδρομο Cushing και ιδίως η μεγαλακρία μπορεί να μένουν αδιάγνωστα για μεγάλο διάστημα, γιατί δεν δημιουργήθηκε στον θεράποντα γιατρό η υπόνοια, που θα οδηγήσει σε εργαστηριακό έλεγχο και θα θέσει τη διάγνωση της ενδοκρिनοπάθειας.^{52,53} Ο διαβήτης μπορεί να εξαφανιστεί με την οριστική θεραπεία της υποκείμενης ενδοκρिनοπάθειας ή η ρύθμιση του διαβήτη μπορεί να γίνει πολύ ευκολότερη.⁵⁴

Το γλουκαγόνωμα είναι σπάνιος όγκος των Α κυττάρων του παγκρέατος που προκαλεί ήπιο διαβήτη, διάρροια, κακή θρέψη και επιδερμολυτικό εξάνθημα.⁵⁵ Το σωματοστατίνωμα είναι σπάνιος όγκος του ενδοκρινούς παγκρέατος που προκαλεί ήπιο διαβήτη, ανορεξία, απώλεια βάρους, διάρροια και, συχνά, χολολιθίαση.⁵⁵

➤ Φάρμακα ή χημικές επιδράσεις

Τα φάρμακα που αναφέρονται στον πίνακα 2.1.5 έχουν διαβητογόνο επίδραση και είναι υπεύθυνα για την εμφάνιση διαβήτη. Πολλές φορές υπάρχει και κληρονομική προδιάθεση για ΣΔ τύπου 2, γεγονός που σημαίνει ότι τα φάρμακα αποκάλυψαν πιθανώς λανθάνουσα διαταραχή. Ο μηχανισμός δράσης αυτών των φαρμάκων συνίσταται είτε στο ότι αυξάνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη είτε στο ότι ελαττώνουν την έκκριση της ινσουλίνης.⁵⁶ Οι διαταραχές αυτές συνήθως υποχωρούν με τη διακοπή του διαβητογόνου φαρμάκου. Το Vacor και η πενταμιδίνη μπορεί να προκαλέσουν μόνιμη βλάβη των Β κυττάρων.⁷ Γενικά, η θεραπεία με ιντερφερόνη επιδεινώνει τον σακχαρώδη διαβήτη και δυσχεραίνει τη ρύθμισή του λόγω του γριππώδους συνδρόμου που προκαλεί. Ωστόσο προδιαθέτει και σε ανοσολογικής αιτιολογίας διαβήτη.⁵⁷

Λοιμώξεις

Η συγγενής ερυθρά προκαλεί βεβαιωμένα σακχαρώ-

δη διαβήτη που αρχίζει από πολύ μικρή ηλικία.⁵⁸ Ο κυτταρομεγαλοϊός, οι ιοί Coxsackie B, ο ιός της παρωτίτιδας και διάφοροι άλλοι ιοί έχουν ενοχοποιηθεί στην πρόκληση σακχαρώδη διαβήτη.⁵⁹⁻⁶² Η συμμετοχή τους στην αιτιολογία του διαβήτη τύπου 1 είναι πάντως πολύ μικρή, ενώ συμμετέχουν συχνά στην τελική φάση επιδείνωσης και αποκάλυψης του διαβήτη.

Ασυνήθεις μορφές ανοσολογικού διαβήτη

Ασθενείς με σύνδρομο αυτόματης υπογλυκαιμίας που οφείλεται σε αυτοαντισώματα έναντι της ινσουλίνης, εμφανίζουν σε μερικές περιπτώσεις και σακχαρώδη διαβήτη. Η εμφάνιση υπογλυκαιμίας αποδίδεται σε αποδέσμευση της ινσουλίνης από το αντίσωμα.⁶³ Αντισώματα έναντι υποδοχέων ινσουλίνης είναι μια άλλη σπάνια αιτία πρόκλησης σακχαρώδη διαβήτη. Παραδόξως τα αντισώματα αυτά δρουν και σαν ινσουλίνη και είναι δυνατόν να προκαλέσουν και υπογλυκαιμία. Τα άτομα αυτά έχουν συνήθως και μελανίζουσα ακάνθωση.^{64,65}

Το σύνδρομο του δύσκαμπτου ανθρώπου (σύνδρομο "Stiff man") χαρακτηρίζεται από δυσκαμψία των σπονδυλικών μυών, επώδυνους μυϊκούς σπασμούς και σακχαρώδη διαβήτη. Πρόκειται για αυτοάνοση διαταραχή που αφορά στο κεντρικό νευρικό σύστημα αλλά και το πάγκρεας, γι' αυτό και οι πάσχοντες έχουν αυξημένους τίτλους αντι-GAD αντισωμάτων.⁶⁶

Λοιπά γενετικά σύνδρομα

Εδώ υπάγονται διάφορα συγγενή σύνδρομα στα οποία οι πάσχοντες εμφανίζουν σακχαρώδη διαβήτη σε συχνότητα μεγαλύτερη απ' ό,τι ο γενικός πληθυσμός (πίνακας 2.1.5).

Τελευταία γίνεται λόγος για το "μεταβολικό σύνδρομο ή πολυμεταβολικό σύνδρομο ή σύνδρομο X κατά τον Reaven.⁶⁷ Αναφέρεται ως τέτοιο σύνδρομο η συνύπαρξη στο ίδιο άτομο διαβήτη ή μειωμένης ανοχής γλυκόζης, υπέρταση, ανδροειδούς (κεντρικού) τύπου παχυσαρκίας, δυσλιπιδαιμίας που οδηγούν σε αυξημένη προδιάθεση για αθηρωμάτωση.⁶⁸ Κοινό αιτιολογικό υπόστρωμα θεωρήθηκε από τον Reaven η υπερινσουλιναιμία και η αντίσταση στην ινσουλίνη, χωρίς να δίνεται πάντοτε σαφής προτεραιότητα σε μία από τις δύο διαταραχές. Ωστόσο, υπάρχουν πολλές αντιρρήσεις σχετικά με το αν η υπερινσουλιναιμία είναι η αιτία του συνδρόμου, δεδομένου ότι στον εγκατεστημένο ΣΔ τύπου 2 δεν υπάρχει υπερινσουλιναιμία, η δε αντίσταση στην ινσουλίνη, παρουσία σακχαρώδη διαβήτη, ταυτόχρονα σημαίνει μειωμένη βιολογική δράση ινσουλίνης.⁶⁹⁻⁷⁴ Εκτεταμένη αναφορά στο μεταβολικό σύνδρομο μεταβολικό γίνεται στο κεφάλαιο 8.6 Διαβήτη και αθηρωμάτωση.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Harris MI. Undiagnosed NIDDM; clinical and public health issues. *Diabetes Care* 1993;16:642-652.
- Κύρου Α, Μακρυγιαννάκη Ε, Καραμήτσος Δ. Ακρίβεια και επαναληψιμότητα του προσδιορισμού της γλυκόζης σε αίμα ή πλάσμα με τη μέθοδο της γλυκοζοξειδάσης. *Γαληνός* 1982;24:1003-1006.
- World Health Organization. Diabetes Mellitus: Report of a WHO Study Group. Technical Report Series 727. Geneva: WHO, 1985.
- National diabetes data group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979;28:1039-1057.
- West KM. Substantial differences in the diagnostic criteria used by diabetes experts. *Diabetes* 1975;24:641-644.
- The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-1197.
- Alberti KGMM, Zimmet PZ, for the WHO. Consultation, definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus Provisional report of a WHO consultation. *Diabetic Medicine* 1998;15:539-553.
- Charles MA, Balkau B, Vauzelle-Kervododn F, Thibault N, Eschwege E. Revision of diagnostic criteria for diabetes (Letter). *Lancet* 1996;348:1657-1658.
- Amiel SA. Screening for curly two disease. A transatlantic perspective 1977;14:635-636.
- Finch CF, Zimmet PZ, Alberti KGMM. Determining diabetes prevalence: a rational basis for the use of fasting plasma glucose concentrations? *Diabetic Med* 1990;7:603-610.
- Mc Cance DR, Hanson RL, Charles MA, Jacobsson LTH, Pettitt DJ, Bennett PH et al. Comparison of tests for glycosylated haemoglobin and fasting and two hour plasma glucose concentrations as diagnostic methods for diabetes. *Br Med J* 1994;308:1323-1328.
- Engelgau MM, Thompson TJ, Herman WH, Boyle JP, Aubert RE, Kenny SJ et al. Comparison of fasting and 2-hour glucose and HbA1c levels for diagnosing diabetes: diagnostic criteria and performance revisited. *Diabetes Care* 1997;20:785-791.
- Kuzuya T, Matsuda A. Classification of diabetes on the basis of etiologies versus degree of insulin deficiency. *Diabetes Care* 1997;20:219-220.
- Fuller JH, Shipley MJ, Rose G, Jarrett RJ, Keen H. Coronary heart disease risk and impaired glucose tolerance: the

- Whitehall study. *Lancet* 1980;1:1373-1376.
- 15 Alberti KGMM. The clinical implications of impaired glucose tolerance. *Diabetic Med* 1996;13:927-937.
 - 16 Trinder P. Determination of glucose in blood using glucose oxidase with an alternative oxygen receptor. *Ann Clin Biochem* 1969;6:24.
 - 17 Chan AYW, Cockram CS, Swaminathan R. Effect of delay in separating plasma for glucose measurement upon the inter-pretation of oral glucose tolerance tests. *Ann Clin Biochem* 1990;27:73-74.
 - 18 Καραμήτσος Δ, Πρόγια Ε, Χαλκίδου Ε και Κύρου Α. Η σημασία του χρησιμοποιούμενου αντιπηκτικού στον προσδιορισμό της γλυκόζης του αίματος με τη μέθοδο της γλυκοζοξειδάσης. *Γαληνός* 1982;24:777-780.
 - 19 Molbak AG, Christau B, Marner B, Borch-Johnsen K, Nerup J. Incidence of insulin-dependent diabetes mellitus in age groups over 30 years in Denmark. *Diabetic Med* 1994;11:650-655.
 - 20 Byrne MM, Sturis J, Menzel S, Yamagata K, Fajans SS, Dronsfield MJ et al. Altered insulin secretory response to glu-cose in diabetic and nondiabetic subjects with mutations in the diabetes susceptibility gene MODY 3 on chromosome 20. *Diabetes* 1996;45:1503-1510.
 - 21 Clement K, Pueyo ME, Vaxillaire M, Rakotoambinina B, Thuillier F, Passa P et al. Assessment of insulin sensitivity in glucokinase-deficient subjects. *Diabetologia* 1996;39:82-90.
 - 22 Froguel P, Vaxillaire M, Sun F, Velho G, Zouali H, Butel MO et al. Close linkage of glucokinase locus on chromosome 7p to early-onset non-insulin-dependent diabetes. *Nature* 1992;356: 721-722.
 - 23 Yamagata K, Furuta H, Oda N, Kaisaki PJ, Menzel S, Cox NJ et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-4a gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY1). *Nature* 1996;384:458-460.
 - 24 Walker M, Turnbull DM. Mitochondrial related diabetes: a clinical perspective. *Diabetic Med* 1997;14:1007-1009.
 - 25 Polonski KS. The b-cell in diabetes: From molecular genetics to clinical research. *Diabetes* 1995;44:705-717.
 - 26 Karamitsos D, Bacatselos S, Skemberis V, Papageorgiou A. Heredity, obesity and non-insulin dependent diabetes mellitus. A study of Greek diabetics. 1996;22:7-11.
 - 27 Campbell PJ, Carlson MG. Impact of obesity on insulin action in NIDDM. *Diabetes* 1993;42:405-410.
 - 28 Wing RR, Blair EH, Bononi P, Marcus MD, Watanabe R, Bergman RN. Caloric restriction per se is a significant factor in improvements in glycemic control and insulin sensitivity during weight loss in obese NIDDM patients. *Diabetes Care* 1994;17:30-36.
 - 29 Hother-Nielsen O, Faber O, Sorensen NS, Beck-Nielsen H. Classification of newly diagnosed diabetic patients as insulin-requiring or non-insulin-requiring based on clinical and bio-chemical variables. *Diabetes Care* 1988;11:531-537.
 - 30 Hod M, Rabinerson D, Peled Y. Gestational Diabetes. Is it a clinical entity? *Diabetes Reviews* 1995;3:602-612.
 - 31 Κελλαρτζής Δ, Καραμήτσος Δ, Μαμόπουλος Μ, Μανταλενάκης Σ. Η δοκιμασία ανοχής γλυκόζης για την έγκαιρη διάγνωση διαβήτη κύησης. *Αρχαία Ελληνική Ιατρική* 1986;3:137-141.
 - 32 Gestational diabetes mellitus. ADA's Clinical practice recommendations 1998:s60-s61.
 - 33 Froguel P. Glucokinase ans MODY: from the gene to the disease. *Diabet Med* 1996;13 (9 Suppl 6):S96-S97.
 - 34 Yamagata K, Oda N, Kaisaki PJ et al. Mutations in the hepatic nuclear factor 1 alpha gene in maturity onset diabetes of the young (MODY 3). *Nature* 1996;384:455-458.
 - 35 Bulman M, Dronsfield KJ, Frayling T et al. A missense mutation in the hepatocyte nuclear factor 4 alpha gene in the UK pedigree with maturity onset diabetes of the young. *Diabetologia* 1977;40:859-863.
 - 36 Stoffers DA, Ferrer J, Clarke WL, Habener JF. Early-onset type-II diabetes mellitus (MODY 4) linked to IPF1. *Nature Genetics* 1997;117:138-139.
 - 37 Alcolado JC, Thomas AW. Maternally inherited diabetes mellitus: the role of mitochondrial DNA defects. *Diabet Med* 1995;12:102-108.
 - 38 Bu X, Rotter JL. Wolfram syndrome: a mitochondrial-mediated disorder. *Lancet* 1993;342:598-600.
 - 39 Polymeropoulos MH, Swift RG, Swift M. Linkage of the gene for Wolfram syndrome to markers on the short arm of chromosome 4. *Nat Genet* 1994;8:95-97.
 - 40 Moller DE and O' Rahilly S. Syndromes of severe insulin resistance. In: Moller DE, ed, *Insulin Resistance*. Chichester: J Wiley and Sons, 1993:49-81.
 - 41 Kahn CR, Flier JS, Bar RS, Archer JA, Gorden P, Martin MM et al. *The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans*. *N Engl J Med* 1976;294:739-745.
 - 42 Gruppuso PA, Gorden P, Kahn CR, Cornblath M, Zeller WP, Schwartz R. Familial hyperproinsulinemia due to a proposed defect in conversion of proinsulin to insulin. *N Engl J Med* 1984;311:629-634.
 - 43 Magre J, Reynet C, Capeau J, Blivet MJ, Picard J. In vitro studies of insulin resistance in patients with lipotrophic diabetes: evidence for postbinding defects. *Diabetes* 1988;37:421-482.
 - 44 Sarles H. Chronic pancreatitis and diabetes. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1992;6:745-775
 - 45 Dancour A, Levy P, Milan C, Bernades P. Natural history

- of non-alcoholic chronic pancreatitis. Study of 37 cases and comparison with 319 cases of alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterol Clin Biol* 1993;17:915-924.
- 46 Sadokov VM, Vinokurova LV. Diabetes mellitus in patients with chronic alcoholic pancreatitis. *Ter Arkh* 1993;65:27-29.
- 47 McMillan DE, Geearghese PH. Dietary cyanide and tropical malnutrition diabetes. *Diabetes Care* 1979;2:202-208.
- 48 Abu-Bakare A, Gill GV, Taylor R, Alberti KGMM. Tropical or malnutrition-related diabetes: a real syndrome? *Lancet* 1986;i:1136-1137.
- 49 Khan AA, Ali L. Tropical calcific pancreatitis and fibrocalculus pancreatic diabetes in Bangladesh. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;12:S48-S52.
- 50 Sarles H, Augustine P, Laugier R, Mathew S, Dupuy P. Pancreatic lesions and modifications of pancreatic juice in tropical chronic pancreatitis (tropical calcific diabetes). *Dig Dis Sci* 1994;39:1337-1344.
- 51 Phelps G, Chapman I, Hall P, Braund W, Mackinnon M. Prevalence of genetic haemochromatosis among diabetic patients. *Lancet* 1989;ii:233-234.
- 52 Nestler JE, McClanahan MA. Diabetes and adrenal disease. *Clin Endocrinol Metab* 1992;6:829-847.
- 53 Sonksen PH, Russell-Jones D, Jones RH. Growth hormone and diabetes mellitus. A review of sixty-three years of medical research and a glimpse into the future. *Horm Res* 1993;40:68-79.
- 54 MacFarland IA. Endocrine diseases and diabetes mellitus. In: Pickup JC, Williams G, eds, *Textbook of diabetes, 2nd edn*. Oxford: Blackwell 1997:64.1-64.20.
- 55 Proye CA. Endocrine tumours of the pancreas: an update. *Aust N Z J Surg* 1998;68:90-100.
- 56 Pandit MK, Burke J, Gustafson AB, Minocha A, Peiris AN. Drug-induced disorders of glucose tolerance. *Ann Intern Med* 1993;118:529-540.
- 57 Fabris P, Betterle C, Floreani A, Greggio NA, de Lazzari F, Naccarato R, et al. Development of type 1 diabetes mellitus during interferon alfa therapy for chronic HCV hepatitis (Letter). *Lancet* 1992;340:548.
- 58 Forrest JA, Menser MA, Burgess JA. High frequency of diabetes mellitus in young patients with congenital rubella. *Lancet* 1971;ii:332-334.
- 59 King ML, Bidwell D, Shaikh A, Voller A, Banatvala JE. Coxsackie-B-virus-specific IgM responses in children with insulin-dependent (juvenile-onset; type 1) diabetes mellitus. *Lancet* 1983;i:1397-1399.
- 60 Karjalainen J, Knip M, Hyoty H, Linikki P, Ilonen J, Kaar M-L et al. Relationship between serum insulin antibodies, islet cell antibodies and Coxsackie-B4 and mumps virus-specific antibodies at the clinical manifestation of type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1988;31:146-152.
- 61 Pak CY, Eun H, McArthur RG, Yoon J. Association of cytomegalovirus infection with autoimmune type 1 diabetes. *Lancet* 1988;ii:1-4.
- 62 Bodansky HJ, Grant PJ, Deam BM, McNally J, Bottazzo GF, Hambling MH et al. Islet-cell antibodies and insulin autoantibodies in association with common viral infections. *Lancet* 1986;ii:1351-1353.
- 63 Hirata Y, Ishizu H, Ouchi N et al. Insulin autoimmunity in a case of spontaneous hypoglycaemia. *J Jpn Diabet Soc* 1970;13:312-320.
- 64 Kahn CR, Baird KL, Flier JS, Jarrett DB. Effects of autoantibodies to the insulin receptor on isolated adipocytes. *J Clin Invest* 1977;60:1094-1106.
- 65 Tsokos GC, Gorden P, Antonovych T, Wilson CB, Balow JE. Lupus nephritis and other autoimmune features in patients with diabetes mellitus due to antibody to insulin receptors. *Ann Int Med* 1985;102:176-181.
- 66 Solimena M, De Camilli P. Autoimmunity to Glutamic acid decarboxylase(GAD) in Stiff-Man syndrome and insulin dependent diabetes mellitus. *Trends Neurosci* 1991;14:452-457.
- 67 Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607.
- 68 Kaplan NM. The deadly quartet: upper body adiposity, glucose intolerance, hypertiglyceridaemia and hypertension. *Arch Intern Med* 1989;149:1514-1520.
- 69 Καραμήτσος Δ. Υπερινσοουλιναιμία και σύνδρομο X. Μύθος ή πραγματικότητα; *Ελλ Διαβητολ Χρον* 1993;6:99-103.
- 70 Καραμήτσος ΔΘ. Αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης και δυσλιπιδαιμίες. Υπερινσοουλιναιμία ή αντίσταση στην ινσουλίνη; *Ελλ Ιατρ* 1977;63:101-106.
- 71 Wingard DL, Barret-Connor EL, Ferrara A. Is insulin really a heart disease risk factor? *Diabetes Care* 1995;18:1299-1304.
- 72 Jarret RJ. Editorial. Is insulin atherogenic? *Diabetologia* 1988;31:71-75.
- 73 Jarret RJ. Is the metabolic syndrome a relevant entity? *Int Diab Monit* 1998;103-105.
- 74 Durrington PN. Is insulin atherogenic? *Diabetic Medicine* 1992;9:597-600.

2.2

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ, ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΑΣ

Γ. Κούρτογλου, Δ. Καραμήτσος

➤ Η δοκιμασία ανοχής γλυκόζης

Η δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (ΔΑΓ) είναι η πιο ευαίσθητη μέθοδος διάγνωσης υποκλινικών μορφών διαβήτη, στις οποίες η απλή εξέταση του αίματος δεν είναι διαγνωστική. Η ΔΑΓ δεν έχει καμιά θέση σε διεγνωσμένες περιπτώσεις ΣΔ, εκτός αν υπάρχει ειδικός ερευνητικός σκοπός. Αλλά και οι διαγνωστικές δυνατότητες της ΔΑΓ δεν είναι απεριόριστες. Εξάλλου τα διαγνωστικά κριτήρια παθολογικής ΔΑΓ δεν παύουν να είναι σε κάποιο βαθμό αυθαίρετα. Επιπλέον η ΔΑΓ δεν έχει αξιόπιστη επαναληψιμότητα.¹ Έτσι, επανάληψη της ΔΑΓ σε φυσιολογικά άτομα δίνει ποικίλες τιμές και σε ποσοστό 10-20% χαρακτηρίζεται παθολογική (με τα παλαιότερα κριτήρια διάγνωσης που ήταν αυστηρότερα). Οι παράγοντες που επηρεάζουν το αποτέλεσμα της ΔΑΓ είναι οι παρακάτω:

α) Προηγηθείσα δίαιτα. Περιορισμός των υδατανθράκων της τροφής των προηγούμενων ημερών μπορεί να οδηγήσει σε παθολογική καμπύλη.

β) Φυσική δραστηριότητα. Η ΔΑΓ δεν είναι αξιόπιστη, όταν διενεργείται ύστερα από παρατεταμένη κατάκλιση λόγω νόσησης. Ο εξεταζόμενος την ώρα της δοκιμασίας πρέπει να παραμένει καθιστός.

γ) Ώρα της ημέρας και προηγηθέν γεύμα. Η ΔΑΓ πρέπει να γίνεται το πρωί, 9-11 π.μ. Το εξεταζόμενο άτομο πρέπει να έχει παραμείνει νηστικό όλη τη νύχτα. Αν έχει ληφθεί γεύμα τις προηγούμενες 1-2 ώρες, η ΔΑΓ επηρεάζεται. Επίσης η ΔΑΓ που διενεργείται το απόγευμα δίνει υψηλότερες τιμές γλυκόζης απ' ό,τι αν γίνει το πρωί.

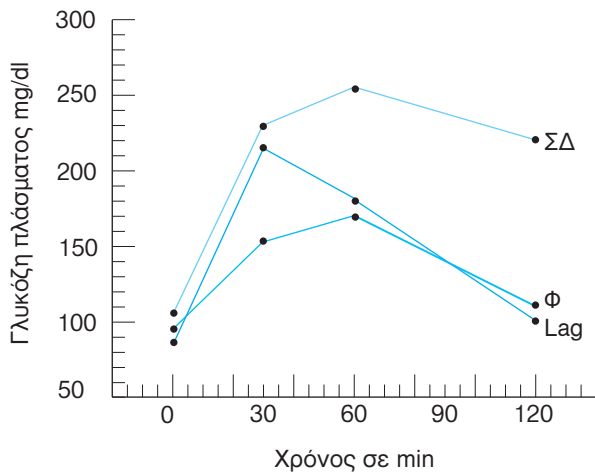
δ) Λήψη υπογλυκαιμικών ή άλλων φαρμάκων. Τα υπογλυκαιμικά φάρμακα πρέπει να διακόπτονται τουλάχιστον 7-10 ημέρες πριν από την ημέρα της ΔΑΓ. Διάφορα άλλα φάρμακα μετακινούν την καμπύλη της ΔΑΓ σε υψηλότερα επίπεδα (Κορτικοστεροειδή, διουρητικά, διαζοξίδη, διφαινυλοϋδαντοΐνη, αντισυλληπτικά).

ε) Νοσήματα. Διάφορα νοσήματα και καταστάσεις που επηρεάζουν την απορρόφηση των υδατανθράκων επηρεάζουν και το αποτέλεσμα της ΔΑΓ. Σε εμπύρετες καταστάσεις η ΔΑΓ είναι αναξιόπιστη και δεν πρέπει να γίνεται. Η εμφάνιση έντονης ναυτίας μετά τη λήψη της γλυκόζης επιβάλλει τη διακοπή της δοκιμασίας, γιατί παρεμποδίζεται η κανονική απορρόφηση της γλυκόζης (χρονικά).

στ) Η χρησιμοποιούμενη δόση γλυκόζης. Δυστυχώς δεν υπάρχει ομοφωνία ως προς τη χρησιμοποιούμενη

δόση γλυκόζης στη ΔΑΓ. Η δόση της γλυκόζης επηρεάζει λίγο το αποτέλεσμα της δοκιμασίας, ενώ επηρεάζει ιδιαίτερα την έκκριση ινσουλίνης. Στη Βρετανία και την Ευρώπη παλαιότερα χρησιμοποιούσαν τη δόση των 50 g γλυκόζης, ενώ στις ΗΠΑ τη δόση των 100 g γλυκόζης. Οι μεγάλες δόσεις, ενώ έχουν το πλεονέκτημα ότι ελέγχουν την εφεδρεία των Β κυττάρων για έκκριση ινσουλίνης, είναι δόσεις υπερβολικές που σχεδόν ποτέ δεν χρησιμοποιούνται από ένα κανονικά διατρεφόμενο άτομο. Οι μεγάλες δόσεις γλυκόζης συχνά προκαλούν ναυτία, γεγονός που σπάνια παρατηρείται με τη δόση των 50 g. Το 1980 η EASD αποφάσισε να καθιερώσει τη δόση των 75 g γλυκόζης. Η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (ΠΟΥ) δέχθηκε τη δόση των 75 g γλυκόζης και τη συνιστά. Η ADA (American Diabetes Association) αποδέχεται τελικά τη δόση των 75 g, αν και κάθε ερευνητής χρησιμοποιεί τη δόση γλυκόζης που προτιμά και με την οποία είναι εξοικειωμένος. Τα τελευταία χρόνια, πάντως, τείνει να καθιερωθεί η δόση των 75 g γλυκόζης. Στην αναζήτηση διαβήτη κήσης στις ΗΠΑ εξακολουθούν να χρησιμοποιούν τα 100 g γλυκόζης.² Μπορεί, όμως, να χρησιμοποιηθεί και η τροποποιημένη δοκιμασία με τα 50 g γλυκόζης που χορηγούνται οποιαδήποτε ώρα (με την έγκυο νηστική είναι αδιάφορο) και τη μέτρηση να γίνεται μία ώρα μετά. Αν η τιμή γλυκόζης πλάσματος ξεπερνά τα 140 mg/dl, τότε προχωρούμε στην πλήρη ΔΑΓ δύο ή τριών ωρών.

Εκτέλεση της δοκιμασίας. Η δοκιμασία αρχίζει στις 9 π.μ. Ο ασθενής κάθεται ήρεμος σε πολυθρόνα για 30 min πριν από την έναρξη της δοκιμασίας. Το κάπνισμα και ο καφές απαγορεύονται μέχρι το τέλος της δοκιμασίας, γιατί επηρεάζουν το αποτέλεσμα. Ο ασθενής πίνει 75 g γλυκόζης σε ένα ή δύο ποτήρια νερό, μέσα σε 5 min. Στα παιδιά χορηγούνται 1,75 g/Kg Βάρους Σώματος, με μέγιστο όριο δόσης τα 75 g. Η συγκέντρωση του διαλύματος γλυκόζης δεν πρέπει να ξεπερνά το 25 g/100ml. Στο διάλυμα προστίθεται μικρή ποσότητα χυμού λεμονιού, για να γίνει εύληπτο. Έχει προηγηθεί η πρώτη αιμοληψία και ακολουθούν οι υπόλοιπες μετά τη λήψη γλυκόζης στα 30, 60, 90, 120 min. Οι αιμοληψίες πρέπει να γίνονται από κεντρική φλέβα του βραχίονα. Μπορεί πάντως να χρησιμοποιηθεί –κατ' εξαίρεση– και τριχοειδικό αίμα, που δίνει όμως λίγο διαφορετικές τιμές γλυκόζης απ' ό,τι το πλάσμα που διαχωρίζεται από ολικό φλεβικό αίμα, και φυσικά οι τιμές των μικρών μετρητών δεν έχουν την ακρίβεια των μετρήσεων του εργαστηρίου, πράγμα που πρέπει να ληφθεί υπόψη. Το αίμα, μέχρι να γίνουν οι προσδιορισμοί, τοποθετείται σε ψυγείο (+4°C), με αντιπηκτικό φθοριούχο νάτριο και EDTA νατρίου. Το ιδανικό είναι να φυγοκεντρείται το αίμα αμέσως μετά



σχήμα 2.2.1 Καμπύλες σακχάρου per os (Φ=Φυσιολογική).

την αιμοληψία και να διαχωρίζεται το πλάσμα από τα ερυθρά.³ Παράλληλα με τις αιμοληψίες συλλέγονται ούρα για ανίχνευση γλυκόζης. Η συλλογή των ούρων γίνεται κάθε 30 min ή κάθε ώρα. Έτσι λαμβάνονται ενδεχομένως πληροφορίες και για τον ουδό αποβολής γλυκόζης στα ούρα. Δεν είναι απίθανο να υπάρχει γλυκοζουρία χωρίς ΣΔ ή διαβήτη χωρίς γλυκοζουρία.

Η μορφή της καμπύλης της ΔΑΓ. Συνήθως η αιχμή της καμπύλης βρίσκεται στο δείγμα των 60 min. Διαταραχές της απορροφητικής ικανότητας του εντέρου μετακινούν την αιχμή της καμπύλης ή την καταργούν. Αν η μορφή της καμπύλης είναι σχετικά επίπεδη, πρέπει να απορρίπτεται και να ζητείται επανάληψή της. Η μορφή της καμπύλης η οποία παρατηρείται σε απότομη απορρόφηση γλυκόζης, με αρκετά υψηλή τιμή στα 30 ή 60 min και γρήγορη επάνοδο στα φυσιολογικά όρια, αποκαλείται στην αγγλοσαξονική ορολογία lag storage curve, γιατί αρχικά είχε αποδοθεί σε καθυστέρηση μετατροπής της γλυκόζης σε γλυκογόνο. (σχήμα 2.2.1) Η άποψη αυτή ωστόσο δεν ευσταθεί. Τέτοια μορφή καμπύλης παρατηρείται σε φυσιολογικά άτομα που έχουν ταχεία κένωση του περιεχομένου του στομάχου και σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε γαστρεκτομή. Σπανίως αποτελεί πρόδρομη μορφή μιας ΔΑΓ που θα εξελιχθεί σε παθολογική αργότερα. Αν η αιχμή μιας τέτοιας καμπύλης είναι στα 60 min, οι πιθανότητες να εξελιχθεί σε παθολογική καμπύλη είναι μεγαλύτερες απ' ό,τι όταν η αιχμή είναι στα 30 min.

Στις τελευταίες συστάσεις της ΠΟΥ και της επιτροπής εμπειρογνομώνων του 1997 για τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης που διενεργείται σε επιδημιολογικές έρευνες, θεωρείται ότι αρκεί να ληφθεί μετά το αρχικό δείγμα αίματος μόνο άλλο ένα δείγμα στις δύο ώρες. Δεδομένου ότι το δείγμα των δύο ωρών είναι το πιο ισχυρό διαγνωστικό σημείο της καμπύλης ανοχής γλυ-

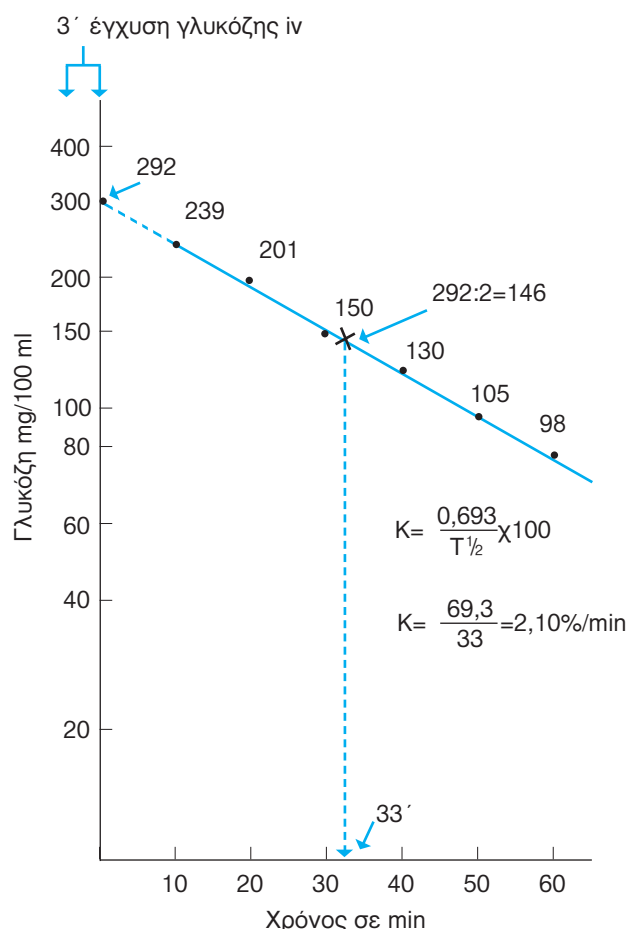
κόζης, δεν κρίνεται απαραίτητη η λήψη ενδιάμεσων αιμοληψιών. Σε ΔΑΓ που διενεργούνται όμως για ερευνητικούς σκοπούς λαμβάνονται πέντε ή και περισσότερα δείγματα.

Η Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία (ADA) εξέδωσε το 2001 οδηγίες για τη διάγνωση του διαβήτη και του προδιαβήτη στους ενήλικες.⁴ Ενώ συνιστά την τιμή γλυκόζης πλάσματος νηστείας ως την κύρια διαγνωστική δοκιμασία για ΣΔ, θεωρεί και τη ΔΑΓ μια αποδεκτή εναλλακτική λύση. Η ADA συνιστά όλοι οι ενήλικες με ηλικία μεγαλύτερη ή ίση των 45 ετών να ελέγχονται για ΣΔ ανά τριετία. Αν το άτομο είναι υπέρβαρο ή παχύσαρκο, έχει κληρονομικό ιστορικό ΣΔ, έχει υπέρταση ή υπερλιπιδαιμία, έχει ήδη ιστορικό διαταραγμένης ανοχής στη γλυκόζη ή διαταραγμένου σακχάρου νηστείας, ανήκει σε συγκεκριμένες εθνικές ομάδες με αυξημένη συχνότητα ΣΔ ή είναι γυναίκα με ιστορικό διαβήτη κύησης ή τοκετού νεογνού με βάρος γέννησης > 4 Kg, ή πολυκυστικές ωθήκες, ο έλεγχος αυτός (screening) πρέπει να γίνεται πριν από την ηλικία των 45 ετών.⁴ Η Αμερικανική Εταιρεία Κλινικών Ενδοκρινολόγων (ACE) συνιστά ο έλεγχος αυτός να ξεκινά από την ηλικία των 30 ετών. Υπάρχουν ήδη αρκετά στοιχεία που δείχνουν ότι η ΔΑΓ είναι πιο ευαίσθητη μέθοδος διάγνωσης διαβήτη ή προδιαβήτη απ' ό,τι η μέτρηση μόνης της γλυκόζης νηστείας. Όμως αν υπάρχει σαφής υπεργλυκαιμία νηστείας, η διενέργεια ΔΑΓ είναι περιττή και δεν δίνει καμία επιπλέον πληροφορία.⁴⁻⁶ Τα διαγνωστικά κριτήρια της ΔΑΓ αναφέρονται στη σελίδα 43.

➤ Η ενδοφλέβια δοκιμασία ανοχής γλυκόζης

Η ενδοφλέβια ΔΑΓ επινοήθηκε για να παρακαμφθούν τα προαναφερθέντα μειονεκτήματα της per os δοκιμασίας. Δεν είναι όμως "φυσιολογική" δοκιμασία, γιατί παρακάμπτονται οι εντερικοί παράγοντες που συμμετέχουν στον μηχανισμό πρόκλησης της έκκρισης ινσουλίνης. Πλεονεκτεί στο ότι έχει καλύτερη επαναληψιμότητα, τελειώνει σε 60 min και μπορεί να εφαρμοστεί και σε ασθενείς με προβλήματα από το ανώτερο γαστρεντερικό σύστημα. Άλλο μειονέκτημα της ενδοφλέβιας ΔΑΓ είναι η πρόκληση φλεβοθρόμβωσης από τη χρήση μεγάλων δόσεων πυκνών διαλυμάτων γλυκόζης. Η ενδοφλέβια ΔΑΓ δεν έχει διαγνωστική εμβέλεια μεγαλύτερη από την per os δοκιμασία.

Εκτέλεση της δοκιμασίας. Χορηγούνται 25 g γλυκόζης, διαλύματος 50% ή 35%. Η γλυκόζη χορηγείται με βελόνα μεγάλης διαμέτρου ή φλεβικό καθετήρα, μέσα σε 3-4 min. Στη συνέχεια, για την έκπλυση της φλέβας χορηγείται στάγδην φυσιολογικός ορός. Οι αιμοληψίες διενεργούνται πριν από την έγχυση και ανά 10 min μετά την έγχυση επί 60 min. Πριν από κάθε αιμοληψία



σχήμα 2.2.2 Δοκιμασία ανοχής γλυκόζης ενδοφλεβίως.

αφαιρείται και απορρίπτεται 1 ml αίματος, ώστε το συλλεγόμενο δείγμα να μην είναι αραιωμένο. Οι αιμοληψίες διενεργούνται χωρίς περίδεση του βραχίονα.

Ερμηνεία της δοκιμασίας. Η ερμηνεία της δοκιμασίας αποτέλεσε αντικείμενο μαθηματικών μελετών και κριτικής. Έχουν προταθεί πολλοί τρόποι ερμηνείας της δοκιμασίας. Συνήθως γίνεται ο υπολογισμός του συντελεστή K, ο οποίος εκφράζει τον ρυθμό της επί τοις εκατό πτώσης της μέγιστης τιμής γλυκόζης ανά λεπτό.⁷ Για την καταγραφή της καμπύλης χρησιμοποιείται ημιλογαριθμικό χαρτί στο οποίο η καμπύλη εμφανίζεται ως ευθεία γραμμή. Υπάρχουν δύο τρόποι υπολογισμού του συντελεστή K, που δίνουν όμως διαφορετικές τιμές:

α) Χρησιμοποίηση της μέγιστης τιμής γλυκόζης. Προεκτείνεται η γραμμή προς τα επάνω και στο σημείο του χρόνου μηδέν τέμνεται η κάθετος, όπου και το θεωρητικό σημείο της μέγιστης τιμής γλυκόζης (Γ_{max}). Η τιμή της Γ_{max} διαιρείται δια του 2 και βρίσκεται στο σημείο της 1/2 Γ_{max}. Από το σημείο αυτό φέρεται η κάθετος στη γραμμή του χρόνου και βρίσκεται ο χρόνος υποδιπλασιασμού της Γ_{max}, δηλαδή T_{1/2}. Κατόπιν εφαρμόζεται ο τύπος $K = (\text{Log}2/T) \times 100$. Ο

πολλαπλασιασμός επί 100 γίνεται γιατί το αποτέλεσμα εκφράζεται ως εκατοστιαία πτώση στο λεπτό. Τυπικό παράδειγμα παρατίθεται στο σχήμα 2.2.2. Στα φυσιολογικά άτομα ο συντελεστής K είναι μεγαλύτερος του 1,10. Αν η τιμή της γλυκόζης στα 60 min είναι κάτω των 100 mg/dl, ο συντελεστής K βρίσκεται πάντοτε σε φυσιολογικά όρια.

β) Χρησιμοποίηση της τιμής αύξησης γλυκόζης. Στη μέθοδο αυτή χρησιμοποιείται η διαφορά της τιμής της γλυκόζης στο δείγμα πριν από την έγχυση από την τιμή της γλυκόζης στο χρόνο 10 min μετά την έγχυση. Παράδειγμα: Έστω ότι η διαφορά των τιμών είναι 200 mg. Υπολογίζεται στη συνέχεια ο T_{1/2}, δηλαδή ο χρόνος που χρειάζεται για να γίνει η γλυκόζη 100. Έστω ότι βρίσκεται ο χρόνος T_{1/2} 18 λεπτά. Εφαρμόζεται ο τύπος $K = (\text{Log}2/T) \times 100 = 3,85$. Οι φυσιολογικές τιμές του συντελεστή K για τη μέθοδο αυτή κυμαίνονται μεταξύ 3-4,9. Σε διαβητικά άτομα η τιμή K είναι μικρότερη από 2,5. Τιμές μεταξύ 2,5 και 3 θεωρούνται οριακές.

Εξέταση των ούρων για σάκχαρο

Οι παλαιότερες μέθοδοι προσδιορισμού του σακχάρου στα ούρα ήταν αναγωγικές (αντιδραστήριο Benedict, δίσκια clinitest), ενώ οι νεότερες μέθοδοι προσδιορίζουν τη γλυκόζη. Στο εμπόριο κυκλοφορούν δοκιμαστικές ταινίες πολλών κατασκευαστών για ημιποσοτικό προσδιορισμό της γλυκόζης στα ούρα. Η χρήση τους είναι απλή. Απαιτούν εμβάπτιση στα ούρα, χρονομέτρηση και σύγκριση του χρώματος που αποκτά η ταινία προς πρότυπη χρωματική κλίμακα. Οι εξετάσεις των ούρων για σακχαρουρία ήταν το μόνο μέσο της αυτοπαρακολούθησης του διαβήτη μέχρι το 1975, όταν άρχισαν να διαδίδονται οι συσκευές μέτρησης σακχάρου στο αίμα για κατ'οίκον χρήση. Οι εξετάσεις των ούρων έχουν σχετική μόνο αξία, επειδή δεν είναι πάντα γνωστός ο ουδός αποβολής γλυκόζης (συνήθως 180-220mg/dl) και τα ούρα παραμένουν -από λίγη ή περισσότερη ώρα- στην ουροδόχο κύστη. Αν ο ασθενής επιθυμεί να εξετάζει τα ούρα του, του συνιστούμε να εξετάζει δεύτερη ούρηση μισή ώρα μετά την πρώτη. Έτσι τα ούρα είναι σχετικά πρόσφατης παραγωγής και δίνουν πληροφορίες για το αν στο διάστημα της παραγωγής των ούρων η γλυκόζη στο αίμα υπερέβη τον νεφρικό ουδό. Σε υπερήλικες με αυξημένο ουδό μπορεί να συστηθεί η εξέταση των μεταγευματικών ούρων, οπότε αν αυτά δεν περιέχουν γλυκόζη υπάρχει σχετική βεβαιότητα για λογικές τιμές γλυκόζης στο αίμα. Είναι, βεβαίως, σαφές ότι από την εξέταση ούρων δεν μπορεί να γίνει διάκριση μεταξύ ελαφρώς αυξημένων, φυσιολογικών και υπογλυκαιμικών τιμών γλυκόζης. Για τους λόγους αυτούς η εξέταση των ούρων για σάκχαρο σπανίως συνιστάται σήμερα.

Εκτίμηση του ουδού γλυκόζης

Έλεγχος για εκτίμηση του ουδού αποβολής γλυκόζης μπορεί να γίνει με δύο τρόπους: σε μη ινσουλινοθεραπευόμενα άτομα διενεργείται ΔΑΓ, ενώ παράλληλα με τις αιμοληψίες ο ασθενής ουρεί και στα ούρα γίνεται μέτρηση της γλυκόζης. Σε ινσουλινοθεραπευόμενους διαβητικούς ακολουθείται άλλη διαδικασία: ένα πρωινό που ο ασθενής έχει αυξημένο σάκχαρο >200 mg/dl, πίνει δύο ποτήρια νερό και γίνεται η ινσουλίνη χωρίς να δοθεί το πρωινό γεύμα. Ανά 30 min γίνεται αιμοληψία και ούρηση για προσδιορισμό γλυκόζης. Και στους δύο τρόπους η αδρή εκτίμηση του νεφρικού ουδού γίνεται από την παράλληλη εκτίμηση γλυκόζης αίματος και ούρων. Πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι για να φτάσει το πρόουρο ως ούρα στην ουροδόχο κύστη χρειάζονται 20-30 min.

Η εξέταση των ούρων για κετονικά σώματα

Η ανεύρεση κετονουρίας είναι συχνό φαινόμενο σε φυσιολογικά άτομα μετά τη στέρηση υδατανθράκων ή μυϊκή άσκηση. Επομένως, η ανεύρεση κετονουρίας δεν σημαίνει υποχρεωτικά διάγνωση διαβήτη. Ωστόσο, στον διεγνωσμένο διαβητικό η ύπαρξη έντονης κετονουρίας δίνει πληροφορίες για τη βαρύτητα της μεταβολικής απορρύθμισης. Λίγα ίχνη ακετόνης σε ούρα ελεύθερα γλυκόζης δεν σημαίνουν απορρυθμισμένο διαβήτη. Η εξέταση των ούρων για κετονουρία δεν πρέπει να γίνεται στην καθημερινή ρουτίνα από τον ασθενή, γιατί αυξάνει συνήθως αδικαιολόγητα το άγχος για τη ρύθμιση του διαβήτη. Τα διάφορα σκευάσματα που κυκλοφορούν στο εμπόριο ανιχνεύουν κυρίως το ακετοξικό οξύ, λιγότερο την ακετόνη και καθόλου το β-υδροξυβουτυρικό οξύ. Τα εξεταζόμενα ούρα πρέπει να είναι πρόσφατα, για να μη μετατραπεί το ακετοξικό οξύ σε ακετόνη, οπότε θα δοθεί εξασθενημένη αντίδραση. Διάφορα φάρμακα δίνουν ψευδώς θετική αντίδραση (π.χ. καπτοπρίλη), ενώ το ασκορβικό οξύ δίνει ψευδώς αρνητική αντίδραση.

Μέτρηση κετονικών σωμάτων αίματος: Τα τελευταία χρόνια κυκλοφόρησαν στο εμπόριο ταινίες οι οποίες μετρούν άμεσα το β-υδροξυβουτυρικό οξύ στο ολικό τριχοειδικό αίμα, που είναι πιο αξιόπιστος δείκτης της μεταβολικής κατάστασης σε σχέση με τα κετονικά σώματα ούρων. Οι φυσιολογικές τιμές είναι κάτω από 0,6 μmol/L, τιμές ανάμεσα στα 0,6 και το 1,5 μmol/L δείχνουν πιθανό πρόβλημα και ο διαβητικός πρέπει να συμβουλευθεί τον γιατρό του, ενώ τιμές μεγαλύτερες από 1,5 μmol/L δείχνουν αυξημένο κίνδυνο για κετοξέωση και επιβάλλουν την άμεση επικοινωνία με τον γιατρό. Οι μετρήσεις των κετονικών σωμάτων γίνονται κυρίως:

1. Σε παιδιά με ΣΔ για γρήγορη ανακάλυψη κετο-

ξέωσης ή τη διαφοροδιάγνωσή της από άλλα οξέα νοσήματα της παιδικής ηλικίας.

2. Σε όσους χρησιμοποιούν αντλίες ινσουλίνης και υπάρχει υπόνοια βλάβης της αντλίας ή απόφραξης του καθετήρα.

3. Σε άτομα με ΣΔ τύπου 1 κατά τη διάρκεια συνυπάρχουσας ασθένειας ή άλλης κατάστασης στρες.

Η μέτρηση των κετονικών σωμάτων αίματος γίνεται με ειδικές ταινίες που εφαρμόζουν στον φορητό μετρητή γλυκόζης αίματος (συσκευή Precision Xtra της εταιρείας Abbott).

Ταχείες μέθοδοι προσδιορισμού γλυκόζης στο αίμα-αυτοέλεγχος

Ο προσδιορισμός γλυκόζης αίματος, είτε στο εργαστήριο είτε από τον ίδιο τον ασθενή, αντιπροσωπεύει τον πιο συχνό τρόπο εκτίμησης του μεταβολικού ελέγχου στον διαβήτη. Οι σύγχρονες ενζυμικές μέθοδοι (είτε με γλυκοκινάση είτε με οξειδάση της γλυκόζης) παρέχουν ταχεία, αξιόπιστη και ακριβή μέτρηση της γλυκόζης. Πρέπει όμως να τονιστεί ότι τα επίπεδα γλυκόζης στον ορό ή στο πλάσμα που μετρώνται είτε στο εργαστήριο είτε στον φορητό μετρητή είναι 10-15% υψηλότερα από την ταυτόχρονη μέτρηση στο ολικό αίμα. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στην αξιολόγηση μιας συγκεκριμένης τιμής (διαφορετικό εύρος φυσιολογικών τιμών).

Υπάρχουν δοκιμαστικές ταινίες για προσδιορισμό της γλυκόζης στο αίμα που είναι πολύ χρήσιμες στον γιατρό, αλλά και στους ασθενείς, για συχνό αυτοέλεγχο του σακχάρου στο αίμα. Στο αντιδραστικό χαρτί υπάρχει οξειδάση της γλυκόζης, υπεροξειδάση και ένα χρωμογόνο σύστημα που ενεργοποιείται από το ελευθερούμενο οξυγόνο. Όσο περισσότερη γλυκόζη υπάρχει στο αίμα που εμπότισε την ταινία τόσο περισσότερο οξυγόνο θα απελευθερωθεί και τόσο περισσότερο θα επηρεάσει το χρωμογόνο σύστημα. Η μέθοδος σήμερα εφαρμόζεται με τη χρήση ειδικών μικρών συσκευών, το μέγεθος των οποίων συνεχώς μικραίνει. Για παράδειγμα, το 1975 οι συσκευές είχαν μέγεθος μιας συσκευής τηλεφώνου παλαιού τύπου και σήμερα έχουν μέγεθος λίγο μεγαλύτερο από ένα κουτί σπέρτων. Επίσης αναπτύχθηκε, εκτός από το φωτοανακλασίμετρο, μέθοδος που βασίζεται σε μέτρηση του παραγόμενου ηλεκτρικού ρεύματος κατά την επαφή του αίματος με ηλεκτρόδιο.

Τα τελευταία 10-15 χρόνια, ως αποτέλεσμα εντατικής κλινικής έρευνας, ενθαρρύνθηκε η χρησιμοποίηση δοκιμαστικών ταινιών μέτρησης γλυκόζης στο αίμα από τους ίδιους τους ασθενείς. Οι μεγάλες μελέτες DCCT⁸ και UKPD⁹ στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και 2 αντιστοίχως, κατέδειξαν τα ευεργετικά αποτελέ-



εικόνα 2.2.1. Διάφορες συσκευές μέτρησης γλυκόζης που χρησιμοποιούνται σήμερα.

σματα της εντατικοποιημένης θεραπείας διαβήτη, με σκοπό την κατά το δυνατόν ευγλυκαιμία, στην πρόληψη ή καθυστέρηση της εξέλιξης των μακροχρόνιων επιπλοκών του ΣΔ. Έτσι, έγινε τελείως απαραίτητος ο τακτικός αυτοέλεγχος της γλυκόζης αίματος από τους ίδιους τους ασθενείς. Σε ασθενείς που εφαρμόζουν τακτικό αυτοέλεγχο σακχάρου στο αίμα, η ρύθμιση του διαβήτη βελτιώνεται. Από το 1998 πολλές εταιρείες άρχισαν να δίνουν τους μετρητές δωρεάν για λόγους ανταγωνισμού των προϊόντων τους. Η μέτρηση όμως του σακχάρου αίματος από τον ίδιο τον ασθενή απαιτεί εκπαίδευση. Με τη σωστή εκπαίδευση και τον διαθέσιμο απαραίτητο εξοπλισμό υπάρχουν τελικώς πολύ λίγοι ασθενείς που δεν μπορούν να εκτελέσουν μία μέτρηση γλυκόζης κατ'οίκον. Οι μετρητές διατίθενται σε μεγάλη ποικιλία σχήματος και μεγέθους (εικόνα 2.2.1). Οι περισσότεροι διαθέτουν και μνήμη για ανάγνωση προηγούμενων αποτελεσμάτων, ενώ κάποιοι άλλοι διαθέτουν εξελιγμένα χαρακτηριστικά που επιτρέπουν τη φόρτωση των αποτελεσμάτων σε ηλεκτρονικό υπολογιστή και τη αναπαραγωγή τους μέσω γραφικών. Κάποιες δοκιμαστικές ταινίες απαιτούν πολύ μικρή ποσότητα αίματος (μέχρι και 0,3μL), γεγονός που επιτρέπει τη μέτρηση σε άτομα που έχουν δυσκολία στο να πάρουν μια ικανοποιητική σταγόνα αίματος. Ως αποτέλεσμα όλων αυτών, κάποιοι μετρητές είναι πιο κατάλληλοι για άτομα με κινητικά ή νοητικά προβλήματα σε σχέση με κάποιους άλλους. Συνιστάται η χρησιμοποίηση αυτόματης συσκευής για τσίμπημα δακτύλου, με στόχο την ελάττωση του πόνου από το τσίμπημα. Υπάρχουν πολλά διαθέσιμα μοντέλα και κάποια από αυτά είναι κατάλληλα για παιδιά και άτομα που πραγματοποιούν πολλές μετρήσεις. Επίσης, είναι δυνατόν να υπάρξουν εναλλακτικά σημεία τσίμπηματος, εκτός από τα δάκτυλα, π.χ. στο αντιβράχιο ή στην παλάμη. Γενικώς, όμως, η χρησιμοποίηση εναλλακτικών σημείων συνιστάται μόνο ως διάλειμμα από το συνεχές τσίμπημα στα δάκτυλα, γιατί υπάρχει συνήθως καθυστέρηση στη μεταβολή της τιμής σακχάρου που μετράται στο εναλλακτικό σημείο σε σχέση με την τιμή από το δάκτυλο, όταν υπάρχει

απότομη μεταβολή της τιμής είτε προς τα επάνω είτε προς τα κάτω και επίσης ανακριβής μέτρηση στην υπογλυκαιμία. Ο μηχανισμός αυτού του φαινομένου δεν είναι απολύτως γνωστός, αλλά λόγω αυτού συνιστάται η αποφυγή μέτρησης σε εναλλακτικά σημεία μέχρι και δύο ώρες μετά το γεύμα, σε χαμηλές τιμές γλυκόζης ή σε απότομες μεταβολές της τιμής της. Είναι ασαφές κατά πόσο η εφαρμογή θερμότητας στο εναλλακτικό σημείο, το τρίψιμο αυτού ή η εφαρμογή αρνητικής πίεσης για συλλογή αίματος διορθώνουν αυτή την καθυστέρηση στη μεταβολή της τιμής γλυκόζης.¹⁰ Το μεγαλύτερο πρόβλημα με τους μετρητές είναι το κόστος των δοκιμαστικών ταινιών και η κάλυψή του από τα ασφαλιστικά ταμεία. Στην Ελλάδα δεν υπάρχει ενιαία πολιτική των διαφόρων ασφαλιστικών ταμείων όσον αφορά τα άτομα που δικαιούνται ταινίες (αν πάσχουν από ΣΔ τύπου 1 ή 2 ή αν βρίσκονται σε αγωγή με δισκία ή ινσουλίνη), τον αριθμό των ταινιών που δικαιούνται ανά μήνα και το ποσοστό συμμετοχής που έχουν στη δαπάνη αγοράς. Η κατάσταση αυτή πρέπει να αλλάξει. Καλό είναι ο γιατρός να καθορίζει τη συχνότητα και τις ώρες των μετρήσεων για κάθε συγκεκριμένο ασθενή. Υπάρχουν όμως γενικές κατευθυντήριες γραμμές όσον αφορά στο θέμα αυτό που αναφέρονται εν συντομία παρακάτω.

Στον ΣΔ τύπου 1, που χαρακτηρίζεται από έντονες και συχνές διακυμάνσεις στα επίπεδα γλυκόζης, ο συχνός και τακτικός αυτοέλεγχος είναι τελείως απαραίτητος. Σποραδικές και μεμονωμένες μετρήσεις δεν είναι συνήθως αντιπροσωπευτικές των τιμών που υπάρχουν άλλες ώρες της ημέρας, ούτε του μέσου γλυκαιμικού ελέγχου. Η συχνότητα των μετρήσεων σακχάρου στο αίμα ποικίλλει αναλόγως της δυσκολίας ρύθμισης του διαβήτη και του εφαρμοζόμενου θεραπευτικού σχήματος.

Σε εντατικοποιημένη ινσουλinoθεραπεία, είτε με πολλαπλές ενέσεις είτε με αντλία ινσουλίνης, όπως γενικώς συνιστάται σήμερα, απαιτείται μεγάλη συχνότητα εξετάσεων αυτοελέγχου στο αίμα που συνήθως είναι 3-4 εξετάσεις ή και περισσότερες ημερησίως. Συνιστάται μέτρηση πριν από κάθε γεύμα, πριν από

τη βραδινή κατάκλιση και σε ορισμένες περιπτώσεις και σε άλλες ώρες, όπως π.χ. μεταγευματικά ή στις 3 ή 4π.μ. Στόχος είναι η πρόληψη της σοβαρής υπογλυκαιμίας και η αναπροσαρμογή των δόσεων ινσουλίνης με σκοπό την επίτευξη ευγλυκαιμίας. Σε ασθενείς που δεν επιθυμούν εντατικοποίηση της θεραπείας (σχήμα με δύο ενέσεις μείγματος ινσουλινών) συνιστώνται λιγότερες μετρήσεις ημερησίως με στόχο την αποφυγή της συμπτωματικής υπεργλυκαιμίας και κέτωσης, της βαριάς υπογλυκαιμίας και της ρύθμισης της δόσης ινσουλίνης σε περιόδους άλλης ασθένειας (π.χ. λοίμωξης).

Στον ΣΔ τύπου 2, ανεξαρτήτως του θεραπευτικού σχήματος που χρησιμοποιείται, οι ασθενείς είναι καλό να έχουν μετρήτη σακχάρου και να γνωρίζουν πώς να τον χρησιμοποιούν. Ο αυτοέλεγχος πρέπει να γίνεται αρκετά συχνά -αν και όχι υποχρεωτικώς κάθε ημέρα- ούτως ώστε να διαπιστώνουν πόσο κοντά στον θεραπευτικό στόχο βρίσκονται και τότε επιδεινώνεται ο μεταβολικός έλεγχος. Οπωσδήποτε οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 είναι πιο σταθεροί σε σχέση με αυτούς με ΣΔ τύπου 1. Δεν υπάρχει ομοφωνία στη βιβλιογραφία για το πόσο συχνά πρέπει να αυτοελέγχονται οι ασθενείς που δεν υποβάλλονται σε ινσουλinoθεραπεία. Τονίζεται ότι η συχνότητα των μετρήσεων πρέπει να προσαρμόζεται στη θεραπευτική αγωγή και τις ανάγκες του ασθενούς. Γι' αυτούς που λαμβάνουν ινσουλίνη ή εκκριταγωγά (σουλφονουλουρίες, μεγλιτινίδες ή αναστολείς DPP-4) ή τα νεότερα ενέσιμα εκκριταγωγά (εξενατίδη ή πραμλιτιδίδη) και υπάρχει πιθανότητα υπογλυκαιμίας, συνιστώνται γενικώς περισσότερες μετρήσεις (συνήθως 4 ημερησίως σε ασθενείς με εντατικοποιημένη θεραπεία). Σε αυτούς που υποβάλλονται μόνο σε υγιεινοδαιτητική αγωγή ή σε αγωγή με μη εκκριταγωγά (μετφορμίνη ή γλιταζόνες) συνιστώνται γενικώς λιγότερες μετρήσεις. Οι ασθενείς -ιδίως τα ηλικιωμένα άτομα που ζουν με τον φόβο της υπογλυκαιμίας- πρέπει να εκπαιδεύονται, ώστε να μετρούν εύκολα τη γλυκόζη στο αίμα τους, όταν παρουσιάζουν συμπτώματα συμβατά με υπογλυκαιμία. Έτσι, η υπογλυκαιμία τεκμηριώνεται ή αποκλείεται με βεβαιότητα. Αλλιώς, υπάρχει ο κίνδυνος να νομίζουν -κακώς- ότι έχουν υπογλυκαιμία και να λαμβάνουν επιπλέον θερμίδες κάθε φορά που παρουσιάζουν συμπτώματα άγχους, με αποτέλεσμα την άνοδο του σακχάρου και την αύξηση του βάρους σώματος. Από την άλλη πλευρά ακόμη και στον ΣΔ τύπου 2, παρά το γεγονός ότι οι υπογλυκαιμίες δεν είναι τόσο συχνές όσο στον ΣΔ τύπου 1, αυτές μπορεί να έχουν σοβαρές συνέπειες, όπως τραυματισμούς, έκλυση στηθάγχης ή πρόκληση αρρυθμιών και μείωση της ικανότητας του ατόμου να ζει αυτόνομα και ανεξάρτητα. Γενικώς πρέπει να τονιστεί ότι όταν υπάρχουν αλλαγές στη θεραπεία ή στη

δόση των φαρμάκων, στα γεύματα ή στη σωματική δραστηριότητα ή σε έκτακτες καταστάσεις, οι ασθενείς πρέπει να μετρώνται συχνότερα.

Όσον αφορά, τώρα, στις ώρες των μετρήσεων, πρέπει να τονιστεί ότι γενικώς πρέπει να αποθαρρύνονται οι ασθενείς να μετρούν μόνο μια συγκεκριμένη ώρα της ημέρας. Κάποιοι έχουν τις υψηλότερες τιμές γλυκόζης το πρωί, ενώ άλλοι πριν από τη βραδινή κατάκλιση. Σε άτομα με ρυθμισμένο ή αρχόμενο διαβήτη, η μέτρηση μία ή δύο ώρες μετά το γεύμα επιτρέπει να δουν το αποτέλεσμα της υγιεινοδαιτητικής ή φαρμακευτικής παρέμβασης στη μεταγευματική υπεργλυκαιμία, που πιθανόν είναι και η μόνη γλυκαιμική διαταραχή που υφίσταται σε αυτούς. Επίσης σε περιπτώσεις που οι πρωινές τιμές γλυκόζης είναι ικανοποιητικές, ενώ η HBA1c είναι υψηλή, συνιστώνται συχνές μεταγευματικές μετρήσεις. Με αυτό τον τρόπο οι ασθενείς κατανοούν την επίπτωση που έχουν οι αλλαγές στη διαίτα, τη σωματική δραστηριότητα ή στη φαρμακευτική αγωγή πάνω στη γλυκαιμία τους. Όμως, η προσέγγιση αυτή με στόχο μεταγευματική γλυκόζη < 180 δεν έχει μελετηθεί ακόμη αν ελαττώνει τη συχνότητα των μικροαγγειακών ή μακροαγγειακών επιπλοκών του διαβήτη⁸ Σε όσους επιτυγχάνουν καλό μεταβολικό έλεγχο, η συχνότητα των μετρήσεων μπορεί να ελαττωθεί σε 2-3 φορές την εβδομάδα.

Όμως και στους δύο τύπους του διαβήτη οι μετρήσεις από μόνες τους, όσο συχνές και να είναι, δεν οδηγούν σε βελτιωμένο μεταβολικό έλεγχο, αν ο ασθενής δεν αντιδρά σωστά στα αποτελέσματα που βρίσκει. Βελτίωση επιτυγχάνεται μόνο όταν ο ασθενής έχει εκπαιδευθεί να αναγνωρίζει τις τάσεις της γλυκαιμίας του και να προβαίνει σε κατάλληλες προσαρμογές στη θεραπεία του, είτε μόνος του είτε ύστερα από συνεννόηση με κάποιο μέλος της θεραπευτικής ομάδας ή της οικογένειάς του. Είναι σημαντικό ο ασθενής να καταγράφει τα αποτελέσματα του αυτοελέγχου σε σημειωματάριο και να τα αξιολογεί σε τακτικά διαστήματα (ημερησίως ή εβδομαδιαίως), ώστε να αναγνωρίζεται εγκαίρως η ανάγκη για αλλαγή στη θεραπεία του ΣΔ.^{9,10-13}

➤ Διαφορική διάγνωση σακχαουρίας

Η ανεύρεση σακχάρου στα ούρα δεν σημαίνει πάντοτε ύπαρξη σακχαρώδη διαβήτη. Το σάκχαρο που ανιχνεύεται στα ούρα μπορεί να είναι είτε γλυκόζη είτε κάποιο άλλο σάκχαρο. Γλυκόζη στα ούρα, εκτός από την περίπτωση του διαβήτη, ανευρίσκεται στις παρακάτω καταστάσεις:

Νεφρική γλυκοζουρία. Πρόκειται για καλοήγη ασυμπτωματική διαταραχή στην οποία βρίσκεται γλυκόζη στα ούρα χωρίς υπεργλυκαιμία. Μπορεί να οφείλεται

σε διαταραχή κληρονομούμενη με τον επικρατούντα χαρακτήρα ή σε γενικότερη διαταραχή της λειτουργίας των εγγύς σωληναρίων που χαρακτηρίζει το σύνδρομο Fanconi.

Τα φυσιολογικά άτομα δεν απεκκρίνουν περισσότερα από 15 mg γλυκόζης/dl ούρων. Ποσοστό 12% των ανδρών και 4% των γυναικών εμφανίζουν γλυκοζουρία λόγω χαμηλού νεφρικού ουδού, χωρίς να πάσχουν από υπεργλυκαιμία. Επομένως, η ανίχνευση γλυκόζης στα ούρα σημαίνει είτε σακχαρώδη διαβήτη είτε μη διαβητική γλυκοζουρία και μόνο με την εξέταση του αίματος γίνεται η διάγνωση. Εξάλλου μπορεί να παρατηρηθεί υπεργλυκαιμία χωρίς γλυκοζουρία σε ήπιες μορφές ΣΔ ή σε άτομα με αυξημένο νεφρικό ουδό.

Γλυκοζουρία κύησης. Υπάρχει γλυκοζουρία χωρίς υπεργλυκαιμία που οφείλεται στο αυξημένο φορτίο γλυκόζης που διηθείται στα νεφρικά σωληνάκια λόγω της αυξημένης σπειραματικής διήθησης που προκαλεί η υπερδυναμική κυκλοφορία στην έγκυο. Σε ανεύρεση γλυκοζουρίας στην κύηση πρέπει να διενεργείται δοκιμασία ανοχής γλυκόζης για την πιθανή διάγνωση διαβήτη κύησης.¹⁴

Γλυκοζουρία σε γαστρεκτομηθέντες. Οφείλεται στη γρήγορη κένωση του στομάχου και στην απότομη απορρόφηση της γλυκόζης από το έντερο. Δημιουργείται, δηλαδή, ύστερα από μικρή διάρκεια μεταγευματική υπεργλυκαιμία.

Σακχαουρίες χωρίς γλυκόζη στα ούρα. Είναι η λακτοζουρία που βρίσκεται στα τελευταία στάδια κύησης, κατά τη διάρκεια των πρώτων ημερών της γαλουχίας και οι περιπτώσεις φρουκτοζουρίας, γαλακτοζουρίας, L-ξυλοζουρίας που οφείλονται σε γενετική διαταραχή του μεταβολισμού.

➤ Μέτρηση γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c)

Το 1958 διαπιστώθηκε ότι η αιμοσφαιρίνη του φυσιολογικού ενήλικα είχε τρία επιπλέον κλάσματα τα οποία ονομάστηκαν HbA1a, HbA1b και HbA1c.¹⁵ Το 1968 παρατηρήθηκε ένα εκ πρώτης όψεως παθολογικό κλάσμα αιμοσφαιρίνης που είχε ταχεία κίνηση στην ηλεκτροφόρηση του αίματος και ήταν αυξημένο στους διαβητικούς. Δεν άργησε να διαπιστωθεί ότι ήταν η HbA1 και τα τρία κλάσματά της.¹⁶ Στη δεκαετία του 1970 βρέθηκε και ταυτοποιήθηκε με σειρά από δημοσιεύσεις ότι, υπό φυσιολογικές συνθήκες, ποσοστό 4-8% της αιμοσφαιρίνης του αίματος είναι ενωμένο με γλυκόζη ή φρουκτόζη και ότι το ποσοστό αυτό αυξάνεται αν υπάρχει σακχαρώδης διαβήτης.¹⁷ Διακρίνονται τρία επιμέρους κλάσματα της HbA1: η HbA1a, που είναι γλυκοζυλιωμένη με 1,6-διφωσφορική φρουκτόζη (HbA1a1) και με φωσφορική-6-γλυκόζη

(HbA1a2), η HbA1β, που είναι απαμινωτικό παράγωγο της HbAο και η HbA1c, που είναι ένωση της γλυκόζης με το τελικό αμινοξύ βαλίνη της β αλυσίδας της αιμοσφαιρίνης.^{18,19}

Κατά τη διαδικασία παραγωγής της HbA1c σχηματίζεται προηγουμένως η ασταθής βάση Schiff (αλδιμίνη) η οποία υπόκειται στην αναδιάταξη Amadori για να σχηματίσει μια σταθερή κετοαμίνη.²⁰

Ο σχηματισμός της HbA1c είναι μια μη ενζυματική αντίδραση, όπως προκύπτει από τα ακόλουθα:

1. Η βιοσύνθεση της HbA1c είναι πολύ βραδεία, εξαρτάται από το επίπεδο της γλυκαιμίας και γίνεται σε όλη τη διάρκεια της ζωής των ερυθρών αιμοσφαιρίων.
2. Γερασμένα ερυθρά αιμοσφαίρια περιέχουν περισσότερη HbA1c από τα νεαρά.
3. Η HbA1c μπορεί να συντεθεί in vitro χωρίς την παρουσία ενζύμου.²¹
4. Μελέτες της κινητικής της αντίδρασης γλυκόζης-αιμοσφαιρίνης συνηγορούν υπέρ του μη ενζυμικού μηχανισμού.²²

Η ασταθής βάση Schiff υπόκειται σε γρήγορες μεταβολές, ανάλογες με τις μεταβολές του σακχάρου στο αίμα, ενώ η σταθερή κετοαμίνη διατηρείται όσο ζει το ερυθρό αιμοσφαίριο. Το ποσοστό της ασταθούς βάσης Schiff συνήθως δεν είναι μεγάλο, γι' αυτό η μέτρηση της ολικής HbA1c είναι κατά κανόνα αντιπροσωπευτική της ρύθμισης του διαβήτη για το αμέσως προηγούμενο δίμηνο διάστημα. Σε περιπτώσεις με πρόσφατη απορρύθμιση του διαβήτη η ασταθής αλδιμίνη μπορεί να προσθέσει αρκετό ποσοστό στη μετρούμενη τιμή HbA1 και γι' αυτό αναπτύχθηκαν μέθοδοι στις οποίες απομακρύνεται η αλδιμίνη. Στην κλινική πράξη χρησιμοποιήθηκε αρχικώς η μέτρηση της HbA1 χωρίς να γίνεται διαχωρισμός της HbA1c που ήταν τεχνικά δυσκολότερος. Σήμερα υπάρχουν μέθοδοι αυτοματοποιημένες με πολύ καλή ακρίβεια και επαναληψιμότητα, π.χ. η μέθοδος DCA 2000 της εταιρίας Bayer και η μέθοδος της εταιρίας Abbot. Μέθοδος αναφοράς είναι η HPLC (High Performance Liquid Chromatography) της εταιρίας Menarini, είναι όμως ακριβότερη. Επίσης έχει αναπτυχθεί και ραδιοανοσιακή μέθοδος. Για κάθε μέθοδο πρέπει να προσδιορίζονται τα όρια μετρήσεων για μη διαβητικά άτομα.^{23,24} Στις παλαιότερες μεθόδους η ακρίβεια των μετρήσεων επηρεαζόταν από τη θερμοκρασία του εργαστηρίου, δεδομένου ότι έπρεπε να είναι ακριβώς 23° C. Με τις νεότερες τεχνικές και ειδικές συσκευές αυτό το πρόβλημα έχει ξεπεραστεί. Παρεμβολές στην ακρίβεια των μετρήσεων στις παλαιότερες τεχνικές προκαλούσαν οι αναιμίες και οι αιμοσφαιρινοπάθειες. Με τις νεότερες μεθόδους τα προβλήματα από την παρεμβολή παθολογικών αιμοσφαιρινών έχουν ξεπε-

ραστεί. Η ουραιμία μπορεί να δώσει ψευδώς υψηλότερες τιμές γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, επειδή δημιουργείται καρβαμυλίωση στο τελικό αμινοξύ βαλίνης της β αλυσίδας.²⁵ Η αιμόλυση, επειδή συνοδεύεται από μεγαλύτερη αναλογία νεότερων ηλικιακά ερυθρών, προκαλεί χαμηλότερες τιμές HbA1c.

Η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη έχει αυξημένη χημική συγγένεια προς το οξυγόνο. Αυτό οφείλεται στο ότι η δέσμευση του 2,3 DPG από το μόριο της αιμοσφαιρίνης γίνεται στην ίδια θέση που καταλαμβάνει η γλυκόζη. Η κλινική σημασία του φαινομένου αυτού δεν είναι γνωστή. Έχει πάντως διατυπωθεί η άποψη ότι η αυξημένη αναλογία της HbA1c δημιουργεί υποξία και είναι κατά συνέπεια δυνητικά υπεύθυνη για την παραγωγή νεόπλαστων τριχοειδών στη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια.²⁰ Ενδιαφέρον, επίσης, είναι το φαινόμενο κατά πόσον άτομα με παρόμοια επίπεδα γλυκαιμίας μπορούν να έχουν διαφορετικές τιμές γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, κατά πόσον, δηλαδή, η τιμή της HbA1c μπορεί να εξαρτάται και από άλλους παράγοντες πέραν της μέσης γλυκαιμίας. Το φαινόμενο αυτό οφείλεται πιθανόν στη διαφορετική τάση των πρωτεϊνών να γλυκοζυλιώνονται, που έχουν διάφορα άτομα δηλαδή στο πόσο εύκολα ή δύσκολα η αιμοσφαιρίνη ενώνεται με τη γλυκόζη. Τα άτομα αυτά με υψηλό, όπως ονομάζεται, δείκτη γλυκοζυλίωσης (glycosylation index), που παρουσιάζουν υψηλότερες τιμές γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης από την προβλεπόμενη βάσει της γλυκαιμίας τους, ίσως έχουν τάση να γλυκοζυλιώνουν πιο εύκολα και τη βασική μεμβράνη, με αποτέλεσμα να είναι περισσότερο επιρρεπή στις μικροαγγειακές επιπλοκές του διαβήτη. Παραμένει όμως ακόμη αμφιλεγόμενο κατά πόσο η ίδια η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για μικροαγγειακές επιπλοκές.²¹

Αυξημένες τιμές γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης ευρισκόμενες επί σειρά ετών έχουν συσχετιστεί με αυξημένη συχνότητα διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας και νεφροπάθειας, γι' αυτό και θεωρείται ότι αποτελούν προγνωστικό δείκτη μελλοντικής εμφάνισης των χρόνιων αυτών διαβητικών επιπλοκών.²⁶ Η χρησιμότητα της μέτρησης της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης έγκειται στο ότι αποτελεί έναν αντικειμενικό δείκτη της ρύθμισης του διαβήτη και εκφράζει έμμεσα τον μέσο όρο της γλυκαιμίας του προηγούμενου διμήνου.²⁷ Όταν υπάρχει δυσαναλογία μεταξύ των τιμών του αυτοελέγχου της γλυκόζης και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, πρέπει να τίθεται σε αμφισβήτηση η ειλικρίνεια των καταγραφών των τιμών της γλυκόζης στο σημειωματάριο του αυτοελέγχου. Στην περίπτωση αυτή, η εξερεύνηση της μνήμης του μετρητή ή η φόρτωση των μετρήσεων στον υπολογιστή θα

αποκαλύψει το πρόβλημα. Η δυσαναλογία αυτή μπορούσε επίσης να οφείλεται σε υψηλές τιμές γλυκόζης σε διαστήματα του 24ώρου που δεν γίνεται μέτρηση (μεταγευματικά ή κατά τη διάρκεια της νύχτας), σε τεχνικά προβλήματα σχετιζόμενα με τον μετρητή, την τεχνική μέτρησης ή τις ταινίες ή σε ύπαρξη αιμοσφαιρινοπάθειας ή αναιμίας.

Δεν έχει αποδειχθεί μεγαλύτερη διαγνωστική ευαισθησία της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης από αυτή που έχει η δοκιμασία ανοχής γλυκόζης, οπότε η HbA1c δεν χρησιμοποιείται για διαγνωστικούς σκοπούς. Στους στόχους ρύθμισης της γλυκαιμίας περιλαμβάνεται και η όσο το δυνατόν χαμηλότερη τιμή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης. Αν και δεν υπάρχει βέβαιο όριο ασφαλείας, συνήθως θεωρούμε ασφαλές το να είναι η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη ανώτερη του φυσιολογικού κατά 1% (π.χ. μετρούμενη τιμή 7,0% με φυσιολογικά όρια 4,0-6,0%). Τα αποτελέσματα που λαμβάνονται είναι καλό να συσχετίζονται με τις τιμές της μεθόδου που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη DCCT (DCCT equivalent). Σήμερα χρησιμοποιούνται μέθοδοι μέτρησης που το αποτέλεσμά τους είναι διαθέσιμο αμέσως, κατά τη διάρκεια της επίσκεψης του ασθενούς, με αποτέλεσμα τη διευκόλυνση της αξιολόγησης της εφαρμοζόμενης θεραπείας από τον γιατρό. Το γεγονός αυτό έχει δείχθει ότι οδηγεί σε καλύτερο μεταβολικό έλεγχο.²⁸ Επίσης έχουν εγκριθεί συσκευές για κατ' οίκον μέτρηση της A1c από τον ασθενή (A1c now, Mertica, Inc).²⁹ Οι επιστημονικές εταιρίες έχουν θέσει διαφορετικούς στόχους ως προς την τιμή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (ADA <7%, AACE <6,5%, IDF όσο το δυνατόν πλησιέστερα στο 6%), αλλά είναι καλό να εξατομικεύεται ο στόχος για λόγους ασφαλείας, όπως γίνεται και με τους στόχους γλυκαιμίας. Γενικώς είναι καλύτερο, μέχρι να έχουμε περισσότερα στοιχεία, να θέτουμε συντηρητικότερους στόχους (π.χ. <7%) για την αποφυγή σοβαρών υπογλυκαιμιών. Όταν η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη βρίσκεται μέσα στα φυσιολογικά όρια, θεωρείται από πολλούς ότι σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα υπογλυκαιμιών. Τα οφέλη και οι κίνδυνοι από επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης <6% ερευνώνται στην τρέχουσα μελέτη [ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)] σε ΣΔ τύπου 2. Όσον αφορά στην επιβαλλόμενη συχνότητα προσδιορισμού της, αυτή δεν έχει διευκρινιστεί απολύτως. Για τους ασθενείς με ΣΔ τύπου 1, όπως και για όλους τους ασθενείς που αλλάζουν θεραπευτικό σχήμα, χρειάζονται 3-4 μετρήσεις ανά έτος, ενώ για τους σταθερούς ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, δύο μετρήσεις ανά έτος είναι αρκετές. Αν λάβουμε τον μέσο όρο της γλυκόζης επτά σημείων του 24ώρου που πραγματοποιούνται κάθε τρεις μήνες (αυτοέλεγχος πριν

πίνακας 2.2.1. Συσχέτιση μεταξύ επιπέδων A1c και μέσων επιπέδων γλυκόζης πλάσματος ληφθέντα σε διάστημα 2-3 μηνών.²³

HbA1c(%)	Μέση γλυκόζη πλάσματος	
	mg/dl	mMol/L
6	135	7,5
7	170	9,5
8	205	11,5
9	240	15,5
10	275	15,5
11	310	17,5
12	345	19,5

και μετά τα γεύματα, στην κατάκλιση και στις 3 π.μ.), όπως έγινε στη μελέτη DCCT, μπορούμε να κατασκευάσουμε διάγραμμα που συσχετίζει τις τιμές της HbA1c με τις τιμές γλυκόζης ορού (πίνακας 2.2.1)²⁷. Σήμερα υπάρχει η τάση να χρησιμοποιείται ο όρος A1c στην κλινική πρακτική, ενώ ο όρος γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη χρησιμοποιείται στην έρευνα και στις επιστημονικές δημοσιεύσεις. Οπωσδήποτε, όμως, η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη δεν μπορεί να αναδείξει τις διακυμάνσεις της τιμής της γλυκόζης. Έχει βρεθεί ότι οι απότομες διακυμάνσεις της τιμής της γλυκόζης οδηγούν σε αυξημένο οξειδωτικό στρες, που είναι εν πολλοίς υπεύθυνο για τις επιπλοκές του διαβήτη, πολύ περισσότερο απ' ό,τι η σταθερή υπεργλυκαιμία. Η γλυκαιμική μεταβλητότητα, λοιπόν, δεν μπορεί να εκτιμηθεί από την τιμή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης που αντικατοπτρίζει το γενικό μέσο επίπεδο της γλυκαιμίας. Για την εκτίμησή της είναι απαραίτητες πολλές τιμές γλυκόζης ημερησίως, (ίσως και περισσότερες από επτά) και πιθανόν η συνεχής καταγραφή γλυκόζης.³⁰

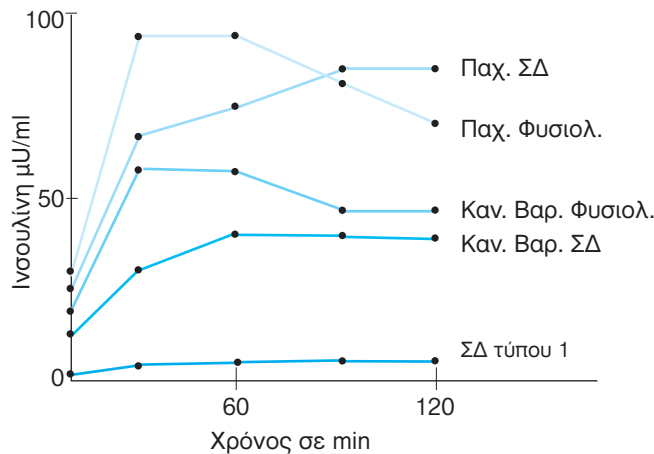
Γλυκοζυλιωμένη αλβουμίνη και φρουκτοζαμίνη.

Εκτός από την HbA1c έχει χρησιμοποιηθεί, κυρίως για ερευνητικούς σκοπούς, η γλυκοζυλιωμένη αλβουμίνη και η φρουκτοζαμίνη. Η γλυκοζυλιωμένη αλβουμίνη σχηματίζεται με μη ενζυματική γλυκοζύλιωση της αλβουμίνης και αποτελεί το 90% των γλυκοζυλιωμένων πρωτεϊνών του ορού. Έχει πολύ μικρότερο χρόνο ημιζωής σε σχέση με την αιμοσφαιρίνη (14-21 ημέρες) και ο προσδιορισμός της, που γίνεται με μέθοδο υγρής χρωματογραφίας υψηλής πίεσης, είναι δείκτης της ρύθμισης του διαβήτη για τις τελευταίες 1-3 εβδομάδες, αλλά δεν έτυχε μέχρι τώρα ευρείας εφαρμογής. Περισσότερο διαδεδομένη είναι η μέθοδος προσδιορισμού της φρουκτοζαμίνης, η οποία ανιχνεύει φασματογραφικώς τις γλυκοζυλιωμένες πρωτεΐνες. Πλεονεκτεί σε περιπτώσεις με παθολογικές αιμοσφαιρίνες, σε αιμολυτικές καταστάσεις και όταν απαιτείται

μεταβολικός έλεγχος σε στενότερα χρονικά όρια (π.χ. πρόσφατη εγκυμοσύνη σε διαβητική ασθενή).³¹ Ωστόσο, νοσήματα που επηρεάζουν τη σύνθεση ή την κάθαρση πρωτεϊνών του ορού, όπως λοιμώξεις, ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια, πιθανόν να επηρεάζουν την αξιοπιστία της μεθόδου. Η χρησιμοποίηση των μεθόδων αυτών για εκτίμηση του γλυκαιμικού ελέγχου θα απαιτούσε περισσότερες μετρήσεις ανά έτος και επιπλέον δεν έχει ακόμη συσχετιστεί με τον κίνδυνο εμφάνισης ή εξέλιξης των χρόνιων επιπλοκών του ΣΔ.^{32,33} Πολλοί ερευνητές, καθώς και τεχνολογικές εταιρίες, προσπαθούν να αναπτύξουν φορητές συσκευές για τον προσδιορισμό της φρουκτοζαμίνης, ώστε να χρησιμεύσουν για την εκτίμηση του μεταβολικού ελέγχου σε περιόδους που υπάρχει γρήγορη μεταβολή στα επίπεδα γλυκαιμίας. Σε αυτή την περίπτωση ο προσδιορισμός της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης δεν είναι επαρκής, γιατί η μέτρησή της αντιστοιχεί περίπου στο προηγούμενο τρίμηνο. Οι τεχνολογικές συνθήκες υπάρχουν για την ανάπτυξη της συσκευής που θα μετρά τη γλυκοζυλιωμένη αλβουμίνη κατ' οίκον.^{34,35}

➤ Μέτρηση ινσουλίνης πλάσματος

Η ινσουλίνη είναι η πρώτη ορμόνη που μετρήθηκε με ραδιοανοσολογική μέθοδο (Yallow & Berson) και δόθηκε μάλιστα στη Yallow βραβείο Nobel. Γίνεται με ραδιοανοσιακή ή με ραδιοανοσομετρική μέθοδο, που είναι και προτιμότερη γιατί μετρά την ινσουλίνη χωρίς διασταυρούμενες αντιδράσεις με προΐνσουλίνη και άλλα πεπτιδία, που προκύπτουν από τον διαχωρισμό της ινσουλίνης από το μεγαλύτερο μόριο της προΐνσουλίνης.³⁶ Επίσης, έχουν αναπτυχθεί μέθοδοι Elisa. Η μέτρηση της ινσουλίνης δεν χρησιμοποιείται στη διάκριση της μορφής του ΣΔ, αλλά χρησιμεύει σε ερευνητικές εργασίες. Στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 οι τιμές ινσουλίνης είναι πολύ χαμηλές έως μηδαμινές και δεν αυξάνονται με τη λήψη τροφής ή γλυκόζης. Στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 οι τιμές ινσουλίνης βρίσκονται



σχήμα 2.2.3 Καμπύλες ινσουλίνης σε φυσιολογικά και διαβητικά άτομα.

φυσιολογικές ή προς τα ανώτερα όρια ή και χαμηλές, αναλόγως της χρονικής διάρκειας του διαβήτη. Οι τιμές ινσουλίνης στο πλάσμα καθίστανται χαμηλότερες, όταν ο ΣΔ τύπου 2 υφίσταται για πολλά χρόνια. Είναι, βεβαίως, πάντοτε χαμηλές τιμές για τα αντίστοιχα επίπεδα γλυκόζης του πλάσματος και ανεπαρκείς στο να αποκαταστήσουν φυσιολογικό μεταβολισμό (σχήμα 2.2.3). Κατά τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης από του στόματος τιμές ινσουλίνης κάτω από τα 50 στα 60' και κάτω από τα 100 στα 120' με σύγχρονη σταθερή υπεργλυκαιμία δείχνουν μεγάλη ελάττωση της ευαισθησίας του Β κυττάρου, ενώ τιμές σταθερά μεγαλύτερες του 100 δείχνουν ελάττωση της ευαισθησίας των ιστών στη δράση της ινσουλίνης.

➤ C ΠΕΠΤΙΔΙΟ

Το C πεπτιδίδιο μπορεί να μετρηθεί σε συνθήκες νηστείας ή μετά τη διέγερση με λήψη προτύπου γεύματος ή μετά την i.v. χορήγηση γλυκαγόνης, που είναι και το προτιμότερο. Οι φυσιολογικές τιμές σε συνθήκες ολονύκτιας νηστείας είναι από 1-2 ng/ml, ενώ η άνοδος κατά 0,5 δείχνει φυσιολογική ανταπόκριση του Β κυττάρου. Χορηγείται 1 mg γλυκαγόνης και γίνονται δύο αιμοληψίες, μία πριν και μία 6 min μετά τη χορήγηση. Στον ΣΔ τύπου 1, σε ποσοστό 93% των περιπτώσεων, οι τιμές είναι μικρότερες από 0,6 nMol/L.³⁷ Σε περιόδους ύφεσης του διαβήτη («μήνας του μέλιτος»), οι τιμές είναι υψηλότερες του ανώτερου ορίου. Αντιστοίχως, τότε είναι συχνά φυσιολογικές και οι τιμές της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης.³⁸ Επίσης φαίνεται ότι ο προσδιορισμός του C πεπτιδίου, που γίνεται με ραδιοανοσιακή μέθοδο, βοηθά στον χαρακτηρισμό του ΣΔ τύπου 1 ως «σταθερού ή ασταθούς». Η κλινική σταθερότητα του διαβήτη τύπου 1 φαίνεται ότι εξαρτάται από την υπολειμματική λειτουργία των Β κυττάρων και επομένως η ικανότητα έκκρισης C πεπτιδίου σημαίνει

και ικανότητα έκκρισης ινσουλίνης. Η μέτρηση του C πεπτιδίου προτάθηκε να χρησιμοποιείται για τη διάκριση του τύπου του διαβήτη (τύπος 1 ή τύπος 2). Κάτι τέτοιο όμως στην κλινική πράξη πολύ σπάνια είναι αναγκαίο. Χρησιμοποιείται για ερευνητικούς σκοπούς σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ινσουλινοθεραπεία, γιατί τα παραγόμενα αντισώματα που δεσμεύουν την ινσουλίνη μπορεί να παρεμβάλλονται και να καθιστούν αναξιόπιστη τη μέθοδο μέτρησης ενδογενούς ινσουλίνης και διότι το C πεπτιδίδιο έχει μικρότερη ηπατική κάθαρση. Επίσης, ο προσδιορισμός του C πεπτιδίου βοηθά στη διάγνωση της τεχνητής υπογλυκαιμίας από ενέσεις ινσουλίνης που γίνονται σκόπιμα και κρυφά για λόγους υπόκρισης νόσου, στη διάγνωση του ινσουλινώματος και στη διαχρονική παρακολούθηση ασθενών ύστερα από μερική παγκρεατεκτομή, καθώς και μετά τη μεταμόσχευση παγκρέατος ή νησιδίων. Έρευνες τα τελευταία έτη έδειξαν ότι το C πεπτιδίδιο παρουσιάζει κα διάφορες επιδράσεις στη βελτίωση της νεφρικής και νευρικής λειτουργίας, στην ελάττωση του αυξημένου ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) και του ρυθμού αποβολής λευκωματίνης (AER) από το σπείραμα και στην ελάττωση της διαπερατότητας του αιματοαμφιβληστροειδικού φραγμού. Επίσης παρουσιάζει μεταβολικές επιδράσεις και προκαλεί αύξηση της σύνθεσης γλυκογόνου, αύξηση της πρόσληψης αμινοξέων και επιτάχυνση των διεργασιών φωσφορύλιωσης. Επίσης σε διαβητικά άτομα αυξάνει την κυκλοφορία αίματος στους μύς. Οι δράσεις αυτές διεκπεραιώνονται παρουσία ινσουλίνης.^{39,40}

➤ Μέτρηση αριθμού (πυκνότητας) υποδοχέων ινσουλίνης

Έχει μόνο ερευνητική αξία και δεν χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη. Συνήθως γίνεται σε ερυθροκύτταρα, σε λεμφοκύτταρα και σε μεγάλα μονοκύτταρα.

➤ Συνεχής καταγραφή γλυκόζης (CGMS)

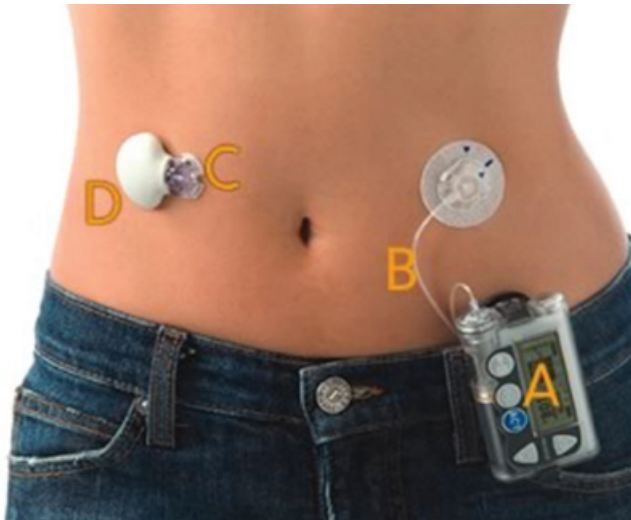
Η συνεχής καταγραφή της γλυκόζης στο διάμεσο υγρό του υποδόριου ιστού έγινε εφικτή τα τελευταία χρόνια, με αποτέλεσμα να παρακαμφθούν τα μειονεκτήματα της μεμονωμένης μέτρησης του σακχάρου ακόμη και σε σχήματα εντατικοποιημένης θεραπείας διαβήτη (3 έως και 7 μετρήσεις ημερησίως). Η συνεχής καταγραφή δίνει πληροφορίες για την κατεύθυνση, το εύρος, τη διάρκεια, τη συχνότητα και ανιχνεύει ενδεχομένως αιτίες των διακυμάνσεων της γλυκόζης σε άτομα με ΣΔ. Μπορεί να ανιχνεύσει επερχόμενη υπογλυκαιμία και υπεργλυκαιμικές αιχμές και μεγάλες απότομες διακυμάνσεις στα επίπεδα γλυκόζης, γνωστές ως γλυκαιμική μεταβλητότητα. Έτσι έχουμε πολύ καλύτερες πληροφορίες, όσον αφορά στη μεταβολή της γλυκόζης, όλες

πίνακας 2.2.2 Χαρακτηριστικά των διαθέσιμων συσκευών συνεχούς καταγραφής γλυκόζης.

Μοντέλο	Χαρακτηριστικά
Continuous Glucose Monitoring System Gold	Μακρά διάρκεια ζωής του αισθητήρα. Το πρώτο προϊόν στην αγορά με τις περισσότερες μελέτες
GlucoWatch G2 Biographer (αποσύρθηκε σε αναμονή νέου προϊόντος)	Μη επεμβατική. Μετρήσεις Real-time. Σήμα κινδύνου για ακραίες τιμές.
Guardian RT Glucose Monitoring System	Μακρά διάρκεια ζωής του αισθητήρα. Ηχητικό σήμα για ακραίες τιμές. Ασύρματο σύστημα για Real time αποτελέσματα. Δείχνει τάσεις γλυκαιμίας.
GlucoDay S	Όχι συχνή βαθμονόμηση. Επιλογή για αναδρομικά ή realtime στοιχεία. Λειτουργεί με τεχνική ηλεκτροδίου. Μόνο στην ΕΕ.
Pendra (αποσύρθηκε)	Μη επεμβατική. Μετρά γλυκόζη στο αίμα και όχι στο διάμεσο υγρό.
FreeStyle Navigator Continuous Glucose Monitor	Μακρά διάρκεια ζωής του αισθητήρα. Ηχητικό σήμα για ακραίες τιμές. Έχει πάρει ένδειξη στην ΕΕ, είναι υπό μελέτη στις ΗΠΑ.

τις ώρες του 24ώρου, Εφόσον συνοδεύονται και από δυνατότητα καταγραφής της τάσης (κατεύθυνσης) μεταβολής της γλυκόζης, οι συσκευές αυτές προστατεύουν τους ασθενείς από ανεπιθύμητες σοβαρές υπεργλυκαιμίες ή υπογλυκαιμίες τις οποίες ο ειδοποιούμενος ασθενής (μέσω συστήματος συναγερμού) διορθώνει εγκαίρως. Οι μέχρι τώρα διαθέσιμες συσκευές συνεχούς καταγραφής μετρούν τη γλυκόζη είτε με τεχνική ελάχιστης επέμβασης (minimal invasive) με συνεχή μέτρηση της γλυκόζης στο διάμεσο υγρό ή με μη επεμβατική μέθοδο μέσω εφαρμογής ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας διαμέσου του δέρματος στα αιμοφόρα αγγεία. Στην πρώτη περίπτωση, ένας αισθητήρας εισέρχεται στον υποδόριο ιστό στο κοιλιακό τοίχωμα ή στο άνω άκρο. Ο αισθητήρας δεν εισέρχεται σε αιμοφόρο αγγείο. Η συσκευή χρειάζεται βαθμονόμηση (calibration) και μετά μια περίοδο προθέρμανσης δύο ωρών ο αισθητήρας μετρά τη γλυκόζη κάθε 1-10 min, αναλόγως της συσκευής, για διάστημα μέχρι και 72 ώρες. Οι συσκευές που χρησιμοποιούν τεχνική μη επεμβατική μπορούν να μετρούν τη γλυκόζη μέχρι και τρεις μήνες. Τα αποτελέσματα είναι διαθέσιμα στον ασθενή είτε σε πραγματικό χρόνο είτε αναδρομικά. Υπάρχει ηχητική ειδοποίηση για τιμές γλυκόζης εκτός κάποιων προβλεπόμενων ορίων. Οι τεχνικές συνεχούς καταγραφής απαιτούν εντατική εκπαίδευση του ασθενούς. Όμως, οι μετρήσεις κατά τη διάρκεια απότομων διακυμάνσεων ή υπογλυκαιμίας μπορεί να μην είναι ακριβείς. Υπάρχει ήδη σημαντικός αριθμός μελετών που δείχνουν τη βελτίωση του μεταβολικού ελέγχου

και την ελάττωση των υπογλυκαιμιών με τη χρήση των συσκευών αυτών.⁴¹⁻⁴⁴ Προβλέπεται ότι σύντομα οι συσκευές συνεχούς καταγραφής γλυκόζης θα καταστούν απαραίτητα εργαλεία αντιμετώπισης του ΣΔ, ιδίως σε δύσκολα ρυθμιζόμενους ασθενείς. Πιστεύεται ότι όσο -με την τεχνολογική βελτίωση- εμφανίζονται λιγότερο επεμβατικές συσκευές, η χρήση τους θα αυξάνεται. Η εξέλιξη θα οδηγήσει στην καθιέρωση των συσκευών πραγματικού χρόνου (real time) και στην κατάργηση της ανάγκης για επιβεβαιωτικές μετρήσεις από το δάκτυλο. Τα στοιχεία που συλλέγονται από τις συσκευές αυτές τα επεξεργάζεται ηλεκτρονικός υπολογιστής. Ήδη κυκλοφορεί συσκευή συνεχούς καταγραφής σε χρόνο real time ενσωματωμένη στην αντλία ινσουλίνης (Real time paradigm από την εταιρία Medtronic, εικόνα 2.2.2) Πρόδρομοι μελέτες έδειξαν βελτίωση γλυκαιμίας με τη χρήση της συσκευής.⁴⁵ Το πρόβλημα, βεβαίως, και με αυτές τις συσκευές είναι το υψηλό κόστος, ιδίως των αναλώσιμων και η κάλυψη της δαπάνης από τα ασφαλιστικά ταμεία. Τα προβλήματα στην αξιοπιστία των μετρήσεων, ιδίως των μη επεμβατικών συσκευών, κυρίως σε καταστάσεις αυξημένης εφίδρωσης, καθώς και οι τοπικές παρενέργειες που προκαλούν, οδήγησαν ήδη στην απόσυρση κάποιων από αυτές, των οποίων η είσοδος στην αγορά είχε συνοδευτεί από μεγάλες προσδοκίες. Στον πίνακα 2.2.2 αναφέρονται τα χαρακτηριστικά των κυριότερων από τις συσκευές αυτές. Στις εικόνες 2.2.2-2.2.5 απεικονίζονται οι πλέον χρησιμοποιούμενες. Στην εικόνα 2.2.6 φαίνεται η συσκευή CGSM Gold και στην εικόνα 2.2.7



εικόνα 2.2.2 Η συσκευή minimed real time paradigm (Medtronic). Αντλία ινσουλίνης με ενσωματωμένο σύστημα συνεχούς καταγραφής.



εικόνα 2.2.3 Real time Guardian (Medtronic). Σύστημα συνεχούς καταγραφής γλυκόζης αίματος.

απεικονίζεται μια τριήμερη καταγραφή της γλυκόζης με το σύστημα CGSM GOLD

Τεχνητό πάγκρεας

Από πολλά χρόνια υπάρχει το τεχνητό πάγκρεας (biostator) που έχει χρησιμοποιηθεί κατά κόρον ως ερευνητικό εργαλείο. Είναι χρήσιμο στις μελέτες επίδρασης φαρμάκων, στη μέτρηση αντίστασης στην ινσουλίνη με τις τεχνικές Clamp, αλλά και στην αντιμετώπιση βαρέως πασχόντων και δύσκολων χειρουργικών επεμβάσεων. Το μέγεθός του περιορίζει τη χρήση του μόνο μέσα στα νοσοκομεία.

Φορητό τεχνητό πάγκρεας

Το φορητό τεχνητό πάγκρεας είναι σύστημα κλειστού κυκλώματος που θα προσδιορίζει τη γλυκόζη του αίματος συνεχώς και θα χορηγεί αυτόματα την κατάλληλη ποσότητα ινσουλίνης. Ένα τέτοιο σύστημα πρέπει να αποτελείται από τα εξής μέρη:

1. Έναν αυτόματο μετρητή γλυκόζης με αισθητήρα που θα τοποθετείται στο σώμα είτε υποδορίως είτε ενδαγγειακάς.
2. Το εμφυτεύσιμο σύστημα συνεχούς χορήγησης ινσουλίνης που θα τη χορηγεί είτε υποδορίως είτε ενδοφλεβίως.
3. Τον επεξεργαστή που θα συνδέει (θα υπολογίζει και θα αποφασίζει) τον ρυθμό χορήγησης ινσουλίνης με το επίπεδο γλυκόζης.
4. Το σύστημα ασύρματης επικοινωνίας που θα μεταβιβάζει τα επίπεδα γλυκόζης σε ένα monitor το οποίο θα βρίσκεται στην επιφάνεια του σώματος.

Αυτή τη στιγμή διεξάγονται μελέτες στην Ευρώπη και τις ΗΠΑ για την κατασκευή συστήματος μικρού με-

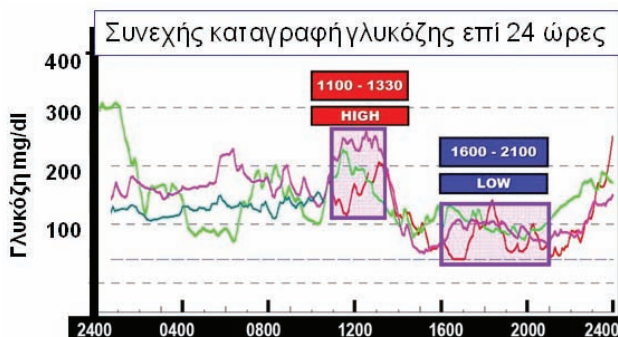


εικόνα 2.2.4 Free style Navigator(Abbott) : Σύστημα συνεχούς καταγραφής γλυκόζης αίματος (real time).



εικόνα 2.2.5 Glucoday S (Menarini). Σύστημα συνεχούς καταγραφής γλυκόζης αίματος.

γέθους τεχνητού παγκρέατος (closed loop system). Οι ασθενείς θα λαμβάνουν αρχικά τη δόση της βασικής ινσουλίνης προσδιοριζόμενη από τον υπολογιστή, ενώ αυτοί θα προσδιορίζουν τη δόση της γευματικής ινσουλίνης. Στη συνέχεια, το σύστημα θα δοκιμαστεί αν μπορεί να προσδιορίσει τη γευματική δόση ινσουλίνης ανταποκρινόμενο κατάλληλα στην αύξηση της γλυκόζης. Η αναγνώριση αυτή θα πρέπει να είναι αρκετά ευαίσθητη, ώστε η χορήγηση ινσουλίνης να γίνεται στην αρχή και όχι στο τέλος του γεύματος, και αρκετά ειδική, για να μη χορηγείται ινσουλίνη σε τυχαίες ανόδους της τιμής γλυκόζης, μη σχετιζόμενες με τα γεύματα. Η Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρία έχει δημιουργήσει ομάδα εργασίας για το φορητό τεχνητό πάγκρεας αναμένοντας προτάσεις για συσκευές που θα μπορούσαν να το υλοποιήσουν. Τα υλικά κατασκευ-



εικόνα 2.2.7 Τριήμερη καταγραφή με το CGMS GOLD (Medtronic) από ασθενή του οποίου τα επίπεδα γλυκόζης ήταν χαμηλά από 18.00-21.00 και υψηλά από 11.00 μέχρι και 13.30



εικόνα 2.2.6 Η συσκευή CGSM Gold συνεχούς καταγραφής γλυκόζης αίματος.

ής του φορητού τεχνητού παγκρέατος δεν θα προέρχονται από ζώντες οργανισμούς, αλλά από σιλικόνη, πλαστικό και μέταλλο. Όπως γίνεται αντιληπτό, το φορητό τεχνητό πάγκρεας θα φέρει επανάσταση στη θεραπεία του διαβήτη, η ανάπτυξή του όμως φαίνεται ότι ευρίσκεται ακόμη σε πρώιμα στάδια.⁴⁶

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 MacDonald GW, Fisher GF, Burnham C. Reproducibility of the oral glucose tolerance test. *Diabetes* 1965;14:473-478.
- 2 American Diabetes Association. Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:S103-S105.
- 3 Chan AYW, Cockram CS, Swaminathan R. Effect of delay in separating plasma for glucose measurement upon the interpretation of oral glucose tolerance tests. *Ann Clin Biochem* 1990;27:73-74.
- 4 American Diabetes Association. Screening for Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:S21-S24.
- 5 American Diabetes Association, National Institute of Diabetes: Digestive and Kidney Diseases. The Prevention or Delay of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:S62-S69.
- 6 American Diabetes Association: Tests of glycemia in diabetes.(Position Statement) *Diabetes Care* 2004;27(suppl. 1):S91-S93.
- 7 Ikkos D and Luft R. On the intravenous glucose tolerance

- test. *Acta Endocr* 1957;25:312-315.
- 8 American Diabetes Association: Postprandial blood glucose (Consensus Statement). *Diabetes Care* 2001;24:775-778.
 - 9 The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: 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;329:977-986.
 - 10 UKPDS Group: Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-853.
 - 11 Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA, Malone JI, Nathan D, Peterson CM, Sacks DB: Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:1761-1773.
 - 12 Cembrowski G. Alternate site testing: first do no harm. *Diabetes Technol Ther* 2002;4:45-47.
 - 13 A Faas, FG Schellevis, and JT Van Eijk The efficacy of self-monitoring of blood glucose in NIDDM subjects. A criteria-based literature review *Diabetes Care* 1997;20:1482-1486.
 - 14 Davison JM, Hytten FE. The effect of pregnancy on the renal handling of glucose. *Br J Obstet Gynaecol* 1975;82:374-381.
 - 15 Allen DW, Schroeder WA, Balog J. Observations on the chromatographic heterogeneity of normal adult and fetal human hemoglobin. *J Am Chem Soc* 1958; 80:1628-1634.
 - 16 Rahbar S. An abnormal hemoglobin in red cells of diabetics. *Clin Chim Acta* 1968;22:296-298.
 - 17 Trivelli LA, Ranney HM, Lai H-T. Hemoglobin components in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1971;284:353-357.
 - 18 Bookchin RM, Gallop PM. Structure of hemoglobin A1c nature of the N-terminal chain blocking group. *Biochem Biophys Res Commun* 1968;32:86-93.
 - 19 Goldstein DE, Little RR, Wiedmeyer H-M, England JD, McKenzie EM. Glycated hemoglobin: methodologies and clinical applications. *Clin Chem* 1986;32:B64-70.
 - 20 Bunn HF, Haney DN, Gabbay KH et al. Further identification of the mature of linkage of the carbohydrate in hemoglobin A1c. *Biochem Biophys Res Commun* 1975;67:103-109.
 - 21 Lachin JM, Genuth S, Nathan DM, Rutledge BN. The Hemoglobin Glycation Index is Not an Independent Predictor of the Risk of Microvascular Complications in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 2007;56:1913-1921.
 - 22 Flückiger R, Winterhalter KH. In vitro synthesis of haemoglobin A1c. *FEBS Lett* 1976;71:356-360.
 - 23 Flückiger R, Mortensen HB. Glycated haemoglobins. *J Chromatog* 1988;429:279-292.
 - 24 Davis JE, McDonald JM, Jarrett L. A high-performance liquid chromatographic method for hemoglobin A1c. *Diabetes* 1978; 27:102-107.
 - 25 Guthrie R, Hellman R, Kilo C et al. A multisite physician's office laboratory evaluation of an immunological method for the measurement of HbA1c. *Diabetes Care* 1992;15:1045-1049.
 - 26 Paisey R, Bancs R, Holton R et al. Glycosylated haemoglobin in uremia. *Diabetic Med* 1986;3:445-448.
 - 27 Kullberg CE, Arnqvist HJ. Elevated long-term glycated haemoglobin precedes proliferative retinopathy and nephropathy in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1993;36:961-965.
 - 28 Rohlfing CL, Wiedmeyer H-M, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE: Defining the relationship between plasma glucose and HbA_{1c}: analysis of glucose profiles and HbA_{1c} in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2002;25:275-278.
 - 29 Cagliero E, Levina EV, Nathan DM: Immediate feedback of HbA_{1c} levels improves glycemic control in type 1 and insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1999;22:1785-1789.
 - 30 Nathan DM, Singer DE, Hurxthal K, Goodson JD. The clinical information value of the glycosylated hemoglobin assay. *N Engl J Med* 1984;310:341-346.
 - 31 Bode B, Irvin B, Pierce J, Allen M, Clark A. Advances in hemoglobin A1c point of care technology. *J Diabetes Sci Technol* 2007;1:405-411.
 - 32 Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol JP, Colette C. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2006;295:1681-1687.
 - 33 Paroni R, Ceriotti F, Galanello R, et al. Performance characteristics and clinical utility of an enzymatic method for the measurement of glycated albumin in plasma. *Clin Biochem* 2007;40:1398-1405.
 - 34 Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM, Parrott M: Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2002;25:750-786.
 - 35 Khan HA, Sobki SH, Alhomida AS. Fluctuations in fasting blood glucose and serum fructosamine in pregnant women monitored on successive antenatal visits. *Clin Exp Med* 2006;6:134-137.
 - 36 Takahashi S, Uchino H, Shimizu T, Kanazawa A, Tamura Y, Sakai K, Watada H, Hirose T, Kawamori R, Tanaka Y. Comparison of Glycated Albumin (GA) and Glycated Hemoglobin (HbA1c) in Type 2 Diabetic Patients: Usefulness of GA for Evaluation of Short-term Changes in Glycemic Control. *Endocr J* 2007;54:139-144.

- 37 Nagi DK, Hendra TJ, Ryle AJ et al. The relationships of insulin, intact proinsulin and 32-33 split proinsulin with cardio-vascular risk factors in type 2 diabetic subjects. *Diabetologia* 1990;33:532-537.
- 38 Golstein DE, Walker B, Rawling SS et al. Haemoglobin A1c levels in children and adolescents with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1980;3:503-507.
- 39 Wahren et al. Role of peptide C in human physiology. *AM J Physiol Endoc Metab* 2000;278:E759-768.
- 40 B, Johanson, K. Borg et al Beneficial effects of C-peptide on incipient nephropathy and neuropathy in patients with Type 1 diabetes mellitus. *Diab Medicine* 2000,17:181-189.
- 41 Garg S, Zisser H, Schwartz S et al. Improvement in Glycemic Excursions With a Transcutaneous, Real-Time Continuous Glucose Sensor: A randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2006; 29: 44 - 50.
- 42 Weinstein RL, Schwartz SL, Brazg RL, Bugler JR, Peyser TA, McGarraugh GV. Accuracy of the 5-Day FreeStyle Navigator Continuous Glucose Monitoring System: Comparison with frequent laboratory reference measurements. *Diabetes Care* 2007;30:1125 –1130.
- 43 Deiss D, Bolinder J, Riveline JP, et al. Improved Glycemic Control in Poorly Controlled Patients with Type 1 Diabetes Using Real-Time Continuous Glucose Monitoring *Diabetes Care* 2006;29:2730–2732.
- 44 Klonoff DC. Continuous Glucose Monitoring Roadmap for 21st century diabetes therapy. *Diabetes Care* 2005;28:1231-1239.
- 45 Halvorson M, Carpenter S, Kaiserman K, Kaufman FR. A pilot trial in pediatrics with the sensor-augmented pump: combining real-time continuous glucose monitoring with the insulin pump. *J Pediatr* 2007;150:103-105.
- 46 Klonoff DC. The Artificial Pancreas: How Sweet Engineering Will Solve Bitter Problems. *J Diabetes Sci Technol* 2007;1:72–81.



Αιτιολογία - Παθογένεια του Σακχαρώδη Διαβήτη

3.1 ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ-ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 1

Φ. Σουγιουλτζόγλου, Δ. Καραμήτσος

3.2 ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ-ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2

Δ. Καραμήτσος

3.3 ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 2

Ε. Πάγκαλος, Δ. Καραμήτσος

3.4 ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ ΩΡΙΜΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ ΤΩΝ ΝΕΩΝ

Ε. Πάγκαλος, Δ. Καραμήτσος

3.5 ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΤΗΣ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ

Α. Τσάπας

3

3.1

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ-ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 1

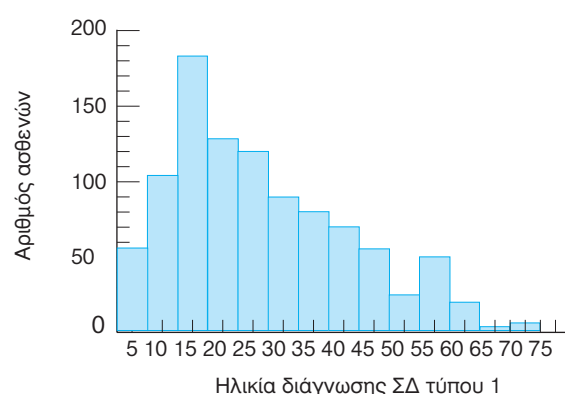
Φ. Σουγιουλτζόγλου και Δ. Καραμήτσος

Ο ΣΔ τύπου 1, όπως τελευταία καθιερώθηκε να αποκαλείται, είναι το πιο συχνό χρόνιο νόσημα σε παιδιά, εφήβους και νεαρούς ενήλικες. Η παλαιότερη ονομασία νεανικός διαβήτης εγκαταλείφθηκε, διότι έγινε αντιληπτό ότι περιπτώσεις σακχαρώδη διαβήτη με εξαρχής ανάγκη ινσουλινοθεραπείας, που αποκαλούσαμε νεανικό διαβήτη, εμφανίζονται σε οποιαδήποτε ηλικία (σχήμα 3.1.1). Η συχνότητά του ΣΔ τύπου 1 ποικίλλει από χώρα σε χώρα και από έθνος σε έθνος, παρουσιάζει δε παγκοσμίως αύξηση της τάξης του 3% ετησίως.¹

Επιπλέον, φάνηκε ότι και ο ΣΔ τύπου 1 έχει αρκετή αιτιολογική ετερογένεια.² Στην έρευνα της αιτιολογίας του συνέβαλαν η επιδημιολογία, η γενετική, η ανοσολογία και η ιολογία χάρη στις οποίες έγινε ιδιαίτερα μεγάλη πρόοδος μετά το 1970. Σήμερα έχουν συσσωρευθεί πολλά στοιχεία γενετικής και έχουν γίνει πολλές παρατηρήσεις για τη σημασία των HLA αντιγόνων (Human Leucocytes Antigen), της αυτοανοσοποίησης και της συμμετοχής περιβαλλοντικών παραγόντων στην αιτιολογία του ΣΔ τύπου 1. Η αύξηση της συχνότητάς του, ιδίως σε ηλικίες μικρότερες των 5 ετών, πιθανώς υποδηλώνει αυξανόμενη συμμετοχή περιβαλλοντικών παραγόντων που επιδρούν στα πρώτα χρόνια της ζωής.³

➤ Γενετικά δεδομένα

Όταν διαγιγνώσκεται ΣΔ τύπου 1 σε ένα νεαρό άτομο, το συνηθέστερο φαινόμενο είναι να μην υπάρχει κληρονομικό αναμνηστικό ινσουλινοεξαρτώμενου διαβήτη στην οικογένεια. Από την άλλη πλευρά, όταν ένα άτομο έχει ΣΔ τύπου 1, η πιθανότητα να εμφανίσει διαβήτη απόγονός του είναι μεγαλύτερη απ' ό,τι αν δεν υπήρχε διαβήτης στον γονέα. Υπάρχουν δημοσιεύσεις σύμφωνα με τις οποίες, όταν ο πατέρας έχει ΣΔ τύπου 1, τα τέκνα εμφανίζουν ινσουλινοεξαρτώμενο



σχήμα 3.1.1 Ηλικία διάγνωσης ΣΔ τύπου 1 μεταξύ 960 ασθενών. Η μεγαλύτερη συχνότητα είναι περί την εφηβεία (προσωπική στατιστική).

διαβήτη πριν από την εφηβεία σε ποσοστό 5-6%, ενώ αν είναι διαβητική η μητέρα, το ποσοστό των τέκνων με διαβήτη είναι μικρότερο, δηλαδή 2-3%.⁴⁻⁶ Για τα ευρήματα αυτά δεν υπάρχουν προς το παρόν πειστικές εξηγήσεις (πίνακας 3.1.1).

Ο κίνδυνος να εμφανίσουν επίσης διαβήτη τα αδέρφια ατόμων με ΣΔ τύπου 1 εξαρτάται και από το αν έχουν HLA ταυτότητα με τον πάσχοντα. Η μέση συχνότητα ΣΔ στα αδέρφια είναι 6-8%, που αυξάνεται σε 12% όταν υπάρχει HLA ταυτότητα (πίνακας 3.1.1). Από τη μεγάλη σειρά διαβητικών μονοζυγωμένων διδύμων (200 ζεύγη, 147 τύπου 1, 53 τύπου 2) του King's College Hospital του Λονδίνου διαπιστώθηκε ότι, όταν έπασχε ο ένας αδελφός από ΣΔ τύπου 1, μόνο στο 54% των ζευγών έπασχε και ο άλλος αδελφός. Αντίθετα, στα ζεύγη με ΣΔ τύπου 2 έπασχαν σε ποσοστό σχεδόν 90% και οι δύο αδελφοί.⁷

Συμπεραίνεται, λοιπόν, ότι, ενώ κληρονομείται η

πίνακας 3.1.1 Κίνδυνος εμφάνισης ΣΔ τύπου 1 σε νεαρή ηλικία.

• Μονοζυγογενής διδύμος	30%-50%
• HLA ταυτόσημος αδελφός	12%
• Αδελφός μη ταυτόσημος HLA	6%
• Τέκνα από διαβητικό πατέρα	6%
• Τέκνα από διαβητική μητέρα	2%

προδιάθεση να εμφανιστεί ΣΔ τύπου 1, δεν είναι δυνατόν μόνη της να προκαλέσει νόσο χωρίς τη συμβολή άλλων εξωγενών παραγόντων που δρουν στο κατάλληλο έδαφος. Θεωρήθηκε ότι η γενετική μειονεκτικότητα αφορά στην κινητοποίηση μηχανισμού αυτοανοσοποίησης ως απάντηση σε παράγοντες εξωγενείς ή ενδογενείς. Στους εξωγενείς περιλαμβάνονται διαιτητικοί παράγοντες και διάφορες ιώσεις στους οποίους θα γίνει εκτενής αναφορά παρακάτω.

Περισσότερο φως στο θέμα της γενετικής του ΣΔ τύπου 1 έριξε η συσχέτιση του διαβήτη με ορισμένα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας (HLA). Τα HLA συμμετέχουν στην ανοσιακή αναγνώριση σε συνεργασία με τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα και κατά συνέπεια έχουν σημαντικό ρόλο στην ανοσία και αυτοανοσία. Πρώτος ο Nerup και συν. συσχέτισε την ύπαρξη HLA B8 και B15 με αυξημένη προδιάθεση για ΣΔ τύπου 1.⁸ Από τότε ακολούθησαν πολλές εργασίες και σήμερα γνωρίζουμε ότι κύρια συσχέτιση υπάρχει μεταξύ των HLA DR3 και DR4. Ο σχετικός κίνδυνος (relative risk) νόσησης είναι 4-5 φορές μεγαλύτερος σε άτομα που φέρουν το ένα αντιγόνο DR3 ή DR4, ενώ σε άτομα που φέρουν και τα δύο αντιγόνα (DR3 + DR4) ο σχετικός κίνδυνος είναι πολύ μεγαλύτερος (20-40 φορές). Αντίθετα, ελάχιστα περιστατικά ΣΔ τύπου 1 έχουν παρατηρηθεί σε άτομα με HLA DR2, γεγονός που υποδηλώνει προστατευτική δράση του DR2 στην εμφάνιση ΣΔ τύπου 1.⁹ Ωστόσο, το DR2 δεν φάνηκε να ασκεί προστατευτική επίδραση σε ελληνική μελέτη από την ομάδα του Μπαρτσόκα.¹⁰

Με την προσθήκη και των HLA DQ στην έρευνα, διαπιστώθηκε ότι οι διαβητικοί τύπου 1 (Καυκάσιας φυλής) φέρουν συχνότερα τα HLA DR3, DR4 καθώς και DQ2, DQ8. Τελευταία διαπιστώθηκε ότι, αν υπάρχει ασπαρτικό οξύ στη θέση 57 (Asp57) της N-τελικής B-1 περιοχής της Β αλυσίδας του HLA-DQ, παρατηρείται αντίσταση στην εμφάνιση ΣΔ τύπου 1, ενώ αντίθετα παρατηρείται αυξημένη προδιάθεση, όταν το ασπαρτικό οξύ έχει αντικατασταθεί από αλανίνη, βαλίνη ή σερίνη.¹¹ Μερικά άτομα, ωστόσο, εμφανίζουν ΣΔ τύπου 1 παρά την παρουσία Asp 57 στη Β αλυσίδα του DQ. Η απουσία ενός αρνητικά φορτισμένου Asp57 σχετίζεται με ιδιαίτερη δεσμευτική ικανότητα των πεπτιδίων αυτών, η οποία μπορεί να επηρεάζει την αιτιοπαθογένεια της νόσου.*

Τα τελευταία χρόνια πάντως υπάρχουν ενδείξεις ότι η αναλογία των ατόμων με HLA υψηλού κινδύνου ελαττώνεται μεταξύ των νεοδιαγνωσθέντων διαβητικών τύπου 1, ενώ η αναλογία αυτών με HLA χαμηλού κινδύνου ή ακόμη και προστατευτικά HLA έχει αυξηθεί.^{13,14}

Αυτές οι ενδείξεις πιθανώς δείχνουν ισχυρότερη

επίδραση εξωγενών παραγόντων με αποτέλεσμα εκδήλωση κλινικού ΣΔ τύπου 1 και σε άτομα χωρίς γενετική προδιάθεση.

Ο μηχανισμός με τον οποίο τα HLA αντιγόνα συσχετίζονται με τον ΣΔ τύπου 1 δεν είναι απόλυτα διευκρινισμένος. Παλαιότερα διατυπώθηκε η θεωρία της σύνδεσης ορισμένου HLA αντιγόνου με το γονίδιο που καθορίζει την ανοσολογική απάντηση του ατόμου σε αντιγονικά ερεθίσματα.¹⁵ Σήμερα υποστηρίζεται ότι στα Β κύτταρα των ατόμων που εμφανίζουν ΣΔ τύπου 1 υπάρχει, γενετικά ή επίκτητα, κατά παρέκκλιση (aberrant) έκφραση των συγκεκριμένων HLA στην επιφάνεια των Β κυττάρων, η οποία προκαλεί γένεση αυτοαντισωμάτων.¹⁶ Στη διαδικασία της αυτοανοσοποίησης τελικά γίνεται ενεργοποίηση Τ λεμφοκυττάρων, που μετατρέπονται σε κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα (CD8+), και Β λεμφοκυττάρων, τα οποία παράγουν αντισώματα έναντι των Β κυττάρων των νησιδίων. Έτσι, τόσο η κυτταρική όσο και η χυμική ανοσία συμβάλλουν μαζί στην καταστολή ή τη βλάβη των Β κυττάρων των νησιδίων, με τελικό αποτέλεσμα την ελάττωση της έκκρισης ινσουλίνης και την εμφάνιση του διαβητικού συνδρόμου.¹⁷ Κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα και αντισώματα καταστρέφουν εκλεκτικά τα Β κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος και όχι άλλα κύτταρα. Όταν ο διαβήτης γίνεται κλινικά έκδηλος, έχει καταστραφεί το 80-90% περίπου των Β κυττάρων.

Με την πρόοδο που συντελέστηκε τα τελευταία χρόνια στη γονιδιακή ανάλυση, εκτός από τα HLA αντιγόνα, ανευρίσκονται συσχετίσεις του ΣΔ τύπου 1 και με διάφορα άλλα γονίδια. Το πρώτο που συσχετίστηκε είναι το IDDM2¹⁸ και εντοπίστηκε στο χρωμόσωμα 11p15.5.

Αυξανόμενο ενδιαφέρον υπάρχει τελευταία και για το γονίδιο CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte associated-4), το οποίο φαίνεται να παίζει ρυθμιστικό ρόλο στη δράση των Τ λεμφοκυττάρων.¹⁹

Η έρευνα συνεχίζεται εντατικά στον τομέα αυτό και τα μέχρι τώρα ευρήματα συνοψίζονται στον πίνακα 3.1.2.²⁰

* Σύμφωνα με πρόσφατη εργασία των Zamani και Cassiman¹² η συνολική εξέταση της βιβλιογραφίας για τις HLA συσχετίσεις με την εμφάνιση ΣΔ τύπου 1 έδειξε τα εξής: Το DRbeta1 Lys71+ αλληλίο παρέχει τον μέγιστο σχετικό κίνδυνο για ΣΔ τύπου 1 στους Βέλγους, Δανούς, Έλληνες, Ταϊβανέζους, Κινέζους, ενώ δεν συμβαίνει το ίδιο με τους Νορβηγούς, Σαρδηνούς και Αλγερινούς. Όσον αφορά στην πρόβλεψη εμφάνισης διαβήτη τύπου 1 (προβλεπτική αξία, ειδικότητα και ευαισθησία) φάνηκαν σε όλους τους πληθυσμούς που μελετήθηκαν τα εξής: η ευαισθησία της εξέτασης για DRbeta1 Lys71+ ήταν μικρότερη απ' ό,τι για DQalpha1 Arg52+ και DQbeta1 Asp57(-), ενώ η εξέταση για DRbeta1 Lys71+ ήταν πιο ειδική από την εξέταση για DQbeta1 Asp(-) και DQalpha1 Arg52+ και ότι το αλληλίο DRbeta1 Lys71+ είχε ισχυρότερη προβλεπτική αξία απ' ό,τι το DQalpha1 Arg52+ και το DQbeta1 Asp57(-).

πίνακας 3.1.2 Συσχετίσεις γονιδίων με προδιάθεση για ΣΔ τύπου 1. Αναφέρεται το υψηλότερο αναφερόμενο LOD σκορ για τον συνδεδεμένο γενετικό δείκτη.^{20 21 22}

Γονίδιο	Χρωμόσωμα	Γονιδιακή Θέση	Αναφερόμενη σχέση
IDDM1	6p21	HLA (DRB1, DQB1)	7,3
IDDM2	11p15.5	TH/VNTR/INS ClassIII	2,1
IDDM3	15q26	D15S107(103)	0,2
IDDM4	11q13	FGF3,D11S1337	3,9
IDDM5	6q25	ESR	1,8
IDDM6	18q21	D18S487(4)/A181,2	4,5
IDDM7	2q31	D25S152	1,6
IDDM 8	6q27	D6S281	1,3
IDDM9	3q21-q25	D3S1303	3,6
IDDM10	10p11	D10S193 (7)	2,1
IDDM11	14q24.3-q31	D14S67	4,6
IDDM12	2q33	CTLA-4 (G)	3,2
IDDM13	2q34	D2S164	3,3
IDDM15	6q21	D6S283	2,36
IDDM17	10q25	D10S554	2,38
IDDM18	5q31,3	IL12B	;

VNTR = Variable Number of Tandem Repeat

Ο ακριβής ρόλος των γονιδίων αυτών εξακολουθεί να ερευνάται και, δεδομένου ότι η γονιδιακή ιατρική εξελίσσεται ραγδαία, συνεχώς προκύπτουν νέα στοιχεία, που όμως η κατανόησή τους απαιτεί μεγάλη εξειδίκευση και η παράθεσή τους είναι περιττή για τον μέσο αναγνώστη. Επιπλέον, δεν συμφωνούν όλες οι έρευνες στα ευρήματά τους. Για παράδειγμα, είναι διερευνητέο το γιατί η συσχέτιση του γονιδίου IDDM3 σε Δανούς δεν επιβεβαιώθηκε σε Αμερικανούς και Ιταλούς.²³⁻²⁵

Παρόμοια διάσταση ευρημάτων υπάρχει και για άλλα γονίδια. Επομένως, προς το παρόν δεν μπορούμε να θεωρήσουμε ότι υπάρχει πλήρης και σαφής γνώση για τα γονίδια αυτά και τον ρόλο τους στην αιτιολογία του ΣΔ τύπου 1.

➤ Αυτοανοσοποίηση

Η συμμετοχή αυτοανοσοποιητικών μηχανισμών στην αιτιολογία του ΣΔ τύπου 1 θεωρείται, σήμερα, βέβαιη, αν και παραμένουν μερικά σημεία προς διευκρίνιση. Η γνώση στο θέμα αυτό ακολούθησε την εξής πορεία. Στη δεκαετία του 1970 διαπιστώθηκε ότι άτομα που έπασχαν από διαβήτη και άλλα πολυενδοκρινικά νοσήματα είχαν στο αίμα τους αντισώματα που χαρακτηρίστηκαν ως αντινησιδιακά (ICA, Islets Cells Antibodies)²⁶ και ότι ποσοστό 80% των διαβητικών τύπου 1 είχαν στο αίμα τους αντισώματα έναντι των νησιδίων του παγκρέατος μέσα στον πρώτο χρόνο από τη διάγνωση. Ύστερα από αρκετά χρόνια διαβήτη, μόνο 20% των ασθενών είχαν παραμένοντα θετικά τα ICA και θεωρείται ότι αυτή η ομάδα διαβητικών που συνήθως φέρουν τα HLA B8, HLA DR3 έχει μία ιδιαί-

τερη αυτοανοσοποιητική αιτιολογία.²⁷ Τα αντισώματα αυτά (ICA) διαπιστώθηκε ότι είναι αντικυτταροπλασμικά αντισώματα, χωρίς ειδικότητα στα Β κύτταρα, διότι στρέφονται εναντίον όλων των τύπων κυττάρων των νησιδίων. Η προγνωστική σημασία των ICA είναι μικρή. Ο φθορισμός των νησιδίων στη διαπίστωση των ICA είναι γενικός και αφορά τόσο στα Β όσο και στα Α κύτταρα. Επειδή, όμως, τα Α κύτταρα των νησιδίων δεν καταστρέφονται στον ασθενή με ΣΔ τύπου 1, τα αντισώματα αυτά δεν είναι κυτταροτοξικά. Στον ΣΔ τύπου 1 έχει αποδειχτεί ότι η λειτουργία των άλλων τύπων κυττάρων των νησιδίων, πλην των Β κυττάρων, διατηρείται ανέπαφη. Θεωρείται επομένως πιθανό ότι τα ICA είναι δευτερογενές ανοσολογικό φαινόμενο σε βλάβη που προηγήθηκε στα κύτταρα των νησιδίων και ότι δεν είναι κυτταροτοξικά. Στις περισσότερες περιπτώσεις τα ICA εξαφανίζονται με την πάροδο του χρόνου.

Η συνύπαρξη του ΣΔ τύπου 1 με άλλα αυτοανοσοποιητικά νοσήματα –που αποτέλεσε και το ερέθισμα για τη σχετική έρευνα– καλύπτει μικρό ποσοστό περιπτώσεων ΣΔ τύπου 1 και τα άτομα αυτά έχουν ιδιαίτερα χαρακτηριστικά. Αυτές οι περιπτώσεις διαβήτη παρατηρούνται συχνότερα σε γυναίκες και εμφανίζονται συνήθως κατά το 30ο-35ο έτος της ηλικίας τους. Ορισμένοι αποκαλούν αυτή τη μορφή ΣΔ τύπου 1B και άλλοι LADA (Latent Associated Diabetes Autoimmunity), δηλαδή λανθάνοντα αυτοανοσοποιητικό διαβήτη.²⁸

Μετά την ανακάλυψη των ICA, διαπιστώθηκαν και αντισώματα που στρέφονται εναντίον της επιφάνειας των Β κυττάρων (Islet Cells Surface Antibodies, ICISA)

πίνακας 3.1.3 Ενδείξεις για το ότι ο ΣΔ τύπου 1 είναι νόσημα αυτοανοσοποιητικής αιτιολογίας.

1. Συσχέτιση με ορισμένα HLA³³
2. Συνύπαρξη με άλλα αυτοανοσοποιητικά νοσήματα
Κακοήθης αναιμία
Νόσος του Graves
Νόσος Hashimoto
Νόσος Addison
Λεύκη
3. Ανίχνευση αντισωμάτων στον ορό
Αντι-νησιδιακών
Αντι-ινσουλινικών (IAA)
Αντι-GAD (Glutamic Acid Decarboxylase)
Αντι-τυροσινοφωσφατάσης (IA2)
4. Μονοκυτταρική διήθηση των νησιδίων και εκλεκτική καταστροφή των Β-κυττάρων.³⁴
5. Διαταραχές στους πληθυσμούς των κυκλοφορούντων ανοσοκυττάρων.⁴³
6. Επανεμφάνιση νησιδίτιδας σε μοσχεύματα παγκρέατος που έλαβαν διαβητικοί λήπτες.⁴⁴

και παρατηρούνται σε αυξημένο ποσοστό, πολύ κοντά, χρονικά, στην έναρξη των συμπτωμάτων ΣΔ τύπου 1.²⁹ Τα αντισώματα αυτά φάνηκε να είναι κυτταροτοξικά αντισώματα με εκλεκτικότητα στα Β κύτταρα των νησιδίων.³⁰ Ωστόσο, βρέθηκαν ICSA σε συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με ΣΔ τύπου 1, χωρίς να υπάρχει στα άτομα αυτά σακχαρώδης διαβήτης. Κατά συνέπεια η αξία των ICSA στην κλινική πράξη, περιορίστηκε.

Τα τελευταία χρόνια βρέθηκαν και άλλοι τύποι αυτοαντισωμάτων που σχετίζονται με την αιτιολογία του ΣΔ τύπου 1. Αυτά είναι τα εξής:

- Αντι-GAD, που είναι αντίσωμα έναντι της αποκαρβοξυλάσης του γλουταμινικού οξέος (Glutamic Acid Decarboxylase).³¹⁻³⁴
- Αντι-τυροσινοφωσφατάσης (IA2).³⁵⁻³⁷
- Αντι-ινσουλινικά.³⁸⁻³⁹

Σήμερα δεν υπάρχει πλέον αμφιβολία ότι ο ΣΔ τύπου 1 είναι νόσημα αυτοανοσοποιητικής αιτιολογίας και οι ενδείξεις γι' αυτό συνοψίζονται στον πίνακα 3.1.3.⁴⁰

Στη μονοκυτταρική διήθηση των νησιδίων του παγκρέατος περιλαμβάνονται ως προεξάρχοντα κύτταρα κυρίως μακροφάγα και CD8+ T λεμφοκύτταρα.

Στα χρόνια που προηγούνται της κλινικής εμφάνισης του ΣΔ τύπου 1, μπορεί να διαπιστωθούν στο περιφερικό αίμα ανοσιακές και μεταβολικές διαταραχές. Έτσι ανιχνεύονται οι παραπάνω τύποι αυτοαντισωμάτων και μειώνεται βαθμιαία η πρώτη φάση έκκρισης ινσουλίνης. Από τα αυτοαντισώματα, τα GAD, IA-2 και τα IAA

είναι τα πλέον σημαντικά και σε αυτά θα αναφερθούμε αναλυτικά στη συνέχεια.

Αντισώματα IA-2

Το γονίδιο της τυροσινοφωσφατάσης-2 εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 7q36 και η ανάλυση του DNA έδειξε ότι αποτελείται από 979 αμινοξέα που αποτελούν μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη.^{45,46} Η λειτουργία της IA-2 στο Β κύτταρο δεν έχει διευκρινιστεί. Ο ορός διαβητικών ασθενών αντιδρά μόνο με το ενδοκυττάριο τμήμα της πρωτεΐνης. Έχουν διαπιστωθεί δύο περιοχές (επίτοποι) όπου γίνεται η δέσμευση με το αντίσωμα. Αυτές είναι στα αμινοξέα 604-776 (40%) και 771-979 (95%). Η διάταξη του μορίου στον χώρο καθορίζει σε σημαντικό βαθμό την αντίδραση.⁴⁷ Έχει βρεθεί ότι περίπου 65% των νεοδιαγνωσθέντων ασθενών με ΣΔ τύπου 1 έχουν αυτοαντισώματα στην IA-2 έναντι μόνο 2,5% που βρίσκονται σε φυσιολογικά άτομα.⁴⁷⁻⁵¹ Η ανεύρεση των αντισωμάτων IA-2 είναι συχνότερη στις μικρότερες ηλικίες και στους ασθενείς με HLA DR4 και HLA DQA1*030 - DQB1*0302.^{52,53} Μετά τον πρώτο χρόνο από τη διάγνωση, η συχνότητα ανεύρεσης IA-2 αντισωμάτων αρχίζει να μειώνεται.⁵²

Τα T λεμφοκύτταρα του περιφερικού αίματος των συγγενών ασθενών με ΣΔ τύπου 1 αντιδρούν με επίτοπο του IA-2 (αμινοξέα 805-820), δεσμευμένα στο HLA DR4(*0401), και ο επίτοπος αυτός έχει 56% ταυτότητα με την πρωτεΐνη VP7 του ροταϊού που προσβάλλει τον άνθρωπο.⁵⁴

Η πρωτεΐνη τυροσινοφωσφατάση-2 θα μπορούσε να είναι ο στόχος της ανοσιακής απάντησης που καταστρέφει τα ινσουλινοπαραγωγά κύτταρα. Ωστόσο, τα αντισώματα IA-2 θα μπορούσε να είναι και αποτέλεσμα της καταστροφής των Β κυττάρων.

Αντισώματα GAD

Η αποκαρβοξυλάση του γλουταμινικού οξέος έχει βρεθεί στα νεύρα και στα κύτταρα των νησιδίων και έχει ταυτοποιηθεί σε δύο μορφές, τις GAD65 και GAD67, με μοριακά βάρη 65.000 και 67.000 αντίστοιχα.⁴⁷ Οι δύο μορφές κωδικοποιούνται από διαφορετικά γονίδια που βρίσκονται στο χρωμόσωμα 3 και 10, αντίστοιχα. Το GAD65 είναι ο τύπος που προεξάρχει στα Β κύτταρα. Οι επίτοποι που δεσμεύονται στο αντίσωμα GAD65 έχουν χαρτογραφηθεί στην τελική C-περιοχή (αμινοξέα 450-585) και στη μεσαία περιοχή (αμινοξέα 245-449).⁴⁷

Αυτοαντισώματα έναντι του GAD βρίσκονται στο 75-85% των περιπτώσεων ΣΔ τύπου 1 πρόσφατης διάγνωσης. Η συχνότητα ανεύρεσής τους αυξάνεται με την ηλικία διάγνωσης και απαντώνται συχνότερα σε άτομα που φέρουν το HLA DR3.⁵²⁻⁵⁶

Το GAD65, συγκρινόμενο με άλλα αυτοαντιγόνα, διαφέρει κατά το ότι τείνει να παραμένει θετικό για περισσότερα χρόνια στον ορό των ασθενών με ΣΔ τύπου 1, μετά τη διάγνωση της νόσου.⁵⁷

Στον ΣΔ τύπου 2 πρόσφατης έναρξης ανιχνεύονται σε ποσοστό 10-20% αντιησιδιακά αντισώματα και μεταξύ αυτών και GAD.^{58,59} Το ποσοστό ανεύρεσης θετικών αντισωμάτων GAD σε ΣΔ τύπου 2 έχει την τάση να μειώνεται, όσο αυξάνεται η ηλικία διάγνωσης, και πέφτει στο 7% σε ηλικίες 60-65 ετών.⁵⁹ Οι ασθενείς αυτοί δεν ήταν παχύσαρκοι, είχαν την υψηλότερη HbA1c και τη χαμηλότερη έκκριση ινσουλίνης. Οι ασθενείς με θετικά GAD, σε μεγάλο ποσοστό, χρειάζονται ινσουλίνη στα πρώτα 6 χρόνια από τη διαπίστωσή τους. Αυτοί οι ασθενείς είναι προφανώς βραδείας εξέλιξης διαβητικοί τύπου 1, που εκλαμβάνονται κακώς σαν ασθενείς με ΣΔ τύπου 2. Τα GAD ανιχνεύονται και σε ποσοστό 5% των γυναικών με ΣΔ κύησης.⁶⁰ Λεμφοκύτταρα του περιφερικού αίματος από ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 μπορεί να αντιδρούν με πεπτίδια του GAD, αν και όχι ιδιαίτερα έντονα.⁶¹

Η παθογενετική σημασία των GAD αντισωμάτων είναι ακόμη υπό έρευνα. Η ανοσοαπάντηση στο GAD μπορεί να είναι ευθέως εμπλεκόμενη στη διαδικασία της καταστροφής των Β κυττάρων ή απλά να εμφανίζεται ως συνοδό φαινόμενο που προκαλείται από ανοσοδιέγερση, η οποία οφείλεται σε τμηματικά αντιγόνα που ελευθερώνονται από τα κατεστραμμένα Β κύτταρα. Στην παρουσίαση του θέματος της συμμετοχής των ιών στην αιτιοπαθογένεια του ΣΔ τύπου 1 θα αναφερθούμε και σε θέματα μοριακής μίμησης αλληλουχίας αμινοξέων των GAD και των ιών.

Τα αντινισουλινικά αντισώματα (IAA)

Πρόσφατες εργασίες υποδεικνύουν την ινσουλίνη ως ένα πρωτεύον αυτοαντιγόνο, το οποίο είναι κριτικά σημαντικό για την ανάπτυξη του ΣΔ τύπου 1. Το εύρημα αυτό οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η επαγωγική ανοχή στην ινσουλίνη μπορεί να προστατέψει άτομα που βρί-

σκονται σε κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου.³⁸

Περίπου το 50% των ατόμων με πρόσφατη διάγνωση ΣΔ τύπου 1 εμφανίζουν αντινισουλινικά αντισώματα, πριν ακόμη αρχίσουν ινσουλινοθεραπεία. Αυτά βρίσκονται συχνότερα θετικά στα παιδιά και ιδιαίτερα σε ηλικίες μικρότερες των 5 ετών. Είναι χρήσιμα στην πρόβλεψη για μελλοντική εμφάνιση ΣΔ τύπου 1 στα μικρά παιδιά.³⁹

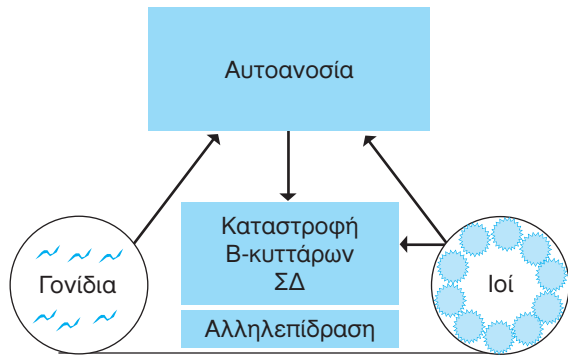
Το αντίσωμα IA-2 βρίσκεται συχνότερα σε άτομα που φέρουν το HLA DR4 όπως και τα IAA, ενώ το αντίσωμα GAD απαντά συχνότερα σε άτομα που φέρουν το HLA DR3. Το HLA DR3 συνδέεται συχνότερα και με τις πολυενδοκρινοπάθειες.⁴⁷

Στις περισσότερες περιπτώσεις ΣΔ τύπου 1 μπορεί να θεωρηθεί ότι συμμετέχουν, σε άλλοτε άλλο βαθμό, τρεις παράγοντες: η γενετική προδιάθεση, οι ιώσεις και η αυτοανοσοποιητική εξεργασία. Έτσι, σε άτομο που έχει γενετική προδιάθεση, μία ίωση μπορεί να προκαλέσει κινητοποίηση του μηχανισμού της αυτοανοσοποίησης, η οποία στρέφεται εναντίον των Β κυττάρων (σχήμα 3.1.2). Η αυτοανοσοποιητική εξεργασία είναι βραδεία σε εξέλιξη και μπορεί να περάσουν αρκετά χρόνια μέχρι την κλινική εκδήλωση του διαβήτη. Διαδοχικές ιώσεις, κατά διαστήματα, επιταχύνουν την καταστροφή των Β κυττάρων. Οι ιοί αυτοί μπορεί να είναι ίδιοι ή συγγενή στελέχη (σχήμα 3.1.3). Η εμπλοκή των ιών στην αυτοανοσοποιητική εξεργασία εξηγείται με τις παρακάτω θεωρίες, κατά τους Atkinson και MacLaren (σχήμα 3.1.4).⁶²

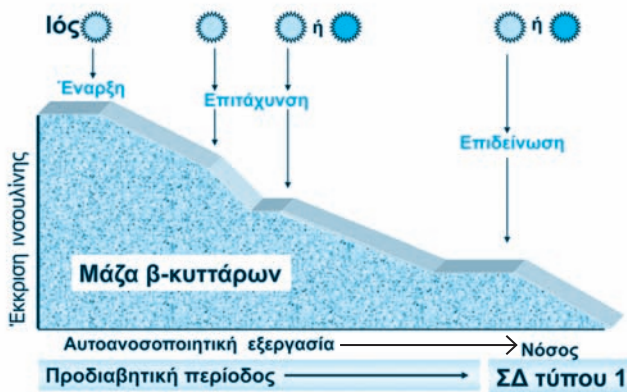
α) Ένα κύτταρο του οργανισμού (πάντως όχι Β κύτταρο νησιδίων) προσβάλλεται από έναν ιό, του οποίου κάποια αλληλουχία αμινοξέων ομοιάζει με πρωτεΐνη της επιφάνειας των Β κυττάρων (μοριακή μίμηση), π.χ. της GAD64. Το κύτταρο που μολύνθηκε παρουσιάζει το αντιγόνο του ιού στον υποδοχέα ενός κυτταροτοξικού Τ λεμφοκυττάρου (CD8+) με τη βοήθεια των HLA τάξης Ι. Στη συνέχεια, τα ευαισθητοποιημένα Τ λεμφοκύτταρα CD8+ στρέφονται κατά των αντιγόνων και από "λάθος", λόγω μοριακής μίμησης, καταστρέ-

πίνακας 3.1.4 Πρόβλεψη εμφάνισης ΣΔ τύπου 1 με τη χρήση προσδιορισμών διαφόρων αντισωμάτων. ⁵⁶

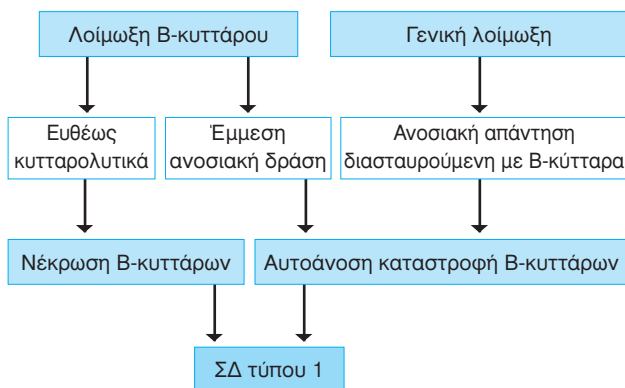
Δείκτης	Ευαισθησία (%)	Ειδικότητα (%)	Θετική προγνωστική αξία	Αρνητική προγνωστική αξία
ICA	81	95	43	96
IAA	25	97	29	97
GAD abs	69	96	42	99
IA-2 abs	69	98	55	99
GAD και/ή IA-2	81	98	41	99
Ένα αντίσωμα	3	94	2	96
Δύο αντισώματα	9	99	25	96
3 ή 4 αντισώματα	72	98	66	99



σχήμα 3.1.2 Η αλληλεπίδραση γενετικών και επίκτητων παραγόντων (ιοί) στη μέσω αυτοανοσίας καταστροφή Β κυττάρων με αποτέλεσμα την εκδήλωση ΣΔ τύπου 1.



σχήμα 3.1.3 Απεικονίζεται η επίδραση των διαδοχικών ιώσεων σε μια μακρά προδιαβητική περίοδο που μέσω αυτοανοσοποίησης οδηγεί σε ΣΔ τύπου 1. Οι ιώσεις μπορεί να οφείλονται στον ίδιο ιό ή σε συγγενικό τύπο.



σχήμα 3.1.4 Μηχανισμός επίδρασης διαβητογόνων ιών στην παθογένεια του ΣΔ τύπου 1.

φουν τα Β κύτταρα. Παράλληλα, τα μακροφάγα, που έχουν επίσης φαγοκυτταρώσει τον ιό, παρουσιάζουν το αντιγόνο του ιού, με τη βοήθεια των HLA τάξης II, στα βοηθητικά Τ λεμφοκύτταρα (CD4+), τα οποία ενεργοποιούμενα διεγείρουν τα Β λεμφοκύτταρα στην παραγωγή αντισωμάτων. Αυτά, όμως, λόγω της μοριακής ομοιότητας που αναφέρθηκε, είναι αυτοαντισώματα και στρέφονται εναντίον πρωτεϊνών των Β κυττάρων. Τα αυτοαντισώματα αυτά συμβάλλουν στην καταστροφή των Β κυττάρων, αλλά είναι και δείκτες της αυτοανοσοποίησης.⁶²

β) Ένα Β κύτταρο νησιδίου του παγκρέατος προσβάλλεται από έναν ιό. Το προσβεβλημένο κύτταρο εκκρίνει κυτοκίνες και διάφορες μεσολαβητικές ουσίες που συμβάλλουν στην κινητοποίηση της φλεγμονής, οπότε προσελκύονται τα κύτταρα της φλεγμονής στα νησίδια και αρχίζει μια φλεγμονώδης αντίδραση. Τα μακροφάγα φαγοκυτταρώνουν τον ιό· τότε, τόσο τα Β κύτταρα των νησιδίων όσο και τα μακροφάγα παρουσιάζουν τα αντιγόνα του ιού στα CD8 και CD4 αντίστοιχα, οπότε ενεργοποιούνται τα λεμφοκύτταρα και καταστρέφονται τα Β κύτταρα μέσω της κυτταρικής και της χημικής ανοσιακής απάντησης.⁶²

γ) Υπάρχει το ενδεχόμενο ένας ιός να προσβάλει τα Β κύτταρα και να αναπτύσσεται βραδέως, προκαλώντας μεταβολές στις πρωτεΐνες των κυττάρων, οι οποίες πλέον αναγνωρίζονται ως ξένες στον οργανισμό και τελικά προκαλείται η καταστροφή των κυττάρων αυτών με τον ανοσιακό μηχανισμό. Έτσι δρα πιθανώς η συγγενής ερυθρά και οι ρετροϊοί.⁶³

Τα προαναφερθέντα αντισώματα IA-2, GAD, και αντινισουλινικά χρησιμοποιούνται και για την πρόβλεψη εμφάνισης ΣΔ τύπου 1 στο μέλλον.⁶⁴

Η πρόβλεψη καθίσταται ισχυρότερη ιδίως όταν ανιχνεύονται δύο ή περισσότερα αυτοαντισώματα σε συνδυασμό, σε υψηλούς τίτλους, σε νεαρότερη ηλικία ή σε συνδυασμό με τα HLA υψηλού κινδύνου. Πάντως ένα μόνο αντίσωμα θετικό (συνήθως IAA) μπορεί να είναι δείκτης μη βλαπτικής αυτοανοσοποιητικής εξεργασίας, που δεν εξελίσσεται ή που θα υποχωρήσει αυτόματα.⁶⁵

Η ευαισθησία και η ειδικότητά των αυτοαντισωμάτων παρατίθενται στον πίνακα 3.1.4.⁶⁴

Παρά την εκτεταμένη βιβλιογραφία σχετικά με τα διάφορα αντισώματα που κυκλοφορούν στο αίμα των διαβητικών ασθενών, εκείνη η πλευρά που φαίνεται να είναι καθοριστική στην αυτοανοσία του διαβήτη είναι τα Τ λεμφοκύτταρα. Χωρίς τα ενεργοποιημένα Τ λεμφοκύτταρα δεν κινητοποιείται όλος ο μηχανισμός της αυτοανοσίας· για να έχουμε μάλιστα καταστροφή Β κυττάρων, απαιτείται να υπάρχουν πλέον ενός κριτικού αριθμού ενεργοποιημένα TCD8+ κύτταρα.^{54,20}

Τα CD4 Τ λεμφοκύτταρα περιλαμβάνουν δύο υπο-

πίνακας 3.1.5 Αποδεδειγμένα διαβητογόνοι ιοί σε πειραματόζωα.

- EMC
- Coxsackie B4
- Kilham's rat virus
- Ερυθράς
- Ρετροϊοί
- Ιός διάρροιας βοοειδών

πληθυσμούς κυττάρων: Τα Th1, που παράγουν IL-2, INFγ και TNFβ, και τα Th2, που παράγουν IL-4.

Αυτά τα T λεμφοκύτταρα μεταναστεύουν στα νησίδα του Langerhans και προκαλούν καταστροφή των B κυττάρων (νησιδίτιδα) με αποτέλεσμα την έκθεση και άλλων αντιγόνων, που φυσιολογικά δεν είναι διαθέσιμα. Είναι γνωστό κυρίως από πειράματα σε NOD ποντίκια ότι αυτή η νησιδίτιδα χαρακτηρίζεται από επικράτηση των Th1 κυττάρων, καθώς η παραγωγή των Th2 αναστέλλεται από τις κυτταροκίνες που παράγονται από τα Th1. Από την άλλη πλευρά, επικράτηση των Th2 οδηγεί σε προστασία από τον διαβήτη, καθώς οι Th1 κυτταροκίνες αναστέλλονται από τις Th2.⁶⁶

Επίσης, γίνεται έρευνα για τη σημασία των υπεραντιγόνων στην αιτιοπαθογένεια του ΣΔ τύπου 1. Τα υπεραντιγόνα είναι πρωτεϊνικά παράγωγα μικροβίων ή ιών, τα οποία δείχνουν ειδικότητα για τη B αλυσίδα του υποδοχέα των T λεμφοκυττάρων (TCR=T Cells Receptor). Πολλά T λεμφοκύτταρα που εκφράζουν έναν συγκεκριμένο τύπο TCR διεγείρονται, όταν τα υπεραντιγόνα συνδέονται στο σύμπλεγμα του MHC (Major Histocompatibility Complex). Θεωρείται, επομένως, πιθανό ότι T λεμφοκύτταρα, ενεργοποιημένα από ένα υπεραντιγόνο, μπορεί να οδηγήσουν σε αυτοανοσία, όταν πρόκειται για ευαίσθητα άτομα. IL-5, IL-6 και IL-10 είναι τα κλασικά επαγωγικά κύτταρα βοηθείας για την παραγωγή ανοσοσφαιρινών.

πίνακας 3.1.6 Διαβητογόνοι ιοί για τον άνθρωπο.

- Ερυθράς
- Εντεροϊοί (ιδίως Coxsackie)
- Παρωτίτιδας
- Κυτταρομεγαλοϊός
- Ρετροϊοί
- Ιοί Rota
- Epstein – Barr

Μεταφορά των μητρικών αυτοαντισωμάτων

Η επίδραση των αυτοαντισωμάτων έναντι νησιδικών αντιγόνων, που μεταφέρονται δια μέσου του πλακούντα από τη μητέρα στο έμβρυο, έχει μελετηθεί τόσο σε πειραματόζωα όσο και σε ανθρώπους. Στο πειραματόζωο NOD mouse η απομάκρυνση των ανοσοσφαιρινών που μεταφέρονται μέσω του πλακούντα προλαμβάνει τον αυτόματο διαβήτη στο τέκνο, δηλώνοντας ότι τα μητρικά αντισώματα έναντι των νησιδικών παίζουν παθογενετικό ρόλο στην καταστροφή των B κυττάρων του απογόνου.⁶⁷

Αντίθετα στον άνθρωπο, η έκθεση του εμβρύου στα αυτοαντισώματα της διαβητικής μητέρας φαίνεται να παίζει προστατευτικό ρόλο έναντι της ανάπτυξης ΣΔ τύπου 1.⁶⁸

Αυτή η παρατήρηση πιθανώς δικαιολογεί τη μικρότερη συχνότητα ΣΔ τύπου 1 στα παιδιά διαβητικών μητέρων έναντι των παιδιών διαβητικών πατέρων.

Ύψεις και διαβήτης

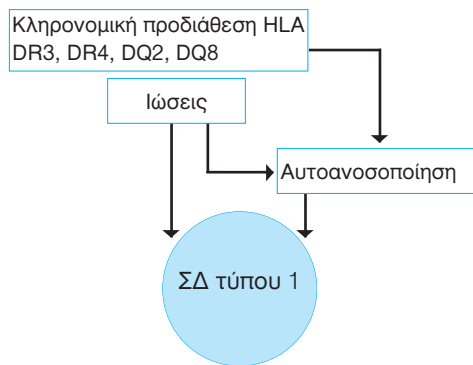
Στην έρευνα της αιτιολογικής συμμετοχής των ιώσεων στον διαβήτη τύπου 1, εκτός από τις έμμεσες και όχι αποδεικτικές ενδείξεις επιδημιολογικών ερευνών (παρωτίτιδα, ερυθρά, Coxsackie B4, λοιμώδης μονοπυρήνωση) και τα πειραματικά δεδομένα σε ζώα (ιός εγκεφαλομυοκαρδίτιδας, Coxsackie B4 κ.ά.), σήμερα υπάρχει και μία καλά τεκμηριωμένη περίπτωση ανεύρεσης ιού Coxsackie B4 σε πάγκρεας παιδιού που πέθανε με διαβητική κετοξέωση. Ο ιός αυτός διαβιβάστηκε στη συνέχεια σε πειραματόζωα και προκάλεσε διαβήτη.⁶⁹

Η ανεύρεση παθολογοανατομικής εικόνας νησιδίτιδας (insulinitis) συνηγορεί υπέρ του παθογενετικού ρόλου των ιώσεων με τροπισμό στα B κύτταρα, αλλά επίσης είναι συμβατή και με αυτοανοσοποιητική αντίδραση έναντι των B-κυττάρων.⁴²

Όσον αφορά, ειδικότερα, στα πειραματόζωα, έχει διαπιστωθεί ότι υπάρχουν σαφώς διαβητογόνοι ιοί οι οποίοι μπορεί να προκαλέσουν σε ορισμένα είδη ΣΔ τύπου 1. Οι διαβητογόνοι ιοί πειραματόζωων φαίνονται στον πίνακα 3.1.5.

Η έρευνα των ιώσεων στην αιτιοπαθογένεια του ΣΔ τύπου 1 επιταχύνθηκε πολύ μετά το 1970. Έχουν ταυτοποιηθεί και εξακολουθούν να ερευνώνται με έντονο ρυθμό σε ειδικά κέντρα διάφοροι ιοί οι οποίοι είναι πιθανότατα διαβητογόνοι για τον άνθρωπο και παρατίθενται στον πίνακα 3.1.6.

Για συμμετοχή των διαφόρων ιώσεων στην αιτιοπαθογένεια του ΣΔ τύπου 1 υπάρχουν ειδικότερα τα εξής στοιχεία:



σχήμα 3.1.5 Αιτιολογία ΣΔ τύπου 1.

Ερυθρά

Η συγγενής ερυθρά υπολογίζεται ότι προκαλεί ΣΔ τύπου 1 σε ποσοστό που φτάνει και το 20% των περιπτώσεων ενδομήτριας λοίμωξης. Ο διαβήτης εμφανίζεται μετά 5-20 χρόνια από τη λοίμωξη και οφείλεται σε αυτοανοσοποίηση, δεδομένου ότι αντινησιδιακά αντισώματα βρίσκονται σε ποσοστό άνω του 50% των περιπτώσεων.⁷⁰ Οι ασθενείς με συγγενή ερυθρά φέρουν σε μεγάλη αναλογία το HLA DR3 που συνδέεται με αυτοανοσοποιητικά νοσήματα.⁷¹ Ο ιός της ερυθράς μπορεί να εισαγάγει, να εκθέσει ή να τροποποιήσει αντιγόνα στην κυτταρική μεμβράνη των κυττάρων του ξενιστή κατά τη λοίμωξη και να πολλαπλασιάζεται επιτοπίως.⁷¹

Επιπλέον, έχει αποδειχθεί σε καλλιιεργούμενα κύτταρα ινσουλινώματος ότι λοίμωξη από ερυθρά προκαλεί γένεση μονοκλωνικού αντισώματος, το οποίο στρέφεται εναντίον πρωτεϊνικού καψιδίου του Β κυττάρου. Υπάρχει μοριακή μίμηση μεταξύ μιας 52kD πρωτεΐνης του ιού και της πρωτεΐνης του Β κυττάρου. Τέλος, η ερυθρά μπορεί να προκαλέσει διαβήτη σε πειραματόζωα.⁷² Υπάρχει ταυτόχρονη εμφάνιση ερυθράς και νόσου του Still σε ενήλικα.⁷³ Η γενίκευση του εμβολίου ερυθράς μείωσε σημαντικά τις σχετικές περιπτώσεις ενδομήτριας λοίμωξης και είναι επόμενο οι περιπτώσεις ΣΔ τύπου 1 που οφείλονται σε συγγενή ερυθρά να είναι σήμερα πολύ λιγότερες.⁵⁴ Αν και για τη συμμετοχή της συγγενούς ερυθράς στην αιτιοπαθογένεια του ΣΔ τύπου 1 στα πειραματόζωα και τον άνθρωπο δεν υπάρχουν αμφιβολίες,^{70,74} απαιτείται περισσότερη έρευνα προκειμένου να εξακριβωθεί αν λοίμωξη από ερυθρά, μετά τη γέννηση, συμμετέχει στην παθογένεια του ΣΔ τύπου 1.

Εντεροϊοί

Οι εντεροϊοί, και ιδίως οι Coxsackie, ερευνήθηκαν επίμονα για πιθανή συμμετοχή τους στην παθογένεια του

ΣΔ τύπου 1. Ο ιός Coxsackie B4 είναι βέβαιο ότι μπορεί να προκαλέσει διαβήτη σε πειραματόζωα.⁷⁵ Πάντως και άλλοι εντεροϊοί θεωρούνται διαβητογόνοι, όπως οι Coxsackie A, B3, B5, ορισμένοι ιοί Echo κ.ά.

Οι πρώτες επιπλέον ενδείξεις για συμμετοχή ιών Coxsackie στον ΣΔ τύπου 1 στον άνθρωπο ήταν επιδημιολογικές, με την παρατήρηση εποχιακής διακύμανσης κρουσμάτων Coxsackie και νέων διαγνώσεων διαβήτη την άνοιξη και το φθινόπωρο.⁷⁶ Επίσης, σε παιδιά με πρόσφατη διάγνωση ΣΔ τύπου 1 υπήρχαν αυξημένοι τίτλοι IgM αντί Coxsackie B4 αντισωμάτων.⁷⁷ Ακόμη, νοσήσεις από ιούς Coxsackie συνέπιπταν ή είχαν προηγηθεί της εμφάνισης νέων περιπτώσεων ΣΔ τύπου 1.⁷⁷

Αντιγόνα ειδικά των ιών Coxsackie ανιχνεύθηκαν από νησίδια παιδιών που πέθαναν και είχαν σημαντική βλάβη των Β κυττάρων από βαριά ίωση Coxsackie που προκάλεσε και μυοκαρδίτιδα.⁷⁸⁻⁸⁰ Η αντίδραση RT-PCR (ανάστροφη τρανσκριπτάση PCR) για ανίχνευση ειδικού RNA Coxsackie στον ορό ασθενών με πρόσφατη διάγνωση ΣΔ τύπου 1, ήταν συχνότερα θετική σε σύγκριση με μάρτυρες.^{81,82} Σε λίγες περιπτώσεις οι ιοί Coxsackie B4 και B5 απομονώθηκαν από πάγκρεας παιδιών που είχαν εμφανίσει ΣΔ τύπου 1 και οι ίδιοι ιοί αποδείχθηκε ότι ήταν ικανοί να προκαλέσουν διαβήτη σε πειραματόζωα.^{69,71}

Σε πρόσφατη φινλανδική έρευνα που περιέλαβε 878 παιδιά, φάνηκε σημαντικά υψηλότερη συχνότητα λοίμωξης από εντεροϊούς κατά τον χρόνο εμφάνισης των αυτοαντισωμάτων σε σύγκριση με μάρτυρες χωρίς ενδείξεις αυτοανοσοποίησης.⁸³

Σε δύο άλλες μεγάλες προοπτικές μελέτες, τη BABYDIAB στη Γερμανία⁸⁴ και τη DAISY στις ΗΠΑ⁸⁵, δεν αποδείχθηκε συσχέτιση μεταξύ των λοιμώξεων από εντεροϊούς και της ανάπτυξης αυτοαντισωμάτων έναντι των Β κυττάρων. Πιθανώς όμως αυτό το αρνητικό αποτέλεσμα οφείλεται στα μεγάλα διαστήματα μεταξύ των αιμοληψιών και στη μεθοδολογία της ιολογικής έρευνας.

Οι ιοί Coxsackie μπορεί να προκαλέσουν διαβήτη με διάφορους μηχανισμούς. Κυρίως συζητούνται, πρώτον, η άμεση κυτταρολυτική τους επίδραση στα Β κύτταρα και, δεύτερον, η πρόκληση μηχανισμού αυτοανοσοποίησης.

Στα διαβητικά πειραματόζωα έχει παρατηρηθεί ισχυρή κυτταρολυτική δράση των ιών Coxsackie, και μάλιστα όλων των στελεχών, αλλά όχι όλων προς τις ίδιες ράτσες πειραματόζωων. Το πέρασμα του ιού από κυτταροκαλλιέργειες αυξάνει τη διαβητογόνο δράση προκαλώντας αύξηση του τροπισμού του στα Β κύτταρα.⁸⁶ Αλλά και με έμμεσο τρόπο, προκαλώντας αυτοανοσοποίηση, είναι δυνατόν οι ιοί Coxsackie να

πίνακας 3.1.7 Νοσήματα αυτοανοσιακής αιτιολογίας για τα οποία συζητείται το ενδεχόμενο μοριακής μίμησης.

- Πρωτοπαθής χολική κίρρωση
- Πολλαπλή σκλήρυνση
- Μυασθένεια
- Guillain-Barré
- ΣΔ τύπου 1
- Μυοκαρδιοπάθειες
- Κοιλιοκάκη
- Πέμφιγα
- Ραγοειδίτιδα
- Πεπτικό έλκος
- Στρεπτοκοκκικές επιπλοκές
- AIDS
- Prion, νόσος των τρελών αγελάδων

προκαλέσουν διαβήτη, δεδομένου ότι διαπιστώθηκε διασταυρούμενη αντίδραση μεταξύ του ιού και αντιγόνων του Β κυττάρου, όπως είναι το P2-C, που είναι μια μη καψιδική πρωτεΐνη του ιού και έχει κοινή αλληλουχία αμινοξέων, δηλαδή ομοιότητα με το GAD, η οποία εκφράζεται στην επιφάνεια του Β κυττάρου. Το φαινόμενο αυτό αποκαλείται μοριακή μίμηση.⁸⁷ Περιπτώσεις μοριακής μίμησης συζητούνται για πολλά νοσήματα αυτοανοσιακής αιτιολογίας (πίνακας 3.1.7). Ενδιαφέρον είναι ότι η λοίμωξη με τον ιό αυξάνει την έκφραση του GAD στα Β κύτταρα. Ωστόσο, σε έρευνα όπου χρησιμοποιήθηκαν μονοκλωνικά αντισώματα έναντι ισομορφών της GAD64 δεν αποδείχθηκε διασταυρούμενη αντίδραση με στοιχεία του ιού Coxsackie στα τέσσερα από τα έξι αντισώματα.⁸⁸ Πιθανές διαφορές στη δευτερογενή και τριτογενή δομή των μορίων GAD και P2-C είναι πιθανό να εμποδίζουν τη διασταυρούμενη αντίδραση των μορίων. Σε πρόσφατη εργασία υποστηρίζεται ότι η μοριακή μίμηση μπορεί να περιορίζεται μόνο στα άτομα που φέρουν τον απλότυπο HLA DR3 και το γεγονός αυτό είναι ουσιώδες στη διασταυρούμενη αντιδραστικότητα των T λεμφοκυττάρων.⁸⁹

Σε άλλη πρόσφατη εργασία φάνηκε ότι τα παιδιά με ΣΔ τύπου 1 παρουσιάζουν μειονεκτική ανοσολογική απάντηση έναντι του ιού Coxsackie B4 σε σχέση με τα υγιή παιδιά.⁹⁰ Τέλος, υπάρχουν ενδείξεις ότι χωρίς να μεσολαβήσει ισχυρή λυτική δράση, μία ίωση από Coxsackie μικρής λοιμωγόνου δύναμης μπορεί να προκαλέσει χρονίζουσα λοίμωξη, η οποία να οδηγήσει σε αυτοανοσοποίηση, μέσω ελευθέρωσης ιντερφερόνης α και υπερέκφρασης των HLA αντιγόνων της τάξης I στα ινσουλινοπαραγωγά κύτταρα.⁶³

Σε δημοσίευση του Roivainen και συν.⁹¹ δείχθηκε ότι λοιμώξεις από Coxsackie σχετίζονται με ΣΔ τύπου

1 όχι μόνο σε σχέση με τους Coxsackie B4 αλλά και με άλλους οροτύπους, όπως A9, B1, B2, B3, B5. Σε μερικές περιπτώσεις η λοίμωξη με ιό Coxsackie συνοδεύταν παροδικά από ανίχνευση αυτοαντισωμάτων ICA, αντιGAD και αντι-ινσουλινικών. Η λοίμωξη με Coxsackie σε τρεις περιπτώσεις συνέπεσε με κλινική εκδήλωση διαβήτη.⁹¹ Συχνότερα βρέθηκαν τα αντισώματα έναντι των ιώσεων Coxsackie σε άτομα με πρόσφατη εκδήλωση του ΣΔ τύπου 1 και από τον Μπαρτσόκα και συν.⁹² Στέλεχος ιού Echo 3 απομονώθηκε από άτομο που πολύ σύντομα στην συνέχεια ανέπτυξε ICA και IA-2 αυτοαντισώματα.⁹³

Αντισώματα έναντι των εντεροϊών (Coxsackie B5, ECHO 30, ECHO 9) βρέθηκαν σε αυξημένη συχνότητα στον ορό γυναικών που ελήφθη κατά τον τοκετό, τα παιδιά των οποίων εμφάνισαν αργότερα ΣΔ τύπου 1.⁹⁴

Το συμπέρασμα είναι ότι η ενδομήτρια λοίμωξη από ορισμένους ιούς, και όχι μόνο από τον ιό της ερυθράς, παίζει ρόλο στην εμφάνιση ΣΔ τύπου 1 στα τέκνα αργότερα. Μερικοί ιοί Coxsackie μπορεί να δράσουν είτε προκαλώντας βλάβη στα Β κύτταρα⁹⁵ είτε προσφέροντας προστασία από εκδήλωση διαβήτη σε μεταγενέστερη λοίμωξη από διαβητογόνα στελέχη.⁹⁶

Παρωτίτιδα

Η πρώτη παρατήρηση έγινε πριν από 100 χρόνια, όταν περιγράφηκε περίπτωση βαριάς μορφής διαβήτη κατά την ανάρρωση από παρωτίτιδα.⁹⁷ Ο Gamble πολύ αργότερα περιέγραψε περιπτώσεις ΣΔ τύπου 1 που ακολούθησαν νόσηση από παρωτίτιδα.⁹⁸ Θεωρείται ότι ο ιός της παρωτίτιδας προκαλεί κινητοποίηση μηχανισμού αυτοανοσοποίησης έναντι των Β κυττάρων ή ότι ενισχύει μια αντίστοιχη προϋπάρχουσα εξεργασία.⁹⁹ Υπέρ της αυτοανοσοποιητικής εξεργασίας, την οποία μπορεί να κινητοποιήσει ο ιός της παρωτίτιδας, συνηγορεί και η διαπίστωση ότι η λοίμωξη Β κυττάρων in vitro σε κυτταροκαλλιέργειες προκαλεί παραγωγή ιντερλευκίνης 1 και 6 και ανώμαλη έκφραση της τάξης I και II των HLA αντιγόνων στην επιφάνειά τους.¹⁰⁰ Άρα η λοίμωξη με ιούς διεγείρει την παραγωγή κυτοκινών από τα Β κύτταρα και σε συνδυασμό με αυξημένη έκφραση HLA αντιγόνων στην επιφάνεια των Β κυττάρων μπορεί να ερμηνεύσει τον αυτοανοσοποιητικό μηχανισμό της βλάβης. Ωστόσο, συνολικά και αυστηρά επιστημονικά κρινόμενα, τα στοιχεία για τη συμμετοχή της λοίμωξης από τον ιό της παρωτίτιδας στην παθογένεια του ΣΔ τύπου 1 είναι κάπως αβέβαια. Για παράδειγμα, ο Foulis δεν βρήκε ενδείξεις για λοίμωξη από ιό παρωτίτιδας σε πάγκρεας 47 παιδιών που πέθαναν με πρόσφατη διάγνωση διαβήτη.¹⁰¹ Επίσης, ο Dalhquist δεν βρήκε συσχέτιση λοίμωξης με ιό παρωτίτιδας μητέρων διαβητικών παιδιών, ενώ βρέθηκε

συσχέτιση με ιούς ECHO30, ECHO 9 και Coxsackie B5.⁹⁴

Υπέρ της συμμετοχής των ιώσεων στην παθογένεια του ΣΔ τύπου 1 συνηγορεί η διαπίστωση, που έγινε στη Φινλανδία, μείωσης της ανοδικής τάσης που υπήρχε στην εμφάνιση νέων περιπτώσεων ΣΔ τύπου 1, η οποία συμπίπτει με τη γενίκευση του εμβολίου παρωτίτιδας, ιλαράς και ερυθράς.¹⁰²

Κυτταρομεγαλοϊός

Η λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό (CMV) μπορεί να προκαλέσει βλάβη στα Β κύτταρα, εφόσον ο ιός εγκαθίσταται σε αυτά, όπως φαίνεται από τα χαρακτηριστικά έγκλειστα που χαρακτηρίζουν την προσβολή των κυττάρων από τον ιό.¹⁰³ Αυτές οι εικόνες ήταν χαρακτηριστικές σε περιπτώσεις παιδιών και ενηλίκων που πέθαναν από βαριά λοίμωξη από CMV.¹⁰³ Ακόμη βρέθηκε CMV σε περίπτωση συγγενούς λοίμωξης με εκδήλωση ΣΔ τύπου 1.¹⁰⁴

Ο Pack και συν.¹⁰⁵ παρατήρησαν ότι το γονιδίωμα του CMV βρέθηκε σε 22% (13 στους 59) διαβητικών ασθενών και μόνο σε 2,6% (1 στους 38) υγιών μαρτύρων. Σε 39% των ασθενών ανιχνευόταν ICA και σε 41% κυτταροτοξικά αντισώματα επιφάνειας των Β κυττάρων (CBSA). Στους υγιείς μάρτυρες μόνο σε 2,6 και 2,6% βρέθηκαν τα αντισώματα αυτά. Σε ασθενείς CMV-θετικούς βρέθηκαν ICA και CBSA σε ποσοστό 62% και 69% αντίστοιχα, έναντι 33% και 33% στους CMV αρνητικούς ασθενείς. Οι μη διαβητικοί μάρτυρες που ήταν θετικοί σε CMV δεν είχαν ούτε ICA ούτε CBSA. Η ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του γονιδιώματος CMV και των αντινησιδιακών αντισωμάτων που βρέθηκαν στους διαβητικούς ασθενείς συνηγορεί υπέρ του ότι εμμένουσα λοίμωξη με CMV μπορεί να έχει συμμετοχή στην παθογένεση του διαβήτη.¹⁰⁵

Παρόμοια ποσοστά ορολογικής ένδειξης λοίμωξης από CMV, σε περιπτώσεις ΣΔ τύπου 1 με πρόσφατη διάγνωση, περιέγραψε και ο Nigro.¹⁰⁶ Τέλος, ο Nicoletti περιέγραψε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των υψηλών τίτλων για IgG αντιCMV αντισωμάτων και ICA σε μη διαβητικά αδέρφια ατόμων με ΣΔ τύπου 1.¹⁰⁷

Ο Yoon και συν. σε εργασία τους βρήκαν ότι υπάρχουν δείκτες που δείχνουν ευαισθησία σε λοίμωξη από Coxsackie B4 ή CMV για δημιουργία ΣΔ τύπου 1. Οι δείκτες για την ευαισθησία σε Coxsackie B4 είναι έξι ειδικά DNA περιοριστικά θραύσματα ενδονουκλεάσης (Restriction Endonuclease Fragments).¹⁰⁸

Ρετροϊοί

Οι ρετροϊοί είναι ιοί που προκαλούν βραδεία λοίμωξη. Μπορούν να παραμένουν στο σώμα σε λανθάνουσα κατάσταση για μεγάλο χρονικό διάστημα. Υπάρχουν επιστημονικά δεδομένα σύμφωνα με τα οποία η λοι-

μωξη με ρετροϊούς σε πειραματόζωα μπορεί να προκαλέσει εμφάνιση διαβήτη. Σε ποντίκια τύπου NOD η έκφραση ενδογενών ρετροϊών από τα Β κύτταρα σχετίζεται με νησιδίτιδα και διαβήτη.¹⁰⁹⁻¹¹¹

Οι ενδογενείς ρετροϊοί έχουν ενοχοποιηθεί και για συμμετοχή στην αιτιολογία του ΣΔ τύπου 1 στον άνθρωπο. Τα αντισουλινικά αντισώματα που ανιχνεύονται σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1, καθώς και στους υγιείς συγγενείς πρώτου βαθμού, έχει βρεθεί ότι παρουσιάζουν διασταυρούμενη αντίδραση με το αντιγόνο p73 των ρετροϊών σε 75% των περιπτώσεων, ενώ μόνο σε 3% των μη διαβητικών μαρτύρων.¹¹²

Σε μελέτες με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο διαπιστώθηκαν σωματίδια παρόμοια με ρετροϊούς στο κυτταρόπλασμα των Β κυττάρων τεσσάρων ασθενών με ΣΔ τύπου 1 που είχαν πεθάνει λίγο μετά τη διάγνωση του διαβήτη, ενώ δεν βρέθηκαν σε κανέναν από δέκα μάρτυρες μη διαβητικούς. Το πάγκρεας των διαβητικών είχε εικόνα νησιδίτιδας με διήθηση από μακροφάγα, CD8+ (κύτταροτοξικά) Τ λεμφοκύτταρα και κύτταρα φυσικούς φονείς, ενώ υπήρχαν λίγα CD4+ Τ βοηθητικά λεμφοκύτταρα.¹¹³

Η ομάδα του Yoon βρήκε ότι μια ειδική γονιδιακή αλληλουχία ρετροϊού εκφραζόταν μόνο στα νησιδία του παγκρέατος από τέσσερις διαβητικούς και όχι σε νησιδία παγκρέατος μη διαβητικών.¹¹³ Σε 70% 260 ασθενών με πρόσφατη διάγνωση ΣΔ τύπου 1 δημιουργήθηκε αντίδραση του ορού τους προς το πεπτιδιο που κωδικοποιείται από την παραπάνω γονιδιακή αλληλουχία.¹¹⁴

Οι συγγραφείς υποθέτουν ότι γονίδια ρετροϊών εκφράζονται ειδικά από τα Β κύτταρα και προκαλούν γένεση αυτοαντισωμάτων τα οποία στρέφονται κατά των αντιγόνων των νησιδίων. Επιπρόσθετα βρέθηκε ότι οροί ασθενών με πρόσφατη διάγνωση διαβήτη μπορεί να έχουν αντισώματα έναντι πεπτιδίων των ρετροϊών.

Ιοί Rota

Πρόσφατα, ο Honeyman και συνεργάτες ανέφεραν μοριακή ομολογία μεταξύ της VP7 πρωτεΐνης ιού rota και επιτόπων του μορίου της φωσφατάσης της τυροσίνης IA-2 και του ισομερούς 65kD της δεκαρβοξυλάσης του γλουταμινικού οξέος. Σε προοπτική μελέτη σε νεογνά με γενετική προδιάθεση για ΣΔ τύπου 1, παρατήρησαν ότι η εμφάνιση αυτοαντισωμάτων ειδικών για διαβήτη σχετιζόταν με σημαντική αύξηση των αντισωμάτων έναντι ιών rota, γεγονός που οδηγεί στο συμπέρασμα ότι οι λοιμώξεις από ιούς rota προκαλούν μια αυτοάνοση αντίδραση έναντι των Β κυττάρων σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα.¹¹⁵

Ιός Epstein-Barr

Ο ιός Epstein-Barr, ο οποίος ενοχοποιείται για διάφορες αυτοάνοσες αντιδράσεις, έχει γίνει αντικείμενο παρατηρήσεων και για το ενδεχόμενο συμμετοχής του στην αιτιολογία του ΣΔ τύπου 1.¹¹⁶⁻¹¹⁸ Η αυτοανοσοποίηση και στην περίπτωση του ιού Epstein-Barr βασίζεται στη μοριακή μίμηση. Μια πρωτεΐνη του ιού, αποκαλούμενη BOLF1, έχει μια αλληλουχία 11 αμινοξέων παρόμοια με ένα τμήμα της Β αλυσίδας του αντιγόνου HLA DQ8. Σε αυτήν την αλληλουχία περιλαμβάνεται και το επίμαχο ασπαρτικό οξύ. Αλλά και άλλη αλληλουχία αμινοξέων, όπως ένα πενταπεπτίδιο (GPPAA), έχει ενοχοποιηθεί, καθώς βρέθηκαν αντισώματα έναντι αυτού στον ορό ασθενών που είχαν λοίμωξη από ιό Epstein-Barr και εμφάνισαν διαβήτη.¹¹⁹ Κατά συνέπεια, η λοίμωξη από τον ιό Epstein-Barr θεωρείται πιθανή αιτία αυτοανοσοποιητικής αιτιολογίας διαβήτη. Επίσης υπάρχουν αρνητικά στοιχεία για τη συμμετοχή των λοιμώξεων από Epstein-Barr στην παθογένεια του ΣΔ τύπου 1, τα οποία και θα εκτεθούν παρακάτω.

Αρνητικά στοιχεία για CMV, ιό Epstein-Barr, παρωτίτιδας

Υπάρχουν, ωστόσο, και αρνητικά στοιχεία για τη συμμετοχή των CMV λοιμώξεων στην αιτιολογία του ΣΔ τύπου 1. Ο Foulis και συν. αναζήτησαν λοίμωξη σε 47 παγκρέατα ασθενών που πέθαναν με πρόσφατη διάγνωση ΣΔ τύπου 1. Η έρευνα δεν έδειξε συμμετοχή των ιών CMV, Epstein-Barr και παρωτίτιδας στην αιτιολογία του διαβήτη.¹²⁰

Σε εργασία του Ivarsson, μεταξύ 16.475 νεογνών τα 76 βρέθηκε να έχουν λοίμωξη από CMV με κριτήριο την αποβολή του ιού στα ούρα τους. Τα 73 από τα 76 νεογνά παρακολούθηθηκαν και το ένα εμφάνισε ΣΔ τύπου 1. Από 19.483 παιδιά που γεννήθηκαν την ίδια χρονική περίοδο, ΣΔ εμφάνισαν τα 38. Επομένως, δεν βρέθηκαν ενδείξεις για τη συσχέτιση CMV και εμφάνισης ΣΔ τύπου 1.¹²¹

Λοίμωξη από CMV σε κυτταροκαλλιέργειες νησιδίων του Langerhans προκαλεί μορφολογικές αλλοιώσεις στα κύτταρα των νησιδίων. Φάνηκε, ωστόσο, ότι ο CMV δεν ασκεί ευθέως λυτική δράση, ούτε ελαττώνει την παραγόμενη ινσουλίνη από τα Β κύτταρα.¹²²

Ο Itoh και συνεργάτες του εξέτασαν με τη μέθοδο αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR) δείγματα βιοψίας παγκρέατος από 16 διαβητικούς με πρόσφατη έναρξη ΣΔ τύπου 1. (Η βιοψία έγινε με λαπαροσκόπηση). Δεν βρέθηκε να υπάρχει CMV ούτε και Epstein-Barr, που ήταν οι δύο ιοί που αναζητήθηκαν. Η μελέτη δεν υποστηρίζει επομένως τη συμμετοχή CMV στην αιτιολογία του ΣΔ τύπου 1.¹²³

Ο ρόλος των λοιμώξεων στην πρόληψη του ΣΔ τύπου 1

Υπάρχουν παρατηρήσεις σύμφωνα με τις οποίες ορισμένες ιώσεις προστατεύουν από την ανάπτυξη της αυτοανοσοποιητικής εξεργασίας που οδηγεί σε ΣΔ τύπου 1.¹²⁴ Ένας μηχανισμός που θεωρείται πιθανός για την παραπάνω δράση είναι ότι μια ίωση προκαλεί γένεση εξουδετερωτικών αντισωμάτων, τα οποία όμως παρουσιάζουν διασταυρούμενη αντίδραση και με τον διαβητογόνο ιό.¹²⁵⁻¹²⁶ Στα πειραματόζωα αυτή η προστατευτική δράση έχει τεκμηριωθεί για τις λοιμώξεις με τους ιούς της λεμφοκυτταρικής χοριομηνιγγίτιδας και τον ιό ηπατίτιδας των ποντικών. Αυτές οι ιώσεις προστατεύουν από αυτόματη εμφάνιση ΣΔ τύπου 1 σε πειραματόζωα όπως τα BB rat και NOD mouse.⁷¹ Οι διαφορές που παρατηρούνται στη βιβλιογραφία, όσον αφορά στη συσχέτιση επιδημιών Coxsackie με νέα κρούσματα ΣΔ τύπου 1, μπορεί να αποδοθούν σε προστασία που προσέφερε σε ορισμένες περιπτώσεις μια προηγηθείσα προστατευτική λοίμωξη από συγγενικό μη διαβητογόνο στέλεχος.

Συμπεράσματα για τις ιώσεις

Σήμερα μπορεί να λεχθεί ότι υπάρχουν πολλές ενδείξεις και λίγες αποδείξεις για τη συμμετοχή των ιώσεων στην αιτιολογία του ΣΔ τύπου 1. Είναι μάλλον βέβαιο ότι οι ιώσεις συμμετέχουν αιτιολογικά, κυρίως μέσω της προκαλούμενης αυτοανοσίας, στην παθογένεση του ΣΔ τύπου 1, αλλά δεν είναι γνωστό σε τι ποσοστό διαβητικού πληθυσμού συμμετέχουν. Επειδή η αυτοανοσία μπορεί να δημιουργείται και χωρίς τη συμμετοχή των ιώσεων και με δεδομένη τη δυσκολία που υπάρχει στην απόδειξη της αιτιολογικής συσχέτισης της κάθε περίπτωσης διαβήτη με τις ιώσεις, ιδίως όταν αυτές μπορεί να έχουν συμβεί χρόνια πριν από την εκδήλωση του διαβήτη, το ποσοστό της αιτιολογικής σύνδεσης των ιώσεων με τον ΣΔ τύπου 1 μέχρι πρόσφατα φαινόταν να είναι αρκετά μικρό (<5%). Ωστόσο, σε ανασκοπήσεις του θέματος το 1998 και 1999 το ποσοστό συμμετοχής των ιώσεων στην αιτιολογία του ΣΔ τύπου 1 αναφέρεται ότι είναι μεταξύ 10-50%. Τα αναφερόμενα ποσοστά δεν προκύπτουν από μεγάλης κλίμακας έρευνες αλλά είναι υποθετικά συμπεράσματα.

Από την παράθεση των περισσότερων βιβλιογραφικών αναφορών γίνεται αντιληπτό ότι υπάρχουν ορισμένα μειονεκτήματα στις περισσότερες των εργασιών για τη συμμετοχή των ιών στην αιτιοπαθογένεια του ΣΔ τύπου 1. Έτσι, για παράδειγμα, η κάθε εργασία δεν αφορά σε όλα τα είδη ιών με τα ποικίλα τους στελέχη. Ο αριθμός των περιπτώσεων που μελετούνται συχνά είναι πολύ μικρός. Δεν πρέπει να λησμονείται,

επίσης, ότι η ιολογική έρευνα έχει ιδιαίτερες δυσκολίες και γίνεται σε λίγα εξειδικευμένα εργαστήρια και ότι οι ιοί μεταλλάσσονται συχνά. Αν, τώρα, θεωρηθεί ότι η λοίμωξη από έναν διαβητογόνο ιό έχει συμβεί πολλά χρόνια πριν από την κλινική εκδήλωση του διαβήτη και ότι οι ιώσεις μπορεί να δρουν και συμπληρωματικά στην τελική φάση της εκδήλωσης της νόσου, γίνεται κατανοητό γιατί εξακολουθούν να υπάρχουν ακόμη πολλά ερωτηματικά. Μια προοπτική έρευνα στη Φινλανδία, τη χώρα με τη συχνότερη εμφάνιση ΣΔ τύπου 1, με αιμοληψίες ανά τρίμηνο από τη γέννηση των παιδιών που είναι επιρρεπή στην εμφάνιση ΣΔ τύπου 1, θα δώσει πιθανότατα τις οριστικές απαντήσεις στα επόμενα λίγα χρόνια.

Τελικά, μπορούμε να πούμε ότι παρά τα μη πλήρως αποδεικτικά στοιχεία της βιβλιογραφίας για τη συμμετοχή των ιώσεων στην αιτιολογία του ΣΔ τύπου 1, υπάρχουν σοβαροί λόγοι να πιστεύουμε ότι η σχετική έρευνα είναι δυνατόν να οδηγήσει σε τρόπους πρόληψης της νόσου, π.χ. με εμβολιασμό των ευαίσθητων σε διαβητογόνους ιούς ατόμων, κάτι που σε ορισμένο βαθμό ήδη γίνεται με το εμβόλιο παρωτίτιδας-ερυθράς-ιλαράς ή με την παραγωγή αντισωμάτων που θα είναι ειδικά στην καταστροφή των λεμφοκυττάρων, τα οποία έχουν ενεργοποιηθεί και συμμετέχουν στην καταστροφή των Β κυττάρων των νησιδίων του παγκρέατος, εφόσον μια τέτοια διαδικασία γίνεται εγκαίρως αντιληπτή. Ακόμη και αν διάφορα ερευνητικά πρωτόκολλα, με τα οποία επιχειρείται δημιουργία ανοσολογικής ανοχής με τη χορήγηση ινσουλίνης από το στόμα, υποδοριώς ή ενδορρινικά, δεν έδειξαν προς το παρόν θετικά αποτελέσματα, η γνώση που αποκτήθηκε θα βοηθήσει να χαραχθούν στρατηγικές πρόληψης της νόσου.¹²⁷⁻¹²⁹

➤ Διαιτητικοί παράγοντες

Η κατανάλωση ζάχαρης δεν σχετίζεται με την εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη, όπως, ενδεχομένως, πιστεύει πολύς κόσμος. Υπάρχουν όμως άλλοι διαιτητικοί παράγοντες που εξακολουθούν να είναι υπό έρευνα για τη συμμετοχή τους στην αιτιοπαθογένεια του ΣΔ τύπου 1. Αυτοί είναι το λεύκωμα αγελαδινού γάλακτος και οι νιτροζαμίνες, η γλουτένη και η βιταμίνη D.

Λεύκωμα αγελαδινού γάλακτος

Υπάρχουν διάφορες ενδείξεις για τη συμβολή στην παθογένεια του ΣΔ τύπου 1 της πρώιμης προσθήκης αγελαδινού γάλακτος στη σίτιση των νεογνών. Σύμφωνα με αυτές τις ενδείξεις, τα νεογνά που σιτίζονται τους πρώτους 2-3 μήνες της ζωής τους με γάλα αγελάδας έχουν αυξημένη προδιάθεση για εμφάνιση διαβήτη τα επόμενα χρόνια.^{130,131} Θεωρείται ότι η παθογένεια

είναι αυτοανοσοποιητική, διότι υπάρχει πιθανώς διασταυρούμενη αντίδραση τμήματος της λευκωματίνης του αγελαδινού γάλακτος με πρωτεΐνη της επιφάνειας των Β κυττάρων και επιπλέον είναι δυνατόν τμήματα πρωτεΐνης αγελαδινού γάλακτος να διαπεράσουν το ανώριμο έντερο του νεογνού.¹³² Σε ομάδα διαβητικών παιδιών βρέθηκαν αυξημένοι τίτλοι έναντι της αλβουμίνης του αγελαδινού γάλακτος. Επίσης βρέθηκε ότι 17 εν σειρά αμινοξέα (ΑΒΒΟΣ) εμφανίζουν διασταυρούμενη αντιγονική αντίδραση με μία παγκρεατική πρωτεΐνη της επιφάνειας των Β κυττάρων.¹³² Σε εργασία της Finland Study Group βρέθηκε ότι η αποκλειστική θρέψη των πρώτων μηνών της ζωής με μητρικό θηλασμό συνδέεται με τη μικρότερη πιθανότητα για ΣΔ τύπου 1.¹³³ Σε άλλη φινλανδική μελέτη βρέθηκε συσχέτιση της συχνότητας του διαβήτη με τη συνολική κατανάλωση αγελαδινού γάλακτος.¹³⁴

Σε καλά σχεδιασμένη μελέτη¹³⁵ διαπιστώθηκαν τα παρακάτω ενδιαφέροντα στοιχεία. Υπάρχει συσχέτιση της συχνότητας εμφάνισης ΣΔ τύπου 1 σε ηλικίες 1-14 ετών και της κατανάλωσης γάλακτος που χαρακτηρίζεται από αυξημένες πυκνότητες καζεΐνης Α1 και Β. Αυτές οι ποικιλίες καζεΐνης έχουν το αμινοξύ ιστιδίνη στη θέση 67 που καθορίζει την ενζυματική διάσπαση των μορίων και προκύπτει β-καζομορφίνη 7.¹³⁶ Η καζεΐνη Α2 δεν διασπάται σε αυτήν τη θέση, διότι εκεί υπάρχει προλίνη. Η β-καζομορφίνη 7 έχει ιδιότητες οπιοειδούς¹³⁷ και επιπλέον διαπιστώθηκε ότι αναστέλλει in vitro τον πολλαπλασιασμό των λεμφοκυττάρων του εντέρου.¹³⁸

Είναι πιθανό ότι η καζεΐνη Α1 και Β δρουν ανοσοκατασταλτικά και επηρεάζουν την ανάπτυξη ανοσοανοχής που δημιουργείται για πρωτεΐνες στο έντερο ή ακόμη ότι μπορεί να καταστέλλουν μηχανισμούς άμυνας έναντι εντεροϊών που ενοχοποιούνται στην αιτιοπαθογένεια του ΣΔ τύπου 1.¹³⁹ Ενδεχομένως αυτή η ανοσοκαταστολή να ευνοεί και την ενεργοποίηση ρετροϊών.¹⁴⁰

Οι διάφορες ράτσες αγελάδων παράγουν γάλα με διαφορετικές αναλογίες Α1 και Β καζεΐνες και έτσι εξηγείται γιατί κάποιοι λαοί έχουν μικρή συχνότητα ΣΔ τύπου 1 παρά την αυξημένη κατανάλωση γάλακτος αγελάδας.

Εξάλλου, προοπτικές μελέτες σε νεογνά υψηλού κινδύνου δεν μπόρεσαν να αποδείξουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αυτοαντισωμάτων, όταν αυτά δεν θήλασαν αποκλειστικά, αλλά σιτίστηκαν με γάλα αγελάδας.^{141,142} Η αύξηση της συχνότητας του θηλασμού στις ανεπτυγμένες χώρες που παρατηρείται τα τελευταία χρόνια θα έπρεπε να συνοδεύεται από ελάττωση της συχνότητας του ΣΔ τύπου 1 και όχι από αύξηση, όπως συμβαίνει σήμερα.¹⁴³

Με μια μελέτη παρέμβασης (TRIGR – Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk) που διεξάγεται τώρα, εξετάζεται το ενδεχόμενο πρόληψης του ΣΔ τύπου 1 με σίτιση των βρεφών ως την ηλικία των 6-8 μηνών με υδρολυμένη φόρμουλα αγελαδινού γάλακτος, που δεν περιέχει ακέραιες πρωτεΐνες.¹⁴⁴

Νιτροζαμίνες

Το ότι διάφορες τοξίνες μπορεί να προκαλέσουν σακχαρώδη διαβήτη είναι γνωστό από παλιά και πρόκειται για ουσίες που έχουν την ιδιότητα να καταστρέφουν τα Β κύτταρα. Τέτοιες ουσίες είναι οι νιτροζουρίες και το μυοκτόνο φάρμακο Βακόρ (N-3-πυριδυλ-μεθυλ-N-ρ-νιτροφαινιλουρία). Οι ουσίες αυτές είναι πολύ διαδεδομένες στην εποχή μας, αλλά η πραγματική συμμετοχή τους στην παθογένεια του ΣΔ τύπου 1 δεν είναι δυνατόν να εκτιμηθεί. Ενδιαφέρουσα είναι η παρατήρηση σύμφωνα με την οποία οι γυναίκες που καταναλώνουν καπνιστό κρέας την εποχή που συλλαμβάνουν έχουν πολλές πιθανότητες να γεννήσουν παιδιά που θα αναπτύξουν αργότερα ΣΔ τύπου 1.^{145,146} Για τον μηχανισμό δράσης των προϊόντων του καπνιστού κρέατος υπάρχουν και πειραματικά δεδομένα σε ποντίκια.^{147,148} Στο καπνιστό κρέας αναπτύσσονται νιτροζαμίνες.

Δημητριακά – Γλουτένη

Τα τελευταία χρόνια εξετάζεται η συσχέτιση της γλουτένης, μιας πρωτεΐνης που περιέχεται στα δημητριακά, με τον ΣΔ τύπου 1. Η γλουτένη είναι το υπεύθυνο αυτοαντιγόνο για την κοιλιοκάκη, η οποία είναι νόσημα αυτοανοσοποιητικής αιτιολογίας όπως και ο ΣΔ τύπου 1. Σε πειραματόζωα NOD mouse παρατηρήθηκε ελάττωση της συχνότητας αυτοάνοσου διαβήτη όταν λάμβαναν δίαιτα ελεύθερη γλουτένης.¹⁴⁹

Δύο πρόσφατες μελέτες έδειξαν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αυτοαντισωμάτων έναντι των νησιδίων σε βρέφη με προδιάθεση για ΣΔ τύπου 1, όταν στη διατροφή τους προστέθηκαν πρώιμα, συγκεκριμένα πριν από τους 3 μήνες, δημητριακά.^{150,151}

Το διάστημα 3-6 μηνών θεωρήθηκε ασφαλές ενώ στη μία από αυτές τις μελέτες φάνηκε ότι όταν η εισαγωγή των δημητριακών στη διατροφή του βρέφους γίνεται μετά τους 7 μήνες, τότε πάλι αυξάνεται ο κίνδυνος αυτοανοσοποίησης.¹⁵⁰

Με βάση αυτές τις παρατηρήσεις έχει αρχίσει μία γερμανική μελέτη παρέμβασης (BABYDIET) για να διερευνηθεί κατά πόσο μπορεί να επηρεαστεί η ανάπτυξη αντινησιδιακών αυτοαντισωμάτων σε νεογνά αυξημένου κινδύνου καθυστερώντας την εισαγωγή γλουτένης στη διατροφή τους.¹⁵²

Θεωρείται ότι στη βρεφική ηλικία ο χρόνος πρώιμης

επαφής του εντέρου με τα τροφικά αντιγόνα μπορεί να επηρεάσει την ανοσολογική ανοχή σε αυτά τα αντιγόνα. Από την άλλη πλευρά, δύο μικρές πιλοτικές μελέτες σε συγγενείς διαβητικών τύπου 1 με θετικά αυτοαντισώματα έναντι νησιδιακών αντιγόνων έδειξαν ότι δίαιτα ελεύθερη γλουτένης δεν επηρέασε τους τίτλους των αντισωμάτων αυτών, αν και βελτίωσε την ευαισθησία τους στην ινσουλίνη.^{153,154}

Βιταμίνη D

Η μεγαλύτερη συχνότητα ΣΔ τύπου 1 παγκοσμίως παρατηρείται στη Φινλανδία, όπου η έκθεση στον ήλιο είναι περιορισμένη και επομένως συχνά οι συγκεντρώσεις της βιταμίνης D στον ορό είναι χαμηλές. Υπάρχουν ενδείξεις ότι θα μπορούσε να ανασταλεί η αυξητική τάση των νέων περιπτώσεων ΣΔ τύπου 1 τουλάχιστον στις βόρειες χώρες με τη χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμίνης D στα βρέφη.¹⁵⁵

Θεωρήθηκε ότι η βιταμίνη D δρα καταστέλλοντας εκλεκτικά τη δραστηριότητα Th1 CD4 T λεμφοκυττάρων.¹⁵⁶ Ανάλογη έρευνα στην περιοχή της Ρώμης δεν απέδειξε σημαντική συσχέτιση μεταξύ βιταμίνης D και κινδύνου για ΣΔ τύπου 1, πιθανότατα γιατί λόγω ηλιοφάνειας δεν δημιουργείται έλλειψη βιταμίνης D.¹⁵⁷

Ψυχοκοινωνικοί παράγοντες

Το ψυχικό στρες μέσω ορμονικών και νευρικών ερεθισμάτων μπορεί να ελαττώσει την ευαισθησία στην ινσουλίνη και να επηρεάσει την ανοσολογική απάντηση. Δυσάρεστα γεγονότα κατά τη διάρκεια των δύο πρώτων χρόνων της ζωής, όπως διαζύγιο, βία, χαμηλό μορφωτικό επίπεδο,¹⁵⁸ αρρώστια ή θάνατος στην οικογένεια,¹⁵⁹ έχουν θεωρηθεί ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για ΣΔ τύπου 1.

Η επίδραση αυτών των παραγόντων πιθανώς να αποδειχθεί στο μέλλον, σε προοπτικές μελέτες και στη χρήση βιολογικών δεικτών του στρες, όπως η κορτιζόλη του σιέλου.

Γενικό συμπέρασμα

Γενετικοί παράγοντες δημιουργούν το κατάλληλο έδαφος στο οποίο, αν δοθεί η ευκαιρία, επιδρούν επίκτητοι παράγοντες και προκαλούν, μέσω κυρίως αυτοανοσοποιητικού μηχανισμού, βραδεία καταστροφή των Β κυττάρων των νησιδίων του παγκρέατος (σχήμα 3.1.5). Όταν ο αριθμός των λειτουργούντων Β κυττάρων είναι μικρότερος του 20% του κανονικού τους αριθμού, εκδηλώνεται ο ΣΔ τύπου 1.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. *Diabetes Care*. 2000;23:1516-1526.
- 2 Rotter J, Rimoin D. Heterogeneity in Diabetes Mellitus, Update 1978. Evidence for further genetic heterogeneity within juvenile onset insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1978;27:599-608.
- 3 Gale E.A.M. The rise of childhood type 1 diabetes in the 20th century. *Diabetes* 2002;51:3353-3361.
- 4 Warram JH, Krolewski AS, Gottlieb MS, Kahn CR. Differences in risk of insulin-dependent diabetes in offspring of diabetic mothers and diabetic fathers. *N Engl J Med* 1984;311:149-152.
- 5 Dahlquist G, Blom L, Holmgren G, Hägglöf B, Larsson Y, Sterky G et al. The epidemiology of diabetes in Swedish children 0-14 years-a six-year prospective study. *Diabetologia* 1985;28:802-808.
- 6 Tuomilehto J, Lounamaa R, Tuomilehto-Wolf E, Reunanen A, Virtala E, Kaprio E et al. Epidemiology of childhood diabetes mellitus in Finland - background of a nationwide study of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1992;35:70-76.
- 7 Barnett A, Eff C, Leslie R, Pyke D. Diabetes in identical twins. A study of 200 pairs. *Diabetologia* 1981;20:87-93.
- 8 Nerup J, Platz P, Andersen O, Christy M, Lyngsoe J, Poulsen E, Ryder P, Nielsen L, Thomson M, Svejgaard A. HLA anti-gens and diabetes mellitus. *Lancet* 1974;ii:864.
- 9 Svejgaard A, Platz P. Insulin-dependent diabetes mellitus. In: Terasaki PI ed. *Histocompatibility testing*, Los Angeles. UCLA Press 1980;638-656.
- 10 Karayanni C, Anastasiadou V, Spyropoulou M et al. Genetic predisposition and IDDM in Greece. *Genet Couns* 1993;4:181-186.
- 11 Thorsby E, Ronningen KS. Particular HLA-DQ molecules play a dominant role in determining susceptibility or resistance to type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993;36:371-377.
- 12 Zamani M, Cassiman JJ. Reevaluation of the importance of polymorphic HLA class II alleles and amino acids in the susceptibility of individuals of different populations to type 1 diabetes. *Am J Med Genet* 1998;76:183-194.
- 13 Hermann R, Knip M, Veijola R, Simell O, Laine AP, Akerblom HK, Groop PH, Forsblom C, Petterson-Fernholm K, Ilonen J; FinnDiane Study Group. Temporal changes in the frequencies of HLA genotypes in patients with Type 1 diabetes-indication of an increased environmental pressure? *Diabetologia*. 2003;46:420-425.
- 14 Gillespie KM, Bain SC, Barnett AH, Bingley PJ, Christie MR, Gill GV, Gale EA. The rising incidence of childhood type 1 diabetes and reduced contribution of high-risk HLA haplotypes. *Lancet* 2004;364(9446):1699-1700.
- 15 Cudworth A, Bottazzo GF, Doniach D. Genetic and immunological factors in type 1 diabetes. In: *Immunology of diabetes*, ed. by J. Irvine, Tevior S. Pubs, Edinburgh 1980;67-99.
- 16 Foulis AK. The pathogenesis of B-cell destruction in Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *J Pathol* 1987;152:141-148.
- 17 Cahill G, McDevitt H. Insulin dependent diabetes mellitus. The initial lesion. *N Engl J Med* 1981;304:1454-1465.
- 18 Maugendre D, Alizadeh M, Gauthier A, Guilhem I, Poulaud C, Genetet B, Allannic H, Semana G. Genetic heterogeneity between type 1a and type 1b insulin-dependent diabetes mellitus: HLA class II and TAP gene analysis. *Tissue Antigens* 1996;48:540-548.
- 19 Anjos SM, Tessier MC, Polychronakos C. Association of the cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 gene with type 1 diabetes: evidence for independent effects of two polymorphisms on the same haplotype block. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:6257-6265.
- 20 Schranz DB and Lernmark A. Immunology in diabetes: An Update. *Diabetes/Metabolism Reviews* 1998;14:3-29.
- 21 Robles DT, Eisenbarth GS. Diabetes and related autoimmune diseases. In: *Clinical Immunology. Principles and Praxis*. RR Rich (ed), Mosby, St Louis, 2001;82.1-82.18.
- 22 Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: Etiology, presentation and management. *Pediatr Clin N Am* 2005;52:1553-1578.
- 23 Zamani M, Pociot F, Raeymaekers P, Nerup J, Cassiman J-J. Linkage of Type 1 diabetes to 15q26 (IDDM3) in the Danish population. *Hum Genet* 1996;98:491-496.
- 24 Luo DF, Buzzetti R, Rotter JI, MacLaren NK, Raffel LJ, Nistico L, Giovannini C, Pozzilli P, Thomson G, She JX. Confirmation of three susceptibility genes to insulin-dependent diabetes mellitus: IDDM4, IDDM5 and IDDM8. *Hum Mol Genet* 1996;5:693-698.
- 25 Merriman T, Twells R, Merriman M, Eaves I et al. Evidence by allelic association-dependent methods for a Type 1 diabetes polygene (IDDM6) on chromosome 18q21. *Hum Mol Genet* 1997;6:1003-1010.
- 26 Bottazzo GF, Florin-Christensen A, Doniach D. Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. *Lancet* 1974;2(7892):1279-1283.
- 27 Bottazzo GF, Mann JI, Thorogood M, Baum JD, Doniach

- D. Autoimmunity in juvenile diabetics and their families. *Br Med J* 1978 Jul 15;2(6131):165-168.
- 28 Groop LC, Bottazzo GF, Doniach D. Islet cell antibodies identify latent type 1 diabetes in patients aged 35-75 years at diagnosis. *Diabetes* 1986;35:237-241.
- 29 Bottazzo GF, Dean BM, Gorsuch AN, Cudworth AG, Doniach D. Complement-fixing islet-cell antibodies in type-1 diabetes: possible monitors of active B-cell damage. *Lancet* 1980;1(8170):668-672.
- 30 Kanatsuna T, Lenmark A, Rubenstein A, Steiner D. Block in insulin release from column-perfused pancreatic B-cells induced by islet cell surface antibodies and complement. *Diabetes* 1981;30:231-234.
- 31 Baekkeskov S, Nielsen JH, Marnier B, Bilde T, Ludvegsson J, Lernmark A. Autoantibodies in newly diagnosed diabetic children immunoprecipitate human pancreatic islet cell proteins. *Nature* 1982;298:167-169.
- 32 Baekkeskov S, Aanstoot H-J, Christgau S, Reetz A, Solime-na M, Cascalho M et al. Identification of the 64K auto-antigen in insulin-dependent diabetes as the GABA- synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase. *Nature* 1990; 347:151-156.
- 33 Atkinson MA, Maclaren NK, Scharp DW, Lacy PE, Riley WJ. 64,000 Mr autoantibodies as predictors of insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1990;335:1357-1360.
- 34 Hagopian WA, Sanjeevi CB, Kockum I, Landin-Olsson M, Karlens A, Sundquist G et al. Glutamate decarboxylase, insulin and islet cell-antibodies and HLA typing to detect diabetes in a general population-based study of Swedish children. *J Clin Invest* 1995;95:1505-1511.
- 35 Lan MS, Yasuhiro G, Notkins AL. Molecular cloning and identification of a receptor tyrosine phosphatase, IA-2, from human insulinoma. *DNA Cell Biol* 1994;13:505-514.
- 36 Rabin DU, Pleasic SM, Shapiro JA, Yoo-Warren H, Oles J, Hicks JM et al. Islet cell antigen 512 is a diabetes-specific autoantigen related to protein tyrosine phosphatases. *J Immunol* 1994;152:3183-3188.
- 37 Payton MA, Hawkes CJ, Christie MR. Relationship of the 37,000 and 40,000 Mr tryptic fragments of islet antigens in insulin-dependent diabetes to the protein tyrosine phosphatase-like molecule IA-2 (ICA-512). *J Clin Invest* 1995;96: 1506-1511.
- 38 Nakayama M, Abiru N, Moriyama H, Babaya N, Liu E, Miao D, Yu L, Wegmann DR, Hutton JC, Elliott JF, Eisenbarth GS. Prime role for an insulin epitope in the development of type 1 diabetes in NOD mice. *Nature* 2005;435(7039):220-223.
- 39 Palmer JP, Asplin CM, Clemons P, Lyen K, Tatpati O, Raghu PK et al. Insulin antibodies in insulin-dependent diabetes before insulin treatment. *Science* 1983;222:1337-1339.
- 40 Rossinini A, Greiner DL, Friedman HP, Mordes JP. Immunopathogenesis of diabetes mellitus. *Diabetes Reviews* 1993;1:43-75.
- 41 Veijola R, Reijonen H, Vahasalo P et al. HLA-DQB1-defined genetic susceptibility, beta cell autoimmunity, and metabolic characteristics in familial and nonfamilial insulin-dependent diabetes mellitus. Dime study. *J Clin Invest* 1996;98:2489-2495.
- 42 Gepts W. Pathologic anatomy of the pancreas in juvenile diabetes. *Diabetes* 1964;14:619-633.
- 43 Al-Sakkaf L, Pozzilli P, Tarn AC, Schwarz G, Gale EA, Bottazzo GF. Persistent reduction of CD4/CD8 lymphocyte ratio and cell activation before the onset of type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1989;32:322-325.
- 44 Sutherland DER. Pancreatic transplantation. An update. *Diabetes Reviews* 1993;1:152-165.
- 45 Lan MS, Lu J, Goto Y, Notkins AL. Molecular cloning and identification of a receptor-type protein tyrosine phosphatase, IA-2, from human insulinoma. *DNA and Cell Biology* 1994;13:505-514.
- 46 Lan MS, Wasserfall C, MacLaren NK, Notkins AL. IA-2, a transmembrane protein of the protein tyrosine phosphatase family, is a major autoantigen in insulin-dependent diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:6367-6370.
- 47 Leslie RDG, Atkinson MA, Notkins AL. Autoantigens IA-2 and GAD in Type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1999;42:3-14.
- 48 Niskanen LK, Tuomi T, Karjalainen J, Groop LC, Uusitupa MIJ. GAD antibodies in NIDDM: ten year follow up from the diagnosis. *Diabetes Care* 1995;18:1557-1565.
- 49 Tuomi T, Groop LC, Zimmet PZ, Rowley MJ, Knowles W, Mackay IR. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of diabetes. *Diabetes* 1993;42: 359-362.
- 50 Elbein SC, Wegner K, Miles C, Yu L, Eisenbarth G. The role of late-onset autoimmune diabetes in white familial NIDDM pedigrees. *Diabetes Care* 1997;20:1248-1251.
- 51 Seissler J, de Sonnaville JJJ, Morgenthaler NG et al. Immunological heterogeneity in Type 1 diabetes: presence of distinct autoantibody patterns in patients with acute onset and slowly progressive disease. *Diabetologia* 1988;41:891-897.
- 52 Hawa M, Rowe R, Lan MS et al. Value of antibodies to islet protein tyrosine phosphatase-like molecule in predicting Type 1 diabetes. *Diabetes* 1997;48:1270-1275.
- 53 Gorus KF, Goubert P, Semakula C et al. IA-2

- autoantibodies complement GAD65 autoantibodies in newonset IDDM patients and help predict impending diabetes in their siblings. *Diabetologia* 1997;40:95-99.
- 54 Honeyman MC, Stone NL, Harrison LC. T-cell epitopes in Type 1 diabetes autoantigen tyrosine phosphatase IA-2: potential for mimicry with rotavirus and other environmental agents. *Mol Med* 1998;4:231-239.
- 55 Harrison LC, Honeyman MC, DeAizpurua HJ et al. Inverse relation between humoral and cellular immunity to glutamic acid decarboxylase in subjects at risk of insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1993;341:1365-1369.
- 56 Hatjigeleki E, Jaeger C, Maeser E, Bretzel R, Federlin K. GAD 65 antibody but not ICA positivity in adult onset diabetic patients is associated with early progression to clinical insulin dependency. *Acta Diabetol* 1966;33:291-294.
- 57 Atkinson MA, Kaufman DL, Newman D, Tobin AJ, MacLaren NK. Islet cell cytoplasmic autoantibody reactivity to glutamate decarboxylase in insulin-dependent diabetes. *J Clin Invest* 1993;91:350-356.
- 58 Leslie RDG, Pozzilli P. Type 1 diabetes masquerading as Type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1994;17:12-14.
- 59 Turner R, Stratton I, Horton V et al. UKPDS 25: autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. *Lancet* 1997;350:1288-1293.
- 60 Tuomilehto J, Zimmet P, Mackay IR et al. Antibodies to glutamic acid decarboxylase as predictors of insulin-dependent diabetes mellitus before clinical onset of disease. *Lancet* 1994;343:1383-1385.
- 61 Durinovic-Bello I, Hummel M, Ziegler AG. Cellular immune response to diverse islet cell antigens in IDDM, *Diabetes* 1996;45:795-800.
- 62 Atkinson MA and Maclaren NK. The pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. *New Eng J Med* 1994;331:1428-1436
- 63 Oldstone MB. Viral persistence: mechanisms and consequences. *Curr Opin Microbiol* 1998;1:436-441.
- 64 Knip M. Prediction and prevention of type 1 diabetes. *Acta Paediatr Suppl* 1998.
- 65 Kukko M, Kimpimäki T, Korhonen S, Kupila A, Simell S, Veijola R, Simell T, Ilonen J, Simell O, Knip M. Dynamics of diabetes-associated autoantibodies in young children with human leukocyte antigen-conferred risk of type 1 diabetes recruited from the general population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:2712-2717.
- 66 Rabinovitch A, Suarez-Pinzon WL. Role of cytokines in islet β -cell destruction. *Biochem Pharmacol* 1998;55:1139-1149.
- 67 Greeley SA, Katsumata M, Yu L, Eisenbarth GS, Moore DJ, Goodarzi H, Barker CF, Naji A, Noorchashm H. Elimination of maternally transmitted autoantibodies prevents diabetes in nonobese diabetic mice. *Nat Med* 2002;8:399-8402.
- 68 Koczwara K, Bonifacio E, Ziegler AG. Transmission of maternal islet antibodies and risk of autoimmune diabetes in offspring of mothers with type 1 diabetes. *Diabetes.* 2004;53:1-4.
- 69 Yoon J, Austin M, Onodera T, Notkins L. Virus-induced diabetes mellitus. Isolation of a virus from the pancreas of a child with diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 1979;300:1173-1179.
- 70 Ginsberg-Fellner R, Witt ME, Yagihaski S. Congenital rubella-syndrome as a model for type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: Increased prevalence of islet cell surface antibodies. *Diabetologia* 1984;27:87-89.
- 71 Yoon Ji W. A new look at viruses in type 1 diabetes. *Diabetes, Metabolism Rev* 1995;11:83-107.
- 72 Menser MA, Forrest JM, Bransby RD. Rubella infection and diabetes mellitus. *Lancet* 1978;1:57-60.
- 73 Sibley JT. Concurrent onset of adult onset Still's disease and insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Reum Dis* 1990;49:547-548.
- 74 Rayfield E, Kelly K, Yoon JW. Rubella virus-induced diabetes in hamsters. *Diabetes* 1986;35:1276-1281.
- 75 Coleman TJ, Gamble DR, Taylor KW. Diabetes in mice after Coxsackie B 4 virus infection. *Br Med J* 1973;3:25-27.
- 76 Gamble DR, Taylor KW, Cumming H. Coxsackie viruses and diabetes mellitus. *Br Med J* 1973;4:260-262.
- 77 Gamble DR. Relation of antecedent illness to development of diabetes in children. *BMJ* 1980;2:99-101.
- 78 Yoon JW, Kominek HI. Role of Coxsackie B viruses in the pathogenesis of diabetes mellitus. In: Rose NR, Friedman H, eds. *Microbial Infections and Pathogenesis*. New York: Plenum Press 1994.
- 79 Gladisch R, Hoffmann W, Waldherr R. Myocarditis and insulin-litis in Coxsackie virus infection. *Z Kardiol* 1976;65:873-871.
- 80 Yoon JW, Onodera T, Notkins AL. Virus-induced diabetes mellitus. XV. B-cell damage and insulin-dependent hyperglycemia in mice infected with Coxsackie virus B4. *J Exp Med* 1978;148:1068-1080.
- 81 Clements GB, Galbraith DN, Taylor KW. Coxsackie B virus infection and onset of childhood diabetes. *Lancet* 1995;346(8969):221-223.
- 82 Andreoletti L, Hober D, Hober-Vandenberghe C et al. Detection of Coxsackie B virus RNA sequences in whole blood samples from adult patients at the onset of type 1 diabetes mellitus. *J Med Virol* 1997;52:121-127.
- 83 Salminen KK, Vuorinen T, Oikarinen S, Helminen M,

- Simell S, Knip M, Ilonen J, Simell O, Hyoty H. Isolation of enterovirus strains from children with preclinical Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2004;21:156-164.
- 84 Fuchtenbusch M, Irnstetter A, Jager G, Ziegler AG. No evidence for an association of coxsackie virus infections during pregnancy and early childhood with development of islet autoantibodies in offspring of mothers or fathers with type 1 diabetes. *J Autoimmun*. 2001;17:333-340.
- 85 Graves PM, Rotbart HA, Nix WA, Pallansch MA, Erlich HA, Norris JM, Hoffman M, Eisenbarth GS, Rewers M. Prospective study of enteroviral infections and development of beta-cell autoimmunity. Diabetes autoimmunity study in the young (DAISY). *Diabetes Res Clin Pract*. 2003;59:51-61.
- 86 Toniolo A, Onodera T, Jordan G, Yoon JW, Notkins AL. Virus induced diabetes mellitus: glucose abnormalities produced in mice by all six members of the Coxsackie B virus group. *Diabetes* 1982;31:496-499.
- 87 Kaufman DL, Erlander MG, Clare-Salzler MJ, Atkinson MA, Maclaren NK, Tobin AJ. Autoimmunity to two forms of glutamate decarboxylase in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1992;89:283-292.
- 88 Richter W, Mertens T, Schoel B, Muir P, Ritzkowski A, Scherbaum WA, Boehm BO. Sequence homology of the diabetes-associated autoantigen glutamatedecarboxylase with Coxsackie B4-2C protein and heat shock protein 60 mediates no molecular mimicry of autoantibodies. *J Exp Med* 1994;180:721-726.
- 89 Vreugdenhil GR, Geluk A, Ottenhoff TH, Melchers WJ, Roep BO, Galama JM. Molecular mimicry in diabetes mellitus: the homologous domain in Coxsackie B virus protein 2C and islet autoantigen GAD65 is highly conserved in the Coxsackie B-like enteroviruses and binds to the diabetes associated HLA-DR3 molecule. *Diabetologia* 1998;41:40-46.
- 90 Skarsvik S, Puranen J, Honkanen J, Roivainen M, Ilonen J, Holmberg H, Ludvigsson J, Vaarala O. Decreased in vitro type 1 immune response against coxsackie virus B4 in children with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2006;55:996-1003
- 91 Roivainen M, Knip M, Hyoty H, Kulmala P, Hiltunen M, Vahasalo P, Hovi T, Akerblom HK. Several different entero-virus serotypes can be associated with prediabetic autoimmune episodes and onset of overt IDDM. Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. *J Med Virol* 1998;56:74-78.
- 92 Bartsocas CS, Lab M, Spyrou N, Krikelis N, Serie C, Papadatos CJ. Are viral studies indicated in Juvenile-onset diabetes? *Pediatr Pathol* 1982;17:603-606.
- 93 Williams CH, Oikarinen S, Tauriainen S, Salminen K, Hyoty H, Stanway G. Molecular analysis of an echovirus 3 strain isolated from an individual concurrently with appearance of islet cell and IA-2 autoantibodies. *J Clin Microbiol*. 2006;44:441-448
- 94 Dahlquist GG, Ivarsson S, Lindberg B, Forsgren M. Maternal enteroviral infection during pregnancy as a risk factor for childhood IDDM. A population-based case-control study. *Diabetes* 1995;44:408-413.
- 95 Jensen A, Roseberg H, Notkins AL. Virus-induced diabetes mellitus XVII: pancreatic islet cell damage in children with fatal viral infections. *Lancet* 1980;2:354-358.
- 96 Singh B, Prange S, Jevnikar AM. Protective and destructive effects of microbial infection in insulin-dependent diabetes mellitus. *Semin Immunol* 1998;10:79-86.
- 97 Harris HF. A case of diabetes mellitus quickly following mumps on the pathological alterations of salivary glands, closely resembling those found in pancreas, in a case of diabetes mellitus. *Boston Med Sur J* 1899;CXL:465-469.
- 98 Gamble DR. Relation of antecedent illness to development of diabetes in children. *Br Med J* 1980;281:99-101.
- 99 Helmke K, Otten A, Willems W. Islet cell antibodies in children with mumps infection. *Lancet* 1980;2:211-212.
- 100 Cavallo MG, Baroni MG, Toto A, Gearing AJ, Forsey T, Andreani D, Thorpe R, Pozzilli P. Viral infection induces cytokine release by beta islet cells. *Immunology* 1992;75:664-668.
- 101 Foulis AK, Farquharson MA, Cameron SO, McGill M, Schon-ke H, Kandolf R. A search for the presence of the enteroviral capsid protein VP1 in pancreases of patients with type 1 (insulin-dependent) diabetes and pancreases and hearts of infants who died of coxsackie viral myocarditis. *Diabetologia* 1990;33:290-298.
- 102 Hyoty H, Hiltunen M, Reunanen A, Leinikki P, Vesikari T, Lounamaa R, Tuomilehto J, Akerblom HK. Decline of mumps antibodies in type 1 (insulin-dependent) diabetic children and a plateau in the rising incidence of type 1 diabetes after introduction of the mumps-measles-rubella vaccine in Finland. Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Diabetologia* 1993;36:1303-1308.
- 103 Yasumoto N, Hara M, Kitamota YU, Nakayama M, Sato T. Cytomegalovirus infection associated with acute pancreatic rhabdomyolysis and renal failure. *Intern Med* 1992;31:426-430.
- 104 Ward KP, Galloway WH, Auchterlonie IA. Congenital cyto-megalovirus infection and diabetes. *Lancet*

- 1979;1(8114):497.
- 105 Pack CY, Eun HM, McArthur RG, Yoon JW. Association of cytomegalovirus infection with autoimmune type 1 diabetes. *Lancet* 1988;2:1-4.
- 106 Nigro G, Campea L, Midulla M. Persistent virus infection and type 1 diabetes (Letter). *Lancet* 1988;2:450-451.
- 107 Nicoletti F, Scalia G, Lunetta M et al. Correlation between islet cell antibodies and anti-cytomegalovirus IgM and IgG antibodies in healthy first degree relatives of type 1 diabetic patients. *Clin Immunol Immunopathol* 1990;55:139-147.
- 108 Yoon JW, Ihm SH, Kim KW. Viruses as a triggering factor of type 1 diabetes and genetic markers related to the susceptibility to the virus-associated diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 1989;7Suppl1:S47- S58.
- 109 Suenaga K, Yoon JW. Association of beta cell-specific expression of endogenous retrovirus with the development of insulinitis and diabetes in NOD mice. *Diabetes* 1988;37:1722-1726.
- 110 Gaskins H, Prochazka M, Hamaguchi K, Serreze D, Leiter E. B-cell expression of endogenous xenotropic retrovirus distinguishes diabetes-susceptible NOD/Lt from resistant NON/Lt mice. *J Clin Invest* 1992;90:2220-2227.
- 111 Nakagawa C, Hanafusa T, Miyagawa J et al. Retrovirus gag protein p30 in the islets of nonobese diabetic mice: relevance for pathogenesis of diabetes mellitus. *Diabetologia* 1992;35:614-618.
- 112 Hao W, Serreze DV, McCulloch DK, Neifing JL, Palmer JP. Insulin (auto) antibodies from human IDDM crossreact with retroviral antigen p73. *J Autoimmun* 1993;6:787-798.
- 113 Liang HC, Jun HS, Yoon JW. Identification of a unique retroviral peptide which triggers B-cell specific autoimmunity in human IDDM. *Diabetes* 1995;44(Suppl 1):164A.
- 114 Yoon Ji-Won. Environmental factors in the pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus. In J. Pichup and G. Williams eds, *Textbook of diabetes*, Blackwell Science, Oxford, 1997;14:1-14.14.
- 115 Honeyman MC, Coulson BS, Stone NL, Steele C, Gellert SA, Goldwater PN, Couper JJ, Davidson G, Colman PG, Harrison LC. Evidence that rotavirus triggers islet autoimmunity. *Diabetes* 1999;48 suppl 1: A65.
- 116 Marchini B, Dolcher MP, Sabbatini A, Klein G, Migliorini P. Immune responses to different sequences of the EBNA 1 molecule in Epstein-Barr virus-related disorders and in autoimmune diseases. *J Autoimmun* 1994;7:179-191.
- 117 Chikazawa K, Okusa H, Minakami H, Kimura K, Araki S, Tamada T. Acute onset of insulin-dependent diabetes mellitus caused by Epstein-Barr virus infection. *Acta Obstet Gyn Jap* 1985;37:453-456.
- 118 Surcel HM, Ilonen J, Kaar ML, Hyöty H, Leinikki P. Infection by multiple viruses and lymphocyte abnormalities at the diagnosis of diabetes. *Acta Paediat Scand* 1988;77:471-474.
- 119 Parkkonen P, Hyoty H, Ilonen J, Reijonen H, Yia-Herttua S, Leinikki P. Antibody reactivity to an Epstein-Barr virus BERF4 encoded epitope occurring also in Asp-57 region of HLA-DQ8 b chain. *Clin Exp Immunol* 1994;95:287-293.
- 120 Foulis AK, McGill M, Farquharson MA, Hilton DA. A search for evidence of viral infection in pancreases of newly diagnosed patients with IDDM. *Diabetologia* 1997;40:53-61.
- 121 Ivarsson SA, Lindberg B, Nilsson KO, Ahlfors K, Svanberg L. The prevalence of type 1 diabetes mellitus at follow-up of Swedish infants congenitally infected with cytomegalovirus. *Diabet Med* 1993;10:521-533.
- 122 Numazaki K, Goldman H, Wong I, Wainberg MA. Viral infection of human fetal islets of Langerhans. Replication of human cytomegalovirus in cultured human fetal pancreatic islets. *Am J Clin Pathol* 1988;90:52-57.
- 123 Itoh N, Hanafusa T, Yamagata K, Nakajima H, Tomita K, Tamura S, Inada M, Kawata S, Kono N, Kuwajima M et al. No detectable cytomegalovirus and Epstein-Barr virus genomes in the pancreas of recent-onset IDDM patients. *Diabetologia* 1995;38:667-671.
- 124 Pack CY, Cha CY, Rajotte RV, McArthur RG, Yoon JW. Human pancreatic islet cell-specific 38kD autoantigen identified by cytomegalovirus-induced monoclonal islet cell autoantibody. *Diabetologia* 1990;33:569-572.
- 125 Yoon JW, McClintock PR, Onodera T, Notkins AL. Virus-induced diabetes mellitus. Inhibition by a non-diabetogenic variant of encephalomyocarditis virus. *J Exp Med* 1980;152:878-892.
- 126 Vilberg S, Partke HJ, Dagnaes-Hansen F, and Herberg L. Persistent MHV (mouse hepatitis virus) infection reduces the incidence of diabetes mellitus in non-obese diabetic mice. *Diabetologia* 1991;34:2-5.
- 127 Pozzilli P. The DPT-1 trial: a negative result with lessons for future type 1 diabetes prevention. *Diabetes Metab Res Rev.* 2002;18:257-259.
- 128 Skyler JS, Krischer JP, Wolfsdorf J, Cowie C, Palmer JP, Greenbaum C, Cuthbertson D, Rafkin-Mervis LE, Chase HP, Leschek E. Effects of oral insulin in relatives of patients with type 1 diabetes: The Diabetes Prevention Trial-Type 1. *Diabetes Care.* 2005;28:1068-1076.
- 129 Harrison LC, Honeyman MC, Steele CE, Stone NL, Saruger E, Bonifacio E, Couper JJ, Colman PG. Pancreatic beta-cell function and immune responses to insulin after administration of intranasal insulin to humans at risk for

- type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:2348-2355
- 130 Kostraba JN, Cruickshank KJ, Lawler-Heavner J et al. Early exposure to cow's milk and solid foods in infancy, genetic predisposition and risk of IDDM. *Diabetes* 1993;42:288-295.
- 131 Scott FW. Food, diabetes and immunology. In: Forse RA, BellSJG, Blackburn L, Kabbash L, eds. Diet, Nutrition and Immunology. Boca Raton: CRC Press, 1994:71-92.
- 132 Karjalainen J, Martin JM, Knip M et al. A bovine albumin peptide as a possible trigger of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1992;327:302-307.
- 133 Virtanen SM, Saukkonen T, Savilahti E et al. Diet, cow's milk protein antibodies and the risk of IDDM in Finnish children. The childhood diabetes in Finland' Study Group. *Diabetologia* 1994;37:381-387.
- 134 Scott FW. Cow milk and insulin-dependent diabetes: is there a relationship? *Am J Clin Nutr* 1990;51:489-491.
- 135 Elliott RB, Harris DP, Hill JP, Bibby NJ, Wasmuth HE. Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus and cow milk: casein variant consumption. *Diabetologia* 1999;42:292-296.
- 136 Hartwig A, Teschemacher H, Lehmann W, Gauly M, Erhardt G. Influence of genetic polymorphisms in bovine milk on the occurrence of bioactive peptides. Seminar on Milk Protein Polymorphism. Brussels *IDF Special Issue* 1997;9702:459-460.
- 137 Teschemacher H, Koch G, Brantl V. Milk protein-derived peptides and related compounds with opioid antagonist activity. In: Brantl V, Teschemacher H (eds) β -casomorphins and related peptides: VHC, Weinheim, Germany. *Recent developments* 1994;3-17.
- 138 Elistur Y, Luk GD. Beta-casomorphin (BCM) and human lamina propria lymphocyte proliferation. *Clin Exp Immunol* 1991;85:493-497.
- 139 Graves PM, Norris JM, Pallansch MA, Gerling IC, Rewers M: The role of enteroviral infections in the development of IDDM. *Diabetes* 1997;46:161-168.
- 140 Conrad B, Weissmahr RN, Boni J, Arcarl R, Scupbach J, Mach B. A human endogenous retroviral superantigen as a candidate autoimmune gene in Type 1 diabetes. *Cell* 1997;90:303-313.
- 141 Norris JM, Beaty B, Klingensmith G, Yu Liping, Hoffman M, Chase HP, Erlich HA, Hamman RF, Eisenbarth GS, Rewers M. Lack of association between early exposure to cow's milk protein and beta-cell autoimmunity. Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY) : *JAMA* 1996;28:276:609-614.
- 142 Hummel M, Fuchtenbusch M, Schenker M, Ziegler AG. No major association of breast-feeding, vaccinations, and childhood viral diseases with early islet autoimmunity in the German BABYDIAB Study. *Diabetes Care*. 2000 ;23:969-974.
- 143 Wright AL. The rise of breastfeeding in the United States. *Pediatr Clin North Am*. 2001;48:1-12.
- 144 Sadeharju K, Hamalainen AM, Knip M, Lonrot M, Koskela P, Virtanen SM, Ilonen J, Akerblom HK, Hyoty H; Finnish TRIGR Study Group. Enterovirus infections as a risk factor for type I diabetes: virus analyses in a dietary intervention trial. *Clin Exp Immunol*. 2003;132:271-277.
- 145 Helgason T, Ewen SW, Jaffray B, Stowers JM, Outram JR, Pollock JR. N-nitrosamines in smoked meats and their relation to diabetes. *IARC Sci Publ* 1984;57:911-920.
- 146 Dahlquist GG, Blom LG, Persson LA, Sandstrom AI, Wall SG. Dietary factors and the risk of developing insulin dependent diabetes in childhood. *BMJ* 1990 19;300(6735):1302-1306.
- 147 Portha B, Giroix MH, Cros JC, Picon L. Diabetogenic effect of N-nitrosomethylurea and N-nitrosomethylurethane in the adult rat. *Ann Nutr Aliment* 1980;34:1143-1151.
- 148 Boucher BJ, Ewen SW, Stowers JM. Betel nut (Areca catechu) consumption and the induction of glucose intolerance in adult CD1 mice and in their F1 and F2 offspring. *Diabetologia* 1994;37:49-55.
- 149 Funda DP, Kaas A, Bock T, Tlaskalova-Hogenova H, Buschard K. Gluten-free diet prevents diabetes in NOD mice. *Diabetes Metab Res Rev*. 1999;15:323-327
- 150 Norris JM, Barriga K, Klingensmith G, Hoffman M, Eisenbarth GS, Erlich HA, Rewers M. Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. *JAMA* 2003;290:1713-1720.
- 151 Ziegler AG, Schmid S, Huber D, Hummel M, Bonifacio E. Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies. *JAMA* 2003;290:1721-1728.
- 152 Schmid S, Buuck D, Knopff A, Bonifacio E, Ziegler AG. BABYDIET, a feasibility study to prevent the appearance of islet autoantibodies in relatives of patients with Type 1 diabetes by delaying exposure to gluten. *Diabetologia*. 2004;47:1130-1131.
- 153 Hummel M, Bonifacio E, Naserke HE, Ziegler AG. Elimination of dietary gluten does not reduce titers of type 1 diabetes-associated autoantibodies in high-risk subjects. *Diabetes Care*. 2002;25:1111-1116
- 154 Pastore MR, Bazzigaluppi E, Belloni C, Arcovio C, Bonifacio E, Bosi E. Six months of gluten-free diet do not influence autoantibody titers, but improve insulin secretion in subjects at high risk for type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:162-165.
- 155 Hypponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen

- SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001;358(9292):1500-1503.
- 156 Mathieu C, Casteels K, Waer M, Laureys J, Valckx D, Bouillon R. Prevention of diabetes recurrence after syngeneic islet transplantation in NOD mice by analogues of 1,25(OH)₂D₃ in combination with cyclosporin A: mechanism of action involves an immune shift from Th1 to Th2. *Transplant Proc* 1998;30:541.
- 157 Visalli N, Sebastiani L, Adorasio E, Conte A, De Cicco AL, D'Elia R, Manfrini S, Pozzilli P; IMDIAB Group. Environmental risk factors for type 1 diabetes in Rome and province. *Arch Dis Child*. 2003;88:695-698.
- 158 Sepa A, Frodi A, Ludvigsson J. Mothers' experiences of serious life events increase the risk of diabetes-related autoimmunity in their children. *Diabetes Care*. 2005;28:2394-2399
- 159 Thernlund GM, Dahlquist G, Hansson K, Ivarsson SA, Ludvigsson J, Sjoblad S, Hagglof B. Psychological stress and the onset of IDDM in children. *Diabetes Care*. 1995;10:1323-1329.

3.2

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ-ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2

Δ. Καραμήτσος

Ο γνωστός ερευνητής της παθογένειας του ΣΔ τύπου 2 K.S. Polonski δίνει έναν περιεκτικό ορισμό για τη νόσο που περιλαμβάνει την πολυπαραγοντική αιτιολογία, την παθογενετική και κλινική ετερογένεια, τη μειονεκτική έκκριση ινσουλίνης και την αντίσταση των ιστών στη δράση της ινσουλίνης.¹ Σύμφωνα με τα μέχρι σήμερα γνωστά δεδομένα και αν θεωρήσουμε αδρά ως ΣΔ τύπου 2 (μη ινσουλινοεξαρτώμενο ΣΔ) κάθε περίπτωση διαβητικού ασθενούς που δεν χρειάζεται εξαρχής ινσουλίνη, μπορεί να διακρίνουμε πολλές περιπτώσεις διαβητικών ασθενών που δεν έχουν μεταξύ τους ιδιαίτερες παθογενετικές ομοιότητες, αλλά για άλλοτε άλλο χρονικό διάστημα δεν χρειάζονται ινσουλίνη (πίνακας 3.2.1).

Αν και όλες οι περιπτώσεις που αναφέρονται στον πίνακα 3.2.1 δεν είναι πράγματι ΣΔ τύπου 2, γεγονός είναι ότι συχνά και για ποικίλο χρονικό διάστημα μπορεί να θεωρηθούν εσφαλμένα σαν ΣΔ τύπου 2. Αν προσπαθήσουμε να διακρίνουμε φαινοτυπικά σε κατηγορίες τους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, θα δούμε ότι υπάρχει μεγάλη ποικιλία (πίνακας 3.2.2). Οι φαινοτυπικές αυτές διαφορές οφείλονται ενδεχομένως και στην ετερογένεια της νόσου. Η έρευνα της αιτιολογίας και

πίνακας 3.2.1 Περιπτώσεις διαβητικών ασθενών που δεν είναι εξαρχής αναγκαίο να θεραπεύονται με ινσουλίνη.

- Κλασικός ΣΔ τύπου 2
- Διαβήτης κήσεως
- Ποικιλίες MODY
- Περιπτώσεις δευτεροπαθή ΣΔ
- Σύνδρομα αντίστασης στην ινσουλίνη
- Βραδείας εισβολής ΣΔ τύπου 1

της παθογένειας του ΣΔ τύπου 2 πέρασε από διάφορες φάσεις. Έτσι, αρχικά, η μειονεκτική έκκριση ινσουλίνης θεωρήθηκε ως η αποκλειστικώς υπεύθυνη διαταραχή.²⁻⁸ Στη συνέχεια, δόθηκε έμφαση στην αντίσταση των ιστών στη δράση της ινσουλίνης.⁹⁻¹⁷ Σήμερα είναι γενικά παραδεκτό ότι η μειονεκτική έκκριση ινσουλίνης συνυπάρχει, συνήθως, με την αντίσταση στην ινσουλίνη, αλλά δεν υπάρχει βεβαιότητα και ομοφωνία για το ποια διαταραχή αρχίζει πρώτα και ποια έπεται.^{1,18,19} Επομένως, άσχετα με το ποια διαταραχή προηγείται στον “κλασικό ΣΔ τύπου 2” –σε αντιδιαστολή προς τους τύπους MODY ή άλλους ασθενείς με διαβήτη που δεν χρειάζονται εξαρχής ινσουλίνη– υπάρχουν δύο βασικές διαταραχές που συμμετέχουν στην παθογένεια του διαβήτη. Αυτές είναι η μειωμένη έκκριση ινσουλίνης και η αντίσταση των ιστών στη δράση της ινσουλίνης ή, κατά άλλη έκφραση, η μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη.

➤ Έκκριση ινσουλίνης και ΣΔ τύπου 2

Μέθοδοι και δυσκολίες στην έρευνα της έκκρισης και της δράσης της ινσουλίνης

Η έρευνα της έκκρισης ινσουλίνης προϋποθέτει μία μέθοδο αξιόπιστη για τις μετρήσεις της ινσουλίνης με μηδαμινή διασταυρούμενη αντίδραση προς την προΐνσουλίνη και τα σχετικά πολυπεπτίδια που προκύπτουν κατά τη βιοσύνθεση της ινσουλίνης, όταν αυτή χωρίζεται από το συνδεδετικό πεπτίδιο.¹ Σήμερα υπάρχουν αξιόπιστες μέθοδοι υπάρχουν με κύριο εκπρό-

πίνακας 3.2.2 Φαινοτυπικές μορφές ΣΔ τύπου 2.

- Με γενική παχυσαρκία
- Με κεντρική παχυσαρκία
- Με κανονικό βάρος
- Με σημαντική απώλεια βάρους
- Με λιποατροφία (μερική ή γενικευμένη)
- Με ακρομεγαλικά χαρακτηριστικά
- Με επιπλοκές κατά τη διάγνωση
- Παροδικός διαβήτης (σε κήση, έντονα Stress κ.ά.)
- Γεροντικός διαβήτης

σωπο την ανοσοραδιομετρική (IRMA) που βασίζεται στη χρήση ραδιοσημασμένου αντισώματος, το οποίο δεσμεύει την ινσουλίνη. Ωστόσο, για πολλά χρόνια, οι μετρήσεις ινσουλίνης γίνονταν στις διάφορες μελέτες με μεθόδους RIA (RadioImmunoAssay) που μετρούσαν σε μεγάλο βαθμό σαν ινσουλίνη και την προΐνσουλίνη.

Οι τιμές ινσουλίνης στο πλάσμα αναπόφευκτα επηρεάζονται από τον βαθμό αντίστασης των ιστών στην ινσουλίνη, γι' αυτό και τα φυσιολογικά άτομα εμφανίζουν μεγάλο εύρος φυσιολογικών τιμών. Στον ΣΔ τύπου 2, κατά την έκκριση της ινσουλίνης, εκκρίνονται σε αναλογία μεγαλύτερη του φυσιολογικού (δηλ. >5%) προΐνσουλίνη, και άλλα σχετικά πολυπεπτίδια· είναι ευνόητο ότι αν η μέθοδος μέτρησης ινσουλίνης έχει διασταυρούμενες αντιδράσεις με την προΐνσουλίνη υπερεκτιμά την έκκριση της ινσουλίνης.²⁰⁻²³

Σημαντικό μειονέκτημα των μετρήσεων ινσουλίνης είναι ότι στις τιμές νηστείας οι διάφορες μέθοδοι είναι στα ακραία όρια ευαισθησίας τους, επομένως μικρές μεταβολές στις τιμές δεν είναι πάντα αξιόπιστα μετρήσιμες.¹ Άλλο μειονέκτημα των μετρήσεων της ινσουλίνης απορρέει από το ότι στο πλάσμα περιφερικού αίματος έχει ήδη χαθεί περίπου το 50% της ποσότητας ινσουλίνης που έχει κατακρατηθεί από την πρώτη διέλευση από το ήπαρ, που γίνεται μέσω του συστήματος της πυλαίας φλέβας, αμέσως μετά την έκκριση από τα Β κύτταρα. Έτσι, οι τιμές της ινσουλίνης στο πλάσμα περιφερικού αίματος παριστούν το αποτέλεσμα της ισορροπίας που προκύπτει μεταξύ του ρυθμού έκκρισης ινσουλίνης και του ρυθμού κάθαρσής της. Επομένως, για να γίνουν αξιόπιστες μετρήσεις και συγκρίσεις ινσουλίνης πρέπει η κάθαρση ινσουλίνης να είναι συγκρίσιμη.¹

Η κάθαρση της ινσουλίνης ελαττώνεται σε καταστάσεις αντίστασης στην ινσουλίνη, επειδή υπάρχει μειωμένος αριθμός υποδοχέων.²² Επομένως, σε περιπτώσεις με αντίσταση στην ινσουλίνη ελαττώνεται η δυνατότητα ακριβούς εκτίμησης των πραγματικών μεταβολών της έκκρισης ινσουλίνης.²³ Το συμπέρασμα είναι ότι τα επίπεδα ινσουλίνης στο πλάσμα δεν αντανακλούν με ακρίβεια τις μεταβολές της παγκρεατικής έκκρισης ινσουλίνης.¹

Μετρήσεις C πεπτιδίου

Το C πεπτίδιο εκκρίνεται σε ισομοριακές ποσότητες μαζί με την ινσουλίνη, παρουσιάζει ασήμαντη κατακράτηση στο ήπαρ και συνεχή περιφερική κάθαρση σε ποικίλες πυκνότητες στο πλάσμα, ανεξάρτητα από τις τιμές της γλυκόζης. Οι φυσιολογικές τιμές νηστείας ποικίλλουν από 0,3 έως 0,6 pmol/ml. Το όριο ευαισθησίας της μεθόδου είναι χαμηλό (0,01-0,02 pmol/ml).²⁴ Επομένως η μέτρηση του πεπτιδίου C προσφέρεται

πίνακας 3.2.3 Διαταραχή της λειτουργίας των Β-κυττάρων στον ΣΔ τύπου 2.

- Απουσία πρώτης φάσης έκκρισης ινσουλίνης.
- Καθυστερημένη και μειονεκτική έκκριση δεύτερης φάσης έκκρισης σε απάντηση μεικτού γεύματος.
- Αυξημένη αναλογία προΐνσουλίνης και σχετικών πεπτιδίων στην έκκριση ινσουλίνης.
- Μεταβολές στις βραδείες (ultradian) αιχμές και στις ταχείες ώσεις έκκρισης ινσουλίνης.

ιδιαιτέρως για την εκτίμηση της έκκρισης ινσουλίνης σε συνθήκες νηστείας (προγευματικές πρωϊνές τιμές). Στις διάφορες μεθόδους μέτρησης του πεπτιδίου C, οι διασταυρούμενες αντιδράσεις με προΐνσουλίνη και σχετικά πεπτίδια είναι <10%. Η συμμετοχή της προΐνσουλίνης και των σχετικών πολυπεπτιδίων στις μετρήσεις του C πεπτιδίου είναι ασήμαντη.

Τα μειονεκτήματα των μετρήσεων του πεπτιδίου C είναι ότι δεν είναι η βιολογικώς δραστική ορμόνη, ότι έχει πολύ μακρά ημιπερίοδο ζωής και ότι υποεκτιμά απότομες αυξήσεις της ινσουλίνης και υπερεκτιμά απότομες μειώσεις.^{24,25} Επίσης βρέθηκε ότι σε άτομα με μειωμένη ανοχή γλυκόζης η ηπατική κάθαρση της ινσουλίνης μειώνεται.²⁶

Διαταραχή της λειτουργίας των Β κυττάρων στον ΣΔ τύπου 2.

Οι τιμές ινσουλίνης νηστείας στο πλάσμα ασθενών με ΣΔ τύπου 2 είναι σε απόλυτους αριθμούς, συγκριτικά με μη διαβητικά άτομα, φυσιολογικές ή αυξημένες. Αν γίνει πολυωνυμική συσχέτιση των τιμών ινσουλίνης και γλυκόζης που παρατηρούνται σε συνθήκες νηστείας (το πρωί προ φαγητού) σε φυσιολογικά και διαβητικά άτομα, σχηματίζεται μια καμπύλη σαν ευρύ ανεστραμμένο U, που θυμίζει την καμπύλη του Starling (σχήμα 3.2.1) στην καρδιακή λειτουργία.²⁷ Οι υψηλότερες τιμές ινσουλίνης αντιστοιχούν σε τιμές γλυκόζης 140 mg/dl. Διαβητικοί με τιμές γλυκόζης περί τα 250-300 mg/dl έχουν τιμές ινσουλίνης στο πλάσμα ελάχιστα υψηλότερες απ' ό,τι σε συνθήκες νηστείας. Η καμπύλη αυτή δείχνει ότι σε αρχόμενο διαβήτη με μικρή υπεργλυκαιμία γίνεται –ανεπιτυχώς– μία προσπάθεια αντιρρόπησης με περισσότερη έκκριση ινσουλίνης. Όσο, όμως, η δυνατότητα έκκρισης ινσουλίνης χειροτερεύει, τόσο αυξάνει η τιμή της γλυκόζης στο πλάσμα.

Αντίστοιχης μορφής καμπύλη σχηματίζεται επίσης αν χρησιμοποιηθούν οι μέσες τιμές ινσουλίνης και γλυκόζης στη διάρκεια δοκιμασίας ανοχής γλυκόζης σε άτομα με IGT ή αρχόμενο διαβήτη (σχήμα 3.2.2).

Σήμερα είναι διευκρινισμένες πολλές πλευρές της

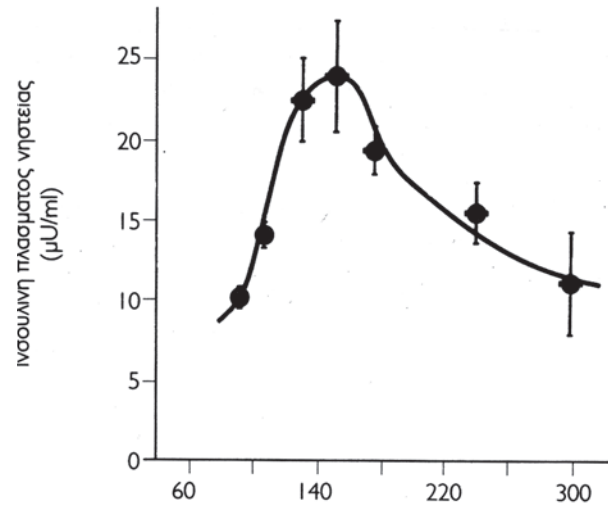
διαταραγμένης λειτουργίας των Β κυττάρων στον ΣΔ τύπου 2 (πίνακας 3.2.3). Επιπρόσθετα με τη διαταραχή της λειτουργίας παρατηρείται και ελάττωση της μάζας των Β κυττάρων.

Πρώτη φάση έκκρισης ινσουλίνης

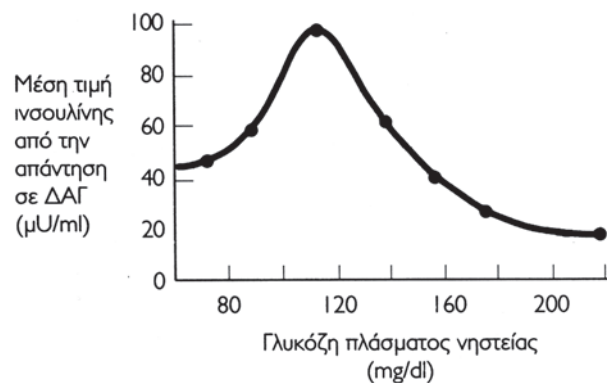
Στο απότομο ερέθισμα που αποτελεί η αύξηση της γλυκόζης στο αίμα, η ινσουλίνη εκκρίνεται με διφασικό τρόπο. Η πρώτη φάση παρατηρείται στα πρώτα 10 min και ακολουθεί μία δεύτερη φάση έκκρισης ινσουλίνης (σχήμα 3.2.3). Η απώλεια της πρώτης φάσης έκκρισης ινσουλίνης^{28,29} είναι η πλέον πρώιμα ανιχνεύσιμη διαταραχή σε ασθενείς που πρόκειται να αναπτύξουν διαβήτη. (Περιέργως το ίδιο παρατηρείται και σε υποκλινικές φάσεις του ΣΔ τύπου 1). Η κατάργηση της πρώτης φάσης έκκρισης ινσουλίνης συμβαίνει, όταν η τιμή γλυκόζης νηστείας φτάνει ή υπερβαίνει τα 115 mg/dl. Αυτό υποδηλώνει ότι σε κλινικά έκδηλο διαβήτη η απώλεια της πρώτης φάσης έκκρισης ινσουλίνης είναι χαρακτηριστική και ίσως παίζει ρόλο στην αδυναμία του ήπατος να ρυθμίσει σωστά την ηπατική παροχή γλυκόζης. Το μειονέκτημα της έλλειψης της πρώτης φάσης έκκρισης ινσουλίνης διορθώνεται, εν μέρει, ύστερα από άριστο μεταβολικό έλεγχο του διαβήτη, γεγονός που συνηγορεί υπέρ του ότι η διαταραχή αυτή είναι ενδεχομένως επίκτητη. Η απώλεια της πρώτης φάσης έκκρισης ινσουλίνης αποδίδεται στην γλυκοτοξικότητα και λιποτοξικότητα, στις οποίες θα αναφερθούμε στη συνέχεια.¹⁹ Ωστόσο, η διαταραχή αυτή βρέθηκε και σε προδιαβητικά άτομα και συγκριμένα σε υγιείς δίδυμους αδελφούς πασχόντων από ΣΔ τύπου 2.

Δεύτερη φάση έκκρισης ινσουλίνης

Στον ΣΔ τύπου 2 η δεύτερη φάση έκκρισης ινσουλίνης μπορεί να βρεθεί φυσιολογική ή ελαττωμένη. Ο Davies και συν.²¹ έδειξαν ότι σε μη παχύσαρκους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 με μέτρια υπεργλυκαιμία (γλυκόζη, 140 mg/dl) υπάρχει χαρακτηριστικά υποϊνσουλιναιμία σε όλα τα στιγμιότυπα της δοκιμασίας ανοχής γλυκόζης. Ο Arner και συν.³⁰ εξέτασαν την έκκριση ινσουλίνης και την ευαισθησία στην ινσουλίνη με ευγλυκαιμικό ινσουλινικό αποκλεισμό (clamp) σε 28 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2. Στα 16 άτομα που ήταν παχύσαρκα παρατηρήθηκε ελάττωση της έκκρισης ινσουλίνης καθώς και της δραστητικότητάς της (=αντίσταση στην ινσουλίνη). Σε 12 ασθενείς που δεν ήταν παχύσαρκοι υπήρχε φυσιολογική ευαισθησία στην ινσουλίνη με σημαντική μείωση της έκκρισής της. Άρα, κοινό χαρακτηριστικό τόσο στα παχύσαρκα όσο και στα μη παχύσαρκα διαβητικά άτομα είναι η μειονεκτικότητα στην έκκριση ινσουλίνης.



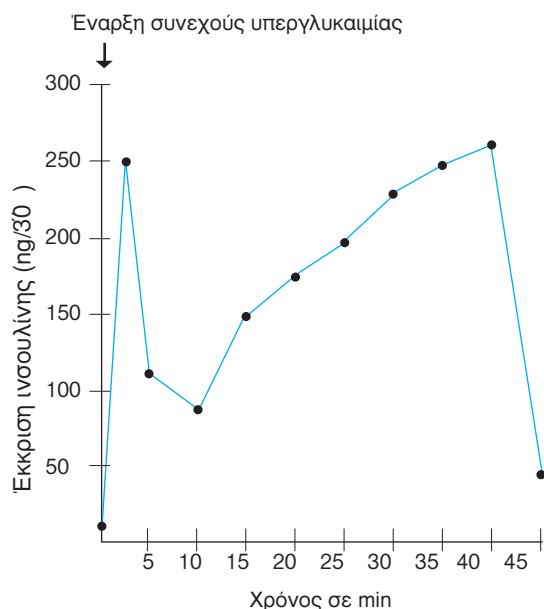
σχήμα 3.2.1 Σχέση μεταξύ της τιμής γλυκόζης πλάσματος νηστείας και της αντίστοιχης της ινσουλίνης πλάσματος σε άτομα φυσιολογικά, σε άτομα με IGT και σε ΣΔ τύπου 2 με ποικίλο βαθμό υπεργλυκαιμίας νηστείας. Η καμπύλη θυμίζει το νόμο του Starling για την καρδιά (από DeFronzo και συν. με την άδεια της ADA).



σχήμα 3.2.2 Οι μεταγευματικές τιμές γλυκόζης και ινσουλίνης πλάσματος μετά τη χορήγηση γλυκόζης per os σε άτομα με IGT και με ήπιο ΣΔ τύπου 2 (από DeFronzo και συν. με την άδεια της ADA).

Αυξημένη αναλογία προϊνσουλίνης

Όπως ήδη αναφέρθηκε, στον ΣΔ τύπου 2 κατά την έκκριση ινσουλίνης εκκρίνεται παράλληλα, σε αναλογία μεγαλύτερη του φυσιολογικού (>5%), προϊνσουλίνη και άλλα σχετικά πολυπεπτίδια.²¹⁻²³ Πρέπει να σημειωθεί στο σημείο αυτό ότι η προϊνσουλίνη είναι μεταβολικά λιγότερο δραστική από την ινσουλίνη και, κατά συνέπεια, το φαινόμενο αυτό δεν βελτιώνει τη ρύθμιση του διαβήτη, αλλά την επιδεινώνει. Επομένως από τις διασταυρούμενες αντιδράσεις στις μετρήσεις ινσουλίνης με RIA υπερεκτιμάται η έκκριση ινσουλίνης. Τα μειονεκτήματα αυτά των μετρήσεων ινσουλίνης,



σχήμα 3.2.3 Οι δύο φάσεις έκκρισης της ινσουλίνης ύστερα από απότομη και συνεχιζόμενη ενδοφλέβια φόρτιση με γλυκόζη.

εξαιτίας της παρεμβολής της προϊνσουλίνης, αρχικά δεν είχαν ληφθεί σοβαρά υπόψη, με αποτέλεσμα να διαδοθεί η άποψη ότι στον ΣΔ τύπου 2 υπάρχει μεγαλύτερη του δέοντος έκκριση ινσουλίνης, κατάσταση που ονομάστηκε “υπερινσουλιναιμία”. Αν ληφθεί υπόψη ότι στην παχυσαρκία υπάρχουν υψηλότερες τιμές ινσουλίνης στο πλάσμα και ότι το 80% των διαβητικών τύπου 2 είναι παχύσαρκοι, γίνεται κατανοητό γιατί δημιουργήθηκε η εσφαλμένη εντύπωση της “υπερινσουλιναιμίας”.

Οι τιμές της ινσουλίνης στο πλάσμα επηρεάζονται αναπόφευκτα από τον βαθμό αντίστασης των ιστών στην ινσουλίνη, γι’ αυτό και τα φυσιολογικά άτομα που έχουν ποικίλο βαθμό αντίστασης στην ινσουλίνη εμφανίζουν μεγάλο εύρος φυσιολογικών τιμών ινσουλίνης. Η αντίσταση στην ινσουλίνη επηρεάζεται επίκτητα από την παχυσαρκία, την καθιστική ζωή, την ηλικία, το στρες και την κατάθλιψη. Επίσης, οι τιμές ινσουλίνης στο πλάσμα επηρεάζονται και από τις αντίστοιχες τιμές γλυκόζης.

Σήμερα θεωρείται ότι η μελέτη της έκκρισης ινσουλίνης πρέπει να γίνεται με συγκρίσεις των τιμών της ινσουλίνης φυσιολογικών και διαβητικών ατόμων για ίδια επίπεδα γλυκόζης και ίδια αντίσταση στην ινσουλίνη.¹

Η γλυκοτοξικότητα ή τοξικότητα εκ γλυκόζης

Ενδιαφέρον είναι ότι η υπεργλυκαιμία αυτή καθεαυτή προκαλεί προβλήματα στην έκκριση ινσουλίνης και στη δράση της. Το φαινόμενο αυτό αποκαλείται

“γλυκοτοξικότητα ή τοξικότητα εκ γλυκόζης”.^{31,32} Η γλυκοτοξικότητα καταργείται με τη διόρθωση της υπεργλυκαιμίας με ινσουλινοθεραπεία.^{33,34} Αλλά με οποιονδήποτε τρόπο και αν επιτευχθεί η διόρθωση της υπεργλυκαιμίας (π.χ. υπογλυκαιμικά φάρμακα), το αποτέλεσμα είναι να βελτιωθεί η έκκριση της ινσουλίνης.^{33,35} Ο Robertson και συν.³⁶ σε πειραματική διάταξη στην οποία τα Β κύτταρα ήταν εκτεθειμένα σε συνεχή παρατεταμένη υπεργλυκαιμία, παρατήρησαν ότι δημιουργείται δυσλειτουργία στη μεταγραφή του γονιδίου της ινσουλίνης, που οδηγεί σε μειωμένη σύνθεση και έκκριση ινσουλίνης. Όταν η δυσλειτουργία των Β κυττάρων από τη συνεχή υπεργλυκαιμία είναι αναστρέψιμη, αποκαλείται “αποευαισθητοποίηση” στη γλυκόζη, ενώ όταν είναι μόνιμη, αποκαλείται τοξικότητα εκ γλυκόζης.³⁶

Τελευταία, εκτός από τη γλυκοτοξικότητα, συζητείται και το φαινόμενο της λιποτοξικότητας.^{19,37} Σε αυτό, τα αυξημένα λιπαρά οξέα δρουν τοξικά στον μηχανισμό έκκρισης ινσουλίνης. Ο DeFronzo, μάλιστα, προτείνει τον όρο γλυκολιποτοξικότητα, γιατί σαφής διάκριση των δύο αυτών επιδράσεων στα Β κύτταρα είναι δύσκολο να γίνει.¹⁹

Μηχανισμός γλυκολιποτοξικότητας. Οι μακράς αλυσίδας εστέρες στο κυτταρόπλασμα φαίνεται ότι αποτελούν ένα ερέθισμα για έκκριση ινσουλίνης. Σε βασικές συνθήκες το λιπαρό ακύλ-CoA μεταφέρεται μέσα στα μιτοχόνδρια με την καρνιτινοπαλμιτο-τρασφεράση 1 (CPT-1), εισέρχεται στον κύκλο του Krebs και υπόκειται σε β-οξειδωση. Όταν η γλυκόζη είναι αυξημένη, η διαδικασία αυτή αναστέλλεται, το μακράς αλυσίδας λιπαρό ακύλ-CoA αυξάνεται και αυτό διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης. Η γλυκόζη, διεγείροντας τη γλυκόλυση και τον κύκλο του Krebs, οδηγεί σε αύξηση της σχέσης ATP/ADP. Τα ΕΛΟ, αυξάνοντας τους εστέρες του λιπαρού ακύλ-CoA, αυξάνουν οξέως την έκκριση ινσουλίνης. Ωστόσο, χρόνια έκθεση σε ΕΛΟ ή γλυκόζη (μέσω αύξησης του μακράς αλυσίδας λιπαρού ακύλ-CoA) μπορεί να οδηγήσει σε ρύθμιση προς τα κάτω (downregulation) ή αναστολή της έκκρισης ινσουλίνης μέσω δράσης στον “κύκλο του Randle”, στον οποίο η αυξημένη β-οξειδωση αυξάνει το ακετύλ-CoA οδηγώντας, έτσι, σε μία αναστολή της πυρουβικής αφυδρυνόνης και αύξηση του κητρικού οξέος, το οποίο αναστέλλει τη φωσφοφρουκτοκινάση και, κατά συνέπεια, τη γλυκόλυση.³⁸⁻³⁹ Άρα η γλυκοτοξικότητα μπορεί να γίνεται μέσω της λιποτοξικότητας, γι’ αυτό και προτείνεται ο όρος γλυκολιποτοξικότητα.

Οι αλλαγές στον ενδοκυττάριο μεταβολισμό των λιπιδίων μπορεί να επηρεάζουν την έκφραση των γονιδίων που καθορίζουν πρωτεΐνες οι οποίες εμπλέκονται στην έκκριση ινσουλίνης μέσω του ερεθίσματος της γλυκόζης. Η αυξημένη μεταφορά λιπαρού CoA

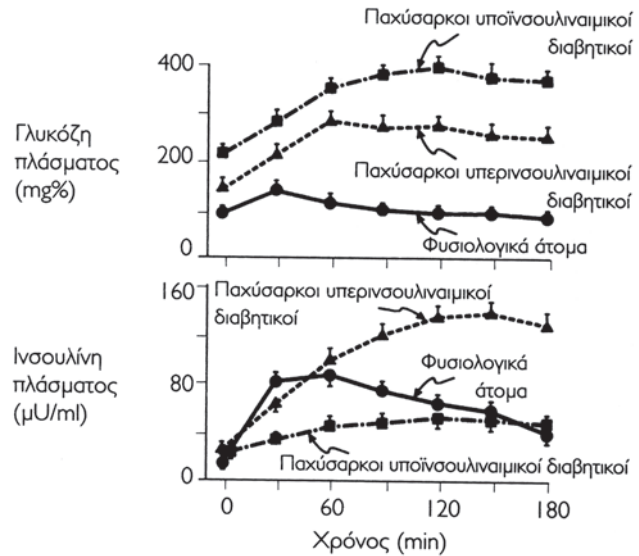
στα μιτοχόνδρια για β-οξείδωση οδηγεί, πρώτον, σε αντίσταση στην ινσουλίνη στους μυς και, δεύτερον, σε διέγερση της γλυκονεογένεσης στο ήπαρ, ενώ η επακόλουθη ελάττωση του ακύλ-CoA στο κυτταρόπλασμα οδηγεί σε ελάττωση της έκκρισης ινσουλίνης.

Σε εγκατεστημένο ΣΔ τύπου 2 με υπεργλυκαιμία είναι δύσκολο να καθοριστεί ποιες διαταραχές είναι δευτεροπαθείς, λόγω της υπεργλυκαιμίας (γλυκοτοξικότητα) και ποιες είναι πρωτοπαθείς, δηλαδή αρχικές και συμβάλλουσες πρωτογενώς στην παθοφυσιολογία του ΣΔ τύπου 2.

Ποια είναι η πρωτοπαθής διαταραχή;

Η αντίσταση στην ινσουλίνη προκαλεί μία αντιρροπτική απάντηση των Β κυττάρων, η οποία περιπλέκει περαιτέρω το σκηνικό και εμποδίζει τις προσπάθειες των ερευνητών που έχουν σκοπό να καθορίσουν ποια είναι η πρωτοπαθής διαταραχή των Β κυττάρων. Το κυριότερο ερώτημα που πρέπει να απαντηθεί είναι "σε ποιο στάδιο της φυσικής εξέλιξης του ΣΔ τύπου 2 η έκκριση ινσουλίνης γίνεται μειονεκτική" ή, με άλλη έκφραση, "προηγείται η μειονεκτική έκκριση ινσουλίνης ή η αντίσταση στην ινσουλίνη;"⁴⁰ Υπέρ της μιας ή της άλλης εκδοχής υπάρχουν πολλές δημοσιεύσεις. Φυσικά δεν μπορεί να αποκλειστεί και το ενδεχόμενο οι δύο διαταραχές να αρχίζουν ταυτόχρονα. Ωστόσο μία τέτοια σύμπτωση είναι δύσκολο να είναι τυχαία. Σήμερα συζητούνται δύο θεωρίες. Η πρώτη με την οποία συντάσσεται ο γράφων, αλλά και άλλοι συγγραφείς,⁴¹⁻⁴³ είναι η ακόλουθη:

Ένα άτομο έχει γενετικά καθορισμένο κάποιο μειονέκτημα στην έκκριση ινσουλίνης. Το μειονέκτημα αυτό δεν αποκαλύπτεται πριν από την κλινική εκδήλωση του ΣΔ, εκτός αν γίνουν ιδιαίτερα ευαίσθητες δοκιμασίες. Με την πρόοδο της ηλικίας αρχίζει να αυξάνεται η αναλογία του λίπους στο σώμα και να μειώνεται η μυϊκή δραστηριότητα. Έτσι, επιπροστίθεται ο παράγοντας της αντίστασης των ιστών στην ινσουλίνη. Όταν η δυνατότητα έκκρισης ινσουλίνης δεν μπορεί να αντισταθμίσει την αντίσταση στην ινσουλίνη, γίνεται κλινικά έκδηλος ο διαβήτης. Η εμφάνιση της υπεργλυκαιμίας με τον μηχανισμό της γλυκοτοξικότητας προκαλεί περαιτέρω επιδείνωση της λειτουργίας των Β κυττάρων, αλλά και της αντίστασης στην ινσουλίνη. Η κακή ρύθμιση του ΣΔ αποτελεί τον κινητήριο μοχλό ενός φαύλου κύκλου στον οποίο συνεχώς επιδεινώνεται η έκκριση ινσουλίνης, προάγεται η αντίσταση στην ινσουλίνη και αυξάνεται το επίπεδο της υπεργλυκαιμίας. Για λόγους που δεν είναι απόλυτα γνωστοί (αμυλίνη και συσώρευση αμυλοειδούς; αυξημένη αναλογία προϊνσουλίνης; προοδευτική εκφύλιση των Β κυττάρων;) έχουμε τελικά μεγάλη μείωση της δυνατό-



σχήμα 3.2.4 Οι τιμές γλυκόζης και ινσουλίνης πλάσματος σε φυσιολογικά άτομα, παχύσαρκους υπερινσουλιναιμικούς διαβητικούς και παχύσαρκους υποϊνσουλιναιμικούς διαβητικούς. Οι υποϊνσουλιναιμικοί είχαν υψηλότερες τιμές γλυκόζης (από DeFronzo και συν. με την άδεια της ADA).

τητας για έκκριση ινσουλίνης, με αποτέλεσμα η υπεργλυκαιμία να μη διορθώνεται με δίαιτα και υπογλυκαιμικά φάρμακα και να απαιτείται ινσουλινοθεραπεία. Ο DeFronzo και συν.¹⁹ σε μελέτη τους διέκριναν τους παχύσαρκους διαβητικούς σε υποϊνσουλιναιμικούς και υπερινσουλιναιμικούς. Στη διάρκεια της φόρτισης με γλυκόζη οι υποϊνσουλιναιμικοί ξεκινούσαν από υψηλότερες βασικές τιμές (~200 mg/dl) και έφταναν στα 380 mg/dl, ενώ οι υπερινσουλιναιμικοί διαβητικοί ξεκινούσαν κάτω από τα 140 mg/dl και έφταναν έως τα 260 mg/dl (σχήμα 3.2.4). Αν και ο βαθμός της αντίστασης στην ινσουλίνη ήταν παρόμοιος στις δύο ομάδες, η βαρύτητα της μεταβολικής διαταραχής ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς με τη μικρότερη έκκριση ινσουλίνης. Άρα στους διαβητικούς με την ίδια περίπου αντίσταση στην ινσουλίνη, η βαρύτητα της μεταβολικής διαταραχής εξαρτάται από το πόσο είναι μειωμένη η δυνατότητα της έκκρισης ινσουλίνης. Αν με περαιτέρω επεξεργασία των ευρημάτων του DeFronzo προσδιοριστεί ο ινσουλινογόνος δείκτης (=λόγος της ινσουλίνης σε μU/ml προς τη γλυκόζη σε mg/dl) του μέσου όρου των τιμών ινσουλίνης και γλυκόζης στη διάρκεια της δοκιμασίας ανοχής γλυκόζης, λαμβάνονται οι παρακάτω τιμές:

• Μάρτυρες φυσιολογικοί	0,55
• Παχύσαρκοι φυσιολογικοί	0,91
• Παχύσαρκοι IGT	0,92
• Παχύσαρκοι διαβητικοί υπερινσουλιναιμικοί	0,46
• Παχύσαρκοι διαβητικοί υποϊνσουλιναιμικοί	0,13

Από τα παραπάνω γίνεται σαφές ότι ακόμη και στους αποκαλούμενους υπερινσουλιναϊμικούς διαβητικούς –που αποκαλούνται έτσι λόγω των απόλυτων τιμών ινσουλίνης– ο ινσουλινογόνος δείκτης είναι χαμηλότερος. Δηλαδή η εκκρινόμενη ινσουλίνη είναι λίγη για τις αντίστοιχες τιμές γλυκόζης.

Στη δεύτερη θεωρία που προβάλλουν οι DeFronzo και Ferranini³⁹ καθώς και ο Reaven⁴⁰ θεωρείται ότι στην πλειονότητα των ατόμων με ΣΔ τύπου 2 σε αρχόμενο στάδιο υπάρχει “υπερινσουλιναϊμία”, λόγω αντίστασης στην ινσουλίνη. Η υπερινσουλιναϊμία αυτή επιδεινώνει περαιτέρω την αντίσταση στην ινσουλίνη μέσω ρύθμισης προς τα κάτω των υποδοχέων και των μηχανισμών μετά τους υποδοχείς. Η άποψη, αυτή πάντως, αν και έτυχε ευρείας δημοσιότητας, ιδίως στο πλαίσιο αναφορών στο μεταβολικό σύνδρομο, δεν φαίνεται να επικρατεί. Ακόμη και σε άτομα με IGT δεν βρίσκονται υψηλές τιμές ινσουλίνης.²¹

Στην παθολογία του ΣΔ τύπου 2 δεν φαίνεται πιθανό να αρκεί η αντίσταση στην ινσουλίνη ως μόνος αιτιολογικός παράγοντας διαβήτη, γιατί σε όλα τα ορμονικά συστήματα η υπερδιέγερση της έκκρισης μιας ορμόνης επιδρά τροφικά στον αδένα που την εκκρίνει και έχουμε τελικά υπερπλασία του αδένα ή και αδένωμα (π.χ. οι παραθυρεοειδείς ή ο φλοιός των επινεφριδίων). Το να επιδρά η διέγερση των Β κυττάρων τελικά καταστροφικά στα Β κύτταρα έχει θεωρητικά πολύ μικρές πιθανότητες (ίσως μέσω αμυλίνης). Στην πράξη έχουμε παχύσαρκα άτομα (στα οποία η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι τόσο μεγαλύτερη όσο αυξάνεται η παχυσαρκία) με γλυκόζη αίματος φυσιολογική και έκκριση ινσουλίνης 4-5 φορές μεγαλύτερη από αυτήν που παρατηρείται σε άτομα κανονικού βάρους. Επομένως, για να δημιουργηθεί υπεργλυκαιμία πρέπει οι απαιτήσεις σε ινσουλίνη να υπερβαίνουν τη δυνατότητα έκκρισής της. Είναι πιθανό ότι σε κάθε άνθρωπο υπάρχουν κάποια όρια μέχρι τα οποία μπορεί να αυξηθεί η έκκριση ινσουλίνης από τα Β κύτταρα. Όταν οι απαιτήσεις σε ινσουλίνη υπερβαίνουν αυτά τα όρια, εκδηλώνεται σακχαρώδης διαβήτης. Ακόμη και ο De-Fronzo, που είναι ο κύριος εκφραστής της πρωταρχικής σημασίας της αντίστασης στην ινσουλίνη, δέχεται ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη από μόνη της δεν είναι σε θέση, στις περισσότερες περιπτώσεις, να δημιουργήσει εμφανή δυσανεξία στη γλυκόζη.¹⁹

Η απώλεια της παλμικής έκκρισης ινσουλίνης

Αν χορηγηθεί σε συνεχή έγχυση *in vivo* γλυκόζη, παρουσιάζονται ρυθμικές μεταβολές των επιπέδων γλυκόζης και ινσουλίνης κάθε 90-120 min. Οι αιχμές (αυξήσεις) αυτές της εκκρινόμενης ινσουλίνης ονομάζονται στην αγγλοσαξονική βιβλιογραφία βραδείες διακυμάνσεις

(ultradian oscillations).⁴³ Αν η εξωγενής χορήγηση γλυκόζης αυξηθεί ή ελαττωθεί, τα Β κύτταρα απαντούν με κατάλληλη προσαρμογή της περιοδικότητας της έκκρισης ινσουλίνης (entrainment).⁴³

Υπάρχουν ενδείξεις για το ότι η παλμική έκκριση ινσουλίνης είναι πιο δραστική βιολογικά από τη συνεχή.⁴⁴ Ωστόσο, στους περιφερικούς ιστούς είναι μάλλον απίθανο η παλμική έκκριση να παίζει ουσιώδη ρόλο, γιατί μετά τη διέλευση από το ήπαρ χάνεται ο χαρακτήρας της παλμικής έκκρισης. Στο ήπαρ, όμως, όπου η παλμική έκκριση είναι απόλυτα αισθητή, είναι ενδεχόμενο να δημιουργείται μεταβολική διαταραχή, όταν η παλμική φύση της έκκρισης ινσουλίνης διαταράσσεται.

Στον ΣΔ τύπου 2 παχύσαρκων ατόμων παραβλάπεται η παλμική έκκριση ινσουλίνης.⁴³ Το ίδιο συμβαίνει και στα παχύσαρκα άτομα με IGT.^{43,44} Συγκεκριμένα, παρατηρείται αρρυθμία στη δημιουργία των ταχειών αιχμών έκκρισης ινσουλίνης καθώς και των βραδειών αιχμών. Επίσης, οι αιχμές έκκρισης ινσουλίνης είναι μικρότερου ύψους και διάρκειας και δεν ακολουθούν ρυθμικά τις αυξήσεις της γλυκόζης.⁴⁵ Στα παχύσαρκα άτομα με ΣΔ τύπου 2 όλα αυτά τα μειονεκτήματα διορθώνονται σε σημαντικό βαθμό, αλλά όχι πλήρως, με την επίτευξη αυστηρού μεταβολικού ελέγχου.⁴⁶

Ελάττωση της μάζας των Β κυττάρων

Η μάζα των Β κυττάρων ελαττώνεται στον ΣΔ τύπου 2. Στις περισσότερες μελέτες βρέθηκε μείωση της μάζας των Β κυττάρων σε ποσοστό περίπου 40-50%.¹⁹ Η συνολική ποσότητα ινσουλίνης που εκχυλίζεται από το πάγκρεας διαβητικών είναι μικρότερη από αυτήν που εκχυλίζεται από το πάγκρεας ατόμων που δεν είχαν σακχαρώδη διαβήτη. Η αιτία της μείωσης του αριθμού των Β κυττάρων στον ΣΔ τύπου 2 δεν οφείλεται σε ανοσολογικούς μηχανισμούς, σε αντίθεση με ό,τι συμβαίνει στον ΣΔ τύπου 1. Δεν είναι, όμως, ακριβώς γνωστή η αιτία αυτής της μείωσης, έχει πιθανώς σχέση με μηχανισμό απόπτωσης.

Χαμηλό βάρος γέννησης

Σε έρευνα του Hale και συν. το 1991 ανακοινώθηκε ότι άτομα με IGT ή ΣΔ τύπου 2 είχαν μέσο βάρος γέννησης μικρότερο κατά 0,3 Kg σε σύγκριση με ομάδα μη διαβητικών.⁴⁷ Στα ίδια συμπεράσματα κατέληξε και άλλη μελέτη.⁴⁸ Δημιουργήθηκε με τις παρατηρήσεις αυτές η υπόθεση ότι η κακή θρέψη του εμβρύου οδηγεί σε δημιουργία μικρότερου όγκου Β κυττάρων τα οποία αργότερα, όταν στην ενήλικη ζωή χρειαστεί να εκκρίνουν περισσότερη ινσουλίνη, λόγω της επισυμβαίνουσας αντίστασης των ιστών στη ινσουλίνη, αδυνατούν να το κάνουν και προκαλείται IGT ή ΣΔ

τύπου 2. Όμως η υπόθεση αυτή δεν ερμηνεύει γιατί η έκκριση ινσουλίνης ελαττώνεται κατά την εξέλιξη της μειωμένης ανοχής γλυκόζης (IGT) σε ΣΔ τύπου 2.

Αμυλίνη και εναποθέσεις αμυλοειδούς

Η αμυλίνη είναι ένα πεπτιδίο 37 αμινοξέων το οποίο εκκρίνεται μαζί με την ινσουλίνη από τα Β κύτταρα.⁴⁹ Αρχικά σχηματίζεται ως προαμυλίνη, που είναι πολυπεπτιδίο με 89 αμινοξέα. Η προαμυλίνη διασπάται πρωτεολυτικά και σχηματίζεται η αμυλίνη, πριν να εκκριθεί η τελευταία από τα Β κύτταρα. Έχει χημική ομοιότητα με τα πεπτιδία τα σχετικά με την καλσιτονίνη.⁵⁰ Το γονίδιο που κωδικοποιεί την αμυλίνη είναι το 12p ή 12q και βρίσκεται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 12.⁵¹ Η αμυλίνη εκκρίνεται από τα Β κύτταρα με τα ίδια ερεθίσματα που εκκρίνεται και η ινσουλίνη.⁵² Βρίσκεται αποθηκευμένη στα εκκριτικά κοκκία της ινσουλίνης⁵³ και η έκκρισή της είναι επίσης διφασική. Η μοριακή αναλογία έκκρισης ινσουλίνης και αμυλίνης δεν είναι σταθερή και το μεταβολικό περιβάλλον καθορίζει, πιθανώς, τη μεταξύ τους αναλογία. Το πιθανότερο είναι η αμυλίνη να αποτελεί το 30% της συνολικής έκκρισης των Β κυττάρων. Το αμυλοειδές που συγκεντρώνεται πέριξ των Β κυττάρων των νησιδίων έχει την προέλευσή του στην αμυλίνη. Αυτό διατάσσεται σε ινώδεις δεσμίδες γύρω από τα Β κύτταρα και πολλές φορές διαπερνά την κυτταρική μεμβράνη των κυττάρων και παραμένει εκεί σαν να κείται σε θυλάκους της μεμβράνης.⁵⁴ Είναι ελκυστική η θεωρία σύμφωνα με την οποία το αμυλοειδές συμβάλλει στην κακή λειτουργία των Β κυττάρων παρεμποδίζοντας τη μεταφορά θρεπτικών ουσιών στα κύτταρα ή τον μηχανισμό αντίληψης των Β κυττάρων σχετικά με την αύξηση της γλυκόζης του πλάσματος.⁵⁵ Ωστόσο, σε πειράματα *in vitro* και *in vivo* και σε φαρμακολογικές δόσεις αμυλίνης δεν παρατηρήθηκαν αποτελέσματα τέτοια που να ενισχύουν την εν λόγω θεωρία.⁵⁶ Προς το παρόν οι ενδείξεις για το ότι η αμυλίνη είναι υπεύθυνη για τη δυσλειτουργία των Β κυττάρων δεν είναι ισχυρές.¹⁹ Εξάλλου, εναποθέσεις αμυλοειδούς παρατηρούνται και σε ηλικιωμένα άτομα, χωρίς να έχουν σακχαρώδη διαβήτη. Υπάρχουν και εργασίες στις οποίες βρέθηκε ότι η αμυλίνη δρα και στην περιφέρεια, αυξάνοντας την αντίσταση στην ινσουλίνη στους μυς.⁵⁷ Ανασκόπηση για την αμυλίνη έχει δημοσιευθεί και στα Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά.⁵⁸

Απόπτωση των Β κυττάρων

Η μάζα των Β κυττάρων είναι αυξημένη στα παχύσαρκα μη διαβητικά άτομα. Παχύσαρκα άτομα με IFG ή ΣΔ τύπου 2 έχουν μειωμένη μάζα Β κυττάρων κατά 40% και 63% αντιστοίχως. Η μείωση αυτή δεν οφείλεται

σε μειωμένο μέγεθος κυττάρων αλλά στον μικρότερο αριθμό τους. Επιπλέον, η μείωση των Β κυττάρων είναι άσχετη με το είδος της ακολουθούμενης θεραπείας.^{59,60}

Η μάζα των Β κυττάρων διατηρείται σταθερή όταν υπάρχει ισορροπία μεταξύ της απόπτωσης και της αναπαραγωγής τους, καθώς και από την παραγωγή νέων κυττάρων από τους πόρους της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος, διαδικασία που καλείται νεογένεση.^{61,62} Μείωση της αναπαραγωγής των κυττάρων παρατηρείται στο γήρας. Ο λόγος εξαιτίας του οποίου ελαττώνεται η μάζα των Β κυττάρων στα διαβητικά άτομα είναι κυρίως η απόπτωση και όχι η μειονεκτική αναπαραγωγή η μειωμένη νεοπαραγωγή. Υπάρχουν ενδείξεις για το ότι μια μείωση της μάζας των Β κυττάρων κατά 60% , εφόσον υπάρχει και αντίσταση στην ινσουλίνη, προκαλεί υπεργλυκαιμία.⁶⁰

Στην απόπτωση συμβάλλουν η γλυκοτοξικότητα και η λιποτοξικότητα. Καλλιεργούμενα Β κύτταρα σε περιβάλλον αυξημένης γλυκόζης προκαλούν έκφραση γονιδίων που προάγουν την απόπτωση (γονίδια Bad, Bid, Bik). Εξάλλου, έχει βρεθεί ότι τα Β κύτταρα παράγουν ιντερλευκίνη (IL-1β) σε απάντηση υπεργλυκαιμίας.⁶³

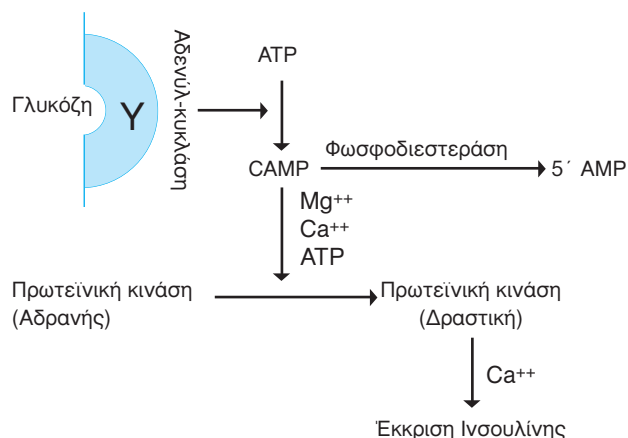
Η λιποτοξικότητα ασκείται μέσω των κεκορεσμένων λιπαρών οξέων. Απεναντίας, τα μη **κεορεσμένα** λιπαρά οξέα προστατεύουν από τη λιποτοξικότητα και την απόπτωση.^{64,65}

Επομένως αποφυγή **κεορεσμένων** λιπαρών οξέων στη διατροφή ενδέχεται να προστατεύει από τη δημιουργία της διαβητικής διαταραχής πέραν της προστασίας στο αγγειακό σύστημα.

Αντίσταση των Β κυττάρων στο GLP-I

Το όμοιο με γλυκαγόνη εντερικό πεπτιδίο I (GLP-I) συντίθεται και εκκρίνεται από το λεπτό έντερο με τη διέλευση της τροφής και είναι ινσουλινεκκριτικός παράγοντας. Το GLP-I δεσμεύεται σε ειδικό υποδοχέα των Β κυττάρων των νησιδίων του παγκρέατος. Με τη δέσμευση στον υποδοχέα διεγείρεται η αδενύλ-κυκλάση, αυξάνεται το κυκλικό AMP, και η μέσω αυτού εξαρτώμενη πρωτεϊνική κινάση A αυξάνει την έκκριση της ινσουλίνης με τον μηχανισμό της ειδοποίησης για αύξηση της γλυκόζης (δίαυλος K+ εξαρτώμενος από ATP κ.λπ.) (σχήμα 3.2.5).

Στον ΣΔ τύπου 2 η επίδραση του GLP-I στην έκκριση της ινσουλίνης είναι μειωμένη παρά τα φυσιολογικά ή αυξημένα της επίπεδα, γεγονός που υποδηλώνει αντίσταση των Β κυττάρων στο GLP-I.⁶⁶ Θεωρείται, πάντως, ότι απαιτείται περαιτέρω μελέτη για τον ρόλο του GLP-I στην παθογένεια του ΣΔ.



σχήμα 3.2.5 Ο ρόλος του cAMP στην παροχή ενέργειας για την έκκριση της ινσουλίνης. Υ=υποδοχέας της γλυκόζης. (Θεωρητικό σχήμα, μη παραδεκτό γενικώς).

➤ Αντίσταση των κυττάρων στην ινσουλίνη

Η είσοδος της γλυκόζης στα κύτταρα γίνεται με τη βοήθεια της ινσουλίνης και των μεταφορέων της γλυκόζης. Υπάρχει, όμως, και το αποτέλεσμα της δράσης της γλυκόζης ως ποσότητας (mass action effect), δηλαδή μία ποσότητα γλυκόζης διέρχεται τις κυτταρικές μεμβράνες, όταν τα επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα είναι αυξημένα.⁶⁷ Η πρόσληψη γλυκόζης από τους ινσουλινοεαίσθητους ιστούς είναι, στους μη παχύσαρκους διαβητικούς, μειωμένη κατά 50% των αντίστοιχων τιμών φυσιολογικού βάρους ατόμων και 25%, δηλαδή πολύ μειωμένη, σε όλες τις ομάδες διαβητικών.¹⁹

Οι τιμές της γλυκόζης στο πλάσμα εξαρτώνται από (α) την ηπατική παραγωγή γλυκόζης, (β) την πρόσληψη γλυκόζης από τους μυς και (γ) την πρόσληψη γλυκόζης από το ήπαρ. Το λίπος δεν συμμετέχει σε αξιόλογο ποσοστό στη χρησιμοποίηση της γλυκόζης, διότι έχει μικρή μεταβολική δραστηριότητα.

➤ Μηχανισμός δημιουργίας υπεργλυκαιμίας νηστείας στον ΣΔ τύπου 2

Ένα μέρος της χρησιμοποιούμενης γλυκόζης καταναλίσκεται στον εγκέφαλο. Ο εγκέφαλος του ανθρώπου χρησιμοποιεί τη γλυκόζη με σταθερό ρυθμό που δεν εξαρτάται από τα επίπεδα ινσουλίνης ούτε από τα επίπεδα γλυκόζης, εκτός από περιπτώσεις σοβαρής υπογλυκαιμίας. Η χρησιμοποίηση της γλυκόζης στη μετααπορροφητική φάση αναλογεί στο 50-60% της απομάκρυνσης της γλυκόζης. Ειδικά ως προς τη χρησιμοποίηση της γλυκόζης στον εγκέφαλο δεν υπάρχουν διαφορές μεταξύ φυσιολογικών και διαβητικών ατόμων.¹⁹ Διαφορές υπάρχουν στο ήπαρ και το μυϊκό σύστημα.

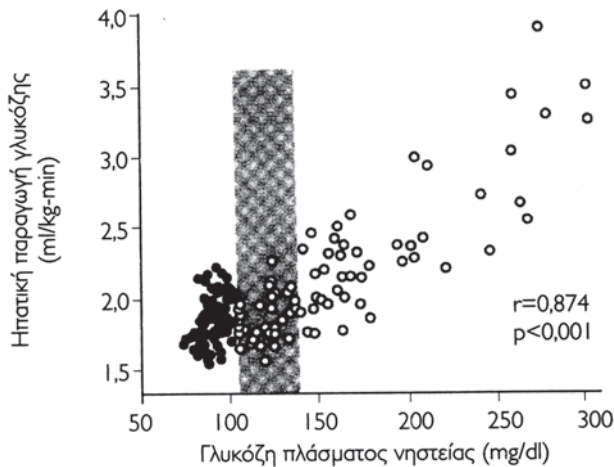
Αύξηση της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης

Έχει βρεθεί ότι όταν η γλυκόζη πλάσματος υπερβαίνει τα 140 mg/dl υπάρχει ήδη αυξημένη παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ.¹⁹ Η αυξημένη ηπατική παραγωγή γλυκόζης γίνεται ιδιαίτερα τις ώρες που απέχουν αρκετά από το προηγούμενο γεύμα, όταν και οι τιμές ινσουλίνης είναι στα βασικά επίπεδα· αυτό φαίνεται και για επιπρόσθετους λόγους το πρωί, οπότε έχουμε υψηλότερες τιμές σακχάρου απ' ό,τι τα μεσάνυχτα. Σε άτομα με γλυκόζη πλάσματος <140 mg/dl η ηπατική παραγωγή γλυκόζης ήταν ίδια με των μαρτύρων (1,84±0,03. Kg-1. min-1 έναντι 1,84±0,02mg. Kg-1. min-1), σε εργασία του DeFronzo και συν.²⁷ Ωστόσο, η ομοιότητα αυτή στην παραγωγή γλυκόζης επιτυγχάνεται στους διαβητικούς με τις διπλάσιες σχεδόν τιμές ινσουλίνης, δεδομένου ότι όταν η τιμή της γλυκόζης νηστείας είναι 140 mg/dl έχουμε τη μέγιστη τιμή ινσουλίνης (δηλαδή είναι το υψηλότερο σημείο της καμπύλης τύπου Starling, βλ. σχήμα 3.2.) που είναι υψηλότερη από αντίστοιχες που αναλογούν σε χαμηλότερες ή υψηλότερες τιμές γλυκόζης από το όριο των 140 mg/dl. Η εργασία αυτή δείχνει ότι και σε αρχόμενο διαβήτη υπάρχει αντίσταση του ήπατος στη δράση της ινσουλίνης (σχήμα 3.2.6).¹⁹

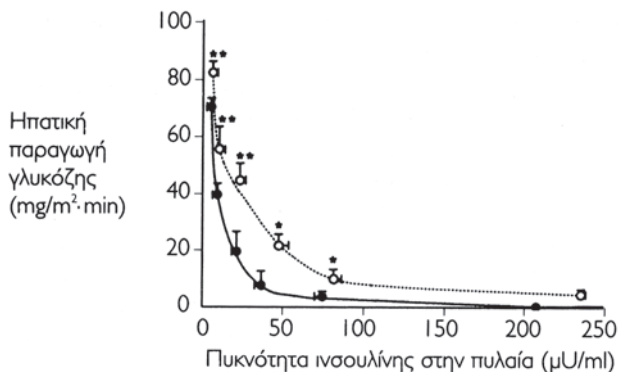
Ύστερα από υδατανθρακούχο ή μεικτό γεύμα εκκρίνεται ινσουλίνη η οποία μέσω του συστήματος της πυλαίας φλέβας μεταφέρεται στο ήπαρ, δεσμεύεται σε ειδικούς υποδοχείς και εκεί αναστέλλει την ηπατική παραγωγή γλυκόζης. Αν το ήπαρ δεν δεχθεί το μήνυμα από την αυξημένη πυκνότητα ινσουλίνης που εκκρίνεται μεταγευματικά, θα εξακολουθήσει να παράγει γλυκόζη και στις φάσεις της απορρόφησης γλυκόζης από το έντερο. Στον ΣΔ τύπου 2 φαίνεται ότι υπάρχει αντίσταση στη μεταγευματική έκκριση ινσουλίνης και παρά τα υψηλότερα επίπεδα ινσουλίνης, συγκριτικά με την προγευματική κατάσταση, δεν υπάρχει πλήρης αναστολή της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης.⁶⁸⁻⁷¹

Στον ΣΔ τύπου 2 με ήπιου βαθμού υπεργλυκαιμία, τιμές ινσουλίνης ~100 μU/ml προκαλούν πλήρη αναστολή της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης. Σε βαρύτερη μεταβολική διαταραχή, η εκκρινόμενη ινσουλίνη είναι λιγότερη και δεν μπορεί να αναστείλει την ηπατική παραγωγή γλυκόζης (σχήμα 3.2.7). Οι μικρές διαφορές, που υπάρχουν στον βαθμό της αντίστασης στην ινσουλίνη, σε άτομα παρόμοιας παχυσαρκίας και κινητικότητας, δεν εξηγούν τις διαφορές στη βαρύτητα της υπεργλυκαιμίας που εξηγούνται μόνο από τις διαφορές στην ικανότητα έκκρισης ινσουλίνης.

Σε διαβητικούς με γλυκόζη πλάσματος >140mg/dl υπολογίζεται ότι η ηπατική παραγωγή γλυκόζης προ-



σχήμα 3.2.6 Παριστάνεται η ηπατική παραγωγή γλυκόζης σε συσχέτιση με τις τιμές γλυκόζης νηστείας σε 77 άτομα φυσιολογικού βάρους με ΣΔ τύπου 2 και 72 φυσιολογικούς μάρτυρες ίδιας ηλικίας και βάρους. Σε 33 διαβητικά άτομα με τιμές γλυκόζης < 140 mg/dl ο μέσος ρυθμός ηπατικής παραγωγής γλυκόζης ήταν παρόμοιος με των μαρτύρων. Στα διαβητικά άτομα με τιμές γλυκόζης > 140 mg/dl υπήρχε προοδευτική αύξηση της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης (από DeFronzo και συν. με την άδεια της ADA).



σχήμα 3.2.7 Η ηπατική παραγωγή γλυκόζης σε συσχέτιση με τις πυκνότητες ινσουλίνης στην πυλαία φλέβα. (●) Φυσιολογικοί μάρτυρες και (○) διαβητικοί τύπου 2, που είχαν υπεργλυκαιμία νηστείας. Είναι φανερό η αυξημένη ηπατική παραγωγή γλυκόζης παρά τις παρόμοιες τιμές ινσουλίνης στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 (από DeFronzo και συν. με την άδεια της ADA).

σφέρει σε άτομο 70 Kg περί τα 50 g γλυκόζης στην περιφερική κυκλοφορία. Υπάρχει μάλιστα θετική συσχέτιση της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης με τις τιμές της γλυκόζης του πλάσματος.⁶⁹⁻⁷⁰ Για την αυξημένη παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ των ασθενών ευθύνεται κυρίως η αύξηση της γλυκονεογένεσης (σχήμα 3.2.8).

Η χρησιμοποίηση γλυκόζης στο μυϊκό σύστημα

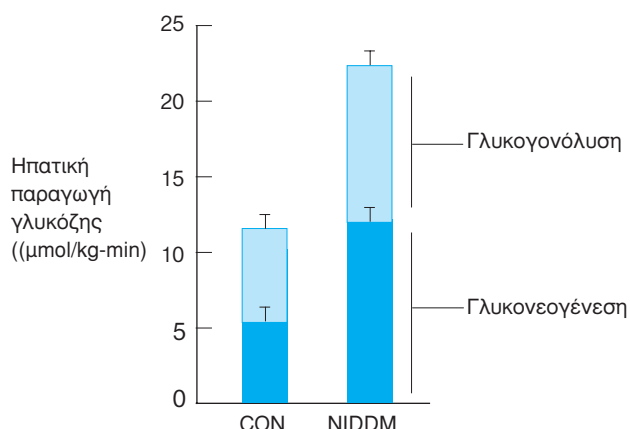
Για τη μελέτη της χρησιμοποίησης της γλυκόζης στους μύς χρησιμοποιήθηκε, μεταξύ, άλλων η μέθο-

δος του ευγλυκαιμικού ινσουλινικού αποκλεισμού (clamp=αποκλεισμός, διακοπή έκκρισης). Σε αυτήν την πειραματική διάταξη χορηγείται γλυκόζη και ινσουλίνη in με στόχο τη διατήρηση, για κάποιο χρονικό διάστημα, σταθερής ευγλυκαιμίας. Λόγω της χορηγούμενης ινσουλίνης η ενδογενής έκκριση ινσουλίνης αναστέλλεται (clamp). Στη δοκιμασία αυτή οι τιμές της ινσουλίνης στο πλάσμα, σε φυσιολογικά και διαβητικά άτομα, είναι συγκρίσιμες. Επιπλέον, η ανακοπή της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης είναι παρόμοια λόγω των υψηλών πυκνοτήτων ινσουλίνης. Επομένως έτσι παραμένει προς μελέτη η αντίσταση των περιφερικών ιστών στην ινσουλίνη. Η πρόσληψη γλυκόζης από τους μύς, όπως εκτιμάται με την παραπάνω μέθοδο, είναι ικανοποιητική στους διαβητικούς, αλλά πάσχει ο περιαιτέρω μεταβολισμός της. Έτσι, η προσλαμβανόμενη γλυκόζη δεν μετατρέπεται κανονικά σε γλυκογόνο αλλά σε γαλακτικό οξύ, λόγω μειωμένης δραστηριότητας της συνθετάσης του γλυκογόνου.⁷³⁻⁷⁵ Το γαλακτικό οξύ προσφέρεται ως υπόστρωμα για τη γλυκονεογένεση (κύκλος του Cori). Το ίδιο συμβαίνει και σε σημαντικό ποσοστό με την απορροφούμενη γλυκόζη από το έντερο, δεδομένου ότι αυξημένα ποσά γαλακτικού οξέος κυκλοφορούν στο σύστημα της πυλαίας φλέβας και προσλαμβάνονται από το ήπαρ. Ο μηχανισμός αυτός συμβάλλει σημαντικά στη διατήρηση αυξημένης ηπατικής παραγωγής γλυκόζης και τελικά της υπεργλυκαιμίας.⁷⁶

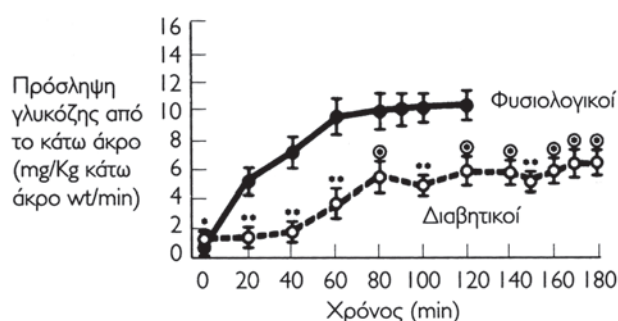
Στη διάρκεια του ευγλυκαιμικού ινσουλινικού αποκλεισμού, η έναρξη δράσης της ινσουλίνης στον μυϊκό ιστό του μηρού είναι άμεση στα φυσιολογικά άτομα, ενώ καθυστερεί περί τα 40 min στους διαβητικούς, στους οποίους η δράση της ινσουλίνης είναι μέτρια. Σε καθυστερημένες μετρήσεις, τότε που η ινσουλίνη δρα και στους μύς των διαβητικών ατόμων, η δραστηριότητά της είναι μειωμένη κατά 50% της αντίστοιχης των φυσιολογικών ατόμων (σχήμα 3.2.9).

Δεδομένου ότι οι μεταβολικοί ρυθμοί του λιπώδους ιστού είναι πολύ βραχείς (~5%) και συμμετέχουν λίγο στη χρησιμοποίηση της γλυκόζης, είναι φανερό ότι το κύριο πρόβλημα στον ΣΔ τύπου 2, ως προς τη δράση της ινσουλίνης, είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη στον μυϊκό ιστό και κατά δεύτερο λόγο στο ήπαρ. Η μυϊκή πρόσληψη γλυκόζης στα φυσιολογικά άτομα αντιστοιχεί σε 75% περίπου της συνολικά προσλαμβανόμενης γλυκόζης από τον οργανισμό. Επομένως, η αντίσταση στην ινσουλίνη στους μύς αφορά (και επηρεάζει) μεγάλο μέρος του μεταβολισμού της γλυκόζης.⁷⁰

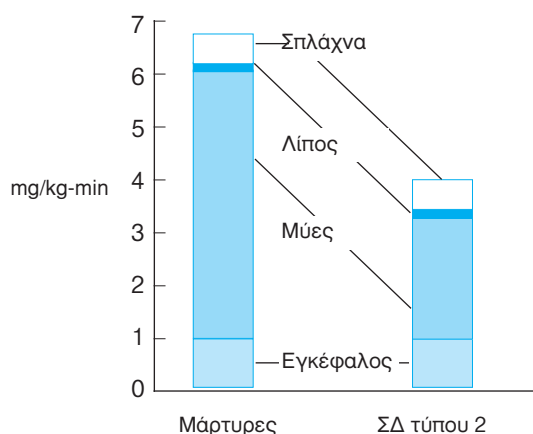
Ενδιαφέρον είναι ότι, όταν ένα γεύμα περιέχει άφθονους υδατάνθρακες, ο ρυθμός της απορρόφησης της γλυκόζης από το έντερο είναι αναπόφευκτα υψηλός και για να μη συμβεί μεγάλη αύξηση της γλυκόζης



σχήμα 3.2.8 Η συμμετοχή της γλυκονογένεσης και γλυκογονόλυσης σε μάρτυρες (CON) και ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 (NIDDM). Στους διαβητικούς είναι ιδιαίτερα αυξημένη η γλυκονογένεση (από DeFronzo και συν. με την άδεια της ADA).



σχήμα 3.2.9 Μεταβολές της πρόσληψης γλυκόζης από το κάτω άκρο διαβητικών (○) και φυσιολογικών μαρτύρων (●). Η ικανότητα της ινσουλίνης να διεγείρει την πρόσληψη της γλυκόζης από το άκρο ήταν ελαττωμένη κατά 50% στα διαβητικά άτομα (από DeFronzo και συν. με την άδεια της ADA).



σχήμα 3.2.10 Ο μεταβολισμός της γλυκόζης στην διάρκεια ευγλυκαιμικού αποκλεισμού (ινσουλίνη 100 μU/ml) σε φυσιολογικούς βάρους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και σε φυσιολογικούς μάρτυρες (από DeFronzo και συν. με την άδεια της ADA).

στο αίμα, αυξάνεται η χρησιμοποίηση γλυκόζης στους μύς.⁷⁷ Αυτό, βέβαια, δεν γίνεται εύκολα όταν υπάρχει ΣΔ τύπου 2 (σχήμα 3.2.10). Η πρόληψη πολλής γλυκόζης από τον μυϊκό ιστό, ακόμη και όταν δεν τη χρειάζεται, είναι ένα φυσιολογικό παράδοξο. Ίσως γι' αυτόν τον λόγο όλη η γλυκόζη που προσλαμβάνεται δεν οξειδώνεται σε CO₂ και H₂O, αλλά σε σημαντική αναλογία μετατρέπεται σε γαλακτικό οξύ.⁷⁸

Η σύγκριση της αυξημένης ηπατικής παραγωγής γλυκόζης και της μειωμένης χρησιμοποίησης της γλυκόζης στους περιφερικούς ιστούς έχει δείξει ότι, για τις αυξημένες τιμές γλυκόζης, το ήπαρ ευθύνεται για το 1/3 και το μυϊκό σύστημα για τα 2/3 της αύξησης.¹⁹

Έκκριση και αντίσταση ινσουλίνης σε υγιείς συγγενείς διαβητικών ατόμων

Προκειμένου να απαντηθεί το ερώτημα, σχετικά με το αν η μειονεκτική έκκριση ινσουλίνης ή η αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη είναι η διαταραχή που συμβαίνει πρώτη στην παθογένεια του ΣΔ τύπου 2, έγιναν πολλές μελέτες σε ασθενείς και συγγενείς διαβητικών ασθενών. Οι μελέτες των υγιών συγγενών έχουν το πλεονέκτημα ότι εξετάζουν τα άτομα με φυσιολογικό μεταβολισμό πριν να αρχίσει η επίδραση της γλυκολιποτοξικότητας. Από 42 εργασίες που συγκέντρωσε ο DeFronzo, στις 19 βρέθηκε μειωμένη έκκριση ινσουλίνης. Φυσιολογική έκκριση βρέθηκε σε 16 εργασίες και αυξημένη σε επτά.¹⁹ Όσον αφορά στις μελέτες της ευαισθησίας στην ινσουλίνη, μεταξύ 12 μελετών στις 8 διαπιστώθηκε μειωμένη ευαισθησία και στις 4 φυσιολογική.¹⁹ Από τα στοιχεία αυτά προκύπτει ότι δεν είναι σωστό να αναφέρεται ακρίτως και γενικώς ότι στον ΣΔ τύπου 2 υπάρχει "υπερινσουλιναιμία". Οι διαφορές στα ευρήματα των ερευνών αυτών ερμηνεύονται από τον διαφορετικό πληθυσμό των ατόμων ηλικιακά, εθνικά, σωματομετρικά. Το ότι βρέθηκε στις περισσότερες μελέτες ότι οι υγιείς αδελφοί διαβητικών είχαν μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη ερμηνεύεται από το γεγονός ότι ζουν στο ίδιο περιβάλλον και ακολουθούν παρόμοιες διατροφικές οικογενειακές συνήθειες και συχνά έχουν ίδια σωματική κατασκευή.

Μελέτες στους Ινδιάνους Pima^{78,79} και σε Μεξικανούς του Τέξας⁸⁰, που είναι δύο εθνικές μειονότητες με αυξημένο ποσοστό ΣΔ τύπου 2, έδειξαν ότι πρώτη διαταραχή είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη. Μελέτη σε καυκάσιο πληθυσμό⁸¹ έδειξε στη διάρκεια υπεργλυκαιμικού αποκλεισμού ότι τόσο η πρώιμη όσο και η όψιμη έκκριση ινσουλίνης ήταν σημαντικά ελαττωμένες. Η τελευταία μελέτη περιελάμβανε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας και μικρότερο ποσοστό παχύσαρκων. Σε φινλανδική μελέτη⁸² βρέθηκαν περιέργως αντίθετα αποτελέσματα, δηλαδή φυσιολογική έκκριση ινσουλίνης αλλά μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη.⁹ Σε

πέντε μελέτες υγιών δίδυμων αδελφών πασχόντων από ΣΔ τύπου 2, η έρευνα έδειξε μειονεκτική έκκριση ινσουλίνης.¹⁹ Μερικά άτομα, όμως, είχαν μειωμένη ανοχή γλυκόζης. Με τα δεδομένα αυτά, που είναι αντικρουόμενα, δεν είναι δυνατό να καταλήξει κανείς σε οριστικά συμπεράσματα. Εξάλλου, άσχετα με το ποια διαταραχή προηγείται, σημασία έχει ποια διαταραχή είναι η πλέον σημαντική και φαίνεται ότι η μειονεκτική έκκριση ινσουλίνης είναι η πιο σημαντική διαταραχή.

Μείωση αριθμού και συγγένειας προς τους υποδοχείς ινσουλίνης

Μειωμένος αριθμός των υποδοχέων αλλά και διαταραχές μετά τον υποδοχέα έχουν διαπιστωθεί σε διαβητικούς και πρέπει να ευθύνονται για την αντίσταση στην ινσουλίνη. Δεν φαίνεται να υπάρχει μειωμένη δεσμευτική ικανότητα των υποδοχέων.⁸³⁻⁸⁶ Οι περισσότερες μελέτες για τον υποδοχέα ινσουλίνης έχουν γίνει με μονοκύτταρα ή λιπώδη κύτταρα, ενώ οι ιστοί που κυρίως ενδιαφέρουν είναι οι μύες και το ήπαρ. Μείωση του αριθμού των υποδοχέων δεν διαπιστώνεται στο 1/3 των ασθενών με ΣΔ τύπου 2, ιδιαίτερα, μάλιστα, σε αυτούς που έχουν σημαντική υπεργλυκαιμία νηστείας.¹⁹ Δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της βαρύτητας της αντίστασης στην ινσουλίνη και της δέσμευσης της ινσουλίνης στους υποδοχείς.^{87,88} Πολλές μελέτες συνηγορούν στο ότι υπάρχει μειονέκτημα στη δράση της ινσουλίνης μετά τον υποδοχέα.^{15,89-92} Αυτό το μετά τον υποδοχέα μειονέκτημα ευθύνεται για την αντίσταση στην ινσουλίνη στον ΣΔ τύπου 2.

Μεταλλάξεις υποδοχέων

Έχουν περιγραφεί πολλές μεταλλάξεις των υποδοχέων ινσουλίνης και ορισμένες από αυτές σχετίζονται με ισχυρή αντίσταση στην ινσουλίνη. Ωστόσο, εκδήλωση ΣΔ τύπου 2 δεν συμβαίνει σε όλες τις περιπτώσεις αυτών των μεταλλάξεων.⁹³⁻⁹⁶ Εκτεταμένη μελέτη για ανίχνευση πολυμορφισμού στην περιοχή του γονιδίου του υποδοχέα δεν έδειξε να είναι συχνή στον ΣΔ τύπου 2, επομένως μεταλλάξεις των γονιδίων του υποδοχέα δεν ευθύνονται στην πλειονότητα των περιπτώσεων. Μελέτες της τυροσινικής κινάσης σε παχύσαρκους διαβητικούς, πριν και μετά την απώλεια βάρους, έδειξαν ότι η μειονεκτική δραστηριότητα της κινάσης διορθώνεται σχεδόν πλήρως. Επίσης, η μελέτη της δραστηριότητας της τυροσινικής κινάσης σε άτομα με IGT δεν έδειξε κάποιο μειονέκτημα.⁹⁷ Φαίνεται ότι το μειονέκτημα αυτό είναι επίκτητο· πιθανώς σχετίζεται με την υπεργλυκαιμία και δεν σχετίζεται με υψηλές πυκνότητες ινσουλίνης στο πλάσμα, μια που τα άτομα με IGT έχουν υψηλότερα επίπεδα ινσουλίνης απ' ό,τι οι διαβητικοί με έκδηλο διαβήτη.

Μειονέκτημα του υποδοχέα στη μετάδοση του μηνύματος

Έχουν περιγραφεί δύο μεταλλάξεις σε αυξημένη συχνότητα σε Δανούς με ΣΔ τύπου 2 που αφορούν στο γονίδιο IRS-1.⁹⁸ Οι μεταλλάξεις αυτές δεν βρέθηκαν σε Φινλανδούς.⁹⁹ Πάντως, οι μεταλλάξεις αυτές από μόνες τους δύσκολα μπορεί να εξηγήσουν την αντίσταση στην ινσουλίνη του ΣΔ τύπου 2. Επίσης βρέθηκε ότι μία νέα πρωτεΐνη αποκαλούμενη Rad σχετίζεται με τον ΣΔ τύπου 2 και υπερεκφράζεται στους μύς των ασθενών.¹⁰⁰ Η πρωτεΐνη Rad συνεργάζεται με άλλες πρωτεΐνες που εμπλέκονται στη μετάδοση του ινσουλινικού μηνύματος. Ο βαθμός στον οποίο συμμετέχουν όλες αυτές οι πρωτεΐνες της μετάδοσης του ινσουλινικού μηνύματος στη δημιουργία της αντίστασης στην ινσουλίνη και στην εκδήλωση του διαβήτη μένει να διεκρινιστεί από την έρευνα που συνεχίζεται.

Μεταφορά και φωσφορυλίωση γλυκόζης

Στον ΣΔ τύπου 2 η μεταφορά και η φωσφορυλίωση της γλυκόζης είναι ανθεκτικές στη δράση της ινσουλίνης. Το μειονέκτημα αυτό εγκαθίσταται πρώιμα στη φυσική ιστορία του διαβήτη και δεν εξηγείται απόλυτα μόνο από τη γλυκολιποτοξικότητα. Η δράση της εξοκινάσης II βρέθηκε σε διαβητικούς μειωμένη κατά 30%, ενώ το mRNA μειωμένο κατά 50%.¹⁰¹ Ανάλογα ευρήματα αναφέρουν και άλλοι ερευνητές,¹⁰² ενώ βρέθηκαν ακόμη και σε άτομα με IGT.¹⁰³

Σύνθεση γλυκογόνου

Σε όλες τις καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από αντίσταση στην ινσουλίνη (για παράδειγμα, παχυσαρκία, ΣΔ τύπου 2) παρατηρείται ένα σημαντικό μειονέκτημα στην αποθήκευση της γλυκόζης υπό μορφήν γλυκογόνου.^{104,105} Υπάρχουν μελέτες βάσει των οποίων η πλέον πρώιμη ανιχνεύσιμη διαταραχή –σχετική με την αντίσταση στην ινσουλίνη– είναι η μειονεκτική σύνθεση του γλυκογόνου σε άτομα που πρόκειται να γίνουν διαβητικά. Φαίνεται ότι υπάρχει μειονέκτημα στην ικανότητα της ινσουλίνης να διεγείρει τη συνθετάση του γλυκογόνου.¹⁰⁶⁻¹⁰⁸

Σε φυσιολογικά άτομα η οξεία αύξηση των επιπέδων της ινσουλίνης προκαλεί αύξηση του mRNA της συνθετάσης του γλυκογόνου στους μύς.^{109,110} Στον ΣΔ τύπου 2 η ικανότητα της ινσουλίνης να αυξάνει το mRNA της συνθετάσης του γλυκογόνου είναι σοβαρά μειωμένη.¹¹⁰⁻¹¹² Η έρευνα προχώρησε στην ταυτοποίηση του γονιδίου της συνθετάσης του γλυκογόνου. Αυτό βρέθηκε στο χρωμόσωμα 19.¹¹² Τα δεδομένα που έχουμε έως τώρα δεν αποδίδουν τη μειωμένη δραστηριότητα της συνθετάσης του γλυκογόνου στους διαβητικούς

σε μεταλλάξεις, μπορεί, όμως, ένα άλλο γονίδιο πλησίον του αντίστοιχου γονιδίου της συνθετάσης του γλυκογόνου να έχει κάποια σχέση με την ανάπτυξη του διαβήτη.¹⁹

Η υπεργλυκαιμία στην πρόκληση αντίστασης στην ινσουλίνη

Η υπεργλυκαιμία αυτή καθεαυτή μπορεί να είναι υπεύθυνη για τη μειονεκτική απομάκρυνση της γλυκόζης από την κυκλοφορία, γιατί προκαλεί ρύθμιση προς τα κάτω του συστήματος της μεταφοράς γλυκόζης.³³

Η χρόνια υπεργλυκαιμία έχει δείχθει ότι αναστέλλει τη μεταφορά γλυκόζης και στους ιστούς που δεν εξαρτώνται από την ινσουλίνη και μεταξύ αυτών ακόμη και στον εγκέφαλο.^{113,114} Ο μηχανισμός αυτής της επίδρασης της υπεργλυκαιμίας στη μεταφορά της γλυκόζης ασκείται μέσω ρύθμισης προς τα κάτω του συστήματος μεταφοράς της γλυκόζης.¹¹⁵ Συγκεκριμένα, ελαττώνεται και ο μεταφορέας γλυκόζης και το αντίστοιχο mRNA. Αντίθετο αποτέλεσμα, δηλαδή αύξηση της μεταφοράς γλυκόζης, έχει η χρόνια υπογλυκαιμία και έτσι προστατεύεται σε κάποιο βαθμό ο εγκέφαλος.¹¹⁶ Η βελτίωση της μεταφοράς της γλυκόζης στον εγκέφαλο στη χρόνια υπογλυκαιμία συμμετέχει στην πρόκληση του φαινομένου της ανεπίγνωστης υπογλυκαιμίας (βλ. Κεφάλαιο 7.2)

Η οξείδωση των λιπών σε σχέση με την αντίσταση στην ινσουλίνη στον ΣΔ τύπου 2

Το 1963 ο Randle και συν.¹¹⁷ συνδέσαν την μειωμένη ευαισθησία ή την αντίσταση των ιστών στην ινσουλίνη με τον αυξημένο ρυθμό οξείδωσης των ελεύθερων λιπαρών οξέων (ΕΛΟ). Η αυξημένη οξείδωση των ΕΛΟ οδηγεί σε ενδοκυττάρια άθροιση του ακετύλ-CoA, το οποίο αναστέλλει την πυρουβική δενδρογενάση (PDH) και αυξάνει τη σχέση NADH/NAD, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα την επιβράδυνση του κύκλου του Krebs και τη συσσώρευση κιτρικού οξέος. Το κιτρικό οξύ είναι ισχυρός αναστολέας της φωσφοφρουκτοκινάσης¹¹⁷ και έτσι αναστέλλονται τα πρώιμα στάδια του μεταβολισμού της γλυκόζης. Η G-6-P που παράγεται

τελικά αναστέλλει την εξοκίνηση, προκαλώντας ελάττωση της μεταφοράς γλυκόζης μέσα στα κύτταρα. Η παραπάνω διαδικασία παραβιάζει, όπως είναι επόμενο, την οξείδωση της γλυκόζης, αλλά και τον σχηματισμό γλυκογόνου. Η αυξημένη οξείδωση των ΕΛΟ έχει δείχθει ότι αναστέλλει με απευθείας δράση τη σύνθεση γλυκογόνου στο ήπαρ¹¹⁸ και στους μυς.^{119,120}

Τον παραπάνω μηχανισμό δράσης των ΕΛΟ του Randle αντέκρουσε έρευνα του Roden και συν.¹¹⁹, οι οποίοι βρήκαν ότι έγχυση ΕΛΟ σε φυσιολογικά άτομα αναστέλλει τη σύνθεση γλυκογόνου αλλά και την οξείδωση της γλυκόζης. Οι ερευνητές αυτοί θεωρούν ότι η πρωταρχική δράση των αυξημένων επιπέδων ΕΛΟ είναι η αναστολή της μεταφοράς ή και φωσφορυλίωσης της γλυκόζης, δράση που σε συνδυασμό με την ελάττωση της G-6-P οδηγεί σε ελάττωση της σύνθεσης γλυκογόνου. Το γεγονός είναι ότι, άσχετα με τον ακριβή μηχανισμό, τα αυξημένα επίπεδα ΕΛΟ και η αυξημένη οξείδωσή τους παραβιάζουν τη φυσιολογική απομάκρυνση της γλυκόζης.^{121,122}

Σε διαβητικά άτομα φυσιολογικού βάρους με μέτρια υπεργλυκαιμία η οξείδωση των λιπών είναι φυσιολογική και καταστέλλεται όπως πρέπει από την ινσουλίνη.^{104,123,124} Επομένως, η θεωρία του Randle δεν δίνει εξήγηση για την αντίσταση στην ινσουλίνη που εμφανίζουν ακόμη και οι μη παχύσαρκοι διαβητικοί. Ωστόσο, σε πιο προχωρημένη μεταβολική διαταραχή με πιο μεγάλη έλλειψη ινσουλίνης υπάρχει αυξημένη κυκλοφορία ΕΛΟ, λόγω κινητοποίησης των λιπών, και αυξημένη οξείδωση ΕΛΟ. Ένας αυξημένος ρυθμός οξείδωσης των ΕΛΟ έχει δείχθει ότι αυξάνει την ηπατική παραγωγή γλυκόζης.^{125,126} Η δράση αυτή πιθανώς ασκείται μέσω ενίσχυσης της γλυκονογένεσης.

Η σημασία των αυξημένων ΕΛΟ στον μεταβολισμό και την παθογένεια της αντίστασης στην ινσουλίνη στον ΣΔ τύπου 2 δεν έχει διαλευκανθεί τελείως και υπάρχουν ερωτηματικά. Για παράδειγμα, η μείωση των λιπιδίων με υπολιπιδαιμικά φάρμακα δεν ελαττώνει πάντα την αντίσταση στην ινσουλίνη και δεν επηρεάζει τα επίπεδα της γλυκόζης.^{127,128}

πίνακας 3.2.4 Σύνδρομα αντίστασης ινσουλίνης.

Πρωτοπαθή	Δευτεροπαθή	Λοιπά (με φαινοτυπικές ανωμαλίες)
ΣΔ Τύπου 2	Καρδιακή ανεπάρκεια	Σύνδρομο αντίστασης-Τύπος A
Παχυσαρκία	Νεφρική ανεπάρκεια	Λιποδυστροφίες
Πολυκυστικές ωθήκες	Κίρρωση ήπατος	Συγγενή σπάνια σύνδρομα
Ιδιοπαθής υπέρταση	Λοιμώξεις	
Δυσλιπιδαιμία	Αρρυθμιστος ΣΔ	
	Ενδοκρινοπάθειες	

Παράγοντες που προκαλούν αντίσταση στην ινσουλίνη και σχετίζονται έτσι με την παθογένεια του ΣΔ τύπου 2

Η αντίσταση στην ινσουλίνη παρουσιάζεται με σημαντική μεταβλητότητα στα φυσιολογικά άτομα. Οι διαφορές που παρατηρούνται έχουν σχέση με φυλετικούς (γενετικούς) και επίκτητους παράγοντες. Για παράδειγμα, η φυλή Ινδιάνων Pima έχει χαρακτηριστικά αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη.⁷⁹ Επίκτητοι παράγοντες που προκαλούν αντίσταση στην ινσουλίνη είναι η παχυσαρκία, η ηλικία, το στρες, η μειωμένη σωματική δραστηριότητα, το κάπνισμα, κ.ά. (πίνακας 3.2.4).

Ηλικία. Η ανοχή γλυκόζης μειώνεται με την πάροδο της ηλικίας. Το αποτέλεσμα της ηλικίας στην αντίσταση της ινσουλίνης είναι σχετικά μέτριο, συγκρινόμενο με την επίδραση άλλων παραγόντων.^{39,129,130} Η δοκιμασία ανοχής γλυκόζης εμφανίζει αύξηση 1 mg κάθε χρόνο ζωής στο δείγμα των 60 min, σύμφωνα με παλιά εργασία του Malins.

Παχυσαρκία. Η παχυσαρκία είναι, αποδεδειγμένα, παράγοντας πρόκλησης αντίστασης στην ινσουλίνη και η επίδρασή της αυτή είναι ισχυρή.^{26,130-133} Σε ασθενείς που παρακολουθούνται στο Διαβητολογικό Κέντρο του Ιπποκράτειου Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης με ΣΔ τύπου 2 υπήρχε παχυσαρκία (>120% του ιδανικού βάρους) σε ποσοστό 82%. Η αντίσταση στην ινσουλίνη παρουσιάζει θετική συσχέτιση με το ποσό του συνολικού λίπους του σώματος.¹³⁴⁻¹³⁶ Επίδραση επιπλέον της αναμενόμενης (ως λίπος γενικά) έχει η άθροιση λίπους στην κοιλιά που εκφράζεται απλά με τη σχέση περιμέτρου μέσης/περίμετρο λαγόνων (Waist to hip ratio, w/h σχέση). Η συσχέτιση αυτή έχει την ερμηνεία της στην αυξημένη μετακίνηση λιπαρών οξέων στο σύστημα της πυλαίας και τελικά στο ήπαρ¹³⁴⁻¹³⁶ που προκαλεί αντίσταση στην ινσουλίνη. Τα άτομα που έχουν αυξημένη w/h σχέση, έχουν συνήθως και μειωμένη σωματική (μυϊκή) δραστηριότητα. Μελέτη που έγινε σε παχύσαρκα άτομα με φυσιολογική ανοχή γλυκόζης έδειξε ότι η μυϊκή πρόσληψη γλυκόζης υπό την επίδραση της ινσουλίνης ήταν μειωμένη σε σύγκριση με άτομα φυσιολογικού βάρους.¹³¹ Η αντίσταση στην ινσουλίνη, όμως, δεν ήταν μη αναστρέψιμη, και με υψηλότερα επίπεδα ινσουλίνης η χρησιμοποίηση γλυκόζης γινόταν φυσιολογική. Αντίσταση στην ινσουλίνη εκτός από τους μυς διαπιστώθηκε και στο ήπαρ, όπου η καταστολή της παραγωγής γλυκόζης από το ήπαρ στους παχύσαρκους ήταν μειωμένη σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου.¹³¹

Μειωμένη σωματική δραστηριότητα. Η μειωμένη σωματική δραστηριότητα είναι ένας ακόμη επίκτητος παράγοντας πρόκλησης αντίστασης στην ινσουλίνη^{137,138} και μάλιστα βαίνει παράλληλα και με την πρό-

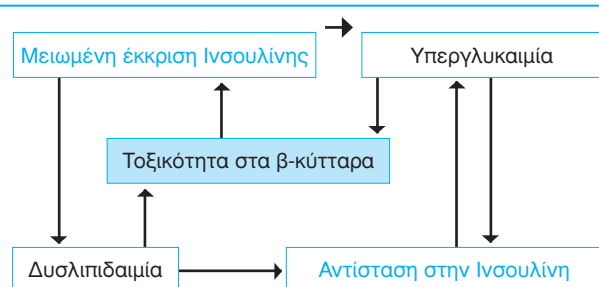
οδο της ηλικίας. Η κινητικότητα των ηλικιωμένων είναι συνήθως περιορισμένη στις ανεπτυγμένες κοινωνίες. Ο σύγχρονος τρόπος ζωής (αυτοκίνηση, ανελκυστήρες, μηχανές) έχει ελαττώσει κατά πολύ τις ευκαιρίες για σωματική δραστηριότητα. Η αύξηση της μυϊκής δραστηριότητας βελτιώνει τη δραστηριότητα της ινσουλίνης.¹³⁸ Για τον λόγο αυτό η ενθάρρυνση προς αύξηση της κινητικότητας και της μυϊκής δραστηριότητας γενικώς, πρέπει να κατέχει κύρια θέση στη θεραπεία του ΣΔ τύπου 2, στον οποίο η αντίσταση στην ινσουλίνη κατέχει σημαντικό ρόλο.

Αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού. Η αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού ελαττώνει την έκκριση ινσουλίνης και προκαλεί αντίσταση των ιστών στην ινσουλίνη.¹³⁹ Αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού υπάρχει τόσο στην παχυσαρκία όσο και σε πολλές περιπτώσεις ιδιοπαθούς υπέρτασης.¹⁴⁰

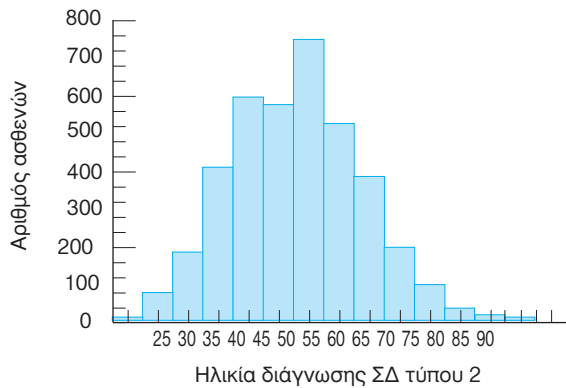
Ιδιοπαθής υπέρταση. Τα άτομα που έχουν ιδιοπαθή υπέρταση –χωρίς να είναι οπωσδήποτε διαβητικά– εμφανίζουν αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη.^{39,141} Ωστόσο, υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις σύμφωνα με τις οποίες τα υπέρτασικά αυτά άτομα έχουν μειωμένη VO₂max και δεν είναι η υπέρταση ο υπεύθυνος παράγοντας για την αντίσταση στην ινσουλίνη, αλλά η μειωμένη VO₂max. Εξάλλου, τα άτομα που έχουν ΣΔ τύπου 2 και είναι παχύσαρκα έχουν μειωμένη VO₂max σε σύγκριση με πληθυσμό ελέγχου.^{137,142}

➤ Συμπεράσματα για την παθογένεια του ΣΔ τύπου 2

Η μειονεκτική έκκριση ινσουλίνης και η αντίσταση στην ινσουλίνη συνυπάρχουν στην πλειονότητα των περιπτώσεων ΣΔ τύπου 2 και συμβάλλουν σε άλλοτε άλλο βαθμό στην παθογένειά του. Κληρονομικοί και επίκτητοι παράγοντες συμμετέχουν και στις δύο παραπάνω διαταραχές. Η υπεργλυκαιμία και οι συνοδές μεταβολικές διαταραχές δημιουργούν έναν φαύλο κύκλο επιδείνωσης τόσο της έκκρισης ινσουλίνης όσο και της αντίστασης στην ινσουλίνη (σχήμα 3.2.11). Η αντίσταση στην ινσουλίνη αφορά κυρίως στο ήπαρ και στον



σχήμα 3.2.11 Παθογένεια ΣΔ τύπου 2-Φαύλοι κύκλοι.



σχήμα 3.2.12 Ηλικία διάγνωσης ΣΔ τύπου 2 μεταξύ 3.960 ασθενών, συμπεριλαμβανομένου του ΣΔ τύπου MODY (προσωπική στατιστική). Η μεγαλύτερη συχνότητα εμφανίζεται μεταξύ 40-60 ετών.

μυϊκό ιστό. Άσχετα με το ποια διαταραχή εμφανίζεται πρώτα, η μειονεκτική έκκριση ινσουλίνης είναι προϋπόθεση για την κλινική εκδήλωση του σακχαρώδη διαβήτη. Στις αναγνωρισμένες αιτίες μειονεκτικής έκκρισης ινσουλίνης πρέπει να περιληφθεί και η παρατηρημένη απόπτωση των Β κυττάρων που οδηγεί τελικά σε μείωση της ολικής τους μάζας. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων ΣΔ τύπου 2, η παχυσαρκία είναι ο πιο ευδιάκριτος επίκτητος παράγοντας που συμμετέχει, μέσω της αντίστασης στην ινσουλίνη, στην παθογένεια ή και στον χρόνο εκδήλωσης της νόσου. Η ηλικία διάγνωσης του ΣΔ τύπου 2 έχει τη μέγιστη αιχμή της στα 45-60 έτη της ηλικίας (σχήμα 3.2.12). Δεν μπορεί να είναι γνωστό το χρονικό διάστημα κατά το οποίο προϋπήρχε αδιάγνωστος ο διαβήτης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Polonski KS. The B-cell in diabetes. From molecular genetics to clinical research. *Diabetes* 1995;44:705-717.
- 2 O'Rahilly S, Nugent Z, Rudenski AS et al. B-cells dysfunction rather than insulin insensitivity is the primary deficit in familiar type 2 diabetes. *Lancet* 1986;II:360-363.
- 3 O'Rahilly S, Turner RC, Matthews DR. Impaired pulsatile secretion of insulin in relatives of patients with non-insulin-dependent diabetes. *N Engl J Med* 1988;318:1225-1230.
- 4 Mitrakou A, Kelley D, Mookan M et al. Role of reduced suppression of glucose production and diminished early insulin release in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 1992;216:22-29.
- 5 Buchanan TA, Metzger BE, Freinkel N, Bergman RN. Insulin sensitivity and B-cell responsiveness to glucose during late pregnancy in lean and moderately obese women with normal glucose tolerance or mild gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:1008-1014.
- 6 Metzger BE, Cho NH, Roston SM, Radvany R. Prepregnancy weight and antepartum insulin secretion predict glucose tolerance five years after gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1993;16:1598-1605.
- 7 Johnston C, Ward WK, Beard JC, McKnight B, Porte D Jr. Islet function and insulin sensitivity in the non-diabetic offspring of conjugal type 2 diabetic patients. *Diabetic Med* 1990;7:119-125.
- 8 O'Meara NM, Sturis J, Van Cauter E, Polonsky KS. Lack of control by glucose of ultradian insulin secretory oscillations in impaired glucose tolerance and in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1993; 92:262-271.
- 9 Eriksson JA, Franssila-Kallunki A, Ekstrand C et al. Early metabolic defects in persons at increased risk for non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl Med* 1989;321:337-343.
- 10 Remachandran A, Snehalatha C, Mohan V, Bhattacharyya PK, Viswanathan M. Decreased insulin sensitivity, glucose effectiveness and body fat distribution pattern in nondiabetic offspring of patients with NIDDM. *Diabetes Care* 1991;14:890-896.
- 11 Osei K, Cotrell DA, Orabella MM. Insulin sensitivity, glucose effectiveness and body fat distribution pattern in nondiabetic offspring of patients with NIDDM. *Diabetes Care* 1991;14:890-896.
- 12 Laws A, Stefanick ML, Reaven GM. Insulin resistance and hypertriglyceridemia in nondiabetic relatives of patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endo-*

- crinol Metab* 1989;69:343-347.
- 13 Vaag A, Henriksen JE, Beck-Nielsen H. Decreased insulin activation of glycogen synthase in skeletal muscles in young nonobese Caucasian first-degree relatives of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1992; 89:782-788.
 - 14 Warram JH, Martin BC, Krolewski AS, Soeldner JS, Kahn CR. Slow glucose removal rate and hyperinsulinemia precede the development of type II diabetes in the offspring of diabetic parents. *Ann Intern Med* 1990;113:909-915.
 - 15 Martin BC, Warram JH, Krolewski AS et al. Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: results of a 25-year follow-up study. *Lancet* 1992;340: 925-929.
 - 16 Leslie RDG, Wolkman HP, Ponsher M et al. Metabolic abnormalities in children of non-insulin dependent diabetics. *Br Med J* 1986;293:840-842.
 - 17 Ramachandran A, Snehalatha C, Mohan V, Bhattacharyya PK, Viswanathan M. Decreased insulin sensitivity in offspring whose parents both have type 2 diabetes. *Diabetic Med* 1990;7:331-334.
 - 18 Beck-Nielsen H, Groop LC. Metabolic and genetic characterization of prediabetic states: sequence of events leading to non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1994;94:1714-1721.
 - 19 DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. *Diabetes reviews* 1997;5:177-269.
 - 20 Καραμήτσος Δ Θ. Υπερινσουλιναίμια και σύνδρομο X. Μύθος ή πραγματικότητα. *Ελλ. Διαβητολ. Χρονικά* 1993; 6:99-103.
 - 21 Davies MJ, Rayman G, Gray IP, Day JL, Hales CN. Insulin deficiency and increased plasma concentration of intact and 32/33 Split proinsulin in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetic Medicine* 1993;10:313-320.
 - 22 Ward WK, LaCava EC, Paquette TL, Beard JS, Porte D Jr. Disproportionate elevation of immunoreactive proinsulin in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and in experimental insulin resistance. *Diabetologia* 1987;30:698-702.
 - 23 Mako ME, Starr JI, Rubenstein AH. Circulating proinsulin in patients with maturity onset diabetes. *Am J Med* 1977;63:865-869.
 - 24 Faber OK, Christensen H, Kehlet S, Madsbad S, Binder C. Decreased insulin removal contributes to hyperinsulinemia in obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;53:618-621.
 - 25 Bonora E, Zavaroni I, Coscelli C, Butturini N. Decreased hepatic insulin extraction in subject with mild insulin intolerance. *Metab Clin Exp* 1983;32:438-446.
 - 26 Polonsky KS, Rubenstein AH. C-peptide as a measure of the secretion and hepatic extraction of insulin: pitfalls and limitations. *Diabetes* 1984;33:486-494.
 - 27 DeFronzo RA, Ferrannini E, Simonson DC. J fasting hyperglycemia in non-insulin dependent diabetes mellitus: contribution of excessive hepatic glucose production and impaired tissue glucose uptake. *Metabolism* 1989;38:387-395.
 - 28 Howell SL. The mechanism of insulin secretion. *Diabetologia* 1984;26:319-327.
 - 29 Howell SL, Bird GSJ. Biosynthesis and secretion of insulin. *Br Med Bull* 1989;45:19-37.
 - 30 Brunzell JD, Robertson RP, Lerner RL et al. Relationships between fasting plasma glucose levels and insulin secretion during intravenous glucose tolerance tests. *J Clin Endocrinol* 1976;46:222-229.
 - 31 Vague P, Moulin J-P. The defective glucose sensitivity of the B-cell in insulin dependent diabetes: improvement after twenty hours of normoglycemia. *Metabolism* 1982;31:139-142.
 - 32 Arner P, Pollare T, Lithell H. Different aetiologies of type 2 diabetes mellitus in obese and non-obese subjects. *Diabetologia* 1995;34:483-487.
 - 33 Rossetti L, Giaccari A, DeFronzo RA. Glucose toxicity. *Diabetes Care* 1990;13:610-630.
 - 34 Carvey WT, Olefsky JM, Griffin J, Hamman RF, Kolterman OG. The effect of insulin treatment on insulin secretion and insulin action in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 1985;34:222-234.
 - 35 Kosaka K, Kuzuya T, Akanuma Y, Hagura R. Increase in insulin response after treatment of overt maturity-onset diabetes is independent of the mode of treatment. *Diabetologia* 1980;18:23-28.
 - 36 Robertson RP, Olson IK, Zhang H-J. Differentiating glucose toxicity from glucose desensitization: a new message from the insulin gene. *Diabetes* 1994;43:1085-1089.
 - 37 Unger RH. Lipotoxicity in the pathogenesis of obesity-dependent NIDDM: genetic and clinical implications. *Diabetes* 1995;44:863-870.
 - 38 Chen S, Ogawa A, Ohneda M, Unger RH, Foster DW, McGarry. More direct evidence for the malonyl-CoA carnitine palmitotransferase I interaction as a key event in pancreatic B-cell signalling. *Diabetes* 1994;43:878-883.
 - 39 DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidaemia and ASCVD (Review). *Diabetes Care* 1991;14:173-194.
 - 40 Reaven GM. Banting Lecture: role of insulin resistance in

- human disease. *Diabetes* 1988;37:595-607.
- 41 Efendic S, Grill V, Luft R, Wajngot A. Low insulin response: a marker of prediabetes. *Adv Exp Med Biol* 1988;246:167-174.
- 42 Cerasi E. Insulin deficiency and insulin resistance in the pathogenesis of NIDDM: is a divorce possible? *Diabetologia* 1995;38:992-997.
- 43 Polonski KS, Sturis J, Bell GI. Non insulin-dependent diabetes mellitus: a genetically programmed failure of the B-cell to compensate for insulin resistance. *N Eng J Med* 1996;334:777-783.
- 44 Paolisso G, Sgambato S, Passariello N, Sheen A, D'Onofrio F, Lefebvre PJ. Greater efficacy of pulsatile insulin in type 1 diabetes critically depends on plasma glucose levels. *Diabetes* 1987;36:566-570.
- 45 Lang DA, Matthews DR, Burnett M, Turner RC. Brief, irregular oscillations of basal plasma insulin and glucose concentrations in diabetic man. *Diabetes* 1981;30:435-439.
- 46 Gumbiner B, van Cauter E, Beltz WF, Ditzler TM, Griver K, Polonsky KS, Henry RR. Abnormalities of insulin pulsatility and glucose oscillations during meals in obese noninsulin-dependent diabetic patients: effects of weight reduction. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2061-2068.
- 47 Hales CN, Barker DJP, Clark PM et al. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64 years. *BMJ* 1991;303:1019-1022.
- 48 Philips DIW. Insulin resistance as programmed response to fetal undernutrition. *Diabetologia* 1996;39:1119-1122.
- 49 Roberts AN, Leighton B, Todd JA et al. Molecular and functional characterization of amylin, a peptide associated with type 2 diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci* 1989;86:9662-9666.
- 50 Cooper GJS. Amylin compared with calcitonin gene related peptide: structure, biology, and relevance to metabolic disease. *Endocrine Reviews* 1994;15:163-201.
- 51 Nishi M, Sanke T, Seinou S et al. Human islet amyloid polypeptide gene: complete nucleotide sequence, chromosomal localization and evolutionary history. *Mol Endocrinol* 1989;3:1775-1781.
- 52 Kahn SE, D'Alessio DA, Schwartz W et al. Evidence of co-secretion of islet amyloid polypeptide and insulin by B-cells. *Diabetes* 1990;39:634-638.
- 53 Lukinius A, Wilander E, Westermark GT et al. Colocalization of islet amyloid polypeptide and insulin in the B-cell secretory granules of the human pancreatic islets. *Diabetologia* 1989;32:240-244.
- 54 Westermark P, Engstrom U, Johnson KH et al. Islet amyloid polypeptide: pinpointing amino acid residues linked to amyloid fibril formation. *Proc Natl Acad Sci* 1990; 87:5036-5040.
- 55 Johnson KH, O'Brien TD, Betysholtz C, Westermark P. Islet amyloid, islet-amyloid polypeptide, and diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1989;321:513-518.
- 56 Bretherton-Watt D, Gilbey SG, Ghatei MA, Beacham J, Bloom SR. Failure to establish islet amyloid polypeptide (amylin) as a circulating B-cell inhibiting hormone in man. *Diabetologia* 1990;33:115-117.
- 57 Koopmans SJ, van Mansfels ADM, Jans HS et al. Amylin-induced in vivo insulin resistance in conscious rats: the liver is more sensitive to amylin than peripheral tissues. *Diabetologia* 1989;86:3127-3130.
- 58 Χαρσούλης ΦΚ. Αμυλίνη (πολυπεπτιδίο αμυλοειδούς των νησιδίων): Βιολογικές ιδιότητες και ο πιθανός ρόλος στην παθογένεση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. *Ελλ Διαβ Χρον* 1994;7:85-92.
- 59 Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA & Butler PC. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes* 2003;52:102-110.
- 60 Leonardi O, Mints G and Hussain MA. Beta-cell apoptosis in the pathogenesis of human type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 2003;149:99-102
- 61 Finegood DT, Scaglia L & Bonner-Weir S. Dynamics of beta-cell mass in the growing rat pancreas. Estimation with a simple mathematical model. *Diabetes* 1995;44:249-256.
- 62 Bonner-Weir S. Islet growth and development in the adult. *Journal of Molecular Endocrinology* 2000;24:297-302.
- 63 Maedler K, Spinas GA, Dytar D, Moritz W, Kaiser N & Donath MY. Distinct effects of saturated and monounsaturated fatty acids on beta-cell turnover and function. *Diabetes* 2001;50:69-76.
- 64 Zhou YP & Grill V. Long term exposure to fatty acids and ketones inhibits B-cell functions in human pancreatic islets of Langerhans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1995;80:1584-1590.
- 65 Piro S, Anello M, Di Pietro C, et al. Chronic exposure to free fatty acids or high glucose induces apoptosis in rat pancreatic islets: possible role of oxidative stress. *Metabolism* 2002;5:1340-1347.
- 66 Thorens B, Waeber G. Glucagon-like peptide-1 and the control of insulin secretion in the normal state and in NIDDM. *Diabetes* 1993;42:1219-1225.
- 67 Best JD, Kahn SE, Ader M, Watanabe RM, Ni-T-C, Bergman RN. Role of glucose effectiveness in the determination of glucose tolerance. *Diabetes Care* 1996;19:1018-1030.
- 68 Grill V. A comparison of brain glucose metabolism in diabetes as measured by positron emission tomography or by arteriovenous techniques. *Ann Med* 1990;22:171-

- 175.
- 69 Defronzo RA, Ferranini E. Regulation of hepatic glucose metabolism in humans. *Diabetes Metab Rev* 1987;3:415-459.
- 70 Defronzo RA, Gunnarsson R, Bhorkman O, Olsson M, Wahren J. Effects of insulin on peripheral and splanchnic glucose metabolism in non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1985;76:149-155.
- 71 Groop LC, Bonadonna RC, Del Prato S et al. Glucose and free fatty acid metabolism in non-insulin dependent diabetes mellitus: evidence for multiple sites of insulin resistance. *J Clin Invest* 1989;84:205-215.
- 72 Defronzo RA, Simonson D, Ferranini E. Hepatic and peripheral insulin resistance: a common feature in non-insulin-dependent and insulin-dependent diabetes. *Diabetologia* 1982;23:313-319.
- 73 Gannon MC, Nuttall FQ. Effect of feeding, fasting and diabetes on liver glycogen synthase activity, protein and mRNA rats. *Diabetologia* 1997;40:758-763.
- 74 Young, Bogardus C, Wolfe-Lopez C, Mott D. Muscle glycogen synthesis and disposition of infused glucose in humans with reduced rates of insulin-mediated carbohydrate storage. *Diabetes* 1988;37:303-307.
- 75 Kida Y, Esposito-DelPuente A, Bogardus C, Mott D. Insulin resistance is associated with reduced fasting and insulin-stimulated glycogen synthase phosphatase activity in human skeletal muscle. *J Clin Invest* 1990;85:476-481.
- 76 Bofardus C, Lillioja A, Stone K, Mott D. Correlation of muscle glycogen synthase activity and in vivo insulin action in man. *J Clin Invest* 1984;73:1185-1190.
- 77 Newsholme EA and Dimitriadis GD. Interaction of some biochemical and physiologic effects of insulin that may play a role in the control of blood glucose concentration. In Le Roith D, Taylor SI, Olefsky JM. *Diabetes Mellitus*. Lippincott-Raven Press, Philadelphia 1996:263-275.
- 78 Dimitriadis G. Studies on insulin sensitivity in muscle. Oxford: University of Oxford. 1994. Thesis.
- 79 Lillioja S, Mott DM, Howard BV, Bennett PH et al. Impaired glucose tolerance as a disorder of insulin action: longitudinal and cross-sectional studies in Pima Indians. *N Engl J Med* 1988;318:1217-1225.
- 80 Lillioja S, Mott DM, Spraul M et al. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:1988-1992.
- 81 Saad MF, Knowler WC, Pettitt DJ et al. Sequential changes in serum insulin concentration during development of non-insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1989;i:1356-1359.
- 82 Pimenta W, Korytkowski M, Mitrakou A, Jenssen T et al. Pancreatic B-cell dysfunction as the primary genetic lesion in NIDDM: evidence from studies in normal glucose-tolerant individuals with a first degree NIDDM relative. *JAMA* 1995;273:1855-1861.
- 83 Olefsky JM. Insulin resistance and insulin action: an in vitro and in vivo perspective. *Diabetes* 1981;30:148-162.
- 84 Trichita V, Brunetti A, Chiavetta A et al. Defects in insulin-receptor internalization and processing in monocytes of obese subjects and obese NIDDM patients. *Diabetes* 1989;38:1579-1584.
- 85 Caro JF, Sinha MK, Raju SM et al. Insulin receptor kinase in human skeletal muscle from obese subjects with and without non-insulin dependent diabetes. *J Clin Invest* 1987;79:1330-1337.
- 86 Molina JM, Ciaraldi TP, Brady D, Olefsky JM. Decreased activation rate of insulin-mediated glucose transport in adipocytes from obese and NIDDM subjects. *Diabetes* 1989;38:991-995.
- 87 Lonroth P, Digirolamo M, Krotkiewski M, Smith U. Insulin binding and responsiveness in fat cells from patients with reduced glucose tolerance and type 2 diabetes. *Diabetes* 1983;32:748-754.
- 88 Olefsky JM, Reaven GM. Insulin binding in diabetes: relationships with plasma insulin levels and insulin sensitivity. *Diabetes* 1977;26:680-688.
- 89 Firth R, Bell P, Rizza R. Insulin action in non-insulin-dependent diabetes mellitus: the relationship between hepatic and extrahepatic insulin resistance and obesity. *Metabolism* 1987;36:1091-1095.
- 90 Campbell PJ, Mandarino LJ, Gerich JE. Quantification of the relative impairment in actions of insulin on hepatic glucose production and peripheral glucose uptake in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 1988;37:15-21.
- 91 Kolterman OG, Gray RS, Griffin J et al. Receptor and post-receptor defects contribute to the insulin resistance in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1981;68:957-969.
- 92 Mandarino LJ, Campbell PJ, Gottesman IS, Gerich JE. Abnormal coupling of insulin receptor binding in non-insulin-dependent diabetes. *Am J Physiol* 1984;247:E688-E692.
- 93 Kahn CR. Role of insulin receptors in insulin resistant state. *Metabolism* 1980;29:455-466.
- 94 Taylor SI, Kadowaki T, Kadowaki H et al. Mutations in insulin receptor gene in insulin resistant patients. *Diabetes Care* 1990;13:257-275.
- 95 Seino S, Sieno M, Bell GI. Human insulin-receptor gene. *Diabetes* 1990;39:129-133.
- 96 Kadowaki T, Kadowaki H, Rechler MM et al. Five

- mutant alleles of the insulin receptor gene in patients with genetic forms of insulin resistance. *J Clin Invest* 1990;86:254-262.
- 97 Bulangu LN, Ossowski VM, Bogardus C, Mott D. Insulin-sensitive tyrosine kinase: relationship with in vivo insulin action in humans. *Am J Physiol* 1990;258:E964-E974.
- 98 Almind K, Bjorbaek C, Vestergaard H et al. Amino acid polymorphisms of insulin receptor substrate-1 in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1993;342:828-832.
- 99 Hitman GA, Hawrami K, McCarthy MI et al. Insulin receptor substrate-1 gene mutations in NIDDM: implications for the study of polygenic disease. *Diabetologia* 1995;38:481-486.
- 100 Reynet C, Kahn CR. Rad. A member of the ras family over-expressed in muscle of type 2 diabetic humans. *Science* 1993;262:1441-1444.
- 101 Pendergrass M, Koval J, Collins D et al. Insulin-induced hexokinase II (HKII) expression is reduced in obesity and NIDDM (Abstract). *Diabetes* 1996;45(Suppl.2):19A.
- 102 Vestegaard H, Bjorbaek C, Hansen T et al. Impaired activity and gene expression of hexokinase II in muscle from non-insulin-dependent diabetes mellitus patients. *J Clin Invest* 1995;96:2639-2645.
- 103 Lehto M, Huang X, Davis EM et al. Human hexokinase II gene: exon-intron organization, mutation screening in NIDDM, and its relationship to muscle hexokinase activity. *Diabetologia* 1995;38:1466-1474.
- 104 Golay A, Felber JP, Jequier E, DeFronzo RA, Ferrannini E. Metabolic basis of obesity and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev* 1988;4:727-747.
- 105 Lillioja A, Mott DM, Zawadzki JK et al. Glucose storage is a major determinant of in vivo "insulin resistance" in subjects with normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62:922-927.
- 106 Schalin-Jantti C, Harkonen M, Groop LC. Impaired activation of glycogen synthase in people at increased risk for developing NIDDM. *Diabetes* 1992;41:598-604.
- 107 Damsbo P, Vaag A, Hother-Nielsen O, Beck-Nielsen H. Reduced glycogen synthase activity in skeletal muscle from obese patients with and without type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1991;34:239-245.
- 108 Wright KS, Beck-Nielsen H, Kolterman OG, Mandarino LJ. Decreased activation of skeletal muscle glycogen synthase by mixed-meal ingestion in NIDDM. *Diabetes* 1988;27:436-440.
- 109 Mandarino LJ, Printz RL, Cusi KA et al. Regulation of hexokinase II and glycogen synthase mRNA, protein, and activity in human muscle. *Am J Physiol* 1995;269:E701-E708.
- 110 Vestegaard H, Lund S, Bjorbaek C, Pedersen O. Unchanged gene expression of glycogen synthase in muscle from patients with NIDDM following sulfonylurea-induced improvement of glycaemic control. *Diabetologia* 1995;38:1230-1238.
- 111 Vestegaard H, Lund S, Larsen FS, Bjerrum OJ, Pedersen O. Glycogen synthase and phosphofructokinase protein and mRNA levels in skeletal muscle from insulin-resistant patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1993;91:2342-2350.
- 112 Maier M, Mott DM, Mochizuki H et al. Association of the glycogen synthase locus on 19q13 NIDDM in Pima Indians. *Diabetologia* 1996;39:314-321.
- 113 Gjedde A, Crone C. Blood-brain glucose transfer: depression in chronic hyperglycemia. *Science* 1981;214:456-457.
- 114 McCall AL, Millington WR, Wurtman RJ. Metabolic fuel and amino acid transport into the brain in experimental diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci* 1982;79:5406-5410.
- 115 Matthaei S, Horuk R, Olefsky JM. Blood-brain glucose transfer in diabetes mellitus. *Diabetes* 1986;35:1181-1184.
- 116 McCall AL, Fixman LB, Fleming N et al. Chronic hypoglycemia increases brain glucose transport. *Am J Physiol* 1986;251:E442-E447.
- 117 Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA. The glucose fatty acid cycle: its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1963;1:785-789.
- 118 Wititsuwannakul D, Kim K. Mechanism of palmitoyl coenzyme A inhibition of liver glycogen synthase. *J Biol Chem* 1977;252:7812-7817.
- 119 Roden M, Price TB, Perseghin G et al. Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans. *J Clin Invest* 1996;97:2859-2865.
- 120 Ebeling P, Koivisto VA. Non-esterified fatty acids regulate lipid and glucose oxidation and glycogen synthesis in healthy man. *Diabetologia* 1994;37:202-209.
- 121 Vouillamoz D, Temler E, Jequier E, Felber JP. Importance of substrate competition in the mechanism of insulin resistance in man. *Metabolism* 1987;36:715-720.
- 122 Piatti PM, Monti LD, Davis SN et al. Effects of an acute decrease in non-esterified fatty acid levels on muscle glucose utilization and forearm indirect calorimetry in lean NIDDM patients. *Diabetologia* 1996;39:103-112.
- 123 Golay A, DeFronzo RA, Ferrannini E et al. Oxidative and non-oxidative glucose metabolism in non-obese type 2 (non-insulin dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1988;31:585-591.
- 124 Capaldo B, Napoli R, DiMarino L et al. Quantitation of

- forearm glucose and free fatty acid (NEFA) disposal in normal subjects and type II diabetic patients: evidence against an essential role for NEFA in the pathogenesis of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:893-898.
- 125 Ferrannini E, Barrett EJ, Bevilacqua S, DeFronzo RA. Effect of fatty acids on glucose production and utilization in man. *J Clin Invest* 1983;72:1737-1747.
- 126 Bevilacqua S, Bonadonna R, Buzzigoli G et al. Acute elevation of free fatty acid levels leads to hepatic insulin resistance in obese subjects. *Metabolism* 1987;36:502-506.
- 127 Saloranta C, Franssila-Kallunki A, Ekstrand A, Taskinen MR, Groop LC. Modulation of hepatic glucose production by non-esterified fatty acids in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1991;34:409-415.
- 128 Jeng C-H, Sheu WH-H, Fug MM-T et al. Gemfibrozil treatment of endogenous hypertriglyceridemia: effect on insulin-mediated glucose disposal and plasma insulin concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2550-2558.
- 129 Hollenbeck CB, Reaven GM. Variations in insulin-stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:1169-1173.
- 130 Lillioja S, Nyomba BL, Saad MF et al. Exaggerated early insulin release and insulin resistance in a diabetes-prone population: a metabolic comparison of Pima Indians and Caucasians. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:866-876.
- 131 Bonadonna RC, Groop L, Kraemer N et al. Obesity and insulin resistance in man: a dose response study. *Metabolism* 1990;39:452-459.
- 132 Jallut D, Golay A, Munger R et al. Impaired glucose tolerance and diabetes in obesity: a 6 year follow-up study of glucose metabolism. *Metabolism* 1990;39:1068-1075.
- 133 Felber JP, Golay A, Jequier E et al. The metabolic consequences of long-term human obesity. *Int J Obes* 1988;12:377-389.
- 134 Peiris AN, Struve AN, Mueller RA, Lee MB, Kissebah AH LL. Glucose metabolism in obesity influence of body fat distribution. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:760-767.
- 135 Bonora E, Del Plato S, Bonadonna RC et al. Total body fat content and fat topography are associated differently with in vivo glucose metabolism in nonobese and obese nondiabetic women. *Diabetes* 1992;41:1151-1159.
- 136 Lonnqvist F, Thorne A, Nielsen K, Hoffstedt J, Arner P. A pathogenetic role of visceral beta-adrenoreceptors in obesity. *J Clin Invest* 1995;95:1109-1116.
- 137 Eriksson K-F, Lindgarde F. Poor physical fitness and impaired early insulin response, but late hyperinsulinaemia, as predictors of NIDDM in middle-aged Swedish men. *Diabetologia* 1996;39:573-579.
- 138 Koivisto VA, DeFronzo RA. Physical training and insulin sensitivity. *Diabetes Metab Rev* 1986;1:445-481.
- 139 Modan M and Halkin H. Hyperinsulinaemia or increased sympathetic drive as links for obesity and hypertension. *Diabetes Care*. 1991;14:470-487.
- 140 Dustan HP. Obesity and hypertension. *Diabetes Care*. 1991;14:488-504.
- 141 Welborn TA, Breckenridge A, Rubinstein AH, Dollery CT, Fraser TR. Serum-insulin in essential hypertension and in peripheral vascular disease. *Lancet* 1966;1:1336-1337.
- 142 Schneider SH, Morgado A. Effects of fitness and physical training on carbohydrate metabolism and associated cardio-vascular risk factors in patients with diabetes. *Diabetes Metab Rev* 1995;3:379-403.

3.3

ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 2

Ε. Πάγκαλος, Δ. Καραμήτσος

Η έρευνα για την κληρονομικότητα του διαβήτη βασίστηκε σημαντικά σε μελέτες που αφορούν στην αυξημένη συχνότητα εκδήλωσης διαβήτη σε οικογένειες, σε έθνη και σε μονογονεείς διδύμους. Η μελέτη της κληρονομικότητας του σακχαρώδη διαβήτη παρουσιάζει ωστόσο, ιδιαίτερες δυσκολίες γιατί, όπως έχει δειχθεί, η αιτιολογία του είναι πολυπαραγοντική· ουσιαστικά δεν πρόκειται για μία αιτία, αλλά για πολλές που μπορεί να επιδρούν μεμονωμένα ή σε συνδυασμό. Η σχετική έρευνα είναι πολλές φορές προβληματική για τους εξής λόγους:¹

α) Η νόσος δεν εμφανίζεται αμέσως μετά τη γέννηση ή, έστω, σε νεαρή ηλικία.

β) Μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία και, μάλιστα, σε μεγαλύτερη συχνότητα σε μεγάλες ηλικίες.

γ) Άτομα που έχουν πεθάνει πρώιμα, π.χ. σε ηλικία κάτω των 60 ετών, δεν είναι γνωστό αν θα εμφάνιζαν διαβήτη στο μέλλον, αν ζούσαν περισσότερο.

δ) Σε άλλοτε άλλο βαθμό στην παθογένεια του διαβήτη συμβάλλουν παράγοντες επίκτητοι, όπως η παχυσαρκία, η καθιστική ζωή, ο σύγχρονος τρόπος ζωής στις ανεπτυγμένες χώρες (στρες), η κατάχρηση οινοπνευματωδών ποτών, η μειωμένη πρόσληψη φυτικών ινών στη διατροφή κ.λπ.

ε) Ακόμη και σε άτομα με αρνητικό κληρονομικό

αναμνηστικό δεν υπάρχει βεβαιότητα για έλλειψη κληρονομικής προδιάθεσης, δεδομένου ότι οι γονείς ενδέχεται να είχαν σακχαρώδη διαβήτη που δεν διαγνώστηκε ή που δεν πρόλαβε να διαγνωστεί, πριν από το θάνατό τους. Πολλά άτομα μιας οικογένειας μπορεί να εμφανίζουν διαβήτη ή να μην εμφανίζουν, ενώ έχουν κληρονομική προδιάθεση. Για παράδειγμα, η ηλικία θανάτου και το αν τα άτομα ήταν παχύσαρκα ή όχι επηρεάζει τη συχνότητα και την ηλικία εμφάνισης της νόσου.

στ) Η ετερογένεια του ΣΔ τύπου 2 εμποδίζει περαιτέρω τις μελέτες κληρονομικότητας, όταν δεν έχουν ταυτοποιηθεί με ακρίβεια οι διάφορες κατηγορίες διαβήτη τύπου 2. Γεγονός, βέβαια, είναι ότι ο ΣΔ τύπου 2 εμφανίζει σε σημαντικό ποσοστό κληρονομική προδιάθεση. Σε αντίθεση, όμως, με τον ΣΔ τύπου 1, δεν υπάρχουν κάποιες ομάδες αντιγόνων ιστοσυμβατότητας με μεγαλύτερη προδιάθεση για διαβήτη τύπου 2.

➤ **Μελέτες οικογενειών με διαβήτη**

Τα ποσοστά περιπτώσεων διαβητικών που ανευρίσκονται με οικογενειακό ιστορικό διαβήτη τα οποία έχουν δημοσιευθεί κυμαίνονται από 30-50%, σε αντίθεση με 15% σε μη διαβητικούς.²

Σε δική μας μελέτη μεταξύ 821 διαβητικών με ΣΔ τύπου 2, που μελετήθηκαν χωρίς μόνη επιλογή να μην είχε πεθάνει έστω και ένας γονέας τους σε ηλικία μικρότερη των 65 ετών χωρίς να έχει διαπιστωθεί διαβήτης, οι περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς (52%), ανέφεραν θετικό κληρονομικό αναμνηστικό ΣΔ τύπου 2 σε συγγενείς α' βαθμού, ενώ αν ερωτηθούν για κληρονομικότητα άτομα που δεν έχουν ΣΔ, αναφέρουν θετικό αναμνηστικό πολλοί λιγότεροι (10% στη δική μας μελέτη).³

Η μέση ηλικία εμφάνισης του ΣΔ τύπου 2 είναι γύρω στα 50 χρόνια. Όταν όμως υπάρχουν δύο διαβητικοί γονείς στην οικογένεια, η ηλικία διάγνωσης του ΣΔ είναι μικρότερη.³ Αυτό δεν οφείλεται μόνο στην εγρηγορση για τη διαπίστωση της νόσου, αλλά και σε ένα αθροιστικό αποτέλεσμα που έχει η κληρονομικότητα από δύο γονείς στη βαρύτητα της νόσου. Ο ΣΔ τύπου 2 διαγιγνώσκεται νωρίτερα, όταν συνυπάρχει παχυσαρκία, και είναι συχνότερος, όταν είναι διαβητική η μητέρα.³⁻⁵

Μελέτες διδύμων

Ο αριθμός των αδελφών, η ηλικία και άλλοι παράγοντες παρεμβάλλονται και οδηγούν σε συμπεράσματα με αρκετή αβεβαιότητα στις μελέτες κληρονομικότητας του διαβήτη. Αντιθέτως, οι μελέτες με διδύμους έχουν μεγαλύτερη επιστημονική βαρύτητα απ' ό,τι οι αδρές μελέτες συχνότητας εμφάνισης διαβήτη σε

οικογένειες και αποτέλεσαν το επίκεντρο των μελετών από το 1965 μέχρι σήμερα, αν και οι πρώτες σχετικές δημοσιεύσεις άρχισαν ήδη από τη δεκαετία του 1920. Στις μελέτες που έγιναν με διδύμους αδελφούς, εκ των οποίων ο ένας ή και οι δύο είχαν ΣΔ τύπου 2, φάνηκε ότι σε μονοζωγενείς διδύμους συνήθως γίνονται και οι δύο δίδυμοι διαβητικοί. Στις περιπτώσεις που ο ένας δίδυμος δεν ήταν διαβητικός κατά τον χρόνο της μελέτης, τα επόμενα λίγα χρόνια είχε πολλές πιθανότητες να εμφανίσει διαβήτη. Σχεδόν όλοι οι δίδυμοι θα εμφανίσουν ΣΔ, αν η παρακολούθησή τους κρατήσει αρκετά χρόνια.^{6,7}

Μελέτες έκκρισης ινσουλίνης σε οικογένειες διαβητικών

Ακόμη και οι μη προσβεβλημένοι από ΣΔ τύπου 2 δίδυμοι αδελφοί πασχόντων βρέθηκε ότι εμφανίζουν διαταραχές στην έκκριση ινσουλίνης, γεγονός που στηρίζει τη γενετική βάση του ΣΔ τύπου 2.^{8,9}

Η έκκριση ινσουλίνης και άλλες μεταβολικές παράμετροι μελετήθηκαν και σε τέκνα διαβητικών και διαπιστώθηκαν διαταραχές.^{10,11} Επίσης, βρέθηκε αυξημένη η προΐνσουλίνη στο πλάσμα των μη προσβεβλημένων διδύμων αδελφών, εύρημα που θεωρείται πρώιμος δείκτης για τον επερχόμενο ΣΔ.¹²

Μελέτες των HLA

Τα HLA αντιγόνα που συμμετέχουν στην παθογένεια του ΣΔ τύπου 1 δεν έχουν ιδιαίτερη κατανομή στον ΣΔ τύπου 2 και δεδομένου ότι αυτή η μορφή διαβήτη δεν έχει αυτοανοσιακή αιτιολογία, η έλλειψη συσχέτισης είναι αναμενόμενη. Ασθενείς με διάγνωση ΣΔ τύπου 2, οι οποίοι φέρουν τα HLA τα σχετιζόμενα με ΣΔ τύπου 1, ενώ δεν είναι παχύσαρκοι, έχουν αυξημένες πιθανότητες να έχουν ΣΔ τύπου 1 και κακώς θεωρήθηκαν ως έχοντες ΣΔ τύπου 2.

Γονίδια που προδιαθέτουν σε διαβήτη

Αν εξαιρέσουμε τις διάφορες μορφές ΣΔ τύπου 2 που εμφανίζονται από νεαρή ηλικία (ΣΔ τύπου MODY), μέχρι πρότινος δεν είχαν βρεθεί συγκεκριμένα γονίδια υπεύθυνα για την κληρονομική προδιάθεση του ΣΔ τύπου 2. Οι γνωστές μορφές ΣΔ που οφείλονται σε μεταλλάξεις ή παθολογικά γονίδια, μέχρι τώρα δεν ξεπερνούν το 5% των περιπτώσεων σε πληθυσμό λευκής φυλής (Ευρωπαίους), επομένως μπορούμε να πούμε ότι για την πλειονότητα των περιπτώσεων ΣΔ δεν είναι γνωστός ο τρόπος κληρονομικής μετάδοσης.

Τα τελευταία λίγα χρόνια έχουν ξεκινήσει φιλόδοξες προσπάθειες για να βρεθούν τα γονίδια που είναι υπεύθυνα για τον ΣΔ τύπου 2. Ήδη σήμερα ο ΣΔ τύ-

που 2 θεωρείται μία μεταβολική νόσος με φαινοτυπική και γενετική ετερογένεια, που μπορεί να διακριθεί σε μονογονιδιακές και πολυγονιδιακές μορφές.

Μονογονιδιακές μορφές διαβήτη

Μονογονιδιακές μορφές διαβήτη είναι οι διάφοροι τύποι MODY, ο διαβήτης που οφείλεται σε μιτοχονδριακή μετάλλαξη και προκαλεί νόσο μεταβιβαζόμενος από τη μητέρα μαζί με κώφωση, ο ΣΔ που προκαλείται από μετάλλαξη που οδηγεί σε έκκριση μη δραστικού μορίου ινσουλίνης, ο ΣΔ που οφείλεται σε διαταραχή του υποδοχέα της ινσουλίνης¹³ και ίσως και άλλοι τύποι διαβήτη που πρόκειται να ανακαλυφθούν. Συνολικά δεν καλύπτουν μεγάλο ποσοστό περιπτώσεων ΣΔ τύπου 2.

Πολυγονιδιακές μορφές διαβήτη

Οι περισσότεροι διαβητικοί τύπου 2 ανήκουν σε μία πολυγονιδιακής αιτιολογίας ομάδα, με πολλά υπεύθυνα γονίδια που συνυπάρχουν στον ίδιο ασθενή σε ποικίλους συνδυασμούς. Μία έρευνα που έγινε σε Μεξικανούς του Τέξας των ΗΠΑ έδειξε ότι υπάρχει ένα γονίδιο μείζονος ευπάθειας για ΣΔ τύπου 2 το οποίο ονομάστηκε NIDDM1 και βρίσκεται στο χρωμόσωμα 2 στην περιοχή των δεικτών D2S125-D2S140.¹⁴

Το NIDDM1 υπολογίζεται ότι συμμετέχει στο 30% της οικογενειακής συνάθροισης ΣΔ τύπου 2 στον εν λόγω πληθυσμό. Αρκετές άλλες γονιδιακές θέσεις βρέθηκε να έχουν κάποια σχέση με την προδιάθεση για ΣΔ τύπου 2, αλλά σε μικρότερο βαθμό από το NIDDM1.¹⁵ Η μειονεκτική έκκριση ινσουλίνης που χαρακτηρίζει τον ΣΔ τύπου 2 καθορίζεται γενετικά σύμφωνα με μία εργασία.¹⁶

Οι έρευνες για διαπίστωση συμμετοχής μεταλλάξεων στο γονίδιο του υποδοχέα της ινσουλίνης δεν έδειξαν αξιόλογη συμμετοχή στον ευρύ πληθυσμό των ασθενών με ΣΔ τύπου 2.² Πρόσφατα βρέθηκε μια γονιδιακή θέση που έχει σχέση με τον ΣΔ τύπου 2, η TCF7L2.²⁰ Πριν από λίγους μήνες, μάλιστα δημοσιεύθηκε στο Nature μια εκτενής μελέτη στον Καναδά με επικεφαλής ερευνητή τον Έλληνα Πολυχρονάκο, που εντόπισε τέσσερις γονιδιακές θέσεις που σχετίζονται με τον σακχαρώδη διαβήτη είτε σε επίπεδο έκκρισης από το Β κύτταρο είτε σε επίπεδο αντίστασης στην ινσουλίνη. Οι θέσεις αυτές είναι IDE-KIF11-HHEX και EXT2-ALX4.²¹ Η έρευνα, για να βρεθούν τα υπεύθυνα γονίδια, συνεχίζεται και αναμένονται με ενδιαφέρον τα αποτελέσματά της.

πίνακας 3.3.1 Γενετικά σύνδρομα σχετιζόμενα με σακχαρώδη διαβήτη ή παθολογική ανοχή γλυκόζης.

- A. Σύνδρομα σχετιζόμενα με εκφύλιση του παγκρέατος
 - Κληρονομική υποτροπιάζουσα παγκρεατίτιδα
 - Κυστική ίνωση του παγκρέατος
 - Νόσος πολυενδοκρινικής ανεπάρκειας
 - Αιμοχρωμάτωση
- B. Κληρονομικές ενδοκρινικές διαταραχές με παθολογική ανοχή γλυκόζης
 - Μεμονωμένη ανεπάρκεια αυξητικής ορμόνης
 - Κληρονομικός πανυποπόφυσιακός νανισμός
 - Φαιοχρωμοκύττωμα
 - Πολλαπλή ενδοκρινική αδενωμάτωση
- Γ. Γενετικά σφάλματα του μεταβολισμού με παθολογική ανοχή γλυκόζης
 - Γλυκογονίαση τύπου I (νόσος Von Gierke)
 - Οξεία διαλείπουσα πορφυρία
 - Υπερλιπιδαιμίες
- Δ. Σύνδρομα με μη κετονικό ινσουλινάντοχο ΣΔ πρώιμης έναρξης
 - Αταξία τελαγγειεκτασία
 - Μυοτονική δυστροφία
 - Σύνδρομο λιποατροφικού διαβήτη
- E. Κληρονομικές νευρομυϊκές διαταραχές με παθολογική ανοχή γλυκόζης
 - Μυϊκές δυστροφίες
 - Κεντρική μυοπάθεια όψιμης έναρξης
 - Χορεία του Huntington
 - Νόσος του Machado
 - Σύνδρομο Hermann
 - Σύνδρομο οπτικής ατροφίας και ΣΔ
 - Αταξία Friedreich
 - Σύνδρομο Alstrom
 - Σύνδρομο Laurence-Moon-Biedl
 - Σύνδρομο ψευδο-Refsum
- ΣΤ. Προγηρικά σύνδρομα
 - Σύνδρομο Cockayne
 - Σύνδρομο Werner
- Z. Σύνδρομα με παθολογική ανοχή γλυκόζης λόγω παχυσαρκίας
 - Σύνδρομο Prader-Willi
 - Αχονδροπλασία
- H. Διάφορα σύνδρομα με παθολογική ανοχή γλυκόζης
 - Σύνδρομο υπερτονίας οφθαλμών σε τοπική επίδραση κορτικοστεροειδών
 - Σύνδρομο Mendenhall
 - Σύνδρομο δυσπλασία επιφύσεων και ΣΔ τύπου 1
- Θ. Χρωμοσωμικές ανωμαλίες με παθολογική ανοχή γλυκόζης
 - Σύνδρομο Down
 - Σύνδρομο Turner
 - Σύνδρομο Klinefelter

☞ Σπάνια γενετικά σύνδρομα συνοδευόμενα από ΣΔ τύπου 2 ή από μειωμένη ανοχή γλυκόζης (IGT)

Υπάρχει μεγάλος αριθμός γενετικών συνδρόμων που μπορεί να εμφανίζουν κλινικά έκδηλο ΣΔ ή IGT. Κληρονομούνται με όλους τους γνωστούς τρόπους κληρονομικής μετάδοσης νόσου (επικρατητική αυτόσωμη, υπολειπόμενη αυτόσωμη, φυλοσύνδετη, ποικίλλουσα διεισδυτικότητα, σποραδική). Συνολικά έχουν καταγραφεί περί τα 60 και πλέον γενετικά σύνδρομα, τα οποία έχουν συνοδό διαβήτη ή μειωμένη ανοχή γλυκόζης. Λόγω της σπανιότητας των εν λόγω συνδρόμων, απλά θα παρατεθούν περιληπτικά μερικά στοιχεία ορισμένων από αυτά, χωρίς ιδιαίτερη ανάπτυξη. Τα συγκεκριμένα σύνδρομα αποτελούν συνολικά μικρό ποσοστό στο σύνολο των διαβητικών και τις περισσότερες φορές χαρακτηρίζονται από παθολογική ανοχή γλυκόζης και όχι από κλινικά έκδηλο διαβήτη. Περιγράφονται κυρίως σε άρθρο του Rimoin, ο οποίος έχει πολλές επιμέρους δημοσιεύσεις για το θέμα.¹⁹ Για λόγους βιβλιογραφικής πληρότητας θα αναφερθούμε σε αυτά παρακάτω, αλλά με τη μεγαλύτερη δυνατή συντομία (πίνακα 3.3.1).

A. Σύνδρομα σχετιζόμενα με εκφύλιση παγκρέατος

Κληρονομική υποτροπιάζουσα παγκρεατίτιδα. Ο ΣΔ χρειάζεται ινσουλίνη.

Κυστική ίνωση παγκρέατος. Ο ΣΔ αρχικά ήπιος, αργότερα εξελίσσεται.

Σύνδρομο πολυενδοκρινικής ανεπάρκειας (Schmidt). Χαρακτηρίζεται από νόσο του Addison, θυρεοειδίτιδα, διαβήτη και, ενδεχομένως, κακοήγη αναιμία, υποπαραθυρεοειδισμό, υπογοναδισμό. Είναι σύνδρομο αυτοανοσοποιητικής αιτιολογίας.

Αιμοχρωμάτωση. Ο ΣΔ ποικίλης βαρύτητας οφείλεται σε γενετική αιτία και όχι αποκλειστικά στην εναπόθεση σιδήρου.

B. Κληρονομικές ενδοκρινόπαθειες με παθολογική ανοχή γλυκόζης

Η διαταραχή της ανοχής γλυκόζης σε αυτές τις ενδοκρινόπαθειες είναι δευτεροπαθής και δεν οφείλεται σε πάθηση του παγκρέατος.

Μεμονωμένη έλλειψη αυξητικής ορμόνης. Προκαλεί νανισμό και μειωμένη ανοχή γλυκόζης. Δεν προκαλεί μικροαγγειοπάθεια.

Κληρονομικός πανυποϋποφυσιακός νανισμός. Προκαλεί νανισμό, μειωμένη ανοχή γλυκόζης και ινσουλινοπενία.

Νανισμός του Laron. Υπάρχει αναισθησία στις μεταβολικές επιδράσεις της αυξητικής ορμόνης, μειωμένη

ανοχή γλυκόζης, ινσουλινοπενία και νανισμός.

Φαιοχρωμοκύττωμα. Μπορεί να είναι μεμονωμένη διαταραχή ή να συνυπάρχει με μυελοειδή καρκίνο του θυρεοειδή αδένου, νευροϊνωμάτωση ή νόσο των Hippel-Lindau. Χαρακτηρίζεται από ινσουλινοπενία και μειωμένη ανοχή γλυκόζης.

Πολλαπλή ενδοκρινική αδενωμάτωση. Χαρακτηρίζεται από υπερπλασία ή νεοπλασία ενός ή περισσότερων αδένων, όπως παραθυρεοειδή νησίδα παγκρέατος, υποφύσεως, και έχει μεγάλη συχνότητα πεπτικού έλκους. Αν υπάρχει ινσουλινωμα, οι ασθενείς εμφανίζουν υπογλυκαιμία. Αν υπάρχει όγκος στην υπόφυση, εμφανίζουν παθολογική ανοχή γλυκόζης ή ΣΔ στα πλαίσια του συνδρόμου Cushing.

Γ. Γενετικά σφάλματα του μεταβολισμού με δυσανεξία γλυκόζης

Στις παθήσεις αυτές η ερμηνεία της διαταραχής στην ανοχή της γλυκόζης δεν είναι γνωστή.

Νόσος αποθηκείωσης γλυκογόνου τύπου I (νόσος von Gierke).

Υπάρχει έλλειψη της γλυκοζο-6-φωσφατάσης με αποτέλεσμα να μην μπορεί να προσφερθεί γλυκόζη από τα αποθέματα του ηπατικού γλυκογόνου. Αρχικά υπάρχει υπογλυκαιμία νηστείας που αργότερα, όσο προχωρεί η ηλικία, συνοδεύεται από μειωμένη ανοχή γλυκόζης.

Οξεία διαλείπουσα πορφυρία. Χαρακτηρίζεται από μειωμένη ανοχή, ιδίως στη διάρκεια των κρίσεων. Οι κρίσεις παρέρχονται με τροφή πλούσια σε υδατάνθρακες παράλληλα με χορήγηση ινσουλίνης.

Οι υπερλιπιδαιμίες III, IV και V. Οι διαταραχές αυτές των λιποπρωτεϊνών συνοδεύονται από μειωμένη ανοχή γλυκόζης σε ποσοστό 40%, 50% και 80%, αντίστοιχα.

Δ. Σύνδρομα με μη κετονικό ινσουλινάντοχο πρώιμης έναρξης διαβήτη

Στα σύνδρομα αυτά δεν είναι γνωστή η αιτία της διαταραχής του μεταβολισμού των υδατανθράκων.

Αταξία τελαγγειεκτασία. Στο 50% των ασθενών υπάρχει παθολογική ανοχή γλυκόζης.

Μυοτονική δυστροφία. Πιθανολογείται μειωμένη ευαισθησία στην ενδογενή ινσουλίνη που δημιουργεί παθολογική ανοχή γλυκόζης.

Λιποατροφικός διαβήτης. Πρόκειται για σπάνιο σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από γενικευμένη ή μερική λιποατροφία, αντίσταση στην ινσουλίνη με υπεργλυκαιμία και υπερτριγλυκεριδαμία. Επιπλέκεται με στεατοηπατίτιδα και μπορεί να εξελιχθεί σε κίρρωση ήπατος. Για τη ρύθμιση του ιού ΣΔ απαιτούνται ογκώδεις δόσεις ινσουλίνης (400-1000).

Ε. Κληρονομικές νευρομυϊκές διαταραχές σχετιζόμενες με διαβήτη

Μυϊκές δυστροφίες. Η διαταραχή του μεταβολισμού οφείλεται στη μειωμένη χρησιμοποίηση της γλυκόζης που αποδίδεται στη μείωση της μυϊκής μάζας.

Όψιμης έναρξης κεντρική μυοπάθεια. Χαρακτηρίζεται από ήπιο διαβήτη και μυοπάθεια κεντρικών μυών που εμφανίζεται σε μεγάλη ηλικία.

Χορεία του Huntington. Η μυϊκή ατροφία και η περιορισμένη κινητικότητα δημιουργούν παθολογική ανοχή γλυκόζης σε προχωρημένης μορφής χορεία.

Νόσος του Machado. Σύνδρομο όψιμης έναρξης αταξίας με μυϊκές ατροφίες και παθολογική ανοχή γλυκόζης.

Σύνδρομο Hermann. Χαρακτηρίζεται από φωτομυκλονία, κώφωση τύπου νεύρου, νεφροπάθεια και διαβήτη με χαρακτηριστικά ΣΔ τύπου 2.

Σύνδρομο οπτικής ατροφίας και σακχαρώδη διαβήτη. Το σύνδρομο αυτό παρουσιάζει μεγάλο εύρος διαταραχών. Κληρονομείται κατά τον υπολειπόμενο χαρακτήρα και ο ΣΔ είναι ινσουλινοεξαρτώμενος. Στο μεγάλο φάσμα του συνδρόμου περιλαμβάνονται κώφωση τύπου νεύρου, αταξία, νευρογενής κύστη και άποιος διαβήτης.

Αταξία του Friedreich. Στο σύνδρομο αυτό συχνά εκδηλώνεται ΣΔ τύπου 1. Ενδεχομένως σχετίζεται με το σύνδρομο της οπτικής ατροφίας.

Σύνδρομο Alstrom. Χαρακτηρίζεται από τύφλωση, κώφωση, παχυσαρκία, ΣΔ τύπου 2, μετωπιαία υπερόστωση, υπογοναδισμό στα αγόρια και προοδευτικά εξελισσόμενη νεφροπάθεια.

Σύνδρομο Laurence-Moon-Biedel. Χαρακτηρίζεται από μελαγχρωματική αμφιβληστροειδοπάθεια, πολυδακτυλία, υπογοναδισμό, διανοητική καθυστέρηση και ενδεχομένως ΣΔ ή παθολογική ανοχή γλυκόζης.

Σύνδρομο ψευδο-Refsum. Χαρακτηρίζεται από αμφιβληστροειδίτιδα, πολυνευρίτιδα, αταξία και ΣΔ σε μερικές περιπτώσεις.

ΣΤ. Σύνδρομο προγηρίας σχετιζόμενα με διαβήτη

Σύνδρομο Cockayne. Χαρακτηρίζεται από πρώιμο γήρας, διανοητική καθυστέρηση, μικροκεφαλία, κώφωση και παθολογική ανοχή γλυκόζης με υπερινσουλιναιμία.

Σύνδρομο Werner. Χαρακτηρίζεται από πρώιμο γήρας, καθυστέρηση ανάπτυξης, αλωπεκία, καταρράκτη, οστεοπόρωση, υπογοναδισμό, αθηρωμάτωση. Ο ΣΔ είναι ήπιος και δεν είναι αναγκαία η ινσουλινοθεραπεία.

Ζ. Σύνδρομο με ΣΔ λόγω παχυσαρκίας

Στα σύνδρομα αυτά η διαταραχή του μεταβολισμού

είναι δευτεροπαθής και οφείλεται στην υπερβολική παχυσαρκία, χωρίς να προέρχεται από τη γενετική διαταραχή.

Σύνδρομο Prader-Willi. Χαρακτηρίζεται από παχυσαρκία, βραχυσωμία, διανοητική καθυστέρηση, υποτονία, υπογοναδισμό και ήπιο διαβήτη.

Αχονδροπλαστικός νανισμός. Σε μικρό ποσοστό αχονδροπλασίας παρατηρείται παθολογική ανοχή γλυκόζης.

Η. Λοιπά σύνδρομα σχετιζόμενα με παθολογική ανοχή γλυκόζης

Προδιάθεση γλαυκώματος μετά τη λήψη κορτικοστεροειδών. Πρόκειται για σύνδρομο ευαισθησίας προς εμφάνιση γλαυκώματος, μετά την τοπική εφαρμογή κορτικοστεροειδών στον οφθαλμό.

Σύνδρομο Mendenhall. Χαρακτηρίζεται από ινσουλινάντοχο διαβήτη, πρώιμη ήβη, μελανοδερμία, προπέτεια της κοιλιάς και ευαισθησία σε λοιμώξεις. Παρατηρήθηκε υπερπλαστική επίφυση και ίνωση του παγκρέατος.

Σύνδρομο δυσπλασίας επιφύσεων και ΣΔ τύπου 1. Στο σύνδρομο δυσπλασίας των επιφύσεων συχνά συνυπάρχει ΣΔ τύπου 1.

Θ. Χρωμοσωμικές ανωμαλίες σχετιζόμενες με ΣΔ

Το σύνδρομο Down, το σύνδρομο Turner και το σύνδρομο Klinefelter εμφανίζουν, σε συχνότητα που αυξάνει με την πρόοδο της ηλικίας, ΣΔ ή παθολογική ανοχή γλυκόζης.

BIBLIOΓΡΑΦΙΑ

- 1 Rotter J, Rimoin D. Heterogeneity in Diabetes Mellitus, Update 1978. Evidence for further genetic heterogeneity within juvenile onset insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1978;27:599-608.
- 2 Raffel L, Scheuner MT, Rotter JI. Genetics of diabetes. In Porte D Jr, Shervin RS, (eds) *Ellemborg and Rifkins. Diabetes Mellitus* 1997:401-454.
- 3 Karamitsos D, Bacatselos S, Killintzis V, Skemberis V, Papa-georgiou A. Heredity, obesity and non-insulin dependent diabetes mellitus. A study of Greek diabetics. *Scientific Annals of the Faculty of Medicine* 1997;22:7-11.
- 4 Thomas F, Balkau B, Vauzelle-Kervroedan F, Papoz L. Maternal effect and familial aggregation in NIDDM. The CODIAB Study. CODIAB-INSERM-ZENCA Study Group.

- Diabetes* 1994;43:63-67.
- 5 Lin RS, Lee WC, Lee YT, Chou P, Fu CC. Maternal role in type 2 diabetes mellitus: indirect evidence for a mitochondrial inheritance. *Int J Epidemiol* 1994;23:886-890.
 - 6 Newman B, Selby JV, King MC, Slemenda C, Fabsitz R, Friedman GD. Concordance for type 2 (non-insulin-depend-ent) diabetes mellitus in male twins. *Diabetologia* 1987;30:763-768.
 - 7 Barnett AH, Leslie RDG, Pyke DA. Diabetes in identical twins. A study of 200 pairs. *Diabetologia* 1981;20:87-93.
 - 8 Vaag A, Henriksen JE, Madsbad S, Holm N, Beck-Nielsen H. Insulin secretion, insulin action, and hepatic glucose product-ion in identical twins discordant for non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1995;95:690-698.
 - 9 Barnett AH, Spiliopoulos AJ, Pyke DA, Stubbs WA, Burrin J, Alberti KG. Metabolic studies in unaffected co-twins of non-insulin-dependent diabetics. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981;23(282):1656-1658.
 - 10 Leslie RD, Volkman HP, Poncher M, Hanning I, Orskov H, Alberti KG. Metabolic abnormalities in children of non-insulin dependent diabetics. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;4(293)(6551):840-842.
 - 11 Migdalis I, Zachariadis D, Kalogeropoulou K, Nounopoulos CH, Bouloukos A, Samartzis M. Metabolic abnormalities in offspring of NIDDM patients with a family history of diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* 1996;13:434-440.
 - 12 Heaton DA, Millward BA, Gray IP, Tun Y, Hales CN, Pyke DA, Leslie RD. Increased proinsulin levels as an early indicator of B-cell dysfunction in non-diabetic twins of type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1988;31: 182-184.
 - 13 Garvey WT, Huecksteadt TP, Matthaei S et al. Role of gluco-se transporters in the cellular insulin resistance of type 2 non insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1988;81:1528-1536.
 - 14 Cox NJ, Frigge M, Nicolae DL et al. Loci on chromosomes 2 (NIDDM1) and 15 interact to increase susceptibility to diabe-tes in Mexican Americans. *Nat Genet* 1999;21:213-215.
 - 15 Hanis CL, Boerwinkle E, Chakraborty R et al. A genome-wide search for human non-insulin-dependent (type 2) dia-betes genes reveals a major susceptibility locus on chromo-some 2. *Nat Genet* 1996;13:161-166.
 - 16 Iselius L, Lindsten J, Morton NE, Efendic S, Cerasi E, Haegermark A, Luft R. Genetic regulation of the kinetics of glucose-induced insulin release in man. Studies in families with diabetic and non-diabetic probands. *Clin Genet* 1985;28:8-15.
 - 17 DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. *Diabetes reviews* 1997;5:177-269.
 - 18 Froguel P. Tracking down genes to cure diabetes: an achiev-able task for the 21st century? *Diabetes Metab* 1997;23:8-13.
 - 19 Rimoin DL. Genetic disorders associated with glucose intole-rance. In Greutzelfeld W, Kobberling J, Neel JV, eds. *The Genetics of Diabetes*. Springer-Verlag, Berlin-New York, 1976:43-63.
 - 20 Grant, S. F. et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nature Genet*. 2006;38:320-323.
 - 21 Robert Slade, Ghislain Rocheleau, Johan Rung et al AI Genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature* 2007;445:881-5

3.4

ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ ΩΡΙΜΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ ΤΩΝ ΝΕΩΝ

Ε. Πάγκαλος, Δ. Καραμήτσος

Ο “σακχαρώδης διαβήτης τύπου ώριμης ηλικίας των νέων” (Maturity Onset Diabetes of the Young= MODY) είναι μία υποκατηγορία ΣΔ τύπου 2 με αρκετή ετερογένεια ο οποίος αρχίζει από νεαρή ηλικία, οφείλεται σε συγκεκριμένες μεταλλάξεις και μεταβιβάζεται με επικρατητική κληρονομικότητα.

Η πρώτη περιγραφή από τον Tattersall αναφέρεται σε τρεις οικογένειες με πολλά προσβεβλημένα μέλη σε διαδοχικές γενεές, άρα επικρατητική κληρονομικότητα. Ο διαβήτης ήταν σχετικά ήπιος και συχνά συνυπήρχε χαμηλός ουδός σακχάρου.¹ Το φαινόμενο αυτό του χαμηλού ουδού επιβεβαιώθηκε και σε πρόσφατες δημοσιεύσεις.²

Οι χρόνιες επιπλοκές του διαβήτη ήταν εξαιρετικά σπάνιες. Την ιστορία των πρώτων βημάτων στην περιγραφή των MODY περιέγραψε γλαφυρά ο Tattersall 25 χρόνια αργότερα.³

Ο όρος MODY προέρχεται από μεταγενέστερη δημοσίευση του Fajans⁴, είναι, όμως, εννοιολογικά κάπως ατυχής και ίσως στο μέλλον αποφασιστεί να αλλάξει. Πάντως, η συντομογραφία MODY έχει γενικευτεί και χρησιμοποιείται κατ’ ανάγκην. Λίγα χρόνια μετά τις πρώτες αυτές δημοσιεύσεις αυξήθηκαν οι παρατηρήσεις για περιπτώσεις διαβητικών, που σε νεαρή ηλικία, κατά την έναρξη της νόσου, δεν εμφάνιζαν ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη, αλλά είχαν τελικά διαφορετική βαρύτητα διαβήτη και επιρρέπεια σε

χρόνιες διαβητικές επιπλοκές. Στην παλαιότερη βιβλιογραφία υπάρχει κάποια σύγχυση στις περιγραφές του διαβήτη τύπου MODY, που οφείλεται σε δημοσιεύσεις που περιλαμβάνουν διαφορετικές υποκατηγορίες MODY, χωρίς να επιχειρείται η σχετική διάκριση. Σήμερα έχουν ταυτοποιηθεί έξι τουλάχιστον κατηγορίες MODY, εκ των οποίων ορισμένες είναι σχετικά συχνές και άλλες περισσότερο σπάνιες.*

↳ MODY 2

Είναι η συχνότερη υποκατηγορία. Σε ορισμένες ευρωπαϊκές χώρες εκτιμάται ότι αποτελεί το 50% του συνολικού αριθμού των περιπτώσεων MODY. Οφείλεται σε μετάλλαξη του γονιδίου της γλυκοκινάσης που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 7p.⁵ Η γλυκοκινάση είναι ένζυμο ομόλογο της εξοκινάσης και χρειάζεται για τη φωσφορυλίωση της γλυκόζης στα ηπατοκύτταρα και στα Β κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος. Παίζει τον ρόλο του αισθητήρα της γλυκόζης ενδοκυτταρίως.⁶ Αν, επομένως, καθυστερεί η φωσφορυλίωση της γλυκόζης, υπάρχει συνέπεια (καθυστέρωση) στην άμεση απαντητικότητα των Β κυττάρων στο ερέθισμα μικρής υπεργλυκαιμίας. Έχουν διαπιστωθεί περισσότεροι από 130 διαφορετικοί τύποι μεταλλάξεων.³⁰ Οι μεταλλάξεις αυτές βρέθηκαν σε διαφορετικής προέλευσης πληθυσμούς και πρακτικά σε όλες τις φυλές (Λευκούς, Ασιάτες, Αφρικανούς).⁷

Μηχανισμός υπεργλυκαιμίας στον MODY 2. Ο μηχανισμός πρόκλησης υπεργλυκαιμίας, ως αποτέλεσμα μετάλλαξης στο γονίδιο της γλυκοκινάσης, δεν έχει πλήρως διαλευκανθεί. Στα Β κύτταρα ο μεταβολισμός της γλυκόζης και η έκκριση ινσουλίνης εξαρτώνται σημαντικά από τη δραστηριότητα της γλυκοκινάσης. Στο ήπαρ, η γλυκοκινάση συμμετέχει στην κατακράτηση της γλυκόζης μεταγευματικά. Η δραστηριότητα της γλυκοκινάσης βρέθηκε να ποικίλλει από άτομο σε άτομο με MODY 2. Με τη μέθοδο της σταδιακής και ελεγχόμενης αύξησης της γλυκόζης στο πλάσμα, μελετήθηκε η έκκριση ινσουλίνης και βρέθηκε μειωμένη κατά μέσον όρο 60%. Ο βαθμός της μειωμένης δραστηριότητας της γλυκοκινάσης ήταν αντιστρόφως ανάλογος της υπεργλυκαιμίας και ανάλογος της έκκρισης ινσουλίνης.⁸ Ο ουδός της υπεργλυκαιμίας που προκαλεί έκκριση ινσουλίνης είναι αυξημένος στα άτομα με μειωμένη δραστηριότητα γλυκοκινάσης, δηλαδή τα Β κύτταρα δεν αντιλαμβάνονται μικρές αυξήσεις της γλυκόζης.⁹ Αν η υπεργλυκαιμία είναι συνεχιζόμενη –σε ετεροζυγώτες– αυξάνεται η δραστηριότητα της γλυκοκινάσης λόγω αυξημένης έκφρασης του φυσιολογικού αλληλίου της γλυκοκινάσης.⁸ Όσον αφορά

στη μειωμένη δραστηριότητα της γλυκοκινάσης των ηπατικών κυττάρων, έχει βρεθεί ότι η καθαρή αύξηση του ηπατικού γλυκογόνου, που δημιουργείται μετά την αύξηση της γλυκόζης που προκαλεί κάθε γεύμα, είναι μειωμένη κατά 30-60%. Άρα, όχι μόνο η γλυκοκινάση στο πάγκρεας, αλλά και η ηπατική, που έχει σχέση με γλυκογονοσύνθεση, πάσχει στα άτομα αυτά. Στα πάσχοντα άτομα παρατηρήθηκε, επίσης, αυξημένη γλυκονεογένεση.⁷

Η διαπίστωση της μειωμένης δραστηριότητας της γλυκοκινάσης είναι δυνατόν να ανιχνευθεί πολύ πρώιμα (έχει διαγνωστεί και σε νηπιακή ηλικία), αλλά η συνηθισμένη ηλικία διάγνωσης της μεταβολικής διαταραχής είναι πριν από την εφηβεία. Η διάγνωση μπορεί να γίνεται με τυχαία αφορμή μιας εξέτασης αίματος ή μετά τη διαπίστωση γλυκοζουρίας. Αρκετές γυναίκες με διαβήτη κύησης έχουν ενδεχομένως διαβήτη τύπου MODY 2.

Στον ΣΔ τύπου MODY 2 δεν υπάρχει αντίσταση στην ινσουλίνη, όπως στον κλασικό ΣΔ τύπου 2. Μικρός βαθμός αντίστασης στην ινσουλίνη, όταν διαπιστώνεται, είναι δευτεροπαθής συνέπεια της υπεργλυκαιμίας και διορθώνεται με τη ρύθμιση του διαβήτη.⁹

Η υπεργλυκαιμία στα άτομα με MODY 2 είναι ήπια και καθόλη τη διάρκεια της ζωής τους η πλειονότητα των ατόμων δεν χρειάζεται φαρμακευτική αγωγή παρά μόνο διαίτα και άσκηση. Επιπλέον, στα άτομα αυτά δεν παρατηρούνται συνήθως άλλοι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου όπως παχυσαρκία, δυσλιπιδαιμία ή υπέρταση. Για τον λόγο αυτό τα άτομα αυτά σπάνια παρουσιάζουν επιπλοκές μικρο ή μακροαγγειοπάθειας.³¹

↳ MODY 1

Τα άτομα με MODY 1 (αρχικά Αμερικανικό RW γενεαλογικό δένδρο) εμφανίζουν μετάλλαξη στο χρωμόσωμα 20q, που έχει διαπιστωθεί ότι είναι το γονίδιο το οποίο κωδικοποιεί τον παράγοντα 4α του πυρήνα των ηπατοκυττάρων (**HNF-4a**). Η διεισδυτικότητα των εν λόγω απλοτύπων του MODY 1 είναι 95% και επομένως είναι δυνατόν να μελετηθούν υγιείς φορείς της μετάλλαξης. Σε μελέτη έκκρισης της ινσουλίνης οι υγιείς φορείς MODY 1 είχαν διατηρημένη την πρώτη φάση έκκρισης ινσουλίνης και φυσιολογική ευαισθησία στην ινσουλίνη.¹⁰ Οι πάσχοντες ασθενείς με MODY 1 έχουν μειωμένη έκκριση ινσουλίνης και ελαττωμένες τις βραδείες αιχμές (ultradian oscillations) έκκρισης ινσουλίνης.¹¹ Η πρώτη φάση έκκρισης ινσουλίνης είναι κατηργημένη. Η υπεργλυκαιμία στους ασθενείς με MODY 1 είναι σημαντική και οι ασθενείς αναπτύσσουν δευτεροπαθή αντίσταση στην ινσουλίνη. Η αντίσταση αυτή επιδεινώνει περαιτέρω τον διαταραγμένο μετα-

* Η περιγραφή αρχίζει από τον τύπο MODY 2 που είναι η πιο ήπια μορφή διαβήτη.

πίνακας 3.4.1 Χρόνιες επιπλοκές σε ΣΔ τύπου 2, MODY 2,3 και λοιπούς τύπους.

ΕΠΙΠΛΟΚΗ	MODY 3	ΣΔ τύπου 2	MODY 2	MODY (λοιποί)
Παραγωγική αμφ/πάθεια	21%	23%	3%	8%
Πρωτεϊνουρία	19%	7%	5%	0%
Νευροπάθεια	4%	17%	5%	0%

βολισμό.⁷ Η διάγνωση γίνεται συνήθως πριν από την εφηβεία (μεταξύ 7-15 ετών).

Τα άτομα με MODY 1 απαντούν αρχικά στις σουλφονουλουρίες¹² αλλά σε ποσοστό 30% –που ίσως αυξάνει όσο αυξάνουν τα χρόνια– χρειάζονται ινσουλινοθεραπεία. Όταν ο διαβήτης δεν ρυθμίζεται ικανοποιητικά, συμβαίνουν όλες οι χρόνιες επιπλοκές του διαβήτη.

Η προχορήγηση της γλυκόζης δεν αυξάνει την εκκρινόμενη ινσουλίνη στα άτομα που έχουν τη μετάλλαξη αυτή, σε αντίθεση με ό,τι συμβαίνει στον τύπο MODY 2.

➤ MODY 3

Οφείλεται σε μετάλλαξη του γονιδίου που βρίσκεται στη θέση 12q. Το πάσχον γονίδιο είναι αυτό που κωδικοποιεί τον πυρηνικό παράγοντα ηπατοκυττάρων 1-α (HNF-1a). Ο παράγοντας αυτός βρίσκεται και στα κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος. Αρκετές διαφορετικές μεταλλάξεις έχουν διαπιστωθεί σε ποικίλους πληθυσμούς.^{13,14} Υπάρχει μειονεκτική έκκριση ινσουλίνης, χωρίς να συμμετέχει αντίσταση των ιστών στη δράση της, δηλαδή η ευαισθησία στην ινσουλίνη είναι φυσιολογική.^{15,16} Η υπεργλυκαιμία που δημιουργείται στα άτομα με MODY 3 είναι σημαντική και πολλοί ασθενείς χρειάζονται ινσουλινοθεραπεία. Η διαφορική διάγνωση γίνεται από το αρνητικό αποτέλεσμα της αναζήτησης των αντι-GAD και IA-2 αντισωμάτων, τα οποία ανευρίσκονται θετικά στον ΣΔ τύπου 1. Η διάγνωση γίνεται συνήθως μετά την εφηβεία, δηλαδή αργότερα απ' ό,τι στον MODY 2. Έχουν βρεθεί οικογένειες με MODY 3 στη Γαλλία, Μ. Βρετανία, Γερμανία, Δανία, ΗΠΑ και Ιαπωνία. Οι χρόνιες διαβητικές επιπλοκές είναι συχνές σε αυτόν τον τύπο διαβήτη. Ενδιαφέροντα αποτελέσματα προσέφερε η εργασία του Velho και συν,¹⁷ που έγινε σε 667 προσβεβλημένα μέλη με διάφορες περιπτώσεις MODY. Οι περιπτώσεις αυτές ταυτοποιήθηκαν σε οικογένειες ως εξής: 7 σε MODY 3, 25 σε MODY 2, 6 σε άλλους MODY (στους λοιπούς τύπους περιλαμβάνονται προφανώς ασθενείς με MODY 1). Μελετήθηκαν ακόμη, 81 οικογένειες με ΣΔ τύπου 2 και βρέθηκαν τα παρακάτω ευρήματα, ως προς τη συχνότητα των επιπλοκών σε διάφορους τύπους διαβήτη MODY σε σύγκριση με τον κλασικό ΣΔ τύπου 2 (πίνακας 3.4.1).

Σύμφωνα, λοιπόν, με τη μελέτη αυτή, τα άτομα με

MODY 3 έχουν την ίδια συχνότητα παραγωγικής αμφιβληστροειδοπάθειας, αλλά μεγαλύτερη συχνότητα νεφροπάθειας και μικρότερη νευροπάθειας από τον ΣΔ τύπου 2. Δηλαδή οι μικροαγγειακές επιπλοκές είναι συχνές στον τύπο MODY 3.

Αδενωμάτωση του ήπατος έχει περιγραφεί σε τέσσερα άτομα με MODY 3. Τα άτομα αυτά ήταν ομοζυγώτες όσον αφορά στη μετάλλαξη του HNF-1a. Τα ευρήματα αυτά μας κάνουν να υποθέσουμε ότι ο HNF-1a μπορεί να ενεργεί και ως ογκοκατασταλτικό γονίδιο. Ωστόσο, χρειάζονται περισσότερες μελέτες για να επιβεβαιωθεί κάτι τέτοιο.³² Τα άτομα που πάσχουν από ΣΔ τύπου MODY 3 έχουν ευαισθησία στις σουλφονουλουρίες και επομένως για αρκετά χρόνια μπορεί να θεραπεύονται επιτυχώς χωρίς ινσουλινοθεραπεία.

➤ MODY 4

Μετάλλαξη στο γονίδιο του παράγοντα που προωθεί την ινσουλίνη (IPF1= Insulin Promoter Factor 1), το οποίο εδράζεται στο χρωμόσωμα 13q έχει περιγραφεί και σχετίζεται με περιπτώσεις κληρονομικού διαβήτη νεαρής ηλικίας, που δεν απαιτούν ινσουλίνη εξαρχής. Ο παράγοντας IPF1 ρυθμίζει την ανάπτυξη του παγκρέατος και την έκκριση ινσουλίνης. Σε ομοζυγώτες υπάρχει αγενεσία παγκρέατος. Σε ετεροζυγώτες εκδηλώνεται μόνο ο διαβήτης. Σε δύο οικογένειες, που περιγράφηκαν διεξοδικά, η μέση ηλικία διάγνωσης ήταν τα 35 έτη, αλλά με μεγάλο εύρος (17-68 έτη). Η βαρύτητα του διαβήτη ποικίλλει, αλλά οι περισσότεροι ασθενείς δεν χρειάζονται ινσουλίνη. Σε γενικές γραμμές, οι ασθενείς με MODY 4 μοιάζουν κλινικώς με αυτούς της ομάδας MODY 1.¹⁸

➤ MODY 5

Μετάλλαξη στο γονίδιο του ηπατικού πυρηνικού παράγοντα 1 βήτα (Hepatocyte Nuclear Factor-1 beta =HNF-1beta) που εδράζεται στο χρωμόσωμα 17cen-q περιγράφηκε ως αιτία διαβήτη και αναγράφεται και με τα αρχικά TCF2.¹⁹

Εκτός από υπεργλυκαιμία, τα άτομα με MODY 5 μπορεί να παρουσιάσουν νεφρικές παθήσεις, όπως δυσπλαστικούς νεφρούς, νεφρικές κύστες, σπειραματοπάθειες που μπορεί να οδηγήσουν το 50% των ατόμων αυτών σε νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου.³¹

MODY 6

Μετάλλαξη του Neurod 1 (beta 2) έχει περιγραφεί σε δύο οικογένειες που πληρούν τα κριτήρια για διαβήτη MODY και δεν παρουσιάζουν άλλη γνωστή μετάλλαξη και για τον λόγο αυτό χαρακτηρίστηκαν ως MODY 6.

Οικογένειες με άτομα που πληρούν τα κριτήρια MODY δεν ανήκουν όμως σε μία από τις περιγραφείσες κατηγορίες, εκτιμάται ότι αποτελούν το 15 – 20 % των Ευρωπαίων με MODY και το 80% των Ιαπώνων με MODY. Εκτιμάται ότι επιπρόσθετες μεταλλάξεις σε άλλα γονίδια θα ανακαλυφθούν για να ενταχθούν και τα άτομα αυτά σε κάποια καινούρια υποκατηγορία.^{20,31,33}

Οι τύποι MODY τελικά δεν είναι και τόσο ασυνήθιστοι κλινικοί τύποι διαβήτη. Κατά τον Froguel²¹ είναι υπεύθυνοι για ποσοστό έως και 5% των ασθενών. Επίσης, υπάρχουν ενδείξεις ότι κάποιοι τύποι διαβήτη, πλην των γνωστών MODY, οφείλονται σε μειονέκτημα στον μεταγραφικό παράγοντα των νησιδίων.²²

Μιτοχονδριακές βλάβες

Μιτοχονδριακές μεταλλάξεις (MIDD=Mitochondrial Inherited Diabetes and Deafness) βρέθηκε ότι είναι υπεύθυνες για εκδήλωση σακχαρώδη διαβήτη σε συνδυασμό με κώφωση. Η κληρονομική μεταβίβαση γίνεται μέσω της μητέρας.^{23,24} Η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια και ο καταρράκτης είναι σχετικά σπάνιες επιπλοκές· αυτό αποδίδεται στο ότι ο μεταβολισμός μέσω των πολυολών είναι περιορισμένος. Η μελαγχρωματική αμφιβληστροειδοπάθεια είναι συχνή (15 στα 23 μέλη οικογένειας) και συμβαίνει συχνότερα όταν υπάρχει παθολογική ανοχή γλυκόζης, δεδομένου ότι όλα τα μέλη δεν εμφανίζουν διαβήτη.²⁴ Οι περιπτώσεις ασθενών με μιτοχονδριακές μεταλλάξεις ΣΔ και κώφωση είναι επιρρεπείς σε μυοκαρδιοπάθεια, αρχικά υπερτροφική και τελικά διατακτική.²⁵

Μιτοχονδριακές μεταλλάξεις ευθύνονται και για το σύνδρομο MELAS (Μυοπάθεια, εγκεφαλοπάθεια, γαλακτική οξέωση, προοδευτική οφθαλμοπληγία, χρόνια εξελικτική νεφροπάθεια).²⁶ Φαίνεται ότι η ηλικία της εμφάνισης του διαβήτη και της κώφωσης ποικίλλει και υπάρχουν διάφορες παραλλαγές στις μεταλλάξεις, που ανταποκρίνονται σε διαφορετικής βαρύτητας κλινικές εικόνες. Για παράδειγμα, σε δύο γερμανικές οικογένειες η ηλικία εκδήλωσης της νόσου ήταν 36-45 έτη.²⁷ Η συχνότητα αυτής της μορφής διαβήτη είναι πολύ μικρή (0,13%) σύμφωνα με εργασία που αφορούσε σε Άγγλους.²⁸

Σημείωση: Μετά το τέλος της συγγραφής του παρόντος δημοσιεύθηκε στο *Diabetologia* εργασία που αφορούσε στη συχνότητα των MODY σε Σκανδιναβούς, όπου βρέθηκε: MODY3 5,2%, MODY2 3,5%, MODY1 1,7% και MIDD 2,6%, ποσοστά που συγκρινόμενα συνολικά είναι αρκετά υψηλά.²⁹

Η εντατική έρευνα που γίνεται στον τομέα της αναζήτησης παθολογικών γονιδίων υπόσχεται πολλά ενδιαφέροντα ευρήματα που θα προκύψουν στο εγγύς μέλλον και θα ρίξουν περισσότερο φως στην αιτιολογία του μη ινσουλινοεξαρτώμενου διαβήτη.*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Tattersall R. Mild familial diabetes with dominant inheritance. *Q J Med* 1974;43:339-357.
- 2 Menzel R, Kaisaki PJ, Rjasanowski I, Heinke P, Kerner W, Menzel S. A low renal threshold for glucose in diabetic patients with a mutation in the hepatocyte nuclear factor-1alpha (HNF-1alpha) gene. *Diabet Med* 1998;15:816-820.
- 3 Tattersall R. Maturity-onset diabetes of the young: a clinical history. *Diabet Med* 1998;15:11-14.
- 4 Fajans SS. Heterogeneity of insulin responses in maturity-onset type diabetes (MOD) and in maturity-onset type diabetes of young people (MODY). *Adv Exp Med Biol* 1979; 119:171-175.
- 5 Froguel P, Zouali H, Vionnet N, VEHLO G, Vaxillaire M, Sun F, Lesage S, Stoffel M, Takeda J, Passa P, Permutt MA, Beckman JS, Bell GI, Cohen D: Familial hyperglycemia due to mutations in glucokinase. Definition of a subtype of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;328:697-702.
- 6 Matschinsky FM. Glucokinase as glucose sensor and metabolic signal generator in pancreatic B-cells and hepatocytes. *Diabetes* 1990;39:647-652.
- 7 Froguel P, Vaxillaire M, Velho G. Genetic and metabolic heterogeneity of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes Reviews* 1997;5:123-130.
- 8 Byrne MM, Sturis J, Clement K et al. Insulin secretory abnormalities in subjects with hyperglycemia due to glucokinase mutations. *J Clin Invest* 1994;93:1120-1130.
- 9 Clement K, Pueyo ME, Vaxillaire M, Rakotoambinina B, Thuillier F, Passa P, Froguel P, Robert JJ, Velho G. Assessment of insulin sensitivity in glucokinase-deficient subjects. *Diabetologia* 1996;39:82-90.
- 10 Herman WH, Fajans SS, Ortiz FJ, Smith MJ, Sturis J, Bell GI, Polonsky KS, Halter JB. Abnormal insulin secretion, not insulin resistance, is the genetic or primary defect of MODY in the RW pedigree. *Diabetes* 1994;43:40-46.
- 11 Polonski KS. The B-cell in diabetes: From molecular genetics to clinical research. *Diabetes* 1995;44:705-717.
- 12 Fajans SS, Brown MB. Administration of sulfonylureas can increase glucose-induced insulin secretion for decades

- in patients with maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes Care* 1993;16:1254-1261.
- 13 Yamagata K, Oda N, Kaisaki PJ et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1a gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY 3). *Nature* 1996;384:455-458.
- 14 Vaxillaire M, Rouard M, Yamagata K et al. Identification of nine novel mutations in the hepatocyte nuclear factor 1 alpha gene associated with maturity-onset diabetes of the young (MODY 3). *Hum Mol Genet* 1997;6:583-586.
- 15 Velho G, Pueyo ME, Vaxillaire M, Clement K, Froguel P, Robert JJ. Assessment of insulin secretion and sensitivity in carriers of the diabetes susceptibility haplotype at the MODY 3 locus (Abstract). *Diabetes* 1996;45 (Suppl 2) 297A.
- 16 Byrne MM, Sturis J, Menzel S et al. Altered insulin secretory responses to glucose in diabetic and nondiabetic subjects with mutations in the diabetes mellitus susceptibility gene MODY on chromosome 12. *Diabetes* 1996;45:1503-1510.
- 17 Velho G, Vaxillaire M, Boccio V, Charpentier G, Froguel P. Diabetes complications in NIDM kindreds linked to MODY 3 locus on chromosome 12q. *Diabetes Care* 1996;9:915-919.
- 18 Stoffers DA, Ferrer J, Clarke WL, Habener JF. Early-onset type 2 diabetes mellitus (MODY 4) linked to IPF1. *Nature Genetics* 1997;17:138-139.
- 19 Horikawa Y, Iwasaki N, Hara M et al. Mutation in hepatocyte nuclear factor-1 beta gene (TCF2) associated with MODY. *Nat Genet* 1997;17:384-385.
- 20 Chevre JC, Hani EH, Boutin P et al. Mutation screening in 18 Caucasian families suggests the existence of other MODY genes. *Diabetologia* 1998;41:1017-1023.
- 21 Froguel P. Nuclear factors and type 2 diabetes. *Schweiz Med Wochenschr* 1998;128:1936-1939.
- 22 Kadowaki T, Sakura H, Otabe S et al. A subtype of diabetes mellitus associated with a mutation in the mitochondrial gene. *Muscle Nerve* 1995;3:137-141.
- 23 Aldolado JC, Thomas AW. Maternally inherited diabetes mellitus: the role of mitochondrial DNA defects. *Diabet Med* 1995;12:102-108.
- 24 Holmes-Walker DJ, Mitchell P, Boyages SC. Does mitochondrial genome mutation in subjects with maternally inherited diabetes and deafness decrease severity of diabetic retinopathy? *Diabet Med* 1998;15:946-945
- 25 Momiyama Y, Atsumi Y, Ohsuzu F, Ui S, Morinaga S, Matsuoka K, Kimura M. Rapid progression of cardiomyopathy in mitochondrial diabetes. *Jpn Circ J* 1999;63:130-132.
- 26 Van den Ouweland JM, Maechler P, Wollheim CB, Attardi G, Maassen JA. Functional and morphological abnormalities of mitochondria harbouring the tRNA(Leu)(UUR) mutation in mitochondrial DNA derived from patients with maternally inherited diabetes and deafness (MIDD) and progressive kidney disease. *Diabetologia* 1999;42:485-492.
- 27 Thorns C, Widjaja A, Boeck N, Skamira C, Zuhlke H. Maternally-inherited diabetes and deafness: report of two affected German families with the A3243G mitochondrial DNA mutation. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998;106:384-388.
- 28 Newkirk JE, Taylor RW, Howell N et al. Maternally inherited diabetes and deafness: prevalence in a hospital diabetic population. *Diabet Med* 1997;14:457-460.
- 29 Lehto M, Wipemo C, Ivarsson S-A et al. High frequency of mutations in MODY and mitochondrial genes in Scandinavian patients with familial early-onset diabetes. *Diabetologia* 1999;42:1131-1137.
- 30 Fajian S, Bell G, Polonsky K. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med* 2001;345: 971-980
- 31 Olek K. Maturity onset diabetes of the Young: an update. *Clin Lab* 2006;32:593-598
- 32 Bluteau O, Jeannot E, Bloulac-Sage P et al. Bi-allelic inactivation of TCF-1 in hepatic adenomas. *Nat Genet* 2002;32:312-315
- 33 Huqio H, Vauhkonen I, Reimann F et al. *Lancet* 2003;361:301-307

3.5

ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΤΗΣ ΑΝΤΙΣΤΑΣΗΣ ΣΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ

Απόστολος Γ. Τσάπας

Ο όρος «ινσουλινοαντοχή / αντίσταση στην ινσουλίνη» χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1939 από τους Himsworth και Kerr¹ για να περιγραφεί η μειωμένη χρησιμοποίηση γλυκόζης μετά τη χορήγηση ινσουλίνης, που παρατηρείται σε παχύσαρκους διαβητικούς ασθενείς. Σήμερα, ο όρος αυτός χρησιμοποιείται για να περιγραφεί η ανάγκη απρόσφορα υψηλών επιπέδων ινσουλίνης πλάσματος, προκειμένου να διατηρηθεί η φυσιολογική ομοιόσταση της γλυκόζης. Η έννοια της ινσουλινοαντοχής δεν περιορίζεται βέβαια μόνο στον μεταβολισμό της γλυκόζης, αλλά περιλαμβάνει τόσο τις μεταβολικές-μεταβολισμός υδατανθράκων, λιπιδίων και πρωτεϊνών-όσο και τις τροφικές-ανάπτυ-

ξη, διαφοροποίηση, σύνθεση του DNA-δράσεις της ινσουλίνης.

Επιδημιολογία

Μέχρι το 1970 η ινσουλinoαντοχή δεν είχε θεωρηθεί ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο. Η ανακάλυψη του υποδοχέα της ινσουλίνης άνοιξε καινούριους δρόμους στην έρευνα της δράσης της ινσουλίνης. Σήμερα γνωρίζουμε πλέον ότι αντίσταση στην ινσουλίνη παρατηρείται σε διάφορες φυσιολογικές και παθολογικές καταστάσεις.

Φυσιολογικά, ο ινσουλinoεξαρτώμενος ρυθμός κατανάλωσης γλυκόζης παρουσιάζει διακύμανση τόσο από άτομο σε άτομο, όσο και ενδοατομικά (ημερο-νύκτιος ρυθμός έκκρισης GH, κορτιζόλης, σύνδεση ινσουλίνης με μονοκύτταρα).^{2,3} Επιπλέον, η δράση της ινσουλίνης μπορεί να αντιρροπεί τις διαταραχές στον μεταβολισμό της γλυκόζης που παρατηρούνται σε καταστάσεις όπως η νηστεία και η εγκυμοσύνη, προκειμένου τα επίπεδα της γλυκόζης να διατηρούνται σε φυσιολογικά επίπεδα.⁴ Επίσης, μειωμένη δράση της ινσουλίνης παρατηρείται στα ηλικιωμένα άτομα, λόγω μειωμένης μυϊκής μάζας και περιορισμού της άσκησης³, αλλά και στους εφήβους, λόγω αυξημένων επιπέδων αυξητικής ορμόνης και ανδρογόνων.⁵

Η ινσουλinoαντοχή αποτελεί όμως και χαρακτηριστικό γνώρισμα του ΣΔ τύπου 2 και άλλων παθολογικών καταστάσεων όπως α) η παχυσαρκία, β) η υπέρταση, γ) η δυσλιπιδαιμία, δ) η στεφανιαία νόσος, ε) η υπε-ρουριχαιμία και στ) το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (πίνακας 3.5.1).

Σήμερα, πλέον, θεωρείται ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη αποτελεί έναν από τους κύριους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που συμμετέχουν στην παθοφυσιολογία του ΣΔ τύπου 2. Ένα βασικό ερώτημα είναι κατά πόσο η ινσουλinoαντοχή είναι γενετικό ή επίκτητο χαρακτηριστικό. Η αντίσταση στην ινσουλίνη χρησιμοποιείται σε ορισμένες ομάδες κριτηρίων για τη διάγνωση του (αμφιλεγόμενου) μεταβολικού συνδρόμου.⁶

Αίτια

Ένα από τα κύρια ερωτήματα που ανακύπτουν κατά τη μελέτη της ινσουλinoαντοχής είναι ο ρόλος που διαδραματίζουν οι διάφοροι παράγοντες, γενετικοί, περιβαλλοντικοί και μοριακοί, στην εμφάνιση και εξέλιξη της.

1. Γενετικοί παράγοντες

Μελέτες σε διδύμους, μονο- και διζυγωτικούς, δείχνουν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης υπερινσουλιναιμίας και μειωμένου ρυθμού κατανάλωσης γλυκόζης, ενώ υψηλή είναι επίσης και η οικογενειακή

επίπτωση της ινσουλinoαντοχής. Υπό αυτό το πρίσμα έχουν γίνει πολλές μελέτες για την ανεύρεση συγκεκριμένων μεταλλάξεων. Παρόλα αυτά, και παρά την ανεύρεση μεταλλάξεων στην PP-1 (protein phosphatase-1), και στην πρωτεΐνη τη δεσμεύουσα τα λιπαρά οξέα – 2, που σχετίζονται με την ινσουλinoαντοχή, δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί αν η εμφάνιση ινσουλinoαντοχής ελέγχεται από κάποια συγκεκριμένα γονίδια ή αν ο έλεγχος είναι πολυγονιδιακός.

II. Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες που επηρεάζουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη και την υπερινσουλιναιμία είναι πολλαπλοί: α) η διαίτα (θερμιδική πρόσληψη, ποσοστό κορεσμένων λιπαρών), β) η φυσική δραστηριότητα, γ) το κάπνισμα και δ) διάφορα φάρμακα (γλυκοκορτικοειδή, νικοτινικό οξύ). Επιπλέον, η ινσουλinoαντοχή βελτιώνεται ύστερα από καλή ρύθμιση του διαβήτη, φυσική δραστηριότητα, μείωση του σωματικού βάρους. Η επίδραση των περιβαλλοντικών παραγόντων καταδεικνύεται και από παρατηρήσεις που έδειξαν ότι ίδιες φυλετικές ομάδες που διαβιούν σε διαφορετικά περιβάλλοντα παρουσιάζουν διαφο-

πίνακας 3.5.1 Καταστάσεις που συνοδεύονται από ινσουλinoαντοχή

A. Παθολογική έκκριση Β κυττάρου

1. Σύνδρομο μεταλλαγμένης ινσουλίνης
2. Υπερπροϊνσουλιναιμία

B. Ανταγωνιστές της δράσης της ινσουλίνης προ του υποδοχέα

1. Αυξημένη αποδόμηση ινσουλίνης
2. Κυκλοφορούντες ανταγωνιστές ινσουλίνης
 - α. Ανοσολογικοί ανταγωνιστές
Αντισώματα έναντι ινσουλίνης
Αντισώματα έναντι υποδοχέων ινσουλίνης
 - β. Ορμονικοί ανταγωνιστές
Αυξημένη συγκέντρωση κορτιζόλης, αυξητικής ορμόνης, γλυκαγόνης, κατεχολαμινών, θυρεοειδικών ορμονών, προλακτίνης, ανδρογόνων.

Γ. Βλάβη κυττάρου-στόχου

1. Μεταβολικό σύνδρομο
2. Παχυσαρκία
3. Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2
4. Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 με υπεργλυκαιμία
5. Ινσουλinoαντοχή τύπου A, B και C
6. Υπερανδρογοναιμία (Σύνδρομο PCOS)
7. Λιποδυστροφία
8. Μυοτονική δυστροφία (Duchenne)
9. Αταξία τηλεαγγειεκτασία – αταξία Friedreich
10. ΧΝΑ τελικού σταδίου
11. Κίρρωση ήπατος
12. Νεοπλάσματα
13. Λοιμώξεις – καταστάσεις στρες

ρετικά επίπεδα ινσουλίνης νηστείας και ευαισθησίας στην ινσουλίνη. Επιπλέον, άλλες μελέτες συνδέουν την εμφάνιση ινσουλινοαντοχής με το χαμηλό βάρος γέννησης και την έλλειψη συγκεκριμένων θρεπτικών συστατικών κατά τη διάρκεια της ενδομήτριας ζωής⁷.

III. Μοριακοί παράγοντες

Τα τελευταία χρόνια έχει γίνει μεγάλη πρόοδος στην έρευνα της μοριακής βάσης της ινσουλινοαντοχής. Παράγοντες που έχουν κατά καιρούς ενοχοποιηθεί είναι:

1) Ο **RAD**, μία πρωτεΐνη που εμπλέκεται στη μετάδοση του ινσουλινικού σήματος, και υπερεκφράζεται στους μυς των ασθενών με ΣΔ τύπου 2.

2) Οι πρωτεΐνες **IRS (insulin receptor substrate) 1 & 2**, η φωσφορυλίωση των οποίων είναι απαραίτητη για την ενεργοποίηση της οδού της PI-3 κινάσης και την ενδοκυττάρια μεταφορά της γλυκόζης.

3) Η πρωτεϊνική κινάση **PKC-β (protein kinase C β-isoform)**, η οποία αναστέλλει την ενεργοποίηση της οδού της PI-3 κινάσης από την ινσουλίνη.

4) Ο πυρηνικός υποδοχέας **PPAR-γ (peroxisome proliferator activated receptor-γ)**, η ενεργοποίηση του οποίου αυξάνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη.

Άτομα με μετάλλαξη του PPARγ παρουσιάζουν σημαντική αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης⁸, ενώ ετερόζυγοι επίμυες με έλλειψη του PPAR-γ έχουν μεγαλύτερη ευαισθησία στην ινσουλίνη σε σχέση με φυσιολογικούς και είναι περισσότερο προστατευμένοι από την ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη, όταν τους χορηγηθεί δίαιτα με αυξημένη συγκέντρωση σε λιπαρά οξέα.

5) Ο **TNF-α (tumor necrosis factor-α)**, ο οποίος αναστέλλει την ινσουλινοεξαρτώμενη μεταφορά γλυκόζης στον λιπώδη ιστό, τη φωσφορυλίωση του υποδοχέα της ινσουλίνης και του υποστρώματός του, την έκφραση του γονιδίου του GLUT-4 στα μυϊκά και λιπώδη κύτταρα και καταστέλλει τη μετάδοση του ινσουλινικού σήματος⁹.

6) Η **ιντερλευκίνη-6 (IL-6)**, η οποία εκκρίνεται από τα λευκά αιμοσφαίρια και τον λιπώδη ιστό και προάγει την ηπατική γλυκονεογένεση και την απελευθέρωση

των τριγλυκεριδίων στη συστηματική κυκλοφορία.

7) Οι **κυτταροκίνες του λιπώδους ιστού**

Η **λεπτίνη**, η οποία εμπλέκεται στη ρύθμιση του κορεσμού και της κατανάλωσης ενέργειας και η παραγωγή της ελέγχεται από το ob γονίδιο. Η λεπτίνη αναστέλλει το αίσθημα της όρεξης και την αύξηση του σωματικού βάρους καταστέλλοντας τα ορεξιογόνα πεπτιδία και προάγοντας την έκφραση των ανορεξιογόνων πεπτιδίων στον υποθάλαμο. Όσον αφορά στη σχέση της λεπτίνης με την αντίσταση στην ινσουλίνη, υπάρχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα.¹⁰ Είναι, όμως, γενικά αποδεκτό ότι η έκκριση και έκφραση της λεπτίνης αυξάνονται στην παχυσαρκία και ότι υπάρχει ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα στη μάζα του λιπώδους ιστού και τη συγκέντρωση λεπτίνης.

Η **αδιπονεκτίνη** περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Scherer και συν.¹¹ Τα επίπεδά της έχουν αρνητική συσχέτιση με τη μάζα του λιπώδους ιστού και την αντίσταση στην ινσουλίνη, τόσο σε επίμυες όσο και στον άνθρωπο. Σε επίμυες η έλλειψη αδιπονεκτίνης οδηγεί στην εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη, δυσλιπιδαιμίας και αύξηση του πάχους της έσω στοιβάδας των αγγείων, ενώ η υπερέκφραση ή η εξωγενής χορήγηση αδιπονεκτίνης βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη και προστατεύει από την αρτηριοσκλήρυνση. Το φαινόμενο αυτό πιθανόν να οφείλεται στην ικανότητα του C-τελικού τμήματός της να ελαττώνει τη συγκέντρωση της γλυκόζης πλάσματος και να αυξάνει την οξειδωση των λιπαρών οξέων, πιθανόν μέσω ενεργοποίησης της AMP-κινάσης. Πρόσφατες μελέτες συσχετίζουν χαμηλές συγκεντρώσεις της αδιπονεκτίνης ορού με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ τύπου 2. Σε καταστάσεις, επίσης, με αντίσταση στην ινσουλίνη ή ΣΔ τύπου 2, παρατηρείται ελαττωμένη έκφραση του mRNA της αδιπονεκτίνης στον λιπώδη ιστό.

Η **ρεζιστίνη** είναι μία πρωτεΐνη που εκκρίνεται από τον λιπώδη ιστό και η οποία παρουσιάζει αυξημένη έκφραση σε παχύσαρκους ή γενετικά επιβαρυσμένους επίμυες¹² και αυξημένη συγκέντρωση πλάσματος σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 ή αντίσταση στην ινσουλίνη.¹³

πίνακας 3.5.2 Μέθοδοι εκτίμησης αντίστασης στην ινσουλίνη. (OGTT: *Per os* δοκιμασία ανοχής γλυκόζης, ITT: Δοκιμασία ανοχής ινσουλίνης, IST: Δοκιμασία καταστολής ινσουλίνης, Clamp: Δοκιμασία ευγλυκαιμικού υπερινσουλιναϊμικού clamp, MinMod: Μέθοδος Minimal Model, Homa: Μέθοδος HOMA)

	OGTT	ITT	IST	Clamp	MinMod	Homa
Αξιόπιστη	+-	++-	+-	++-	+	+
Απλή	+++	+++	++-	+-	++-	++-
Ποσοτική	OXI	OXI	OXI	NAI	NAI	NAI
Μη επεμβατική	NAI	NAI	NAI	NAI	NAI	NAI
Φυσιολογική	++-	---	+-	++-	++-	++
Οικονομική	NAI	NAI	NAI	OXI	NAI	NAI

Η *in vivo* χορήγηση ανασυνδυσασμένης ρεζιστίνης σε επίμυες οδηγεί στην εμφάνιση διαταραγμένης ανοχής στη γλυκόζη, που υποστρέφεται μετά τη χορήγηση αντισωμάτων έναντι της ρεζιστίνης.

8) Η **CREB-binding protein (cAMP-response element-binding protein)** η οποία συμμετέχει στον μεταβολισμό των λιπιδίων και της γλυκόζης μέσω της ενεργοποίησης μεταγραφικών παραγόντων. Επίμυες με ετερόζυγη έλλειψη της CREB-br πρωτεΐνης παρουσιάζουν σημαντικά ελαττωμένα μάζα λευκού λιπώδους ιστού, έχουν μεγαλύτερη ευαισθησία στην ινσουλίνη, καλύτερη ανοχή στη γλυκόζη και δεν αυξάνουν το σωματικό τους βάρος παρά τη χορήγηση δίαιτας πλούσιας σε λιπαρά σε σύγκριση με επίμυες άγριου τύπου.¹⁴

In vivo μέτρηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη

Αρχικά η έρευνα της ινσουλινοαντοχής περιελάμβανε την εκτίμηση του βαθμού της μεταβολικής απάντησης που προκαλεί η ινσουλίνη. Τα τελευταία 30 χρόνια η έμφαση δίνεται στον προσδιορισμό της ικανότητας της ινσουλίνης να ρυθμίζει τη γλυκόζη αίματος.

Οι μέθοδοι που έχουν αναπτυχθεί για την *in vivo* εκτίμηση της δράσης της ινσουλίνης είναι πολλές (πίνακας 3.5.2). Οι λόγοι για τους οποίους έχει σημασία ο προσδιορισμός του βαθμού αντίστασης στην ινσουλίνη είναι:

1. για να εκτιμήσουμε αν πρόκειται για μειωμένη έκκριση ή μειωμένη δράση της ινσουλίνης,
2. για να ανακαλύψουμε τις καταστάσεις εκείνες που χαρακτηρίζονται από διαταραχή στη δράση της ινσουλίνης,
3. για να ελέγξουμε την αποτελεσματικότητα των θεραπευτικών μας επιλογών, και
4. λόγω της σημασίας που έχει η αντίσταση στην ινσουλίνη ως προάγγελος μελλοντικών μεταβολικών διαταραχών (κίνδυνος εμφάνισης διαβήτη σε άτομα με οικογενειακό ιστορικό διαβήτη τύπου 2).

Τα χαρακτηριστικά που θα πρέπει να έχει η ιδανική μέθοδος εκτίμησης της ευαισθησίας στην ινσουλίνη είναι:

1. να είναι αξιόπιστη, με επαναληψιμότητα στα αποτελέσματά της,
2. να είναι απλή στην εφαρμογή της στην καθημερινή κλινική πράξη,
3. να είναι ποσοτική,
4. να είναι κατά το δυνατόν λιγότερο επεμβατική,
5. να προσομοιάζει κατά το δυνατόν καλύτερα στις φυσιολογικές συνθήκες μεταβολισμού της γλυκόζης, και
6. να είναι οικονομική.

Έμμεσες μέθοδοι

Ινσουλίνη νηστείας

Ως απλούστερη μέθοδος εκτίμησης της ευαισθησίας στην ινσουλίνη, πολλοί έχουν προτείνει τη συγκέντρωση της ινσουλίνης στο πλάσμα. Εντούτοις η μέθοδος έχει αρκετά μειονεκτήματα, σημαντικότερα των οποίων είναι ότι α) είναι έμμεση μέθοδος και εμφανίζει ασθενή συσχέτιση με την *in vivo* δράση της ινσουλίνης,^{15,16} β) εξαρτάται από τη χρησιμοποιούμενη μέθοδο μέτρησης της ινσουλίνης, καθώς το χρησιμοποιούμενο αντίσωμα μπορεί να αντιδρά και με άλλες ουσίες (π.χ. προϊνσουλίνη),¹⁷ και γ) αντανάκλα την ευαισθησία σε βασική κατάσταση, οπότε και η πρόσληψη γλυκόζης γίνεται κυρίως από ινσουλινοανεξάρτητους ιστούς.^{18,19}

Ομοιοστατικό μοντέλο (HOMA)

Η μέθοδος HOMA είναι ένα μαθηματικό μοντέλο εκτίμησης της ευαισθησίας στην ινσουλίνη από απλές μετρήσεις γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας.²⁰ Βάσει των στοιχείων της βιβλιογραφίας έχουν σχεδιαστεί καμπύλες οι οποίες συνδέουν τη γλυκόζη βασικής κατάστασης με την έκκριση ινσουλίνης σε άτομα με διάφορους βαθμούς διαταραχής της έκκρισης ινσουλίνης. Παρόμοιες καμπύλες σχεδιάστηκαν για τη σχέση του ρυθμού μεταβολισμού γλυκόζης με την ινσουλίνη πλάσματος. Έτσι, για κάθε βαθμό ιστικής ευαισθησίας στην ινσουλίνη και εκκριντικής ικανότητας, το μοντέλο προβλέπει τις τιμές γλυκόζης και ινσουλίνης νηστείας, και το αντίστροφο.

Per os και IV δοκιμασία ανοχής γλυκόζης

Οι πρώτες προσπάθειες εκτίμησης του ινσουλινοεξαρτώμενου μεταβολισμού της γλυκόζης έγιναν με τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (ΔΑΓ). Η συγκέντρωση της γλυκόζης κατά τη διάρκεια της ΔΑΓ δίνει ένα μέτρο της ολικής ανοχής γλυκόζης, η οποία ταξινομείται ως φυσιολογική, διαταραγμένη (IGT) ή ως διαβήτη. Για κάθε χρονική στιγμή υπολογίζεται ο λόγος G/I, και όσο μικρότερη είναι η αύξηση της γλυκόζης ανά μονάδα ινσουλίνης, τόσο πιο ευαίσθητος ο ασθενής στην ινσουλίνη.

Εντούτοις, η χρήση του λόγου G/I έχει αρκετά μειονεκτήματα: 1) Η ΔΑΓ είναι μία εξέταση με χαμηλή επαναληψιμότητα, και σε επανειλημμένες μετρήσεις στο ίδιο άτομο τα αποτελέσματα διαφέρουν μεταξύ τους κατά 25-30%. 2) Ο ρυθμός απορρόφησης της γλυκόζης από τον πεπτικό σωλήνα διαφέρει σημαντικά από άτομο σε άτομο, με αποτέλεσμα η συγκέντρωση της γλυκόζης να είναι διαφορετική και να μεταβάλλεται διαρκώς. Δεδομένης δε της ανεξάρτητης δράσης

της γλυκόζης να καταστέλλει την ηπατική παραγωγή της και να προκαλεί την περιφερική πρόσληψή της, είναι σχεδόν αδύνατον να έχουμε σωστό μέτρο της ινσουλινοεξαρτώμενης κατανάλωσης γλυκόζης.²¹ 3) Η συγκέντρωση της ινσουλίνης μεταβάλλεται διαρκώς και είναι διαφορετική από άτομο σε άτομο λόγω αφενός μεν της διαρκώς μεταβαλλόμενης συγκέντρωσης γλυκόζης, αφετέρου δε του διαφορετικού ερεθίσματος από τον εντεροϊνσουλινικό άξονα στο Β κύτταρο. 4) Η γλυκόζη και η ινσουλίνη έχουν στενή αλληλεπίδραση μεταξύ τους, ενώ καμία δεν είναι σταθερή, με αποτέλεσμα τη δυσχέρεια ακριβούς εκτίμησης του λόγου G/I. 5) Η πρόσληψη γλυκόζης από τους περιφερικούς ιστούς επηρεάζεται ανεξάρτητα από την υπεργλυκαιμία και την υπερινσουλιναίμια, με αποτέλεσμα να μην μπορούμε να διακρίνουμε μεταξύ γλυκοζοπροκλητικής και ινσουλινοπροκλητικής ανθεκτικότητας στη γλυκόζη. 6) Η ΔΑΓ δεν παρέχει ποσοτικό μέτρο του ινσουλινοεξαρτώμενου μεταβολισμού γλυκόζης. 7) Η ΔΑΓ δεν διακρίνει μεταξύ των διάφορων παθογενετικών μηχανισμών αντίστασης στην ινσουλίνη (μειωμένη πρόσληψη γλυκόζης από περιφερικούς ιστούς – αυξημένη ηπατική παραγωγή γλυκόζης).

Η ενδοφλέβια δοκιμασία ανοχής γλυκόζης επιλύει τα δύο πρώτα από τα παραπάνω προβλήματα, δεν αποφεύγει όμως τα υπόλοιπα πέντε. Για τον λόγο αυτόν αναπτύχθηκαν άλλες τεχνικές για καλύτερη εκτίμηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη.

Minimal Model – IVGTT με πολλαπλές αιμοληψίες (FSIVGTT)

Ο Bergman και οι συνεργάτες του ανέπτυξαν ένα μαθηματικό μοντέλο για την εκτίμηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη κατά τη διάρκεια μιας ενδοφλέβιας δοκιμασίας ανοχής γλυκόζης με πολλαπλούς προσδιορισμούς (FSIVGTT).²²⁻²⁵ Το μεγαλύτερο πλεονέκτημα της μεθόδου αυτής είναι η απλότητά της. Επίσης παρέχει ένα μέτρο της ευαισθησίας στην ινσουλίνη ανεξαρτήτως της συγκέντρωσης γλυκόζης, όπως επίσης και ένα μέτρο της εκκριντικής ικανότητας του παγκρέατος (πρώτη και δεύτερη φάση της έκκρισης). Εντούτοις έχει και αρκετά μειονεκτήματα: 1) μικρή επαναληψιμότητα,^{26,27} 2) εγγενή κακή εκτίμηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη σε άτομα με διαβήτη τύπου 1 και 2,²⁸⁻³⁰ 3) αδυναμία διάκρισης μεταξύ ιστικής πρόσληψης γλυκόζης και καταστολής ηπατικής παραγωγής γλυκόζης, με αποτέλεσμα την υποεκτίμηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη,^{31,32} και 4) αδυναμία συνδυασμού της με άλλες ερευνητικές μεθόδους.

Άμεσες μέθοδοι

Δοκιμασία ανοχής ινσουλίνης

Η πρώτη τεχνική που αναπτύχθηκε για άμεση in vivo εκτίμηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη ήταν η δοκιμασία ανοχής ινσουλίνης. Σε αυτήν χορηγείται IV μία καθορισμένη ποσότητα ινσουλίνης και στη συνέχεια καθορίζεται ο ρυθμός ελάττωσης της γλυκόζης και το κατώτατο σημείο στο οποίο φθάνει. Η ελάττωση της γλυκόζης καθορίζεται από δύο παράγοντες: την καταστολή της ενδογενούς παραγωγής γλυκόζης και την ινσουλινοεξαρτώμενη πρόσληψη γλυκόζης από τους ιστούς. Όσο πιο γρήγορη η ελάττωση της γλυκόζης, τόσο πιο ευαίσθητοι οι ιστοί στην ινσουλίνη.

Η δοκιμασία ανοχής ινσουλίνης, αν και είναι απλή μέθοδος,^{33,34} έχει ένα σοβαρό μειονέκτημα που περιορίζει σημαντικά τη χρησιμότητά της: η έγχυση ινσουλίνης, ειδικά σε νορμογλυκαιμικά άτομα, προκαλεί υπογλυκαιμία, η οποία μπορεί να προκαλέσει νευρολογικές και καρδιολογικές επιπλοκές, ειδικά σε ηλικιωμένους ή διαβητικούς με υποκείμενη αθηροσκληρυντική νόσο. Επιπλέον, η υπογλυκαιμία επάγει την έκκριση ανταγωνιστικών ορμονών (γλουκαγόνο, κατεχολαμίνες, αυξητική ορμόνη, κορτιζόλη), οι οποίες προκαλούν αύξηση της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης και/ή αναστέλλουν την πρόσληψη γλυκόζης από τους περιφερικούς ιστούς. Έτσι, είναι αδύνατη η εκτίμηση της ευαισθησίας των ιστών στην ινσουλίνη. Άλλα μειονεκτήματα της μεθόδου είναι η μεγάλη (φαρμακευτική) δόση της ινσουλίνης, η αδυναμία ποσοτικής εκτίμησης της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και η αδυναμία διάκρισης του σημείου της ινσουλινοανοχής (περιφερική ή ηπατική).

Δοκιμασία καταστολής ινσουλίνης

Κατά την εκτίμηση της ευαισθησίας του σώματος στην ινσουλίνη, όλοι οι ιστοί πρέπει να εκτίθενται στο ίδιο υπερινσουλιναϊκό ερέθισμα. Για τον σκοπό αυτόν, ο Shen S-W επινόησε τη δοκιμασία καταστολής ινσουλίνης, σκοπός της οποίας είναι η διερεύνηση της ικανότητας συγκεκριμένου βαθμού υπερινσουλιναϊμίας να προκαλεί τον μεταβολισμό συγκεκριμένης ποσότητας εγχόμενης γλυκόζης.³⁵ Για την επίτευξη σταθερών επιπέδων ινσουλίνης, εγχέεται επινεφρίνη (προκειμένου να αναστείλει την ενδογενή έκκριση ινσουλίνης, λόγω της έγχυσης γλυκόζης). Η έγχυση επινεφρίνης επάγει την ηπατική παραγωγή γλυκόζης, για την καταστολή της οποίας εγχέεται και προπρανολόλη. Καθώς η τεχνική αυτή εκτιμά την πρόσληψη γλυκόζης υπό συνθήκες υπεργλυκαιμίας, δεν μας δίνει ακριβές μέτρο της ευαισθησίας των ιστών στην ινσουλίνη.³⁶

Η επινόηση της μεθόδου αυτής ήταν πολύ σημα-

ντική για τη μελέτη της ινσουλινοαντοχής. Εντούτοις, παρουσιάζει και μία σειρά από μειονεκτήματα: Η επινεφρίνη ανταγωνίζεται τη δράση της ινσουλίνης τόσο στο ήπαρ όσο και στους περιφερικούς ιστούς.³⁷ Όπως, όμως, φάνηκε από τις μελέτες του Kimmmerling και των συνεργατών του, η προπρανολόλη δεν αναστέλλει πλήρως την ηπατική παραγωγή γλυκόζης, με αποτέλεσμα να μην είναι δυνατόν να εκτιμηθεί με ακρίβεια η ινσουλινοεξαρτώμενη πρόσληψη γλυκόζης από τους ιστούς.³⁸ Επιπλέον, η έγχυση επινεφρίνης προκαλεί άλλο ένα πρόβλημα, καθώς δεν είναι γνωστή η ακριβής δράση της προπρανολόλης στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη. Επίσης, δεν είναι βέβαιο ότι η δράση των κατεχολαμινών (περιφερική πρόσληψη γλυκόζης, ιστική αιματική ροή) είναι ταυτόσημη σε φυσιολογικά και διαβητικά άτομα. Τέλος, και ίσως πιο σημαντικό, η επινεφρίνη, ακόμη και όταν συγχωρηγείται με προπρανολόλη, μπορεί να προκαλέσει σοβαρές διαταραχές του καρδιακού ρυθμού,³⁹ οι οποίες δεν είναι δυνατόν να προβλεφθούν ούτε από το ηλεκτροκαρδιογράφημα ηρεμίας ούτε από τη δοκιμασία κόπωσης. Έτσι, είναι αυτονόητο, ότι πρέπει να αποφεύγεται έγχυση επινεφρίνης σε άτομα με παθολογικό ΗΚΓ, στεφανιαία νόσο ή υπέρταση, και πρέπει πάντοτε να γίνεται υπό ηλεκτροκαρδιογραφικό έλεγχο.

Δοκιμασία καταστολής ινσουλίνης με σωματοστατίνη

Προκειμένου να αποφευχθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες της επινεφρίνης, ο Nagano και οι συνεργάτες του τροποποίησαν τη δοκιμασία καταστολής ινσουλίνης αντικαθιστώντας την έγχυση επινεφρίνης και προπρανολόλης με έγχυση σωματοστατίνης.^{40,41} Η σωματοστατίνη είναι ισχυρός αναστολέας της έκκρισης ινσουλίνης και γλυκογόνου και δεν έχει επίδραση στην περιφερική πρόσληψη γλυκόζης. Παρόλο που η τροποποιημένη δοκιμασία καταστολής της ινσουλίνης αποφεύγει τα προβλήματα που εκπορεύονται από την ανταγωνιστική δράση της επινεφρίνης στον μεταβολισμό της γλυκόζης (ηπατική παραγωγή γλυκόζης και αναστολή περιφερικής πρόσληψης γλυκόζης) και τις κοιλιακές αρρυθμίες, δεν λύνει τα υπόλοιπα προβλήματα της μεθόδου. Αντιθέτως, προσθέτει νέα, που σχετίζονται με την αναστολή διάφορων ορμονών από τη σωματοστατίνη. Η δράση των ορμονών αυτών στον μεταβολισμό της γλυκόζης δεν είναι πλήρως διευκρινισμένη.^{42,43}

Τεχνική διάχυσης αντιβραχίου

Όλες οι παραπάνω μέθοδοι έχουν δύο βασικούς περιορισμούς: 1) δεν επιτρέπουν τον ποσοτικό προσδιορισμό του ρυθμού μεταβολισμού της γλυκόζης, και

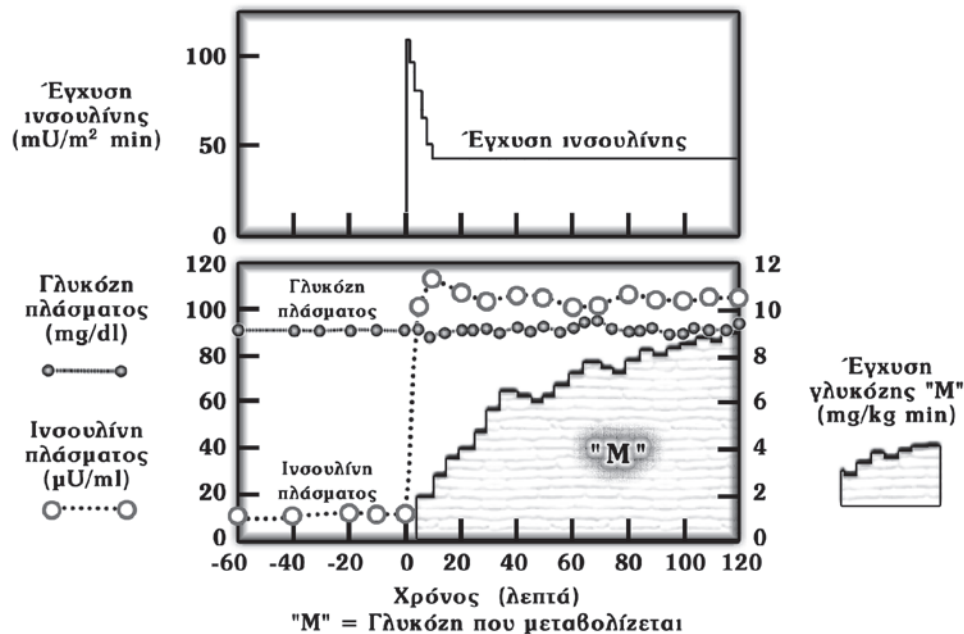
2) δεν διαχωρίζουν την ηπατική και μυϊκή συμμετοχή στη μετρούμενη αντίσταση στην ινσουλίνη. Για τον ποσοτικό προσδιορισμό της πρόσληψης γλυκόζης από περιφερικούς ιστούς, ο Zierler και οι συνεργάτες του χρησιμοποίησαν για πρώτη φορά την τεχνική της διάχυσης αντιβραχίου.⁴⁴

Το βασικό πλεονέκτημα της μεθόδου αυτής είναι ότι εξετάζει άμεσα την επίδραση της ινσουλίνης στη μυϊκή πρόσληψη γλυκόζης. Όπως, όμως, όλες οι προηγούμενες μέθοδοι, έχει και αυτή τα μειονεκτήματα και τους περιορισμούς της: 1) είναι επεμβατική και απαιτεί καθετηριασμό της βραχιόνιας αρτηρίας, και 2) δεν παρέχει πληροφορίες για την ηπατική ευαισθησία στην ινσουλίνη.

Δοκιμασία υπερινσουλιναϊμικού clamp

Η ανάπτυξη και εφαρμογή της τεχνικής του clamp ήταν πολύ σημαντική για την *in vivo* μελέτη της αντίστασης στην ινσουλίνη. Μεταξύ γλυκόζης πλάσματος και έκκρισης ινσουλίνης από το πάγκρεας, υπάρχει μία αρνητική παλίνδρομη σχέση. Κάθε αλλαγή μίας από τις δύο παραμέτρους προκαλεί αντίθετη αλλαγή της άλλης μεταβλητής. Λόγω αυτής της αλληλεπίδρασης μεταξύ ινσουλίνης και γλυκόζης, ήταν σημαντική η ανάπτυξη ενός συστήματος στο οποίο οι υπό μελέτη μεταβλητές, δηλαδή η γλυκόζη και η ινσουλίνη, είναι δυνατόν να ελέγχονται ανεξάρτητα. Η μέθοδος επινοήθηκε από τον Andres και συν.⁴⁵ και τεκμηριώθηκε και καθιερώθηκε από τον DeFronzo και συν.⁴⁶ Συνίσταται στην έγχυση ινσουλίνης για την επίτευξη σταθερών επιπέδων υπερινσουλιναϊμίας, ενώ η γλυκόζη σταθεροποιείται σε διάφορα επίπεδα γλυκαιμίας με τη χορήγηση IV διαλύματος γλυκόζης με μεταβαλλόμενο ρυθμό, που τροποποιείται συνεχώς ανάλογα με τα επίπεδα της γλυκόζης πλάσματος. Έχουν αναπτυχθεί τρεις παραλλαγές της τεχνικής αυτής: α) το **υπεργλυκαιμικό clamp**, που επιτρέπει την εκτίμηση της παγκρεατικής απόκρισης στη γλυκόζη και τον ποσοτικό προσδιορισμό της ολικής σωματικής κατανάλωσης γλυκόζης υπό συνθήκες υπεργλυκαιμίας, β) το **υπογλυκαιμικό clamp**, που επιτρέπει τη μελέτη των αντιρροπιστικών μηχανισμών στην υπογλυκαιμία, και γ) το **ευγλυκαιμικό clamp**, που επιτρέπει τη μέτρηση της ολικής πρόσληψης γλυκόζης ύστερα από υπερινσουλιναϊμικό ερέθισμα και, κατά συνέπεια, τον προσδιορισμό της ευαισθησίας στην ινσουλίνη.

Σε όλες τις εκδοχές του, η τεχνική του υπερινσουλιναϊμικού clamp επιτρέπει την *in vivo* μέτρηση της δράσης της ινσουλίνης κάτω από συγκρίσιμες συνθήκες, τόσο δραστικής ορμόνης (συγκέντρωση ινσουλίνης στο πλάσμα) όσο και υποστρώματος (γλυκόζη πλάσματος).



σχήμα 3.5.1 Δοκιμασία ευγλυκαιμικού υπερινσουλιναιμικού clamp

Η ινσουλίνη πλάσματος διατηρείται σε επίπεδα 100 $\mu\text{U/ml}$, ενώ η γλυκόζη πλάσματος σταθεροποιείται σε βασικά επίπεδα με την εξωγενή χορήγηση γλυκόζης. Υπό σταθερές συνθήκες ευγλυκαιμίας, η χορηγούμενη γλυκόζη («M») καταναλώνεται από τους ιστούς και αποτελεί μέτρο της ινσουλινोεξαρτώμενης κατανάλωσης γλυκόζης (Τροποποιημένο από *International Textbook of diabetes mellitus Eds Alberti KGMM, DeFronzo RA, Keen H, Zimmet P 1992*).

Το κύριο μειονέκτημα της μεθόδου είναι οι τεχνικές δυσκολίες:⁴⁷ για τη σταθεροποίηση σε σταθερά επίπεδα της γλυκόζης και της ινσουλίνης πλάσματος είναι απαραίτητη η διατήρηση δύο βατών γραμμών, μίας για την έγχυση γλυκόζης και ινσουλίνης και μίας για τον, σε τακτά διαστήματα, προσδιορισμό της γλυκόζης, η οποία μάλιστα πρέπει να είναι αρτηριακή ή να είναι φλεβική. Η τελευταία πρέπει να αρτηριοποιείται μέσω θέρμανσης στους 60-70°C. Επιπλέον, για την ακριβή έγχυση ινσουλίνης και γλυκόζης είναι απαραίτητες αντλίες έγχυσης υψηλής ακριβείας. Ειδικά για την αντλία που χρησιμοποιείται για την έγχυση γλυκόζης είναι απαραίτητο να υπάρχει δυνατότητα μεταβολής του ρυθμού έγχυσης σε βήματα της τάξης του 0,1 ml min⁻¹. Τέλος, για την έγκαιρη τροποποίηση του ρυθμού έγχυσης γλυκόζης είναι απαραίτητος ο ταχύς και ακριβής προσδιορισμός των επιπέδων της, παρά την κλίση του ασθενούς, γεγονός που απαιτεί την προμήθεια εξειδικευμένου εργαστηριακού εξοπλισμού. Μετά το πέρας της δοκιμασίας είναι απαραίτητη η παρακολούθηση των επιπέδων της γλυκόζης του ασθενούς για κάποιο χρονικό διάστημα, προκειμένου να αποφευχθεί η πιθανότητα υπογλυκαιμικού επεισοδίου από τα αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης πλάσματος.

Στο ευγλυκαιμικό υπερινσουλιναιμικό clamp, αρχικά χορηγείται bolus δόση ινσουλίνης και στη συνέχεια διάλυμα ινσουλίνης με ρυθμό 40 mU min⁻¹ m⁻². Για τη σταθεροποίηση σε ευγλυκαιμικά επίπεδα (92 mg/dl)

χορηγείται διάλυμα D/W 20% με ρυθμό που τροποποιείται ανά δεκάλεπτο, ανάλογα με τα αρτηριακά επίπεδα γλυκόζης. Μετά τη χορήγηση ικανής δόσης ινσουλίνης, η ενδογενής παραγωγή γλυκόζης είναι θεωρητικά πλήρως κατεσταλμένη και κατά συνέπεια όλη η γλυκόζη που μεταβολίζεται είναι εξωγενούς προέλευσης. Παρά το γεγονός ότι ο ρυθμός έγχυσης γλυκόζης ποτέ δεν παραμένει στα ίδια ακριβώς επίπεδα, το τελευταίο 40λεπτο δίωρης δοκιμασίας ευγλυκαιμικού clamp θεωρείται ότι αποτελεί σταθερή κατάσταση, και για τον προσδιορισμό της ευαισθησίας στην ινσουλίνη χρησιμοποιείται ο μέσος όρος του ρυθμού έγχυσης της περιόδου αυτής (σχήμα 3.5.1).

Το ευγλυκαιμικό clamp θεωρείται μέθοδος αναφοράς για την μελέτη της ινσουλिनoαντοχής, ενώ το γεγονός ότι μπορεί εύκολα να συνδυαστεί με άλλες μεθόδους το κάνει ένα εργαλείο μελέτης της φυσιολογίας του μεταβολισμού όχι μόνο της γλυκόζης αλλά και λιπιδίων, αμινοξέων και ηλεκτρολυτών, παράλληλα με την έκκριση ινσουλίνης.^{18,48-60}

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Himsworth HP, Kerr RB. Insulin-sensitive and insulin-insensitive types of diabetes mellitus. *Clinical Science*. 1939;4:120-152.
- 2 Beck-Nielsen H, Pedersen O. Diurnal variation in insulin binding to human monocytes. *J Clin Endocrinol Metab*. 1978;47:385-390.
- 3 McGuinness OP, Steiner KE, Abumrad NN, Cherrington AD. Insulin action in vivo. In: Alberti KGMM, Krall LP, editors. *Diabetes annual*. Amsterdam: Elsevier; 1987:398-432.
- 4 Schmitz O, Klebe J, Moller J, Arnfred J, Hermansen K, Orskov H, et al. In vivo insulin action in type 1 (insulin-dependent) diabetic pregnant women as assessed by the insulin clamp technique. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985;61:877-881.
- 5 Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Lauritano AA, Tamborlane WV. Impaired insulin action in puberty. A contributing factor to poor glycemic control in adolescents with diabetes. *N Engl J Med* 1986;315:215-219.
- 6 Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37:1595-1607.
- 7 Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K, Clark PM. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia*. 1993;36:62-67.
- 8 Ghossaini M, Meyre D, Lobbens S, Charpentier G, Clement K, Charles MA, et al. Implication of the Pro12Ala polymorphism of the PPAR-gamma 2 gene in type 2 diabetes and obesity in the French population. *BMC Med Genet* 2005 22;6:11.
- 9 Wellen KE, Hotamisligil GS. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003;112:1785-1788.
- 10 Havel PJ. Control of energy homeostasis and insulin action by adipocyte hormones: leptin, acylation stimulating protein, and adiponectin. *Curr Opin Lipidol* 2002;13:51-59.
- 11 Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995;10(27):26746-26749.
- 12 Degawa-Yamauchi M, Bovenkerk JE, Juliar BE, Watson W, Kerr K, Jones R, et al. Serum resistin (FIZZ3) protein is increased in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:5452-5455.
- 13 Seow KM, Juan CC, Wu LY, Hsu YP, Yang WM, Tsai YL, et al. Serum and adipocyte resistin in polycystic ovary syndrome with insulin resistance. *Hum Reprod* 2004;19:48-53.
- 14 Tsuchida A, Yamauchi T, Kadowaki T. Nuclear receptors as targets for drug development: molecular mechanisms for regulation of obesity and insulin resistance by peroxisome proliferator-activated receptor gamma, CREB-binding protein, and adiponectin. *J Pharmacol Sci*. 2005;97:164-170.
- 15 Hollenbeck CB, Chen N, Chen YD, Reaven GM. Relationship between the plasma insulin response to oral glucose and insulin-stimulated glucose utilization in normal subjects. *Diabetes*. 1984;33:460-463.
- 16 Saad MF, Anderson RL, Laws A, Watanabe RM, Kades WW, Chen YD, et al. A comparison between the minimal model and the glucose clamp in the assessment of insulin sensitivity across the spectrum of glucose tolerance. Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes*. 1994;43:1114-1121.
- 17 Ward WK, LaCava EC, Paquette TL, Beard JC, Wallum BJ, Porte D, Jr. Disproportionate elevation of immunoreactive proinsulin in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and in experimental insulin resistance. *Diabetologia*. 1987;30:698-702.
- 18 DeFronzo RA, Ferrannini E, Sato Y, Felig P, Wahren J. Synergistic interaction between exercise and insulin on peripheral glucose uptake. *J Clin Invest*. 1981;68:1468-1474.
- 19 DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus: a balanced overview. *Diabetologia*. 1992;35:389-397.
- 20 Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985 ;28:412-419.
- 21 DeFronzo RA, Ferrannini E, Hendler R, Felig P, Wahren J. Regulation of splanchnic and peripheral glucose uptake by insulin and hyperglycemia in man. *Diabetes*. 1983;32:35-45.
- 22 Bergman RN, Ider YZ, Bowden CR, Cobelli C. Quantitative estimation of insulin sensitivity. *Am J Physiol*. 1979;236: E667-677.
- 23 Bergman RN, Phillips LS, Cobelli C. Physiologic evaluation of factors controlling glucose tolerance in man: measurement of insulin sensitivity and beta-cell glucose sensitivity from the response to intravenous glucose. *J Clin Invest*. 1981;68:1456-1467.
- 24 Pacini G, Finegood DT, Bergman RN. A minimal-model-based glucose clamp yielding insulin sensitivity independent of glycemia. *Diabetes*. 1982;31:432-441.
- 25 Finegood DT, Pacini G, Bergman RN. The insulin sensitivity index. Correlation in dogs between values determined from the intravenous glucose tolerance test and the

- euglycemic glucose clamp. *Diabetes*. 1984;33:362-368.
- 26 Ferrari P, Alleman Y, Shaw S, Riesen W, Weidmann P. Reproducibility of insulin sensitivity measured by the minimal model method. *Diabetologia*. 1991;34:527-530.
 - 27 Abbate SL, Fujimoto WY, Brunzell JD, Kahn SE. Effect of heparin on insulin-glucose interactions measured by the minimal model technique: implications for reproducibility using this method. *Metabolism*. 1993;42:353-357.
 - 28 DeFronzo RA, Gunnarsson R, Bjorkman O, Olsson M, Wahren J. Effects of insulin on peripheral and splanchnic glucose metabolism in noninsulin-dependent (type II) diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 1985;76:149-155.
 - 29 Quon MJ, Cochran C, Taylor SI, Eastman RC. Non-insulin-mediated glucose disappearance in subjects with IDDM. Discordance between experimental results and minimal model analysis. *Diabetes*. 1994;43:890-896.
 - 30 Finegood DT, Tzur D. Estimation of glucose effectiveness by the minimal-model is dependent on the endogenous insulin secretory response. *Diabetes*. 1995;44:192A.
 - 31 Cobelli C, Pacini G, Toffolo G, Sacca L. Estimation of insulin sensitivity and glucose clearance from minimal model: new insights from labeled IVGTT. *Am J Physiol*. 1986;250: E591-598.
 - 32 Welch S, Gebhart SS, Bergman RN, Phillips LS. Minimal model analysis of intravenous glucose tolerance test-derived insulin sensitivity in diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;71:1508-1518.
 - 33 Alford FP, Martin FI, Pearson MJ. The significance and interpretation of mildly abnormal oral glucose tolerance. *Diabetologia*. 1971;7:173-180.
 - 34 Beck-Nielsen H, Pedersen O, Sorensen NS. Effects of dietary changes on cellular insulin binding and in vivo insulin sensitivity. *Metabolism*. 1980;29:482-487.
 - 35 Shen SW, Reaven GM, Farquhar JW. Comparison of impedance to insulin-mediated glucose uptake in normal subjects and in subjects with latent diabetes. *J Clin Invest*. 1970;49:2151-2160.
 - 36 Greenfield MS, Doberne L, Kraemer F, Tobey T, Reaven G. Assessment of insulin resistance with the insulin suppression test and the euglycemic clamp. *Diabetes*. 1981;30:387-392.
 - 37 Deibert DC, DeFronzo RA. Epinephrine-induced insulin resistance in man. *J Clin Invest*. 1980;65:717-721.
 - 38 Kimmerling G, Javorski C, Olefsky JM, Reaven GM. Locating the site(s) of insulin resistance in patients with nonketotic diabetes mellitus. *Diabetes*. 1976;25:673-678.
 - 39 Lampman RM, Santinga JT, Bassett DR, Savage PJ. Cardiac arrhythmias during epinephrine-propranolol infusions for measurement of in vivo insulin resistance. *Diabetes*. 1981;30:618-620.
 - 40 Harano Y, Ohgaku S, Hidaka H, Haneda K, Kikkawa R, Shigeta Y, et al. Glucose, insulin and somatostatin infusion for the determination of insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1977;45:1124-1127.
 - 41 Ratzmann KP, Besch W, Witt S, Schulz B. Evaluation of insulin resistance during inhibition of endogenous insulin and glucagon secretion by somatostatin in non-obese subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetologia*. 1981;21:192-197.
 - 42 Cherrington AD, Lacy WW, Williams PE, Steiner KE. Failure of somatostatin to modify effect of glucagon on carbohydrate metabolism in the dog. *Am J Physiol*. 1983 ;244:E596-602.
 - 43 Bergman RN, Ader M, Finegood DT, Pacini G. Extrapankreatic effect of somatostatin infusion to increase glucose clearance. *Am J Physiol*. 1984 ;247:E370-379.
 - 44 Zierler KL. Theory of the Use of Arteriovenous Concentration Differences for Measuring Metabolism in Steady and Non-Steady States. *J Clin Invest*. 1961;40:2111-2125.
 - 45 Andres R, Swerdloff R, Pozefsky T, Coleman D. Manual feedback technique for the control of blood glucose concentration. In: Skeggs LT, Jr., editor. Automation in analytical chemistry. New York: Mediad 1966;486-491.
 - 46 DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol*. 1979;237:E214-23.
 - 47 Ferrannini E, Mari A. How to measure insulin sensitivity. *J Hypertens* 1998;16:895-906.
 - 48 Bogardus C, Thuillez P, Ravussin E, Vasquez B, Narimiga M, Azhar S. Effect of muscle glycogen depletion on in vivo insulin action in man. *J Clin Invest*. 1983 ;72:1605-1610.
 - 49 Simonson DC, DeFronzo RA. Indirect calorimetry: methodological and interpretative problems. *Am J Physiol*. 1990 ;258:E399-412.
 - 50 Rossetti L, Lee YT, Ruiz J, Aldridge SC, Shamooh H, Boden G. Quantitation of glycolysis and skeletal muscle glycogen synthesis in humans. *Am J Physiol*. 1993;265: E761-769.
 - 51 DeFronzo RA, Ferrannini E, Hendler R, Wahren J, Felig P. Influence of hyperinsulinemia, hyperglycemia, and the route of glucose administration on splanchnic glucose exchange. *Proc Natl Acad Sci* 1978;75:5173-5177.
 - 52 DeFronzo RA, Felig P, Ferrannini E, Wahren J. Effect of graded doses of insulin on splanchnic and peripheral potassium metabolism in man. *Am J Physiol*. 1980;238: E421-427.
 - 53 Jacot E, DeFronzo RA, Jequier E, Maeder E, Felber JP. The effect of hyperglycemia, hyperinsulinemia, and route of glucose administration on glucose oxidation and glucose storage. *Metabolism*. 1982;31:922-930.
 - 54 Thiebaud D, DeFronzo RA, Jacot E, Golay A, Acheson

- K, Maeder E, et al. Effect of long chain triglyceride infusion on glucose metabolism in man. *Metabolism*. 1982;31:1128-1136.
- 55 Gelfand RA, DeFronzo RA. Hypoglycemic counterregulation in normal and diabetic man. *Ann Clin Res* 1984;16:84-93.
- 56 Bolli G, De Feo P, Perriello G, De Cosmo S, Compagnucci P, Santeusano F, et al. Mechanisms of glucagon secretion during insulin-induced hypoglycemia in man. Role of the beta cell and arterial hyperinsulinemia. *J Clin Invest*. 1984;73:917-922.
- 57 Simonson DC, Tamborlane WV, DeFronzo RA, Sherwin RS. Intensive insulin therapy reduces counterregulatory hormone responses to hypoglycemia in patients with type I diabetes. *Ann Intern Med* 1985;103:184-190.
- 58 Luzi L, Petrides AS, De Fronzo RA. Different sensitivity of glucose and amino acid metabolism to insulin in NIDDM. *Diabetes*. 1993;42:1868-1877.
- 59 Del Prato S, Leonetti F, Simonson DC, Sheehan P, Matsuda M, DeFronzo RA. Effect of sustained physiologic hyperinsulinaemia and hyperglycaemia on insulin secretion and insulin sensitivity in man. *Diabetologia*. 1994;37:1025-1035.
- 60 Taylor R, Magnusson I, Rothman DL, Cline GW, Caumo A, Cobelli C, et al. Direct assessment of liver glycogen storage by ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy and regulation of glucose homeostasis after a mixed meal in normal subjects. *J Clin Invest* 1996;1(97):126-132.

Επιδημιολογία του Σακχαρώδη Διαβήτη

4.1 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 1 ΚΑΙ ΤΥΠΟΥ 2

N. Παπάζογλου

4.2 ΑΥΞΗΤΙΚΕΣ ΤΑΣΕΙΣ ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΥ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΠΑΓΚΟΣΜΙΩΣ

Δ. Καραμήτσος

4.3 ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2

Δ. Καραμήτσος, Τ. Διδάγγελος

4

4.1

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΣΔ ΤΥΠΟΥ 1 ΚΑΙ 2

N. Παπάζογλου

➤ **Ορολογία-προβληματισμοί**

Σχετικά με τον σακχαρώδη διαβήτη είναι λογικό να αναφερθεί ότι συνειδητοποιήθηκε, με την πάροδο του χρόνου, η ύπαρξη ενός μεγάλου προβλήματος, γεγονός που κατέστησε απαραίτητη την επιδημιολογική διερεύνησή του. Ο στόχος είναι η συλλογή πληροφοριών για την οργάνωση, καταρχήν, κοινωνικών υπηρεσιών και τη θέσπιση επαρκών οικονομικών προγραμμάτων. Η επιδημιολογική έρευνα συνέβαλε επίσης στη διερεύνηση της αιτιοπαθογένειας και στην απομόνωση παραγόντων που σχετίζονται με την εμφάνιση της νόσου.

Η επιδημιολογική διερεύνηση του ΣΔ ανά τον κόσμο απασχόλησε από μακρού χρόνου τους ερευνητές, οδήγησε, όμως, σε αρκετές περιπτώσεις σε αντιφατικά αποτελέσματα ως προς το ακριβές ποσοστό της **επίπτωσης** (στην αγγλική ορολογία αναφέρεται ως **incidence** = ο αριθμός των νέων περιπτώσεων της νόσου ανά έτος/ανά 100.000 άτομα. Λέγεται και συχνότητα και μπορεί να αφορά άτομα ορισμένης ηλικίας ή ομάδες ηλικιών) αλλά και του **επιπολασμού** του ΣΔ στις διάφορες χώρες (στην αγγλική ορολογία αναφέρεται ως **prevalence** = το επί τοις εκατό ποσοστό των διαβητικών αρρώστων στον γενικό πληθυσμό σε δεδομένη χρονική στιγμή). Ένας σημαντικός λόγος για τις διαπιστούμενες διαφορές υπήρξε η έλλειψη σαφών κριτηρίων, εκ των προτέρων τεθέντων, για τον χαρακτηρισμό των ατόμων ως διαβητικών ή μη. Για την κάλυψη αυτής της αδυναμίας, η ΠΟΥ (Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας, διεθνώς αναφέρεται ως WHO) θέσπισε από το 1980 συγκεκριμένα κριτήρια σχετικά με τα επίπεδα σακχάρου αίματος, βάσει των οποίων θα ήταν δυνατός και κοινά αποδεκτός ο χαρακτηρισμός των ατόμων ως διαβητικών.¹ Στόχος της εφαρμογής αυτών των κριτηρίων υπήρξε η αποφυγή λαθών και εσφαλμένων συμπερασμάτων, ως προς τον επιπολασμό ιδιαίτερα,

και η κατά το δυνατόν ενιαία έκφραση των αποτελεσμάτων των επιδημιολογικών ερευνών.

Στην Ελλάδα, η πλειοψηφία των υφιστάμενων επιδημιολογικών ερευνών προηγείται της εφαρμογής των αναφερθέντων κριτηρίων. Αυτό οδήγησε Έλληνες ερευνητές να υπολογίζουν τον επιπολασμό του ΣΔ χρησιμοποιώντας διαφορετικές διαγνωστικές μεθόδους σε ποσοστά σημαντικά διάφορα ο ένας του άλλου. Γνωστοί διαβητολόγοι ανέφεραν, για παράδειγμα, ως αριθμό των διαβητικών ασθενών στην Ελλάδα από 200.000 μέχρι 800.000. Η διάσταση αυτή δεν πρέπει πλέον να απασχολεί, μετά ιδιαίτερα τις δημοσιευμένες εργασίες των τελευταίων δέκα ετών που αφορούν στον ελληνικό χώρο και τη συμμετοχή Ελλήνων ερευνητών σε διεθνείς πολυκεντρικές επιδημιολογικές έρευνες, όπως η Eurodiab.²

Η ενασχόληση με την επιδημιολογία του ΣΔ υπαγορεύεται από πολλούς λόγους. Ως πρώτος αναφέρεται η έλλειψη με σύγχρονη μεθοδολογία επιδημιολογικών δεδομένων για μια περιοχή ή χώρα όπως είναι η Ελλάδα. Η πρώτη αυτή προσέγγιση με τα ευρήματά της παρακινεί για τη διερεύνηση των διαπιστούμενων διαφορών επίπτωσης σε τόπο και χρόνο αλλά και μεταξύ διαφόρων ηλικιακών ομάδων. Επίσης, απαιτείται έρευνα για το ποια είναι η επίδραση της θεραπείας του ΣΔ στις επιπλοκές του και στα οικονομικά και κοινωνικά προβλήματα που προκαλούνται από αυτές.

Σε αυτό το κείμενο θα ασχοληθούμε ιδιαίτερα με τη συχνότητα ή την επίπτωση και τον επιπολασμό του ΣΔ στη χώρα μας σε σύγκριση με άλλες χώρες της Ευρώπης και του κόσμου, χρησιμοποιώντας τα τελευταία βιβλιογραφικά δεδομένα. Προς αυτή την κατεύθυνση θεωρούμε δεδομένη τη διάκριση της επιδημιολογικής έρευνας σε ΣΔ τύπου 1 και ΣΔ τύπου 2.

➤ **Επιδημιολογία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1**

Ο ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης ή ΣΔ τύπου 1 συνήθως εκδηλώνεται πριν από την ηλικία των 30 ετών, με έντονα κλινικά συμπτώματα,

και χρειάζεται άμεση θεραπευτική αντιμετώπιση που περιλαμβάνει μεταξύ των άλλων τη χρήση της ινσουλίνης, η οποία θα συνεχιστεί δια βίου. Η εξαρχής χρησιμοποίηση της ινσουλίνης και η δια βίου ανάγκη για συνέχιση της ινσουλινοθεραπείας αποτελεί τον ορισμό του αρρώστου με ΣΔ τύπου 1, ιδιαίτερα για την κατάταξή του κατά τη διάρκεια επιδημιολογικής έρευνας.

Λόγω του τρόπου εισβολής, ο ΣΔ τύπου 1 δεν μένει αδιάγνωστος για μεγάλο χρονικό διάστημα. Το γεγονός αυτό, σε συνδυασμό με τη χαμηλή συχνότητα, θα έπρεπε να καθιστά ασφαλή την πλήρη καταγραφή όλων των περιπτώσεων ΣΔ τύπου 1, ανεξάρτητα από την επιδημιολογική μέθοδο που εφαρμόζεται. Παρά ταύτα, ιδιαίτερα στη χώρα μας, σημαντικός αριθμός περιπτώσεων (το 10% περίπου των εμφανιζόμενων κάθε χρόνο), καταγράφονται με καθυστέρηση δύο ή και τριών τουλάχιστον ετών. Οι γονείς των διαβητικών παιδιών και το υπόλοιπο συγγενικό περιβάλλον προτιμούν να κρατήσουν μυστική την ύπαρξη διαβητικού παιδιού στην οικογένεια. Προσφεύγουν σε ιδιώτες ειδικούς γιατρούς μεγάλων αστικών κέντρων και αναλαμβάνουν το σύνολο των δαπανών της ιατρικής περιθαλψής προκειμένου να διατηρήσουν την ανωνυμία τους. Η συνειδητοποίηση της υπερβολής αυτής γίνεται κατά τη σχολική ηλικία των παιδιών, οπότε, προ του κινδύνου που διατρέχουν τα διαβητικά παιδιά από τις οξείες επιπλοκές (π.χ. υπογλυκαιμία) οι γονείς αναγκάζονται να ενημερώσουν τους δασκάλους, ενώ συγχρόνως αποδέχονται την κατάσταση και απελευθερώνονται από το βάσανο της σιωπής για την ύπαρξη του διαβητικού παιδιού τους. Αυτός, πιθανώς, είναι και ο λόγος των διαφορών στη συχνότητα εμφάνισης νέων περιπτώσεων κατά την πρώτη προσπάθεια επιδημιολογικής έρευνας του ΣΔ τύπου 1 στην Ελλάδα

από τον Παπάζογλου και συν. και Μπαρτσόκα και συν., στο πλαίσιο της πολυκεντρικής έρευνας Eurodiab-Ace Study.^{3,4} Η απόκρυψη της δήλωσης νέων περιπτώσεων και η μεταφορά τους σε αστικά κέντρα, όπως ήδη σχολιάσαμε, αφορά και επηρεάζει αντίστροφα τα αποτελέσματα, προσωρινά τουλάχιστον, τόσο του Παπάζογλου όσο και του Μπαρτσόκα και των συνεργατών τους, από τα οποία προκύπτει μεγέθυνση της διαφοράς συχνότητας μεταξύ αγροτικού και αστικού πληθυσμού.

Η μέση επίπτωση του ΣΔ τύπου 1 για την περίοδο 1989-1995 και για τις ομάδες ηλικιών 0-39 ετών βρέθηκε σε πέντε Νομούς της Βόρειας Ελλάδας 6,56/100.000 άτομα των ιδίων ηλικιών (πίνακας 4.1.1 και πίνακας 4.1.2).⁵ Είναι γεγονός ότι άλλη ανάλογη εκτίμηση του ΣΔ τύπου 1 δεν υπάρχει στη χώρα μας, ενώ ελάχιστες είναι και οι βιβλιογραφικές αναφορές από παρόμοιες έρευνες στον διεθνή χώρο. Στην περιοχή Rzeszow της Πολωνίας βρέθηκε επίπτωση 5,31, αλλά σε άτομα ηλικίας 0-29 ετών, ενώ στη γειτονική μας Κροατία ο ΣΔ τύπου 1 κυμάνθηκε από 5,6 έως 6,6,⁶ αφορούσε όμως όλη τη χώρα και όλες τις ηλικίες.

Περισσότερες είναι οι επιδημιολογικές έρευνες που έχουν ανακοινωθεί ή βρίσκονται σε εξέλιξη σε διάφορες ευρωπαϊκές χώρες και αφορούν παιδιά ηλικίας 0-14 ετών, όπως στη Σλοβακία με επίπτωση 8,92, τη Β. Ιρλανδία και Σκωτία με επίπτωση 19,6, με το ιδιαίτερο χαρακτηριστικό της χαμηλής επίπτωσης σε πυκνοκατοικημένες περιοχές, τη Φινλανδία με επίπτωση 35,0, την Εσθονία με 10,2, τη Λιθουανία με 7,1, τη Λετονία με 6,5, την Ιταλία με την ιδιαίτερα υψηλή επίπτωση της Σαρδηνίας (30,2), που προκάλεσε και την έκπληξη στη βασική πολυκεντρική μελέτη Eurodiab.² (πίνακας 4.1.3)

Σε παλαιότερη μελέτη μας υποεκτιμήθηκε η

πίνακας 4.1.1 Περιπτώσεις ΣΔ τύπου 1 και συχνότητα ανά 100.000 κατά φύλο και ομάδα ηλικίας καθώς και πληθυσμοί των ομάδων στο σύνολο των πέντε Νομών της Β. Ελλάδας κατά την περίοδο 1989-1995.

Ομάδες ηλικιών	Αριθμός περιπτώσεων			Πληθυσμός ομάδων			Συχνότητα/100.000		
	Άρρενες	Θήλεις	Σύνολο	Άρρενες	Θήλεις	Σύνολο	Άρρενες	Θήλεις	Σύνολο
0-4	3	1	4	17.660	16.846	34.506	2,422	0,84	1,65
5-9	6	8	14	21.124	19.940	41.064	4,05	5,73	4,87
10-14	23	15	38	24.342	22.969	47.311	13,49	9,32	11,47
15-19	17	8	25	23.126	22.635	45.761	10,50	5,04	7,80
20-24	0	10	20	23.204	22.230	45.434	6,15	6,42	6,28
25-29	9	14	23	21.574	20.933	42.507	5,95	9,55	7,72
30-34	9	10	19	21.578	21.710	43.288	5,95	6,58	6,27
35-39	10	4	14	21.243	20.397	41.640	6,72	2,80	4,80
0-39	87	70	157	173.851	167.660	341.511	7,14	5,96	6,56

πίνακας 4.1.2 Επίπτωση (incidence) ΣΔ τύπου 1 σε 5 Νομούς της Β. Ελλάδας, ανά έτος, από το 1989 μέχρι και το 1995, κατά ομάδες ηλικιών.

Ομάδες ηλικιών	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995
0-4	2,94	5,85	0,00	0,00	0,00	3,50	0,00
5-9	7,42	0,00	7,30	2,59	2,69	7,18	7,14
10-14	6,44	17,00	10,50	12,90	22,00	6,23	6,20
15-19	6,66	11,00	15,30	6,54	6,52	2,14	6,41
20-24	13,40	4,44	13,20	4,41	4,41	4,32	0,00
25-29	7,17	7,12	2,35	8,96	6,56	11,50	11,50
30-34	4,69	0,00	6,93	16,10	2,27	4,54	9,03
35-39	12,20	0,00	9,60	2,34	2,30	2,36	2,35
0-39	7,74	5,91	8,49	7,08	6,18	5,18	5,44
15-39	8,83	4,61	9,60	7,66	4,45	4,94	5,81
0-14	5,79	8,21	6,51	5,95	9,55	5,60	4,77

επίπτωση του ΣΔ τύπου 1 σε άτομα ηλικίας 0-14 ετών στη Β. Ελλάδα,³ για δύο κυρίως λόγους. Ο πρώτος αναφέρθηκε στην αρχή και οφείλεται στην αρχική απόκρυψη των νέων περιπτώσεων διαβητικών παιδιών από τις οικογένειές τους. Ο δεύτερος λόγος οφείλεται στη χρησιμοποίηση δημογραφικών στοιχείων της απογραφής του 1981, λόγω έλλειψης νεότερων (παρά τις προσπάθειές μας) και ενώ βρισκόμαστε έναν χρόνο πριν από την απογραφή του 1991.⁷ Η διαφορά εξαιτίας αυτού του λόγου ήταν πρωτόγνωρη, απρόβλεπτη και σημαντική, αφού για τους μελετηθέντες πέντε Νομούς της Β. Ελλάδας ο συνολικός πληθυσμός παιδιών ηλικίας 0-14 ετών ήταν το 1981:160.462, ενώ το 1991:122.881 παιδιά. Λόγω των δύο αυτών σημαντικών διαφορών προέκυψε επίπτωση 4,6/100.000, ενώ η πραγματική ήταν 7,0/100.000 παιδιά της ίδιας ηλικίας. Η σχετικά υψηλή επίπτωση, εξάλλου, που βρέθηκε την ίδια περίοδο στην περιοχή των Αθηνών (9,6/100.000)⁷ οφείλεται κατά τη γνώμη μας σε καθαρά δημογραφικούς λόγους και όχι σε πραγματική αυτού του μεγέθους διαφορά επίπτωσης από τις άλλες περιοχές της Ελλάδας (πολλές οικογένειες κατοικούν στην περιοχή των Αθηνών, ενώ είναι εγγεγραμμένες στα δημοτολόγια επαρχιακών πόλεων). Τα αμαρτήματά μας αυτά καταγράφονται σκόπιμα, προς γνώση και συμμόρφωση όλων μας, αφού αναφερόμαστε στην επιδημιολογία σε βιβλίο, όπως το ανά χείρας, με σαφείς εκπαιδευτικούς προσανατολισμούς και στόχους.

Άλλες παράμετροι και ιδιαίτερα χαρακτηριστικά τα οποία προκύπτουν κατά την επιδημιολογική διερεύνηση του ΣΔ τύπου 1 είναι η υψηλή επίπτωση στην ομάδα ηλικιών 10-14 ετών που αποτελεί παγκόσμιο εύρημα, ενώ μόνο στην Εσθονία η υψηλότερη επίπτωση βρέθηκε κατά τη διάρκεια του 1988 στην ομάδα 15-19 ετών.² Η αναλογία

μεταξύ αρρένων και θηλέων στην Ελλάδα είναι 1,2 αντίστοιχα (πίνακας 4.1.4),⁵ όπως και σε άλλες χώρες, με μικρές διακυμάνσεις στις διάφορες ομάδες ηλικιών, γενικότερα δε τείνει να προκύψει από τη βιβλιογραφία η άποψη της ελαφράς αλλά σταθερής υπεροχής των αρρένων έναντι των θηλέων, ενώ σε νεότερες έρευνες δεν διαπιστώνεται διαφορά ή ακόμη η διαφορά είναι αντίστροφη, ωστόσο, στατιστικά μη σημαντική.

Ως προς την εποχιακή κατανομή, ενώ στη βασική πολυκεντρική μελέτη Eurodiab Ace, που αφορά όλες τις ευρωπαϊκές χώρες και στην οποία μετείχαμε και εμείς, παρατηρήθηκε σαφώς αυξημένη επίπτωση κατά τη διάρκεια του χειμώνα, με εξαίρεση μόνο τις Σκανδιναβικές χώρες όπου δεν παρατηρήθηκαν διαφορές, στη χώρα μας ο αριθμός των περιπτώσεων είναι περίπου ο ίδιος κατά την περίοδο 1989-1995 μεταξύ των εξαμήνων Οκτωβρίου-Μαρτίου και Απριλίου-Σεπτεμβρίου.⁶ Σημειώνουμε μόνο την πολύ χαμηλή επίπτωση κατά τον Ιούλιο και Αύγουστο και τη σχετικά υψηλή κατά τους μήνες Μάιο και Ιούνιο (σχήμα 4.1.1).

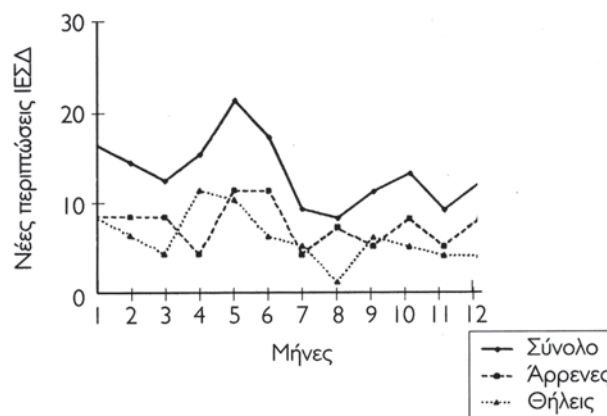
Σχετικά με την ευρεθείσα υψηλότερη επίπτωση και την υποστηριχθείσα άποψη ότι σε πυκνοκατοικημένες περιοχές ή πόλεις παρατηρείται υψηλότερη συχνότητα, εμείς δεν έχουμε ανάλογα στοιχεία και αναφέρουμε απλά το βιβλιογραφικά αντίθετο γεγονός της διαπίστωσης χαμηλότερης συχνότητας σε πυκνοκατοικημένες περιοχές της Ιρλανδίας. Το τελευταίο αυτό εύρημα αποδίδεται σύμφωνα με τους ερευνητές στην πρώιμη έκθεση των παιδιών στις λοιμώξεις, όταν κατοικούν σε πυκνοκατοικημένες περιοχές, γεγονός που ασκεί προστατευτική επίδραση στην εμφάνιση του ΣΔ τύπου 1.

Τέλος, δεν υπάρχουν περιθώρια, βασιζόμενα στα ευρήματά μας, για την εξαγωγή συμπερασμάτων με

πίνακας 4.1.3 Η επίπτωση ΣΔ τύπου 1 σε διάφορες χώρες της Ευρώπης. (Καταγραφές πριν από 1998)

Φινλανδία	35,0
Σαρδηνία	30,2
Σουηδία	23,1
Δανία	21,4
Β. Ιρλανδία και Σκωτία	19,6
Αγγλία	16,3
Ισλανδία	11,0
Εσθονία	10,2
Βέλγιο	9,8
Ελλάδα (Αθήνα)	9,6
Ολλανδία	9,7
Σλοβακία	8,92
Γαλλία	7,8
Γερμανία	7,4
Αυστρία	7,3
Ελλάδα (Β. περιοχές)	7,0
Λιθουανία	7,1
Λετονία	6,5
Πολωνία	5,6
Ρουμανία	5,0
Ρωσία	4,8

κοινωνικά και οικονομικά κριτήρια. Συμπερασματικά, σε ό,τι αφορά την ευρύτερη πληθυσμιακή ομάδα των 0-39 ετών, έχει δειχθεί πως η επίπτωση του ΣΔ τύπου 1 στην Ελλάδα παραμένει από τις χαμηλότερες στον ευρωπαϊκό χώρο και ότι σύμφωνα με τις υπάρχουσες έρευνες θα πρέπει να διαγιγνώσκονται 400 (τετρακόσιοι) περίπου νέοι διαβητικοί ασθενείς κάθε χρόνο στη χώρα μας (πίνακας 4.1.5).⁵

**σχήμα 4.1.1** Συχνότητα εμφάνισης νέων περιπτώσεων ΣΔ τύπου 1 ανά μήνα.

Επιδημιολογία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

Η συχνότητα του ΣΔ τύπου 2 είναι ιδιαίτερα αυξημένη σε χώρες με μεγάλο ποσοστό παχύσαρκων και μάλλον βαίνει αυξανόμενη και στην Ελλάδα. Η μεγαλύτερη συχνότητα ΣΔ τύπου 2 παρατηρείται σε μία φυλή Ινδιάνων στις ΗΠΑ που ονομάζονται Pima και στη φυλή Ναούρου. Οι φυλές αυτές χαρακτηρίζονται από μεγάλο ποσοστό παχύσαρκων. Επίσης, αυξημένη συχνότητα ΣΔ τύπου 2 παρατηρείται στη Μάλτα, στα νησιά του Ειρηνικού ωκεανού και στη φυλή των Μαορί της Νέας Ζηλανδίας. Σχετικά αυξημένο ποσοστό διαβήτη παρουσιάζουν οι ισπανικής καταγωγής κάτοικοι της Βόρειας και Κεντρικής Αμερικής και οι έγχρωμοι της Αμερικής. Ο ΣΔ τύπου 2 θεωρείται νόσος της ευμάρειας και του σύγχρονου τρόπου ζωής που χαρακτηρίζεται από μεγάλη μείωση της χρησιμοποίησης του μυϊκού συστήματος. Η θεωρία

πίνακας 4.1.4 Επίπτωση ΣΔ τύπου 1 (incidence) στην Β. Ελλάδα κατά ηλικία. Σχέση μεταξύ αρρένων και θηλέων.

Ομάδες ηλικιών	Πληθυσμός ομάδας	Άρρενες		Πληθυσμός ομάδας	Θήλειες		Σχέση Αρ:Θηλ
		Περιπτώσεις	Επίπτωση		Περιπτώσεις	Επίπτωση	
0-4	17.660	3	2,42	16.846	1	0,84	2,88
5-9	21.124	6	4,05	19.940	8	5,73	0,70
0-14	63.126	32	7,24	59.755	24	5,73	1,26
10-14	24.342	23	13,49	22.969	5	9,32	1,44
15-19	23.126	17	10,50	22.635	8	5,04	2,08
20-24	23.204	10	6,15	22.230	10	6,42	0,95
25-29	21.574	9	5,95	20.933	14	9,55	0,62
0-29	131.030	68	7,41	125.553	56	6,37	1,16
30-34	21.578	9	5,95	21.710	10	6,58	0,90
35-39	21.243	10	6,72	20.297	4	2,80	2,40
0-39	173.851	87	7,14	167.660	70	5,96	1,20

πίνακας 4.1.5 Πιθανός αριθμός νέων ΔΑ τύπου 1 ανά έτος και ανά ομάδα ηλικίας στο σύνολο του Ελληνικού πληθυσμού. (Συνολικός πληθυσμός 10.259.900 - απογραφή 1991)

Ομάδες ηλικιών	Πληθυσμός ομάδας	Μέση συχνότητα	Αναμεν. ΔΑ/έτος
0-4	556.987	1,65	9
5-9	663.434	4,87	32
10-14	754.446	11,47	87
15-19	766.605	7,78	60
20-24	791.412	6,28	50
25-29	721.751	7,72	56
30-34	728.940	6,27	45
35-39	681.316	4,80	33
0-14	1.974.867	6,51	129
15-39	3.690.024	6,60	243
0-39	5.664.891	6,48	372

του οικονομικού γονότυπου προσπαθεί να εξηγήσει φυλογενετικά την εμφάνιση διαβήτη σε πληθυσμούς που δεν εργάζονται μυϊκά και παρουσιάζουν παχυσαρκία και διαβήτη.

Οι αναφορές που γίνονται συνήθως, από επιδημιολογική άποψη, στον ΣΔ τύπου 2 αφορούν τον επιπολασμό και όχι τη συχνότητα ή επίπτωσή του. Αυτό ξεκινά από την άγνωστη και πολυπαραγοντική παθογένεια του ΣΔ τύπου 2 και από το γεγονός ότι δεν γνωρίζουμε, στις περισσότερες περιπτώσεις διαβητικών, την ακριβή ημερομηνία έναρξης του διαβήτη ο οποίος μπορεί να υπήρχε ένα ή και περισσότερα χρόνια πριν από την καταγραφή τους ως διαβητικών, η οποία, εξάλλου, πολλές φορές γίνεται τυχαία.

Μετά τη θέσπιση και την παγκόσμια αποδοχή κοινών κριτηρίων για τη διάγνωση του ΣΔ (WHO, 1985) λίγες μελέτες είναι διαθέσιμες αναφορικά με τον επιπολασμό του ΣΔ στην Ελλάδα. Οι προηγηθείσες της θέσπισης των κριτηρίων επιδημιολογικές

μελέτες, τόσο του Κατσιλάμπρου και συν.^{9,10} όσο και του Χριστακόπουλου και συν.¹¹⁻¹³ βασίστηκαν σε διαφορετική μεθοδολογία αφενός και δεν έχουν τον χαρακτήρα πληθυσμιακών μελετών αφετέρου.

Στον χώρο της Β. Ελλάδας υπάρχουν μεταγενέστερα της θέσπισης των νέων κριτηρίων επιδημιολογικά δεδομένα για τους Νομούς Έβρου (1,60 %),¹⁴ Ημαθίας (1,57 %),¹⁵ Κιλκίς (2,02 %),¹⁶ Ροδόπης (1,83 %),¹⁷ και Σερρών (1,82 %)¹⁸ (πίνακας 4.1.6). Εξάλλου, θα πρέπει να σημειωθεί ότι ο μελετηθείς πληθυσμός σε όλες τις παραπάνω επιδημιολογικές έρευνες είναι μεικτός (αστικός και αγροτικός), αντίθετα με τον πληθυσμό του Αιγάλεω που είναι αμιγώς αστικός.

Σε όλες τις περιοχές βρέθηκε σταθερά αυξημένος επιπολασμός με την πάροδο της ηλικίας, με μέγιστη τιμή στις πενταετίες 65-69 και 70-74 ετών και για τα δύο φύλα (7,84 και 9,07 % αντίστοιχα για τις πενταετίες) (πίνακας 4.1.7).¹⁹ Παρόμοια αποτελέσματα με σταθερή αύξηση του επιπολασμού με την πάροδο της ηλικίας και μέγιστες τιμές μεταξύ των ηλικιών 60 και 79 ετών παρατηρούνται σταθερά σε όλες τις έρευνές μας, καθώς και σε ανάλογες μεσογειακών και άλλων χωρών. Οι ίδιες μελέτες παρουσιάζουν υπεροχή του επιπολασμού στις γυναίκες που σε άλλες έχει τη μέγιστη τιμή στην ηλικία 50-54 ετών και σε άλλες στην ηλικία 70-79 ετών (πίνακας 4.1.8).¹⁹ Το μεγαλύτερο ποσοστό παχυσαρκίας που βρέθηκε στις δικές μας μελέτες ίσως να εξηγεί και τον υψηλότερο επιπολασμό του ΣΔ τύπου 2 στις γυναίκες.

Η ίδια υπεροχή επιπολασμού στις γυναίκες παρατηρήθηκε σε μία από τις έρευνες σε περιοχή όπου λόγω της ύπαρξης μειονοτικού μουσουλμανικού πληθυσμού βρέθηκε επίσης διπλάσιο ποσοστό επιπολασμού στον χριστιανικό πληθυσμό (2,4%) απ' ό,τι στον μουσουλμανικό (1,2%). Αυτή η σημαντική διαφορά θα μπορούσε ίσως να αποδοθεί στον ισχύοντα μέχρι σήμερα πλέον παραδοσιακό τρόπο διατροφής των μουσουλμάνων. Για τη διερεύνηση, όμως, αυτού του φαινομένου απαιτούνται

πίνακας 4.1.6 Επιπολασμός ΣΔ σε 5 Νομούς της Β. Ελλάδας.

Νομοί	Συνολικός πληθυσμός			Διαβητικοί ασθενείς				
	Άρρενες	Θήλεις	Σύνολο	Άρρενες	%	Θήλεις	%	%
N. Ημαθίας	67936	70217	138153	862	39,6	1313	60,4	1,57
N. Κιλκίς	42093	39578	81671	632	38,3	1020	61,7	2,02
N. Σερρών	95338	97490	192828	1423	40,5	2089	59,5	1,82
N. Ροδόπης	50783	52407	103190	752	39,7	1142	60,3	1,80
N. Έβρου	67865	70012	137877	901	40,8	1310	59,2	1,60
Σύνολα	304015	329704	653719	4570	39,9	6874	60,1	1,75

Συνολικός αριθμός διαβητικών ασθενών: 4570+6874=11444

πίνακας 4.1.7 Νομός Σερρών, επιπολασμός ΣΔ κατά ομάδες ηλικιών.

Ομάδες ηλικιών	Πληθυσμός Ομάδων			Ηλικία διάγνωσης			Επιπολασμός ΣΔ %		
	Άρρενες	Θήλειες	Σύνολο	Άρρενες	Θήλειες	Σύνολο	Άρρενες	Θήλειες	Σύνολο
0-4	5058	4648	9706	0	0	0	0,00	0,00	0,00
5-9	5858	5435	11293	1	1	2	0,00	0,00	0,00
10-14	7113	6673	13786	4	3	7	0,00	0,00	0,09
15-19	7332	6853	14185	9	3	12	0,12	0,04	0,08
20-24	6690	6328	13018	10	8	18	0,15	0,13	0,14
25-29	5849	838	11687	11	14	25	0,19	0,24	0,21
30-34	6049	6013	12062	7	8	15	0,11	0,13	0,12
35-39	5813	5665	11478	21	14	35	0,36	0,24	0,30
40-44	5744	5725	11469	36	28	64	0,62	0,49	0,56
45-49	5181	5298	10479	44	66	110	0,84	1,24	1,05
50-54	7335	7994	15329	75	96	171	1,02	1,20	1,11
55-59	7600	7673	15273	161	207	368	2,19	2,69	2,41
60-64	7765	8014	15779	231	320	551	2,97	3,99	3,49
65-69	4569	5014	9583	313	439	752	6,85	8,75	7,84
70-74	2472	3369	5841	236	294	530	9,54	8,72	9,07
75-79	2507	3339	5846	102	224	326	4,06	6,70	5,57
>80	2403	3611	6014	147	335	482	6,11	9,27	8,01
Σύνολο	95338	97490	192828	1423	2089	3512	1,49	2,14	1,82

περισσότερα συγκριτικά επιδημιολογικά στοιχεία.

Σε άλλη μας πληθυσμιακή επιδημιολογική μελέτη, που πραγματοποιήθηκε στο Αιγίνιο Πιερίας (πίνακας 4.1.9),¹⁹ μεταγενέστερα των αναφερθεισών και με χρησιμοποίηση εντελώς διαφορετικής μεθοδολογίας, θέσαμε από την αρχή τρεις τουλάχιστον στόχους:

(α) να επιβεβαιώσουμε ή όχι τα μέχρι τώρα ευρήματά μας που αφορούν στον επιπολασμό,
 (β) να απαντήσουμε, με όσο το δυνατόν μεγαλύτερη βεβαιότητα, στα ερωτήματα κατά πόσον είναι σταθερός ο αυξημένος επιπολασμός στις μεγάλες ηλικίες και

(γ) να επιβεβαιώσουμε κατά πόσο ισχύει η επαναλαμβανόμενη άποψη ότι για κάθε γνωστό διαβητικό υπάρχει ένας άλλος που αγνοεί ότι είναι διαβητικός.

Η προσπάθεια υπήρξε επίπονη και χρονοβόρα, η δε μέθοδος που ακολουθήσαμε είναι η εξής: επιλέξαμε μία κωμόπολη με συνολικό πληθυσμό 5.875 κατοίκους, των οποίων τα ονόματα πήραμε από τα δημοτολόγια της Δημοτικής Αρχής. Στη συνέχεια ακολουθήσαμε τη μέθοδο "από πόρτα σε πόρτα" (door to door) καταγράφοντας κατά τον τρόπο αυτό τους γνωστούς διαβητικούς μέχρις ενός, ενώ συγχρόνως μετρούσαμε τη γλυκόζη αίματος νηστείας σε όλα τα άτομα >65 ετών (581 άτομα έγινε

εφικτό να εξεταστούν από 669 που ήταν συνολικά).

Με τον τρόπο αυτόν, αποκαλύψαμε, σύμφωνα με τα ισχύοντα κριτήρια, 59 καινούριους διαβητικούς, τους δε εναπομείναντες υγιείς >65 ετών υποβάλαμε σε δοκιμασία ανοχής γλυκόζης και βρέθηκαν άλλα 54 άτομα (πίνακας 4.1.9). Με τον τρόπο αυτόν επιβεβαιώθηκε ο ευρεθείς επιπολασμός των γνωστών διαβητικών ασθενών στον γενικό πληθυσμό στα επίπεδα του 1,75 % και απαντήθηκαν με περισσότερη βεβαιότητα τα τεθέντα εξαρχής ερωτήματα, όπως φαίνεται στον πίνακα 4.1.9.

πίνακας 4.1.8 Τιμές της σχέσης επιπολασμού γυναικών % προς επιπολασμό ανδρών (ηλικία>30 ετών).

Ηλικία	Γυναίκες /Ανδρες
40-44	1,4
45-49	1,3
50-54	1,6
55-59	1,7
60-64	1,3
65-69	1,2
70-74	1,2
75-79	1,2
> 80	1,2

πίνακας 4.1.9 . Επιπολασμός ΣΔ σε άτομα >65 ετών σε κωμόπολη της Μακεδονίας (Αιγίνιο Πιερίας)

Πληθυσμός >65 ετών 647 άτομα Δεν είχαν συμμετοχή 66 άτομα (9,7%)	Συμμετοχή 581 άτομα	90,3%
Προηγούμενη διάγνωση ΣΔ	56 άτομα	9,7%
Διάγνωση με αυξημένη γλυκόζη νηστείας	59 άτομα	10,1%
Διάγνωση με παθολογική ΔΑΓ (OGGT)	54 άτομα	9,3%
Συνολικός επιπολασμός σε άτομα >65 ετών	169 άτομα	29,1%

Επιβεβαιώθηκε έτσι το πραγματικό γεγονός του υψηλού επιπολασμού του ΣΔ στα άτομα >65 ετών που είναι στο επίπεδο των 29,1% , ενώ ποσοστό 15,15 % ατόμων της ίδιας ομάδας εμφανίζει παθολογική ανοχή γλυκόζης. Βρέθηκε ακόμη ότι στους 103 γνωστούς διαβητικούς ασθενείς της κωμόπολης προστέθηκαν άλλοι 96 (με γλυκόζη νηστείας και GTT), οι οποίοι αγνοούσαν ότι είναι διαβητικοί, φτάνοντας τον πραγματικό επιπολασμό στα 3,39%. Αυτό σημαίνει ότι οι διαβητικοί ασθενείς στην Ελλάδα (γνωστοί και άγνωστοι, τύπου 1 και τύπου 2) σε κάθε περίπτωση δεν ξεπερνούν τις 400.000.

Η άποψη, τέλος, ότι η επίπτωση (incidence) του ΣΔ τύπου 1 και ο επιπολασμός (prevalence) του ΣΔ γενικότερα, αυξανόμενος τείνει να λάβει επιδημικές διαστάσεις παγκοσμίως με τρόπο τέτοιο ώστε η International Diabetes Federation να προβλέπει διπλασιασμό των διαβητικών ασθενών σε διάστημα 30 ετών και μέχρι το 2010 (1980-2010) νομίζουμε ότι είναι υπερβολική ως προς τη σύλληψή της.

Υπάρχει πράγματι αύξηση του αριθμού των διαβητικών ασθενών κατά τη διάρκεια των τελευταίων 30 ετών παγκοσμίως, αλλά και στη χώρα μας η αύξηση εξαιτίας όχι της επιδημικής μεταβολής της επίπτωσης της νόσου αλλά μια καθαρά δημογραφικής μεταβολής της σύνθεσης του πληθυσμού, που είναι συνέπεια της ραγδαίας αύξησης του προσδόκιμου επιβίωσης. Στη χώρα μας, π.χ. το 1991 είχαμε 437.652 άτομα >65 ετών περισσότερα απ' ό,τι είχαμε το 1971. Αναφέραμε, όμως, παραπάνω ότι ο επιπολασμός του ΣΔ σε αυτήν την ομάδα πληθυσμού είναι στα επίπεδα των 29,1 % και από αυτόν και μόνο τον λόγο το 1991 είχαμε 106.567 διαβητικά άτομα περισσότερα απ' ό,τι είχαμε το 1971. Η ραγδαία όμως αυτή μεταβολή έκλεισε, για τον ανεπτυγμένο τουλάχιστον κόσμο· η αύξηση του μέσου όρου ζωής δεν θα έχει στο μέλλον τον ρυθμό που είχε κατά την τελευταία τριακονταετία και το ίδιο θα συμβαίνει τον ρυθμό της αύξησης του αριθμού των διαβητικών ατόμων. Απομένουν μερικές χώρες του τρίτου κόσμου, με υποσιτιζόμενους πληθυσμούς αυτή την εποχή, στις οποίες ο επιπολασμός του ΣΔ σήμερα είναι χαμηλότερος και στις οποίες δυνητικά

αναμένεται αύξηση του επιπολασμού του στο μέλλον, στα δικά μας επίπεδα του 2% περίπου. Όμως για να γίνει κάτι τέτοιο, θα απαιτηθεί αντικειμενικά διάστημα πολλαπλάσιο της μίας δεκαετίας που υπολογίζει η International Diabetes Federation.

Ένας δεύτερος λόγος αύξησης των διαβητικών ασθενών, άσχετος προς την επιδημικότητα, οφείλεται στη για διάφορους λόγους πληρέστερη καταγραφή τους. Υποστηρίζαμε π.χ. στην προσπάθειά μας να δικαιολογήσουμε τον ανευρεθέντα υψηλότερο επιπολασμό στον νομό Κιλκίς (2,02 %) συγκριτικά με τα χαμηλότερα επίπεδα επιπολασμού των άλλων μελετηθέντων νομών (πίνακας 4.1.6) ότι το εύρημα οφείλεται στη λειτουργία δύο Διαβητολογικών Ιατρείων σε ισάριθμα Νοσοκομεία του Νομού ήδη από το 1983, οπότε καταγράφηκαν και διαβητικοί από αυτούς που αγνοούσαν το πρόβλημά τους με την ευκαιρία της νοσηλείας τους για άλλους λόγους.²⁰

Θα τολμήσουμε να επισημάνουμε από αυτήν τη θέση έναν τρίτο πιθανό λόγο φαινομενικής προοδευτικής αύξησης του επιπολασμού, που μπορεί να παρατηρηθεί σε παγκόσμια κλίμακα ως προσωρινό, έστω, εύρημα. Η αύξηση αυτή οφείλεται στην καθυστερημένη διαγραφή από τους καταλόγους και τις κάρτες των Διαβητολογικών Κέντρων και Ιατρείων των ήδη θανόντων διαβητικών.²⁰ Συμβαίνει αυτό ιδιαίτερα σε κέντρα με ιδιαίτερη έφεση στην επιδημιολογία, τα οποία στην προσπάθειά τους να ανακοινώνουν αποτελέσματα ανά διαιτία ή τριετία λησμονούν ή αδυνατούν να διαγράψουν τους ήδη θανόντες.

Τέλος, ένα ιδιαίτερο και μοναδικό εύρημά μας στον ελληνικό χώρο υπήρξε ο υψηλός επιπολασμός, στα επίπεδα του 10%, γνωστών διαβητικών, που βρήκαμε σε μία κωμόπολη της Β. Ελλάδας. Τους λόγους αυτής της μεταβολής ελπίζουμε να εξηγήσουμε σε μελλοντική μας έρευνα, αφού για οικονομικούς λόγους δεν μπορέσαμε μέχρι τώρα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Diabetes mellitus technical report. World Health Organisation Study Group. 1985;27-29.
- 2 Green A, Gale E, Patterson C, The Eurodiab Ace Study Group. Incidence of childhood-onset insulin-dependent diabetes mellitus. The Eurodiab Ace Study. *Lancet* 1992;339:905-909.
- 3 Παπάζογλου Ν, Μανές Χ, Σουλής Κ και συν. Συχνότητα εμφάνισης νέων περιπτώσεων ινσουλινοεξαρτώμενου σακχαρώδη διαβήτη σε παιδιά της Βόρειας Ελλάδας. *Ελλην Διαβ Χρονικά* 1993;6(1):31-36.
- 4 Μπαρτσόκας Χ, Δάκου-Βουτετάκη Α, Δαμιανάκη Α και συν. Συχνότητα του ινσουλινοεξαρτώμενου σακχαρώδους διαβήτη στην Αθήνα (μείζονα περιοχή πρωτεύουσας, έτη 1989-1990). *Materia Medica Greca* 1991;19(3):249-251.
- 5 Παπάζογλου Ν, Μανές Χ, Καραμήτσος Δ και συν. *Επιδημιολογία του σακχαρώδη διαβήτη στην Ελλάδα*. VII. Επίπτωση (incidence) του ΙΕΣΔ σε πέντε Νομούς της Βόρειας Ελλάδας την περίοδο 1989-1995. *Ελλην Διαβητ Χρονικά* 1998;11:1:58-66.
- 6 Levy-Marchal C, Patterson C, Green A, on behalf of the Eurodiab Ace Study Group. Variation by age group and seasonality at diagnosis of childhood IDDM in Europe. *Diabetologia* 1995;38:7:823-830.
- 7 Εθνική Στατιστική Υπηρεσία της Ελλάδος. Πραγματικός πληθυσμός της Ελλάδος κατά την απογραφή της 17ης Μαρτίου 1991. Κατά νομούς, επαρχίες, δήμους, κοινότητες και οικισμούς. Αθήνα 1994.
- 8 Dacou-Voutetaki A, Karavanaki K, Tsoka-Gennatas H. The Hellenic Epidemiology society. National data on the epidemiology of IDDM in Greece. Cases diagnosed in 1992. *Diabetes Care* 1995;4:552-554.
- 9 Katsilambros N, Steryotis J, Moiras N, Bezos E, Daikos G. Epidemiology of diabetes in an urban area of Greece. *Diabetologia* 1975;11:355.
- 10 Katsilambros N, Steryotis J, Moiras N, Bezos E, Daikos G. Prevalence of diabetes among glycosuric individuals in an urban area of Greece. *Acta Diabet Lat* 1977;14:2211-2218.
- 11 Χριστακόπουλος Π, Καραμάνος Β, Βιολάκη Μ, Χανιώτης Δ, Μερικάς Γ. Η συχνότητα του σακχαρώδους διαβήτη εις τον αγροτικόν πληθυσμόν της Ελλάδος. *Επιδημιολογική μελέτη*. *Ιατρική* 1976;29:5:537-546.
- 12 Μερικάς Γ, Χριστακόπουλος Π, Καραμάνος Β, Χανιώτης Δ, Τούντας Χ. *Η εν Ελλάδα συχνότης της γλυκοζουρίας και η σχέσις ταύτης προς τον σακχαρώδη διαβήτην*. *Επετηρίς Ιατρικής Σχολής Εθνικού Πανεπιστημίου, Τόμος Α-1975*, Αθήνα 1976;169.
- 13 Christacopoulos P, Karamanos B. The prevalence of diabetes mellitus. *Epidemiological studies in Greece. Medicographia* 1987;9(suppl.1):44-46.
- 14 Παπάζογλου Ν, Μανές Χ, Γκιρτζής Ι και συν. *Επιδημιολογία του σακχαρώδη διαβήτη στην Ελλάδα*. II. Νομός Εβρου. *Ελλην Διαβητ Χρονικά* 1993;6(2):134-140.
- 15 Παπάζογλου Ν, Σκαραγκάς Γ, Χατζηπέτρου Α και συν. *Επιδημιολογία του σακχαρώδη διαβήτη στην Ελλάδα*. IV. Νομός Ημαθίας. *Ελλην Διαβητ Χρονικά* 1994;7(1):41-44.
- 16 Παπάζογλου Ν, Μανές Χ, Μηλαράκης Δ και συν. *Επιδημιολογία του (ΣΔ) στην Ελλάδα*. III. Νομός Κιλκίς. *Ελλην Διαβητ Χρονικά* 1993;6(2):141-145.
- 17 Παπάζογλου Ν, Μανές Χ, Κυρκούδης Α και συν. *Επιδημιολογία του σακχαρώδη διαβήτη στην Ελλάδα*. V. Νομός Ροδόπης. *Ελλην Διαβητ Χρονικά* 1995;8(2):126-131.
- 18 Παπάζογλου Ν, Δημητσίκογλου Ν, Μανές Χ και συν. *Επιδημιολογία του σακχαρώδη διαβήτη στην Ελλάδα*. VI. Νομός Σερρών. *Ελλην Διαβητ Χρονικά* 1995;8(2):132-137.
- 19 Parazoglou N, Manes Ch, Chatzimitrofanous P et al. The epidemiology of diabetes mellitus in the elderly in Northern Greece: a population study. *Diabetic Medicine* 1995;12:397-400.
- 20 Παπάζογλου Ν, Χατζηπέτρου Α, Μάρας Π, και συν. *Επιδημιολογία του σακχαρώδη διαβήτη στην Ελλάδα*. Επανεκτίμηση επιπολασμού του ΣΔ στον νομό Ημαθίας μετά από επτά χρόνια. Πληθυσμιακή μελέτη. (Ανακοίνωση μη δημοσιευθείσα, προσωπική επικοινωνία).

4.2

ΑΥΞΗΤΙΚΕΣ ΤΑΣΕΙΣ ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΥ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΠΑΓΚΟΣΜΙΩΣ

Δ. Καραμήτσος

➤ Διεθνή Δεδομένα

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) φαίνεται ότι παρουσιάζει μια αυξητική τάση που διαπιστώνεται σε παγκόσμια κλίμακα. Η Διεθνής Ομοσπονδία Σακχαρώδη Διαβήτη (International Diabetes Federation, IDF) υπολόγισε τα άτομα που πάσχουν από ΣΔ το 2007 και τα άτομα που προβλέπεται να πάσχουν το 2025. Έτσι, σε διάστημα 18 χρόνων από το 2007 προβλέπεται ότι θα έχουμε αύξηση κατά 1.300 εκατομμύρια διαγνώσεις. Αυτές οι προβλέψεις έχουν σημαντικά περιθώρια λάθους, καθώς οι συνθήκες που οδηγούν σε αύξηση της συχνότητας εμφάνισης του ΣΔ μπορεί να μεταβληθούν είτε από απρόβλεπτα γεγονότα είτε από υγιεινο-διαιτητικές παρεμβάσεις.

Οι ασχολούμενοι με αυτό το ζήτημα ειδικοί υπολογίζουν ότι σε ηλικίες από 20-79 ετών, ενώ το 2007 ο μέσος επιπολασμός του ΣΔ είναι παγκοσμίως 6%, το 2025 προβλέπεται να φτάσει σε 7,3% του πληθυσμού. Οι διαβητικοί ασθενείς (στο παραπάνω εύρος ηλικιών) από 246 εκατομμύρια που είναι το 2007 προβλέπεται να ανέλθουν στα 380 εκατομμύρια το 2025. Αντίστοιχη αύξηση προβλέπεται και στα άτομα με διαταραχή ανοχής γλυκόζης (IGT). Ο μέσος επιπολασμός της IGT από 7,5% θα φτάσει σε 8%, γεγονός που μεταφράζεται σε αριθμό ατόμων από 308 εκατομμύρια το 2007 σε 418 εκατομμύρια το 2025.¹

Η IDF, προκειμένου να μελετήσει τις αυξητικές τάσεις, διακρίνει συγκεκριμένες περιοχές και επιδημιολογικές ομοιότητες. Οι περιοχές αυτές είναι οι ακόλουθες επτά και χαρακτηρίζονται με ακρωνύμια.

1. AFR = Αφρική
2. EMME = Ανατολική Μεσόγειος και Μέση Ανατολή
3. EUR = Ευρώπη
4. NA = Βόρεια Αμερική
5. SACA = Νότια και Κεντρική Αμερική
6. SEA = Νότιο-Ανατολική Ασία
7. WP = Δυτικός Ειρηνικός

Αυτά τα ακρωνύμια χρησιμοποιούνται σε αρκετές εικόνες αυτού του κεφαλαίου.

Στις εικόνες 4.2.1. και 4.2.2 παριστάνεται με διαφορετικά χρώματα ο επιπολασμός του διαβήτη στις διάφορες περιοχές της υδρογείου το 2007 και ο προβλεπόμενος επιπολασμός το 2025.

Αντίστοιχες εικόνες παρέχονται για τη μειωμένη ανοχή γλυκόζης (IGT) στις εικόνες 4.2.3 για το 2007 και 4.2.4 για την πρόβλεψη του 2025.

Στην εικόνα 4.2.5 φαίνεται ο επιπολασμός του ΣΔ το 2007 στις ηλικίες 20-79 ετών και η πρόβλεψη για το 2025.

Ο αριθμός των ατόμων που έχει ΣΔ το 2007 και η πρόβλεψη για το 2025 με διάταξη σε τρεις ομάδες ηλικιών ανά έτη 20-39, 40-59, 60-79, παριστάνεται στην εικόνα 4.2.6. Από την επισκόπηση της εικόνας φαίνεται καθαρά ότι η αύξηση αφορά περισσότερο σε άτομα ΣΔ τύπου 2 και λιγότερο με ΣΔ τύπου 1.

Η αύξηση της συχνότητας του ΣΔ τύπου 2 οφείλεται στην αύξηση του επιπολασμού της παχυσαρκίας και της καθιστικής ζωής που ιδιαίτερως αυξάνεται στις αναπτυσσόμενες χώρες. Επίσης οφείλεται στην αστικοποίηση αγροτικών πληθυσμών και κατά συνέπεια στην ελάττωση του αριθμού των ατόμων που ασχολούνται με αγροτικές εργασίες.² Η αύξηση του επιπολασμού του ΣΔ λόγω της αστικοποίησης των πληθυσμών, αναμένεται να υπάρξει έστω και αν δεν αυξηθεί ο επιπολασμός της παχυσαρκίας στους πληθυσμούς της γης. Εξάλλου η συνολική αύξηση του πληθυσμού

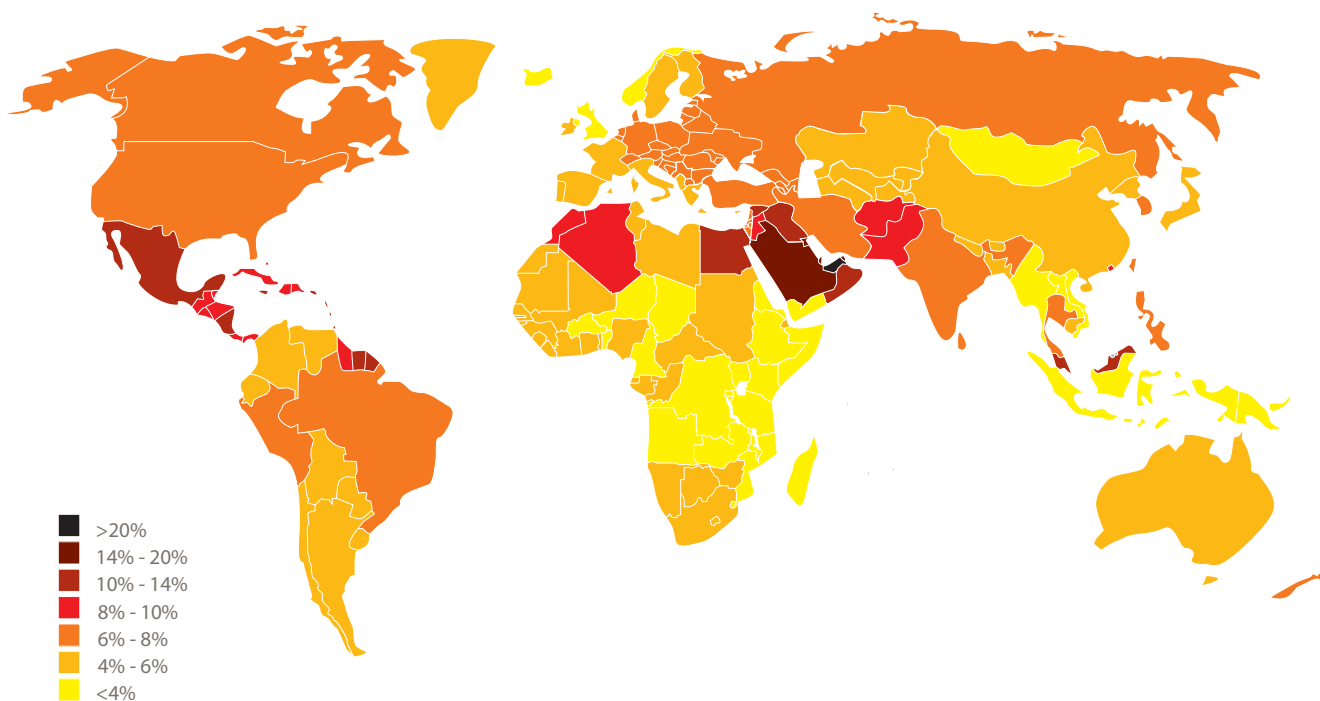
της υψηλίου έχει ως συνέπεια την αριθμητική αύξηση των διαβητικών ατόμων. Έτσι, δικαιολογείται μια αύξηση του επιπολασμού του σακχαρώδη διαβήτη τουλάχιστον ανάλογη προς την αύξηση του πληθυσμού. Σε συγκρίσεις που αφορούν την Αφρική, την Ασία και τη Λατινική Αμερική, η αύξηση του ΣΔ τύπου 2 προβλέπεται να είναι εντυπωσιακά μεγάλη, ιδιαίτερως για την Ασία. Άλλη αιτία αύξησης του επιπολασμού του ΣΔ τύπου 2 είναι η αύξηση του αριθμού των ηλικιωμένων και υπερηλίκων, στους οποίους ο ΣΔ τύπου 2 εμφανίζει μεγάλη συχνότητα.

Μείωση της συχνότητας του ΣΔ τύπου 2 μπορεί να παρατηρηθεί αν -για διάφορους λόγους- υπάρξει έλλειψη τροφίμων σε ορισμένες περιοχές, όπως π. χ. λόγω πολέμων, παρατεταμένης ξηρασίας κ.λπ. Κλασικό ιστορικό παράδειγμα είναι η μείωση της συχνότητας του ΣΔ τύπου 2 στην Ελλάδα στη διάρκεια της Γερμανικής Κατοχής το 1941-1944. Επίσης θα μπορούσε να μειωθεί η συχνότητα του ΣΔ τύπου 2 με εφαρμογή εκτεταμένων προγραμμάτων πρόληψης του διαβήτη με χρήση υγιεινοδιαιτητικών μέτρων (δίαιτα και άσκηση), όπως έδειξε σχετική φινλανδική μελέτη.³ Η πρόληψη μέσω χορήγησης φαρμάκων δεν φαίνεται να είναι εύκολο να υιοθετηθεί και δεν έχει αποδειχθεί, δεδομένου ότι τα φάρμακα πιθανώς δρουν θεραπευτικά και όχι προληπτικά.⁴

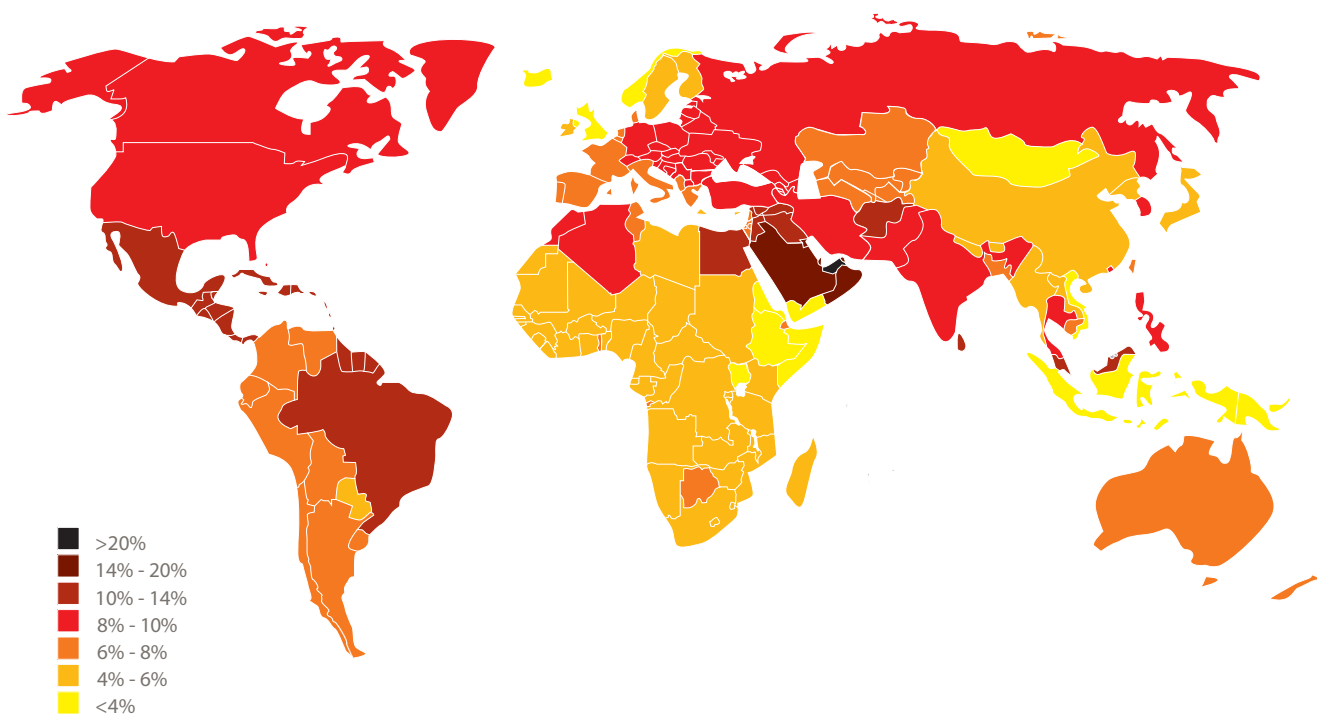
Ο εκτιμώμενος επιπολασμός των ατόμων που έχουν ΣΔ τύπου 1 στις καθορισμένες επτά επιδημιολογικές περιοχές της υδρογείου φαίνεται στην εικόνα 4.2.7. Η ακρίβεια των αριθμών δεν είναι απόλυτη, γιατί διαφέρει η επιδημιολογική μέθοδος καταγραφής από χώρα σε χώρα, ενώ ακόμη και η δυνατότητα καταγραφής δεν είναι βεβαιωμένη για ορισμένες περιοχές του πλανήτη μας. Η επίπτωση (incidence) του ΣΔ τύπου 1 στις δέκα χώρες με τη μεγαλύτερη συχνότητα ΣΔ τύπου 1 φαίνεται στην εικόνα 4.2.8. Εδώ τα σκήπτρα κρατά η Φινλανδία μαζί με τις Σκανδιναβικές χώρες.¹ Στην εικόνα 4.2.9 φαίνεται η παγκόσμια κατανομή της επίπτωσης του ΣΔ τύπου 1.

Η επιβίωση των ατόμων με ΣΔ τύπου 1 για πολλά χρόνια και η τεκνοποίηση που ακολουθεί παίζει σίγουρα κάποιο ρόλο στην αύξηση των περιπτώσεων ΣΔ τύπου 1, αν και η κληρονομικότητά του δεν είναι επικρατική και απαιτούνται επιπλέον επιδράσεις από το περιβάλλον (ιώσεις, τοξίνες) για την εκδήλωση του διαβήτη.

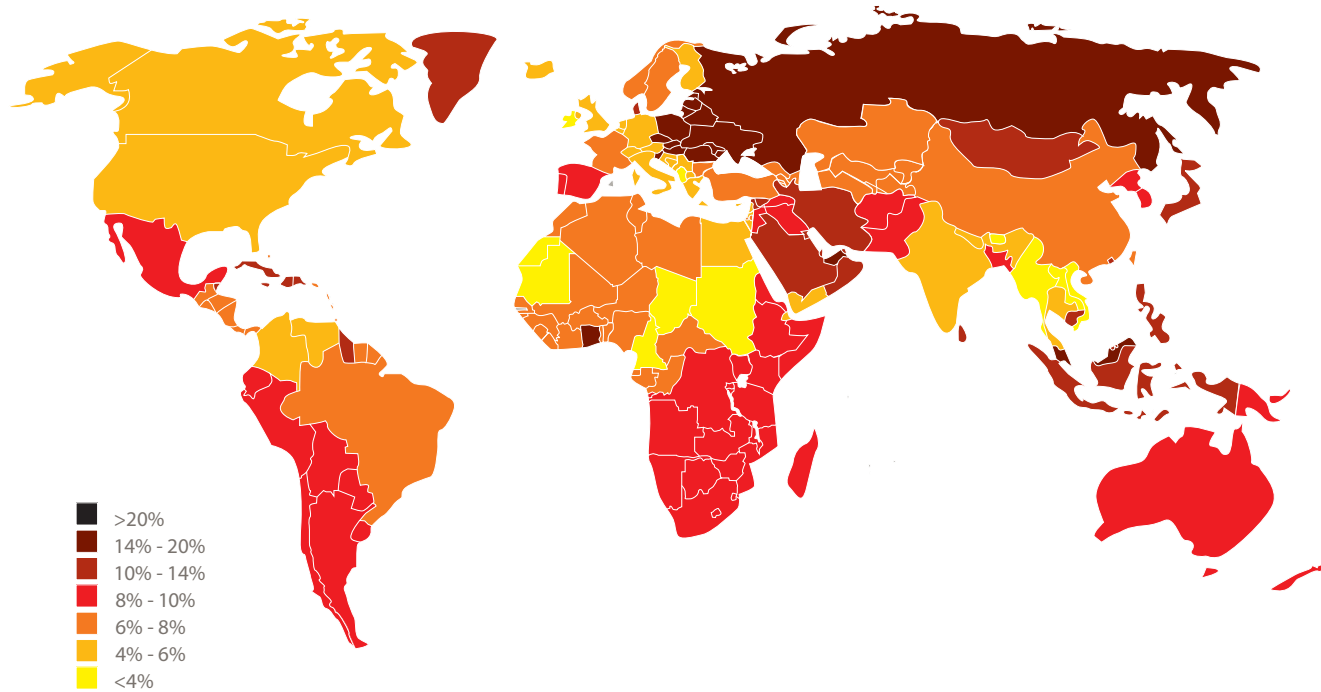
Σε δημοσίευση της Eurodiab ACE group αναφέρεται ότι καταγράφηκε αύξηση της συχνότητας του ΣΔ τύπου 1 σε ηλικίες κάτω των 15 ετών και ειδικότερα αυξητικός ρυθμός διάγνωσης νέων περιπτώσεων σε ηλικίες 0-4 ετών (6,3%), σε ηλικίες 5-9 ετών (3,1%) και 10-14 ετών (2,4%). Η σημαντική αυξητική τάση στις



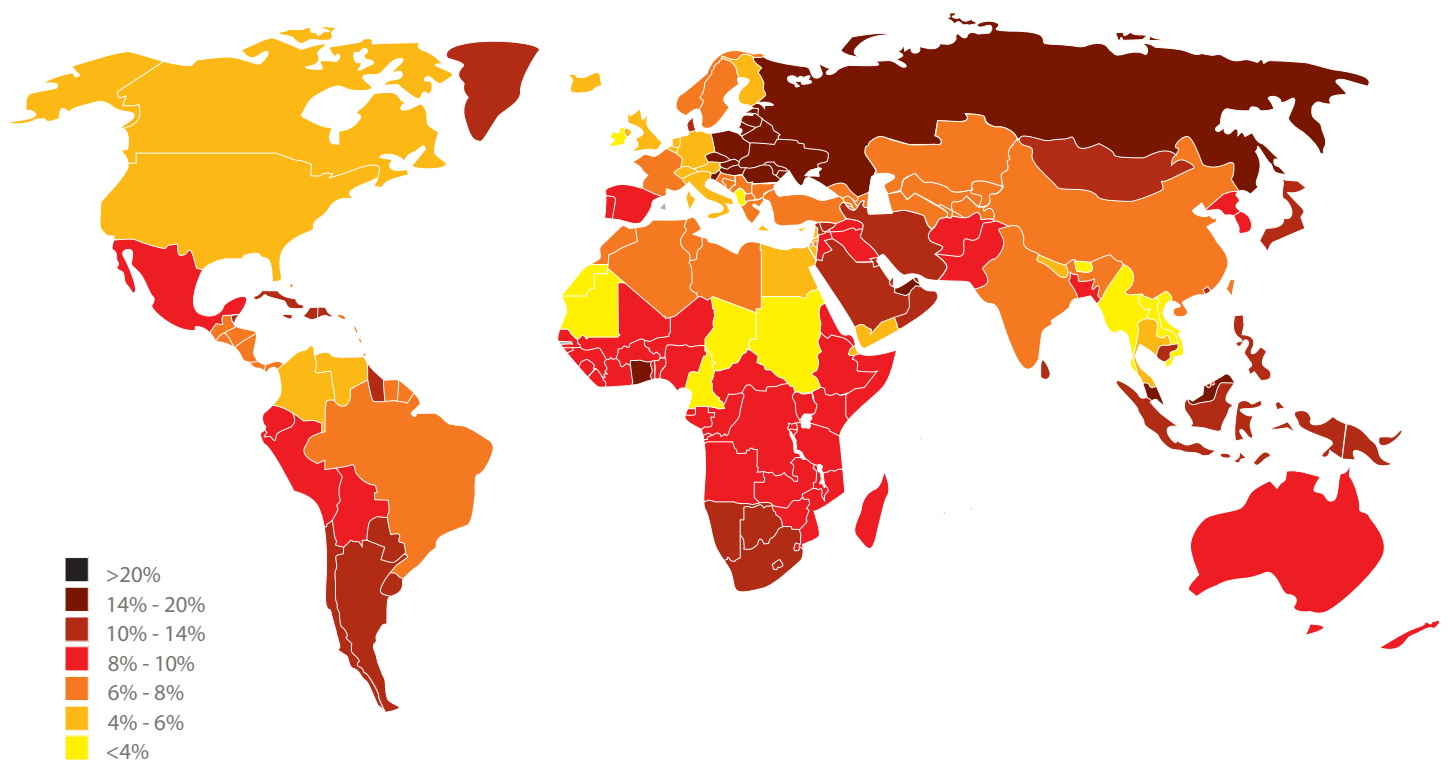
εικόνα 4.2.1 Επιπολασμός του σακχαρώδη διαβήτη σε διάφορες περιοχές της υδρογείου το 2007. Πηγή: *Diabetes Atlas (IDF)*.



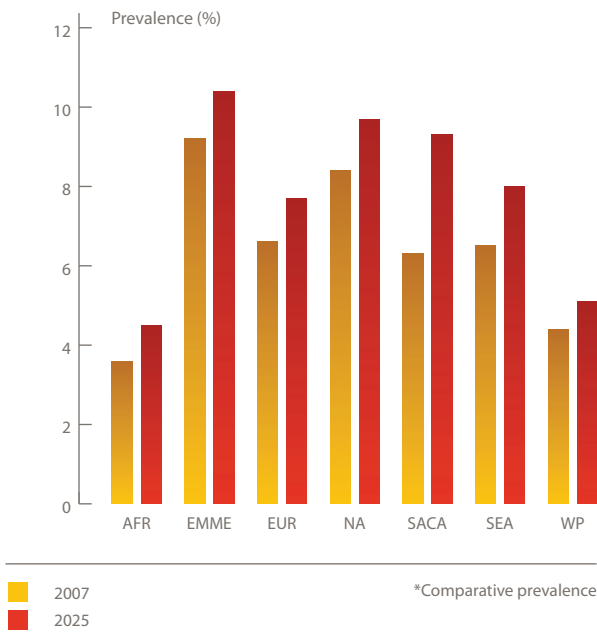
εικόνα 4.2.2 Προβλεπόμενος επιπολασμός του σακχαρώδη διαβήτη σε διάφορες περιοχές της υδρογείου το 2025. Πηγή: *2008 Diabetes Atlas (IDF)*.



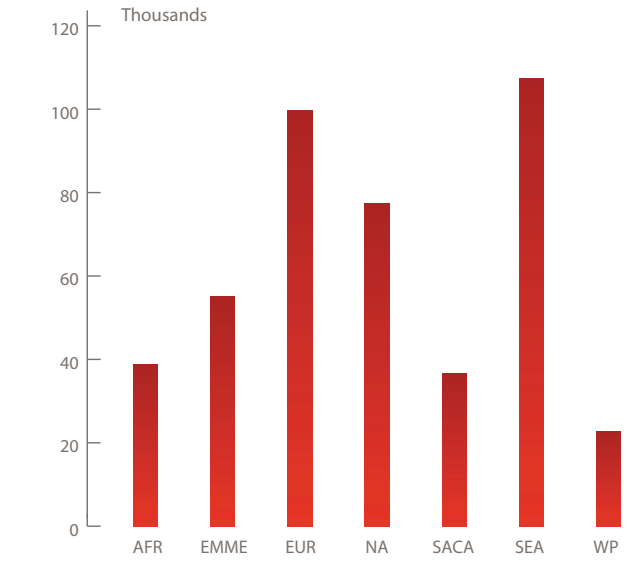
εικόνα 4.2.3 Επιπολασμός της μειωμένης ανοχής γλυκόζης (IGT) το 2007 στην υδρόγειο. Πηγή: *Diabetes Atlas (IDF)*.



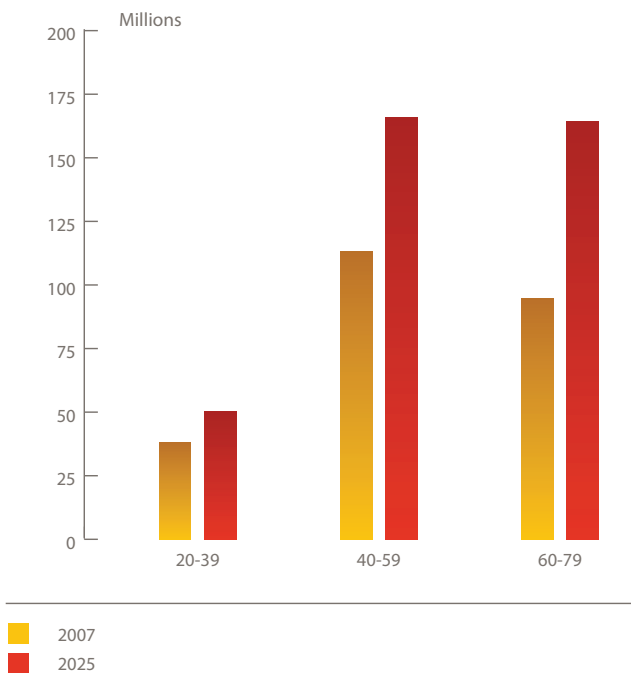
εικόνα 4.2.4 Προβλεπόμενος επιπολασμός της μειωμένης ανοχής γλυκόζης (IGT) το 2025. Πηγή: *Diabetes Atlas (IDF)*.



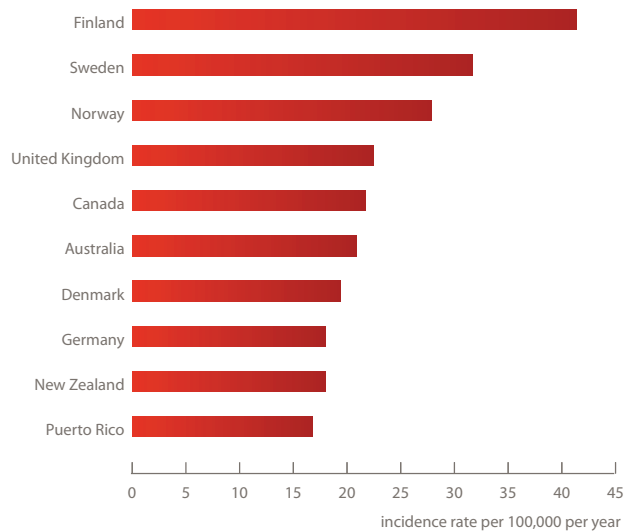
εικόνα 4.2.5. Επιπολασμός του σακχαρώδη διαβήτη το 2007 και πρόβλεψη για το 2025 σε ηλικίες 20-79 ετών σε διάφορες περιοχές του κόσμου. (Η σημασία των αρχικών αναφέρεται στο κείμενο). Πηγή: *Diabetes Atlas (IDF)*.



εικόνα 4.2.7. Υπολογισμός επιπολασμού διάγνωσης σακχαρώδη διαβήτη παιδιών (ηλικίες 0-14 ετών) σε διάφορες περιοχές του κόσμου. Πηγή: *Diabetes Atlas (IDF)*.

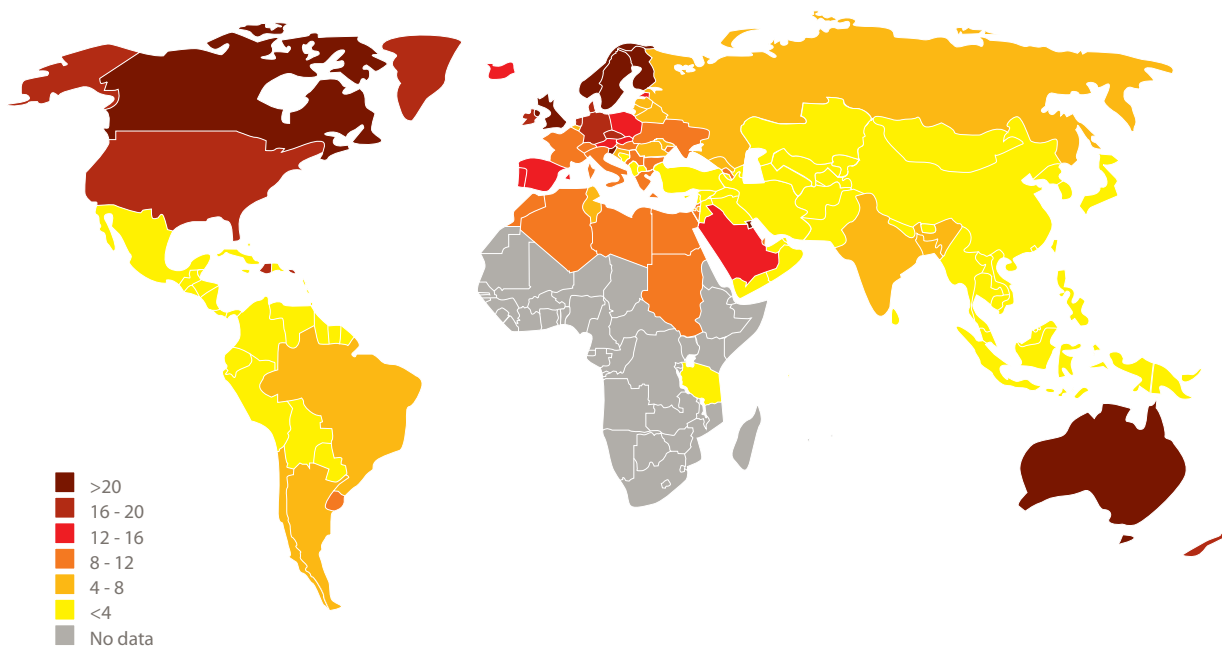


εικόνα 4.2.6. Επιπολασμός του σακχαρώδη διαβήτη το 2007 και πρόβλεψη για το 2025 σε ομάδες ηλικιών 20-39, 40-59, 60-79 ετών. Πηγή: *Diabetes Atlas (IDF)*.



Only countries where studies have been carried out in that country have been included

εικόνα 4.2.8. Οι πρώτες 10 χώρες σε επίπτωση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 σε παιδιά (ηλικίες 0-14 ετών). Πηγή: *Diabetes Atlas (IDF)*.



εικόνα 4.2.9 Επίπτωση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 σε παιδιά 0-14 ετών (νέες περιπτώσεις ετησίως ανά 100.000 πληθυσμό). Πηγή: *Diabetes Atlas (IDF)*.

ηλικίες κάτω των 5 ετών προβληματίζει ιδιαίτερως.⁵ Αιτιολογική εξήγηση του φαινομένου της μεγαλύτερης αυξητικής τάσης σε παιδιά κάτω των 5 ετών θα μπορούσε να είναι η πρόωρη διατροφή με αγελαδινό γάλα, καθώς και η πρόωρη επαφή με ιώσεις, ως συνέπεια της λειτουργίας παιδικών σταθμών για πολύ μικρές ηλικίες (βλ. Κεφ. 3.1). Σε εργασία που δημοσιεύθηκε το 2006 από την Diamond project group αναφέρεται ότι η επίπτωση του ΣΔ τύπου 1 σε παιδιά έως 14 ετών από 114 πληθυσμούς προερχόμενου από 112 κέντρα (σε 57 χώρες) είχε μεγάλη διακύμανση -από τη μικρότερη που ήταν 0,1/100.000/έτος στην Κίνα και τη Βενεζουέλα έως 40,9 /100/000/έτος που ήταν η μεγαλύτερη στη Φινλανδία. Η ετήσια αύξηση στην επίπτωση του ΣΔ τύπου 1, όπως παρατηρήθηκε σε 103 κέντρα, ήταν 2,8%. Στη διάρκεια των ετών από 1995 έως 1999 η αύξηση έφτανε σε 3,4%. Ανά ηπείρους η αυξητική τάση υπολογίστηκε ως εξής: Ασία 4%, Ευρώπη 3,2% και Νότια Αμερική 5,3%. Ωστόσο στην Κεντρική Αμερική και τις Δυτικές Ινδίες υπήρχε τάση μείωσης της επίπτωσης κατά 3,6%. Συνολικά εκτιμώμενα τα στοιχεία συνηγορούν υπέρ μικρής αυξητικής τάσης.⁶

Η επίπτωση του ΣΔ τύπου 1 σε διάφορες χώρες με νεότερες καταγραφές⁷⁻²⁴ φαίνεται στον πίνακα 4.2.1. Ο αναγνώστης μπορεί να κάνει σύγκριση με παλαιότερη καταγραφή της επίπτωσης που υπάρχει στον πίνακα 4.1.3 του προηγούμενου κεφαλαίου. Γενικά προκύπτει αυξημένη επίπτωση σε σχέση με παλαιότερες καταγραφές. Ο ρόλος των ιώσεων, των τοξικών

επιδράσεων στα Β κύτταρα από χημικές ουσίες, της αποφυγής θηλασμού για κοινωνικούς λόγους, της τεκνοποιίας από γονείς πάσχοντες από ΣΔ τύπου 1 (μικρή συνεισφορά στην προδιάθεση για αυτοανοσοποιητική νόσο) είναι μερικές από τις πιθανές εξηγήσεις του φαινομένου. Τέλος, δεν μπορεί να αποκλειστεί και η πιθανότητα της καλύτερης καταγραφής μετά από προγενέστερα αποκτηθείσα πείρα των ασχολούμενων με την επιδημιολογία του διαβήτη.

Αμφιβολίες σχετικά με την ακρίβεια των προβλέψεων περί αύξησης της επίπτωσης του ΣΔ και εξηγήσεις για την αύξηση του επιπολασμού του εκφράζονται από τον συγγραφέα του προηγούμενου κεφαλαίου, κ. Ν. Παπάζογλου (βλ. Κεφ. 4.1).

➤ **Μελέτες που έγιναν στην Ελλάδα μετά το 1990 και συνηγορούν για αύξηση του επιπολασμού του ΣΔ τύπου 2**

Οι παλαιότερες επιδημιολογικές μελέτες για τη συχνότητα του ΣΔ είναι τρεις:

Μελέτη Χριστακόπουλου και συν. σε αγροτικές περιοχές της κεντρικής και νότιας Ελλάδας ανακοινώθηκε το 1975 (μεταξύ 11.749 ατόμων επιπολασμός ΣΔ 1,71% σε άρρενες και 1,7% σε θήλειες).²⁵

Μελέτη του Κατσιλάμπρου και συν. στο Αιγάλεω (1974) με ερωτηματολόγιο (μεταξύ 21.410 ατόμων, επιπολασμός 2,4%).²⁶

Η μελέτη του Διαμαντόπουλου και συν. που ανακοι-

Πίνακας 4.2.1 Η επίπτωση του ΣΔ τύπου 1 σε διάφορες χώρες με σχετικά πρόσφατες καταγραφές. Υπάρχει αύξηση σε σχέση με παλαιότερες καταγραφές.

Χώρα	Επίπτωση	Έτος τελευταίας καταγραφής
Φινλανδία	41,40	1999
Σουηδία	28,90	2000
Δανία	25,70	2004
Β. Ιρλανδία	24,70	2003
Σκωτία	23,90	1997
Ολλανδία	18,60	1999
Τσεχία	18,30	2003
Βέλγιο	15,80	2003
Πολωνία	15,28	2002
Σλοβακία	14,46	1998
Γερμανία	14,10	2003
Γαλλία	13,47	2004
Ρωσία - Μόσχα	12,90	2005
Εσθονία	12,30	1998
Αυστρία	8,99	1996
Λιθουανία	7,80	1998
Ρουμανία	7,57	1997
Λετονία	7,40	1998
Κίνα	0,73	2000

νώθηκε σε συνέδριο του EASD το 1986 έγινε με τυχαία επιλογή από πληθυσμό 43 οικοδομικών τετραγώνων σε ομάδα 2066 ατόμων ηλικίας 18-75 ετών με διαγνωστικό κριτήριο διαβήτη γλυκόζη νηστείας άνω των 140mg/dl και έδειξε επιπολασμό γνωστού ΣΔ 4,1% σε άνδρες και 2,1 % σε γυναίκες, ενώ οι νεοδιαγνωσθέντες διαβητικοί άνδρες ήταν 6,5% και γυναίκες ήταν 3,3%. Συνολικά ΣΔ σε άνδρες 10,6% και σε γυναίκες 5,4%.²⁸

Η 2η μελέτη του Κατσιλάμπρου και συν. στο Αιγάλεω έγινε το 1990 με παρόμοια μεθοδολογία της μελέτης του 1974 και έδειξε επιπολασμό ενήλικα πληθυσμού 3,1%.²⁷ Το συμπέρασμα των συγγραφέων ήταν ότι υπάρχει σαφής αύξηση του επιπολασμού του διαβήτη.

Στη συνέχεια έγιναν αρκετές μελέτες με διαφορετική μεθοδολογία και έδωσαν ποικίλα αποτελέσματα, πάντοτε όμως με υψηλότερο βαθμό επιπολασμού.

Ο Παπάζογλου και συν. (βλ. κεφ. 4.1) μελέτησαν τον ΣΔ τύπου 2 σε πέντε Νομούς της Β. Ελλάδας και βρήκαν μέσο όρο επιπολασμού για όλες τις ηλικίες 1,75% (από 1,6% έως 2,02%).²⁹

Μελέτη Αιγινίου, Παπάζογλου και συν. Σε μελέτη που έγινε επίσης από τον Παπάζογλου και συν. στην κωμόπολη του Αιγινίου όπου εξετάστηκαν 581 άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών (90,3% του αντίστοιχου πληθυσμού, με απλή εξέταση αίματος και με ΔΑΓ σε όσους απαιτήθηκε) βρέθηκε συνολικά ιδιαίτερα αυξημένος επιπολασμός ΣΔ τύπου 2 στους ηλικιωμένους που

έφτασε τα 29,1%.³⁰

Η μελέτη του Παναγιωτάκου και συν. (μελέτη ΑΤΤΙCΑ) που έγινε στην ευρύτερη περιοχή των Αθηνών σε 1514 άνδρες και 1528 γυναίκες τυχαίας επιλογής με πρωινές αιμοληψίες σε συνθήκες νηστείας και κριτήρια διάγνωσης γλυκόζη >125mg/dl έδειξε επιπολασμό ΣΔ 7,6% σε άνδρες και 5,9% σε γυναίκες. Σε ποσοστό 24% οι άνδρες και 30% οι γυναίκες αγνοούσαν την ύπαρξη του διαβήτη τους.³¹

Η μελέτη των Κούτη και συν. που έγινε σε περιοχή της Κρήτης αναδρομικά από τα αρχεία ενός Κέντρου Υγείας (διαγνωστικό κριτήριο γλυκόζη αίματος >140mg/dl) έδειξε επιπολασμό ΣΔ σε άνδρες 2,8% και σε γυναίκες 5,5%.³²

Η μελέτη του Γκίκα (της ομάδας Σ. Παππά). Σε έρευνα που έγινε το 2002 και το 2006 με συνεντεύξεις για διαπίστωση διαγνωσμένου ΣΔ σε πληθυσμό ψηφοφόρων (3478 άτομα ηλικίας άνω των 20 ετών) διαπιστώθηκε το 2006 ΣΔ 10,3% (άνδρες 11,4% , γυναίκες 9,2%) σε σύγκριση με 8,7% (άνδρες 9,6%, γυναίκες 7,9%) που είχε βρεθεί το 2002 με την ίδια μεθοδολογία. Στάθμιση των ηλικιών έδειξε επιπολασμό ΣΔ 8,2% το 2002 και 9,5% το 2006.³³ Η αύξηση που παρατηρήθηκε από το 2002 έως το 2006 στη διαπίστωση διαγνωσμένου ΣΔ στη μελέτη του Γκίκα και συν. μπορεί να αντανakλά είτε πραγματική αύξηση είτε την μεγαλύτερη ευαισθητοποίηση του πληθυσμού και τη διενέργεια συχνότερων εξετάσεων αίματος για σάκχαρο και όχι πραγματική αύξηση του επιπολασμού της νόσου δεδομένου ότι

η χρονική απόσταση των δύο καταγραφών είναι μόνο τέσσερα χρόνια.

Μελέτη Α. Μελιδώνη. Εξετάστηκαν οι κάτοικοι των χωριών Άγιος Δημήτριος, Αδάμι και Μετόχι της Αργολίδας (880 άτομα ηλικίας 1-99 ετών) με πρωινές αιμοληψίες. Κριτήριο διάγνωσης ήταν η γλυκόζη αίματος >126mg/dl. Ο επιπολασμός του ΣΔ βρέθηκε να είναι 7,8%, οι γνωστοί διαβητικοί αποτελούσαν το 5,3% του πληθυσμού και οι αδιάγνωστοι το 2,5%. Σε ηλικία άνω των 71 ετών βρέθηκε συχνότητα ΣΔ 14,1%. Διαταραχή IGT βρέθηκε σε ποσοστό 3,9%. Η συχνότητα της παχυσαρκίας με BMI >30Kg/m² ήταν 20,8% και κεντρική παχυσαρκία υπήρχε σε 63% των ατόμων.³⁴

Μελέτη Θ. Λοΐζου. Το 2006 δημοσιεύθηκε και μια επιδημιολογική μελέτη που έγινε στην Κύπρο από τον Λοΐζου και συν. στην οποία μεταξύ 1200 ατόμων ηλικίας 20—80 ετών βρέθηκε επιπολασμός 6,5% γνωστού ΣΔ και επιπλέον 3,8% που διαγνώσθηκε με δοκιμασία ανοχής γλυκόζης ο συνολικός επιπολασμός έφτασε σε 10,3%.³⁵ Οι αριθμοί αυτοί κρούουν τον κώδωνα του κινδύνου προς επίταση των προσπαθειών στη μεγαλόνησο για πρόληψη του ΣΔ τύπου 2 τουλάχιστον με υγιεινοδιαιτητικά μέτρα.

Στις περισσότερες από τις αναφερθείσες μελέτες κατά κανόνα περιλήφθηκε ενήλικας πληθυσμός άνω των 20 ετών, επομένως ως προς τον επιπολασμό δεν μπορούν να συγκριθούν με τα τελικά αποτελέσματα άλλων μελετών που περιέλαβαν πληθυσμό όλων των ηλικιών. Στις εν λόγω μελέτες δεν υπήρχαν ενιαία διαγνωστικά κριτήρια, ιδιαιτερότητα που εξηγείται από τη μεταβολή των διαγνωστικών κριτηρίων με την πάροδο των ετών. Η αυξημένη συχνότητα ΣΔ σε σύγκριση με παλαιότερες μελέτες μπορεί να εξηγηθεί από τη διαφορετική μεθοδολογία, τα διαφορετικά διαγνωστικά κριτήρια, τη μεγαλύτερη αναλογία μεγάλων ηλικιών, την αύξηση της παχυσαρκίας και της καθιστικής ζωής, καθώς και την αύξηση του μέσου όρου ζωής.

Εκτός από τις ανωτέρω εκτεθείσες μελέτες βρίσκεται σε εξέλιξη η Ευρωπαϊκή μελέτη DE-PLAN (Diabetes in Europe, Prevention with Lifestyle, Physical Activity and Nutritional Intervention) που βασίζεται στο ερωτηματολόγιο FINDRISK, με το οποίο ανιχνεύονται τα επιρρεπή άτομα να εμφανίσουν διαβήτη. Ακολουθεί ΔΑΓ per os με 75g γλυκόζης στα υψηλού κινδύνου άτομα και σε μικρότερο αριθμό στα λοιπά. Η μελέτη γίνεται σε άτομα ηλικίας 30-80 ετών. Τα μέχρι τώρα αποτελέσματα της ευρύτερης περιοχής Αθηνών έδειξαν: α) επιπολασμό του αγνοούμενου ΣΔ τύπου 27,9%, β) επιπολασμό της IFG 11,3% και γ) επιπολασμό της IGT 11,3%. Στα υψηλού κινδύνου άτομα διάγνωση διαβήτη τέθηκε σε ποσοστό 22,8% ενώ στα χαμηλού κινδύνου άτομα διαπιστώθηκε ΣΔ τύπου 2 σε ποσοστό

4,4%. Η μελέτη συνεχίζεται.³⁶

Το συμπέρασμα που προκύπτει από τις παραπάνω μελέτες είναι ότι:

α) υπάρχει κάποια αύξηση του επιπολασμού του ΣΔ τύπου 1 παγκοσμίως και

β) υπάρχει αυξημένος επιπολασμός ΣΔ τύπου 2 ιδίως στις μεγάλες ηλικίες.

Η ανάγκη ενημέρωσης του κοινού και εφαρμογής υγιεινοδιαιτητικών μέτρων πρόληψης του ΣΔ τύπου 2 είναι προφανής.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Mbanya Jean-Claude, Gan D et al. Diabetes Atlas. International Diabetes Federation. Hoorens Printing NV, Belgium 2006
- 2 Ramachandran A, Snehalatha C, Latha E, Manoharan M, Vijay V: Impacts of urbanization on the lifestyle and on the prevalence of diabetes in native Asian Indian population. *Diabetes Res Clin Pract* 1999;44:207-213.
- 3 Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-1350.
- 4 Καραμήτσος Δ.Θ, Διδάγγελος ΤΠ. Πρόληψη του Σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. *Ελλ Διαβητολ Χρον* 2005;18:22-27.
- 5 EURODIAB-ACE Study Group. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. *Lancet* 2000;355(9207):873-876.
- 6 Diamond Project Group. Incidence and trends of childhood type 1 diabetes worldwide 1990-1999. *Diab Medicine* 2006;23:857-866.
- 7 Ehehalt S, Blumenstock G, Willasch AM, Hub R, Ranke MB, Neu A. DIARY-study Group Baden-Württemberg. Continuous rise in incidence of childhood Type 1 diabetes in Germany. *Diabet Med* 2008;25:755-757.
- 8 Rangasami JJ, Greenwood DC, McSparran B, Smail PJ, Patterson CC, Waugh NR. Rising incidence of type 1 diabetes in Scottish children, 1984-93. The Scottish Study Group for the Care of Young Diabetics. *Arch Dis Child* 1997;77:210-213.
- 9 Barat P, Valade A, Brosselin P, Alberti C, Maurice-Tison S, Lévy-Marchal C. The growing incidence of type 1 diabetes in children: The 17-year French experience in Aquitaine. *Diabetes Metab* 2008 Oct 24. [Epub ahead of print]

- 10 Zhang H, Xia W, Yu Q, Wang B, Chen S, Wang Z, Love EJ. Increasing incidence of type 1 diabetes in children aged 0-14 years in Harbin, China (1990-2000). *Prim Care Diabetes* 2008;2:121-126.
- 11 Kondrashova A, Reunanen A, Romanov A et al. A six-fold gradient in the incidence of type 1 diabetes at the eastern border of Finland. *Ann Med* 2005;37:67-72.
- 12 Pronina EA, Petraikina EE, Antsiferov MB et al. A 10-year (1996-2005) prospective study of the incidence of Type 1 diabetes in Moscow in the age group 0-14 years. *Diabet Med* 2008;25:956-959.
- 13 Kyvik KO, Nystrom L, Gorus F, Songini M et al. The epidemiology of Type 1 diabetes mellitus is not the same in young adults as in children. *Diabetologia* 2004 ;47:377-384.
- 14 Podar T, Solntsev A, Karvonen M, et al. Increasing incidence of childhood-onset type I diabetes in 3 Baltic countries and Finland 1983-1998. *Diabetologia* 2001;44(3):B17-20.
- 15 Weets I, Rooman R, Coeckelberghs M et al. Belgian Diabetes Registry. The age at diagnosis of type 1 diabetes continues to decrease in Belgian boys but not in girls: a 15-year survey. *Diabetes Metab Res Rev* 2007;23:637-643.
- 16 Van Wouwe JP, Mattiazzo GF, el Mokadem N, Reeser HM, Hirasing RA. The incidence and initial symptoms of diabetes mellitus type 1 in 0-14-year-olds in the Netherlands, 1996-1999 *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148:1824-1829.
- 17 Michalková D, Minárik P, Hlava P, Camajová J, Nazarov V. Trends in the incidence of childhood-onset type 1 diabetes in Slovakia 1985-2000. Slovak Epidemiological Study Group of Children Diabetologists. *Cent Eur J Public Health* 2004;12:75-77.
- 18 Cinek O, Sumník Z, Vavrinec J. Childhood diabetes in the Czech Republic: a steady increase in incidence. *Cas Lek Cesk* 2005;144:266-271.
- 19 Pundziūte-Lyckā A, Dahlquist G, Urbonaitė B, Zalinkevičius R. Swedish Childhood Diabetes Study Group. Lithuanian Childhood Diabetes Study Group. Time trend of childhood type 1 diabetes incidence in Lithuania and Sweden, 1983-2000. *Acta Paediatr* 2004;93:1519-1524.
- 20 Cardwell CR, Carson DJ, Patterson CC. Secular trends, disease maps and ecological analyses of the incidence of childhood onset Type 1 diabetes in Northern Ireland, 1989-2003. *Diabet Med* 2007;24:289-295.
- 21 Rami B, Waldhör T, Schober E. Diabetes Working Group of Upper Austria. Incidence of Type I diabetes mellitus in children and young adults in the province of Upper Austria, 1994-1996. *Diabetologia* 2001;44 Suppl 3:B45-47.
- 22 Pilecki O, Robak-Kontna K, Jasiński D, Boguń-Reszczyńska Z, Bojko-Zbikowska M. Epidemiology of type 1 diabetes mellitus in Bydgoszcz region in the years 1997-2002. *Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw* 2003;9:77-81.
- 23 Ionescu-Tîrgoviște C, Guja C, Călin A, Moța M. An increasing trend in the incidence of type 1 diabetes mellitus in children aged 0-14 years in Romania-ten years (1988-1997) EURODIAB study experience. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004;17:983-991.
- 24 Højberg AS, Hansen D, Svensson J, Johannesen J, Eising S, Birkebaek NH; Danish Registry of Childhood Diabetes. [First 10 years with the Danish Registry of Childhood Diabetes]. *Ugeskr Laeger* 2007;169:2106-2108.
- 25 Christakopoulos P, Karamanos B, Tountas C, Chaniotis D and Merikas G. The prevalence of diabetes mellitus and non-diabetic glucosuria in a rural population in Greece. *Diabetologia* 1975;11:335 (Abstr).
- 26 Κατσιλάμπρος Ν, Στεργιώτης Ι, Μοίρας Ν, Μπέζος Η και Δαΐκος Γ. Προκαταρκτικά αποτελέσματα εκ της ανιχνεύσεως διαβήτη εις προάστειον των Αθηνών. *Αρχεία Ιατρ. Εταιρειών* 1975;1:8-12.
- 27 Katsilambros N, Aliferis K, Darviri C, Tsapogas P, Alexiou Z, Tritos N, Arvanitis M. Evidence for an increase in the prevalence of known diabetes in a sample of an urban population in Greece. *Diabet Med* 1993;10:87-90.
- 28 Diamantopoulos EJ, Raptis S, Nanas S, and Mouloupoulos S. The prevalence of diabetes mellitus in the greater Athens area. 22nd Annual meeting of EASD,Rome, *Diabetologia* 1986;29:Abstr No 126.
- 29 Παπάζογλου Ν. Επιδημιολογία σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και τύπου 2. Εις Δ.Θ. Καραμήτσου, *Διαβητολογία*, κεφ. 4.1., εκδ. Σιώκης, Αθήνα, 2009
- 30 Papazoglou N, Manes Ch, Chatzimitrofanous P et al. The epidemiology of diabetes mellitus in the elderly in Northern Greece: a population study. *Diabetic Medicine* 1995;12:397-400.
- 31 Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Stefanadis C. The epidemiology of Type 2 diabetes mellitus in Greek adults: the ATTICA study. *Diabet Med* 2005;22:1581-1588.
- 32 Κούτης Α, Λιονής Χ, Αντωνάκης Ν, Σασαρώλης Σ, Φραντζεσκάκης Γ, Φιορέτος Μ. Εκτίμηση επιπολασμού σακχαρώδη διαβήτη και αρτηριακής υπέρτασης σ' ένα γεωγραφικά καθορισμένο πληθυσμό. *Ιατρική* 1995;68:53-58.
- 33 Gikas A, Sotiropoulos A, Panagiotakos D, Pastromas V, Paraskevopoulou E, Skliros E, Pappas S. Rising prevalence of diabetes among Greek adults: findings from two consecutive surveys in the same target population. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;79:325-329.
- 34 Melidonis AM, Tournis SM, Kompoti MK, Lentzas IL, Roussou VR, Iraklianos SL, Michail IM, Mariolis AM.

- Increased prevalence of diabetes mellitus in a rural Greek population. *Rural Remote Health*. 2006;6:534.
- 35 Loizou T, Pouloukas S, , Tountas C, Thanopoulou A, Karamanos V. An Epidemiologic Study on the Prevalence of Diabetes, Glucose Intolerance, and Metabolic Syndrome in the Adult Population of the Republic of Cyprus. *Diabetes Care* 2006;29:1714-1715.
- 36 Κατσιλάμπρος Ν. DE-PLAN: Diabetes in Europe, Prevention with Lifestyle, Physical Activity and Nutritional Intervention. Προσωπική επικοινωνία Νοέμβριος 2008.

4.3

ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2

Δ.Καραμήτσος, Τ.Διδάγγελος

Οι σοβαρές ιατρικές και κοινωνικοοικονομικές επιπτώσεις του ΣΔ τύπου 2 και η αναμενόμενη αύξηση της συχνότητάς του στο εγγύς μέλλον, έδωσαν ώθηση σε μελέτες που είχαν ως στόχο την πρόληψή του. Επιπρόσθετο λόγο αποτέλεσε και γεγονός ότι η προ-διαβητική δυσγλυκαιμία, [έτσι χαρακτηρίζεται η διαταραχή της Δοκιμασίας Ανοχής της Γλυκόζης (ΔΑΓ, Impaired Glucose Tolerance, IGT) ή η διαταραχή της γλυκόζης νηστείας (Impaired Fasting Glucose, IFG)] έχει συσχετιστεί με αυξημένη συχνότητα ΣΔ τύπου 2 και με αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα.

Αντικείμενο των μελετών πρόληψης του ΣΔ τύπου 2 είναι ενδεχόμενο να αποτελούν:

- το σύνολο του πληθυσμού, επιλογή όμως που είναι ιδιαίτερος αντιοικονομική,
- πληθυσμοί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη, π.χ. Ινδιάνοι της φυλής Pima,
- άτομα με IGT ή IFG,
- πρώτου βαθμού συγγενείς ατόμων με ΣΔ τύπου 2,
- γυναίκες με ιστορικό διαβήτη κύησης,
- ιδιαίτερος παχύσαρκα άτομα,
- άτομα με ισχυρό κληρονομικό αναμνηστικό ΣΔ,
- άτομα με κοιλιακή παχυσαρκία, αλλά φυσιολογική τιμή γλυκόζης νηστείας ή IFG.

Το κόστος της αντιμετώπισης του διεγνωσμένου ΣΔ είναι μεγάλο και γίνεται ακόμη μεγαλύτερο, αν υπολογιστεί το επιπρόσθετο κόστος της αντιμετώπισης των χρόνιων επιπλοκών του. Από τις επιπλοκές του διαβήτη ιδιαίτερο κόστος έχει η αντιμετώπιση της νεφρικής ανεπάρκειας, η στεφανιαία νόσος και το διαβητικό πόδι. Σύμφωνα με οικονομική ανάλυση της Αμερικανικής

Διαβητολογικής Εταιρίας (ADA) το άμεσο κόστος για την ιατρική φροντίδα για το έτος 2002 ανήλθε σε 92 δισεκατομμύρια US\$, από τα οποία 23 δισεκατομμύρια US\$ ξοδεύτηκαν για την αντιμετώπιση του ΣΔ, 25 δισεκατομμύρια US\$ για την αντιμετώπιση των επιπλοκών του ΣΔ και 44 δισεκατομμύρια US\$ για την αντιμετώπιση άλλων ιατρικών προβλημάτων που είναι συνηθισμένα στους ασθενείς με ΣΔ.¹ Το έμμεσο κόστος (χαμένες ημέρες εργασίας, μειωμένη δραστηριότητα, θνητότητα και αναπηρίες οφειλόμενες στον ΣΔ) ανερχόταν στα 398 δισεκατομμύρια US\$. Στην ανάληψη προσπαθειών πρόληψης του ΣΔ τύπου 2, μέσα από κρατικά χρηματοδοτούμενα πρωτόκολλα, βαραίνει ιδιαίτερος το κόστος της παρέμβασης σε σχέση με το κέρδος από το προσδοκώμενο αποτέλεσμα. Επιπλέον ερωτήματα που τίθενται είναι η διάρκεια του σχετικού πρωτοκόλλου και η ενδεχόμενη επανάληψή του σε τακτά χρονικά διαστήματα, καθώς και ο καθορισμός αυτών των διαστημάτων.

Η εξέλιξη των ατόμων με IGT σε ΣΔ τύπου 2 έχει μελετηθεί σε δέκα τουλάχιστον μελέτες προσιτές στη βιβλιογραφία (medline PubMed) και φάνηκε ότι η ετήσια συχνότητα μετάπτωσης σε ΣΔ κυμαίνεται από 1,8% έως 13,8%, με μέση συχνότητα 6,58%. Είναι φανερό ότι μία σε, ευρεία κλίμακα, μελέτη του γενικού πληθυσμού για την ανεύρεση των ατόμων με IGT ή και IFG είναι εξαιρετικά πολυέξοδη και χρονοβόρα, ενώ η ανάγκη επανάληψης των δοκιμασιών ανοχής γλυκόζης, τουλάχιστον κάθε ένα ή δύο χρόνια, θα καθιστούσε ένα τέτοιο πρωτόκολλο πραγματικό εφιάλτη των υπουργών υγείας και εθνικής οικονομίας.

Έχουν πραγματοποιηθεί πολλές μικρές μελέτες με αντικείμενο την πρόληψη του ΣΔ τύπου 2, με περιορισμένο εξεταζόμενο δείγμα και χρονική διάρκεια. Οι περισσότερες από αυτές τις μελέτες έχουν δομικά μειονεκτήματα, δηλαδή παρουσιάζουν πρόβλημα στατιστικής αδυναμίας, λόγω του μικρού αριθμού των περιπτώσεων, και μειονεκτήματα έλλειψης τυχαιοποίησης, όταν συγκρίνουν ομάδες παρέμβασης με ομάδες ελέγχου.

Στις μελέτες πρόληψης του ΣΔ μπορεί να χρησιμοποιούνται υγιεινοδιαιτητικά μέτρα, π.χ. δίαιτα για απόκτηση κανονικού βάρους -με ή χωρίς σωματική άσκηση- ή και να χορηγούνται φάρμακα. Στο παρόν κείμενο θα παρουσιαστούν αναλυτικότερα μόνο οι σχετικά μεγάλες μελέτες.

Από τις προοπτικές μελέτες παράλληλων ομάδων ως προς την επίδραση της αύξησης της σωματικής δραστηριότητας στη συχνότητα εμφάνισης ΣΔ τύπου 2, έχει δείχθει ανάστροφη συσχέτιση. Όσο αυξάνεται η σωματική δραστηριότητα τόσο μειώνεται η συχνότητα εμφάνισης του ΣΔ τύπου 2. Φαίνεται ότι η αυξη-

μένη σωματική δραστηριότητα (κυρίως αερόβια μυϊκή άσκηση) μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης του ΣΔ τύπου 2 μέσω ελάττωσης του σωματικού βάρους και του κοιλιακού λίπους που συσχετίζονται με την αντίσταση στην ινσουλίνη. Η απώλεια βάρους σε υπέρβαρα άτομα με IGT ύστερα από χειρουργική επέμβαση στο στομάχι (διαμερισματοποίηση) για αντιμετώπιση της παχυσαρκίας έδειξε 30 φορές μείωση της αναμενόμενης συχνότητας εμφάνισης ΣΔ τύπου 2. Το ευνοϊκό αποτέλεσμα της μείωσης της πρόσληψης τροφής στην πρόληψη του ΣΔ τύπου 2 φάνηκε και στη διάρκεια διαφόρων πολέμων. Οι σχετικές παρατηρήσεις αφορούν και στην Ελλάδα στο διάστημα της Γερμανικής Κατοχής της χώρας μας την περίοδο 1941-1944.

Στο **Malmo της Σουηδίας**² σε μελέτη 217 ατόμων με IGT, τα 2/3 του υπό μελέτη πληθυσμού δέχθηκαν οδηγίες εφαρμογής δίαιτας και άσκησης και το 1/3 αφήθηκε με χαλαρές συνήθειες οδηγίες. Να σημειωθεί ότι δεν υπήρξε τυχαιοποίηση των ατόμων σε αυτή τη μελέτη. Μετά 5 χρόνια η ομάδα παρέμβασης είχε μειώσει το βάρος σώματος και είχε διεγνωσμένο διαβήτη σε ποσοστό 10,6% έναντι 28% που είχε η ομάδα ελέγχου, που σημαίνει 60% μείωση συχνότητας ΣΔ στην ομάδα παρέμβασης.

Κινεζική Μελέτη Da Qing³ Το 1986, 110.660 άτομα σε 33 κλινικές της πόλης Da Qing της Κίνας ελέγχθηκαν για IGT και ΣΔ τύπου 2. Από αυτά τα άτομα, 577 ταξινομήθηκαν ως IGT. Στη συνέχεια τυχαιοποιήθηκαν σε 4 ομάδες: ομάδες παρέμβασης α) με δίαιτα, β) με άσκηση, γ) με δίαιτα και άσκηση και δ) ομάδα ελέγχου. Τα άτομα ήταν μέσης ηλικίας 45 ετών, με μέσο Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) 26 Kg/m², IGT και μέση τιμή γλυκόζης νηστείας 106,2 mg/dl. Η αθροιστική συχνότητα του ΣΔ στα 530 άτομα που ολοκλήρωσαν τη μελέτη στα 6 χρόνια ήταν 67,7% στην ομάδα ελέγχου συγκρινόμενη με 43,8% στην ομάδα δίαιτας, 41,1% στην ομάδα άσκησης και 46,0% στην ομάδα δίαιτας και άσκησης (p < 0.05). Σε μία αναλογική στατιστική ανάλυση κινδύνου, διορθωμένη ως προς τις διαφορές του αρχικού ΔΜΣ και γλυκόζης νηστείας, οι τρεις μέθοδοι παρέμβασης εμφάνιζαν μείωση κινδύνου εμφάνισης ΣΔ τύπου 2 κατά 31% (p < 0.03), 46% (p < 0.0005) και 42% αντιστοίχως, (p < 0.005). Συνεπώς σε αυτή τη μελέτη η άσκηση και η δίαιτα, καθώς και ο συνδυασμός αυτών, μείωσαν τη συχνότητα εμφάνισης του ΣΔ τύπου 2.

The Fasting Hyperglycemia Study (FHS)^{4,5} Στην πολυκεντρική αυτή μελέτη (συμμετείχαν τρία κέντρα από τη Μεγάλη Βρετανία και δύο από τη Γαλλία) μετρήθηκε η γλυκόζη πλάσματος νηστείας σε 1.580 άτομα. Από αυτούς, οι 493 (31%) είχαν IFG, οι 41 (3%) είχαν παθολογική τιμή γλυκόζης και οι 1.046 (66%)

είχαν φυσιολογική τιμή. Οι 493 που είχαν IFG προσκλήθηκαν μετά μία εβδομάδα για δεύτερη μέτρηση της γλυκόζης πλάσματος νηστείας. Από αυτούς οι 293 ορίστηκαν τελικώς ως IFG και οι 227 (μέση ηλικία 50 έτη, 41% άνδρες και με μέσο ΔΜΣ 29,1 Kg/m²) από αυτούς συμμετείχαν και ολοκλήρωσαν τη μελέτη. Τα άτομα τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες (ομάδα εντατικοποιημένου προγράμματος δίαιτας και άσκησης και ομάδα γενικών οδηγιών). Ύστερα από ένα έτος δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ως προς την εξέλιξη σε ΣΔ τύπου 2. Ως πιθανή αιτία θεωρήθηκε από τους συγγραφείς η μη-σωστή τήρηση του εντατικοποιημένου προγράμματος από τα άτομα που συμμετείχαν σε αυτή την ομάδα. Επίσης, η χρονική διάρκεια της μελέτης θεωρήθηκε μικρή.

Η **Φινλανδική μελέτη πρόληψης του διαβήτη (Finnish Diabetes Prevention Study, FDPS)**⁶ άρχισε το 1993 (εθνική πολυκεντρική μελέτη) και περιέλαβε 522 άτομα που τυχαιοποιήθηκαν σε ομάδα υγιεινοδιαιτητικής παρέμβασης (εξατομικευμένο και εντατικοποιημένο πρόγραμμα παρέμβασης με δίαιτα και άσκηση) και ομάδα ελέγχου (γενικές οδηγίες δίαιτας και άσκησης). Τα άτομα ήταν μέσης ηλικίας 55 ετών, παχύσαρκα με μέσο ΔΜΣ 31 Kg/m² και είχαν IGT. Κάθε χρόνο 3% της ομάδας παρέμβασης και 6% της ομάδας ελέγχου εξελίσσονταν σε ΣΔ τύπου 2. Ύστερα από έναν χρόνο παρακολούθησης παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του βάρους των ατόμων (4,7% έναντι 0,9% αντιστοίχως, p < 0.001). Μετά δύο χρόνια παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης ΣΔ (6% έναντι 14% αντιστοίχως). Στα τέσσερα χρόνια, τα άτομα με ΣΔ τύπου 2 αποτελούσαν 11% και 23% στις μελετούμενες ομάδες αντιστοίχως. Η απόλυτη συχνότητα του ΣΔ ήταν 32 περιπτώσεις ανά 1.000 ανθρωπο-έτη στην ομάδα εντατικής παρέμβασης και 78 περιπτώσεις ανά 1.000 ανθρωπο-έτη στην ομάδα ελέγχου. Σύμφωνα, δηλαδή, με Cox regression ανάλυση παρατηρήθηκε συνολική μείωση της συχνότητας εμφάνισης ΣΔ τύπου 2 στην ομάδα παρέμβασης κατά 58% (p < 0.001) έναντι της ομάδας ελέγχου. Στα πλεονεκτήματα της μελέτης συγκαταλεγόταν η ομοιογένεια, από φυλετική άποψη, των ατόμων που μελετήθηκαν. Το εντατικό υγιεινοδιαιτητικό πρόγραμμα παρέμβασης ήταν αρκετά πειστικό.

Στη **μελέτη DPP**⁷ (Diabetes Prevention Program) στις ΗΠΑ ερευνήθηκε σε 3.234 άτομα η αποτελεσματικότητα της αλλαγής του τρόπου ζωής ή της χορήγησης μετφορμίνης στην πρόληψη ή στην καθυστέρηση έναρξης του ΣΔ τύπου 2. Αποτελεί τη μεγαλύτερη από τις μελέτες που έχουν δημοσιευθεί μέχρι τώρα. Επίσης, διερευνήθηκε εάν οι δύο τρόποι παρέμβασης

διέφεραν ως προς την αποτελεσματικότητα και εάν ο κάθε τρόπος θεραπείας παρουσίαζε διαφορετική αποτελεσματικότητα αναλόγως της ηλικίας, του φύλου και της φυλετικής προέλευσης. Αρχικώς είχε περιληφθεί και η τρογλιταζόνη ως σκέλος μελέτης, αλλά διακόπηκε λόγω των θανάτων από ηπατοτοξικότητα. Τα άτομα που μελετήθηκαν είχαν IGT ή και IFG. Οι ασθενείς (μέσης ηλικίας 50 χρόνων, μέσου ΒΣ 94 Kg και μέσου ΔΜΣ 34 Kg/m²) τυχαιοποιήθηκαν στις ακόλουθες τρεις ομάδες: α) Η ομάδα ελέγχου (1.082 άτομα) έλαβε εικονικό φάρμακο X2 + γενικές οδηγίες διαίτας και άσκησης, β) η ομάδα μετφορμίνης (1.073 άτομα) έλαβε μετφορμίνη (850mg 2 φορές το 24ωρο) και γενικές οδηγίες διαίτας και άσκησης και γ) η ομάδα με το εντατικοποιημένο και εξατομικευμένο πρόγραμμα διαίτας και άσκησης (1.079 άτομα). Αξίζει να σημειωθεί, ότι οι ασθενείς της τελευταίας ομάδας έκαναν άσκηση 150 min την εβδομάδα, τουλάχιστον. Ύστερα από μία διάρκεια παρακολούθησης 2,8 ετών, παρατηρήθηκε μείωση της εκδήλωσης ΣΔ τύπου κατά 58% στην ομάδα της υγιεινοδιαιτητικής παρέμβασης, με κριτήριο την ΔΑΓ. Στην ομάδα της μετφορμίνης παρατηρήθηκε μείωση συχνότητας της εμφάνισης ΣΔ τύπου 2, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, κατά 31%. Ενδιαφέρον είναι ότι μόνο 50% των ατόμων της ομάδας υγιεινοδιαιτητικής παρέμβασης επέτυχε τον στόχο της μείωσης του βάρους κατά 7% και ότι μόνο 74% τήρησε πειθαρχικά τη χρονική διάρκεια της σωματικής άσκησης στα 150 min την εβδομάδα. Είναι αξιοπαρατήρησης ότι και μικρή απώλεια βάρους είχε ευεργετικά αποτελέσματα, ως προς τους στόχους της μελέτης. Η μετφορμίνη δεν είχε ιδιαίτερο αποτέλεσμα σε άτομα άνω των 60 ετών και σε όσα είχαν ΔΜΣ κάτω των 30 Kg/m². Ωστόσο, η ευεργετική δράση της μετφορμίνης παρέμεινε για μία έως δύο εβδομάδες ακόμη και μετά τη διακοπή του φαρμάκου. Αυτό σημαίνει ότι η μετφορμίνη προκαλεί χρόνιες μεταβολές στη ΔΑΓ σε άτομα υψηλού κινδύνου για ΣΔ, που λαμβάνουν μακροχρονίως το φάρμακο. Ενδιαφέρον θα ήταν να είχαμε αποτελέσματα από την αθροιστική επίδραση υγιεινοδιαιτητικών μέτρων και λήψης μετφορμίνης, αλλά τέτοια ομάδα δεν υπήρξε. Η οικονομική ανάλυση της μελέτης έδειξε ότι το κόστος της παρέμβασης με μετφορμίνη ήταν 2.412 US\$. Το κόστος του εντατικοποιημένου προγράμματος για κάθε άτομο ήταν 3.540 US\$ στα τρία έτη της μελέτης.⁸ Συνεπώς, η παρέμβαση με μετφορμίνη υπήρξε οικονομικότερη, σύμφωνα με τους συγγραφείς.

TRIPOD study (TROglitazone In the Prevention Of Diabetes).⁹ Σε αυτήν τη διεθνή πολυκεντρική μελέτη τυχαιοποιήθηκαν 236 γυναίκες ισπανικής καταγωγής με ιστορικό διαβήτη κύησης σε ομάδα τρογλιταζόνης

και εικονικού φαρμάκου. Έπειτα από μέση παρακολούθηση 30 μηνών, η ετήσια συχνότητα εμφάνισης ΣΔ τύπου 2 ήταν 5,4% και 12,3% αντιστοίχως. Δηλαδή, με την τρογλιταζόνη παρατηρήθηκε μείωση της συχνότητας του ΣΔ κατά 56%. Αξιοσημείωτο είναι ότι, 8 μήνες μετά τη διακοπή της λήψης του φαρμάκου, εξακολουθούσε να υφίσταται η προστατευτική επίδραση της τρογλιταζόνης. Βεβαίως, η τρογλιταζόνη αποσύρθηκε από την κυκλοφορία λόγω των σοβαρών και θανατηφόρων περιπτώσεων από ηπατοτοξικότητα.

Multicenter Clinical Study of Oral Antidiabetic Drug.¹⁰ Στην Κίνα έγινε μελέτη της πρόληψης του ΣΔ τύπου 2 σε 321 άτομα με IGT, με τη χρήση μετφορμίνης (250mgX3) ή ακαρβόζης (50mgX3) σε σύγκριση με υγιεινοδιαιτητικά μέτρα. Το σκέλος της ομάδας ελέγχου αποτελούσαν 85 άτομα, της διαίτας και άσκησης 60 άτομα, της μετφορμίνης 88 άτομα και το σκέλος της ακαρβόζης επίσης 88 άτομα. Στο τέλος μίας τριετίας τα άτομα που παρέμεναν στη μελέτη ήταν 83, 57, 81 και 83 άτομα αντιστοίχως. Η ετήσια μετάπτωση σε ΣΔ ήταν 11,6% για τα άτομα της ομάδας ελέγχου, 8,2% της ομάδας διαίτας και άσκησης, 2% της ομάδας ακαρβόζης και 4,1% της ομάδας μετφορμίνης. Οι συγγραφείς συμπεραίνουν με βάση τα ευρήματά τους ότι η φαρμακολογική παρέμβαση είναι πιο αποτελεσματική από τη διαίτα και άσκηση.

Stop NIDDM trial.¹¹ Σε πολυκεντρική διπλή τυφλή μελέτη, με συμμετοχή του Καναδά, επτά ευρωπαϊκών χωρών και του Ισραήλ, μελετήθηκε η επίδραση της ακαρβόζης στην πρόληψη του ΣΔ τύπου 2. Τα 1.368 άτομα με IGT που συμμείχαν στη μελέτη τυχαιοποιήθηκαν σε ομάδα εικονικού φαρμάκου (686 άτομα) και ομάδα ακαρβόζης 100mgX3, (682 άτομα). Στην ομάδα ελέγχου διέκοψαν την αγωγή πρώιμως 130 ασθενείς (19%) και στην ομάδα της ακαρβόζης 211 ασθενείς (31%). Στο τέλος της μελέτης (μέση διάρκεια 3,3 έτη), 32% των ατόμων της ομάδας ακαρβόζης και 42% της ομάδας ελέγχου εμφάνισαν διαβήτη. Προστασία, δηλαδή από την ακαρβόζη παρατηρήθηκε κατά 25%. Επιστροφή σε φυσιολογική ανοχή γλυκόζης εμφάνισε το 35% των ατόμων στη ομάδα ακαρβόζης έναντι του 31% στην ομάδα ελέγχου. Μετά το πέρας της μελέτης όλα τα άτομα συνέχισαν, για ένα τρίμηνο, να λαμβάνουν μόνο εικονικό φάρμακο και ακολούθως υποβλήθηκαν σε ΔΑΓ. Από τα άτομα της ομάδας ακαρβόζης που δεν είχαν διαβήτη όσο έπαιρναν ακαρβόζη, 47 στα 306 εμφάνισαν διαβητική ΔΑΓ (15,35%), ενώ στην ομάδα ελέγχου αυτό παρατηρήθηκε σε 21 άτομα μεταξύ 199 (10,55%). Οι ανεπιθύμητες επιδράσεις της ακαρβόζης ήταν κυρίως συμπτώματα από το γαστρεντερικό σύστημα. Τα ευρήματα της μελέτης εκλαϊκευτικά σημαίνουν ότι αν δοθεί ακαρβόζη σε 11 άτομα με

IGT για 3,3 χρόνια θα προληφθεί μία περίπτωση εμφάνισης διαβήτη. Κατά πάσα πιθανότητα, όμως, η αγωγή πρέπει να συνεχιστεί, για να παραμείνει το ευνοϊκό αποτέλεσμα. Μειονέκτημα της μελέτης αποτελεί η μεγάλη αναλογία απόσυρσης από τη μελέτη. Ένα, ακόμη, μειονέκτημα της μελέτης υπήρξε η τιτλοποίηση μέχρι τη μέγιστη (100 mgX3) της δόσης της ακαρβόζης που χορηγήθηκε. Όπως αναφέρουν οι συγγραφείς, οι ασθενείς άρχιζαν με τη δόση των 50 mg/ημερησίως και προοδευτικά έφταναν στη μέγιστη δόση. Αν εμφανιζόταν δυσανεξία στο φάρμακο, η δόση μειωνόταν στη μικρότερη ανεκτή. Με αυτό τον χειρισμό, όμως, πιθανότατα ήταν εύκολο για τον γιατρό και τους ερευνητές να εντοπίσουν ποιος ασθενής έπαιρνε ακαρβόζη ή εικονικό φάρμακο. Συνεπώς υπάρχουν ερωτηματικά σχετικά με το κατά πόσο η μελέτη υπήρξε διπλή-τυφλή.

Μελέτη Xendos.¹² Σε αυτή τη διπλή τυφλή μελέτη που διήρκεσε 4 χρόνια τυχαιοποιήθηκαν 3.305 ασθενείς. Στη μελέτη συμμετείχαν τελικώς με βάση την πρόθεση για θεραπεία 3.277 ασθενείς (μέσης ηλικίας 43 χρόνων, μέσου ΒΣ 110 Kg, μέσου ΔΜΣ 37,4 Kg/m², 79% είχαν φυσιολογική ΔΑΓ και 21% ήταν IGT). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ομάδα εικονικού φαρμάκου (1.637 ασθενείς) και σε ομάδα ορλιστάτης 120mg X 3 ημερησίως (1.640 ασθενείς). Και οι δύο ομάδες ακολουθούσαν οδηγίες δίαιτας (μείωση ~800 Kcal/24ωρο) και άσκησης. Στην ομάδα ορλιστάτης το 52% ολοκλήρωσε την αγωγή, ενώ στην ομάδα εικονικού φαρμάκου το 34%. Μετά 4 χρόνια η αθροιστική συχνότητα εμφάνισης ΣΔ τύπου 2 στην ομάδα ορλιστάτης ήταν 6,2% έναντι 9% στην ομάδα ελέγχου, γεγονός που σημαίνει ελάττωση κινδύνου κατά 37,3%. Η απώλεια βάρους στην ομάδα της ορλιστάτης ήταν 5,8 Kg έναντι 3,0 Kg στην ομάδα ελέγχου. Αξιοσημείωτο είναι ότι στους ασθενείς με φυσιολογική ΔΑΓ δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων, όσον αφορά στον ρυθμό εξέλιξης σε ΣΔ τύπου 2 (2,7% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, 2,6% στην ομάδα της ορλιστάτης). Στους ασθενείς με IGT παρατηρήθηκε αθροιστικά στατιστικώς σημαντική μείωση της συχνότητας ΣΔ μεταξύ των δύο ομάδων (28,8% εικονικό φάρμακο έναντι 18,8% ορλιστάτη, p=0.0024). Μειονέκτημα της μελέτης είναι το αυξημένο ποσοστό της διακοπής της λήψης φαρμάκου ή placebo.

Υπάρχει, ακόμη, σε εξέλιξη το πρόγραμμα πρόληψης του ΣΔ τύπου 2 στην Ινδία, καθώς επίσης και διάφορες μελέτες επίδρασης άλλων φαρμάκων στην πρόληψη του ΣΔ - γλυμεπυρίδη, ραμιπρίλη και ροσιγλιταζόνη (DREAM), νατεγλινίδη μαζί με βαλσαρτάνη (NAVIGATOR). Τα αποτελέσματά τους αναμένονται τα

επόμενα χρόνια. Μελέτες σε σχέση με την προστατευτική επίδραση που ενδέχεται να έχουν το χρώμιο ή διάφορα αντιοξειδωτικά (βιταμίνη C, β-καροταίνιο, βιταμίνη E) δεν έχουν καταλήξει σε θετικά συμπεράσματα. Η επίδραση των στατινών καθώς και των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου (αΜΕΑ) στη συχνότητα εμφάνισης ΣΔ τύπου 2 έχει αναφερθεί, αλλά πριν από την αποδοχή τέτοιων απόψεων απαιτούνται ειδικά σχεδιασμένες μελέτες.

Στη σχεδιαζόμενη εφαρμογή προληπτικής αγωγής του ΣΔ τύπου 2 με χορήγηση φαρμάκου πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανή τοξικότητα (το μάθημα από την απaráδεκτη τρογλιταζόνη πληρώθηκε πολύ ακριβά με τους θανάτους που συνέβησαν) αλλά και το κόστος του φαρμάκου. Τα αποτελέσματα των μελετών με χορήγηση αντιδιαβητικού φαρμάκου χρειάζονται εκτίμηση ύστερα από κάποια περίοδο διακοπής των φαρμάκων, πράγμα που δεν συνέβη στις περισσότερες μελέτες και είναι απαραίτητο να γίνεται, προκειμένου για αντιδιαβητικά φάρμακα. Άλλος ένας σκεπτικισμός δημιουργείται από το γεγονός ότι οι μελέτες που αφορούν στην επίδραση φαρμάκων χρηματοδοτούνται από ενδιαφερόμενες φαρμακοβιομηχανίες και δεν υπάρχει πάντα πρόσβαση στα αδρά, επιμέρους αποτελέσματα από ανεξάρτητους παρατηρητές.

Από την άλλη πλευρά, η ικανότητα των ατόμων να ακολουθούν πειθαρχικά ένα υγιεινοδιαιτητικό πρόγραμμα παρέμβασης (δίαιτα και άσκηση) είναι περιορισμένη, ιδίως στο μήκος του χρόνου. Τέλος, το κόστος όλων αυτών των παρεμβάσεων είναι σημαντικό, αλλά κάποιοι υπολογίζουν ότι το όφελος από τη μείωση των κλινικά εκδηλωμένων περιπτώσεων ΣΔ τύπου 2 είναι μεγαλύτερο ακόμη και εκτιμώμενο σε οικονομική βάση.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2002. *Diabetes Care* 2003;26:917-32.
- 2 Eriksson KF and Lindgärde F. Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise. The 6-year Malmo feasibility study. *Diabetologia* 1991;34:891-898.
- 3 Pan XR, Li GW, Hu YH et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997;20:537-544.
- 4 Hammersley MS, Meyer LC, Morris RJ, Manley SE, Turner RC and Holman RR. The Fasting Hyperglycemia Study.

- Subjects, identification and recruitment for a non-insulin dependent diabetes prevention trial. *Metabolism* 1997;46(1):44-49
- 5 Dyson PA, Hammersley MS, Morris RJ, Holman RR, Turner RC. The Fasting Hyperglycemia Study. II Randomised controlled trial of reinforced healthy living advice in subjects with increased but not diabetic fasting plasma glucose, *Metabolism* 1997;46(1):50-5.
 - 6 Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* **200**;1344-1350. ?????
 - 7 Knowler WC, Barrett-Conner E, Fowler SE et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403
 - 8 Diabetes Prevention Program Research Group. Costs associated with the primary prevention of type 2 diabetes mellitus in the diabetes prevention program. *Diabetes Care* 2003;26:36-47.
 - 9 Antonucci T, Whitcomb R, McLain R, Lockwood D, Morris RM. Impaired glucose tolerance is normalised by treatment with the thiazolidinedione troglitazone. *Diabetes Care* 1997;20:188-193.
 - 10 Wenying Y, Lixiang L, Jinwu Q et al. The preventative effect of acarbose and metformin on the progression to diabetes mellitus in the IGT population: a 3-year multicentre prospective study. *Chin J Endocrinol Metab* 2001;17:131-135.
 - 11 Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. For The STOP-NIDDM Trial Research Group: Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus. The STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002;359:2072-2077.
 - 12 Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004;27:155-61



Κλινική Εικόνα του Σακχαρώδη Διαβήτη

5.0 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Δ. Καραμήτσος

5

5.0

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΤΟΥ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Δ. Καραμήτσος

Τα συμπτώματα του ΣΔ διακρίνονται στα συμπτώματα της νόσου και σε αυτά των διαβητικών επιπλοκών (πίνακας 5.1 και πίνακας 5.2). Αν και τα συμπτώματα αυτά ουσιαστικά δεν διαφέρουν στους δύο συχνότερους τύπους διαβήτη, υπάρχει μια διαφορά στην ένταση των συμπτωμάτων, που είναι πιο σοβαρά στον ΣΔ τύπου 1. Επίσης, κάποια συμπτώματα συμβαίνουν συχνότερα σε έναν τύπο ΣΔ και λιγότερο συχνά στον άλλο. Γενικά μπορεί να λεχθεί ότι τα συμπτώματα του διαβήτη είναι τόσο εμφανέστερα, όσο υψηλότερα κυμαίνονται οι τιμές της γλυκόζης στο αίμα. Ο νεφρικός ουδός αποβολής γλυκόζης επίσης έχει σχέση με την εκδήλωση των συμπτωμάτων. Με υψηλό νεφρικό ουδό τα συμπτώματα δεν είναι αισθητά, ενώ το αντίθετο συμβαίνει με χαμηλό ουδό.

➤ Συμπτώματα σακχαρώδη διαβήτη

Στον ΣΔ τύπου 1, πριν από τη διάγνωση, υπάρχουν για διάστημα λίγων εβδομάδων, μέχρι το πολύ τριών μηνών, έντονα συμπτώματα και συγκεκριμένα **πολυουρία, πολυδιψία και απώλεια βάρους**. Η πολυουρία προκαλείται από τη γλυκοζουρία και τη συνοδό ωσμωτική διούρηση. Επακόλουθο της πολυουρίας και της αύξησης της ωσμωτικής πίεσης στο πλάσμα από την υπεργλυκαιμία είναι η δίψα. Η αφυδάτωση που προκαλεί η πολυουρία έχει ως αποτέλεσμα την **ξηροστομία**. Λόγω της αφυδάτωσης, το δέρμα των ασθενών είναι ξηρό. Η πολυδιψία με/ή χωρίς πολυουρία είναι το συνηθέστερο σύμπτωμα. Η **όρεξη** των διαβητικών τύπου 1 μπορεί να είναι φυσιολογική ή να είναι μειωμένη λόγω της ανορεκτικής επίδρασης των κετονοξέων στο κέντρο της όρεξης στον υποθάλαμο. Η διάγνωση συχνά γίνεται με αφορμή την απώλεια βάρους, που κατά κανόνα είναι σημαντική και μεγαλύτερη τις δύο τελευταίες εβδομάδες πριν από τη διάγνωση. Η απώλεια βάρους οφείλεται στον υπερκαταβολισμό με καύση λίπους και

αποικοδόμηση πρωτεϊνών, στην απώλεια θερμίδων στα ούρα και στην αφυδάτωση.¹ Μικρά παιδιά εμφανίζουν, λόγω της πολυουρίας, **νυκτερινή ενούρηση**. **Κνησμός γεννητικών οργάνων** νεαρών γυναικών, αν και παρατηρείται και στον ΣΔ τύπου 1, είναι αρκετά σπάνιο σύμπτωμα σε σύγκριση με τη συχνότητα που εμφανίζεται στις γυναίκες με ΣΔ τύπου 2. Σπάνιο σύμπτωμα είναι και ο **οξύς καταρράκτης** που συμβαίνει συχνότερα μετά τη διάγνωση του ΣΔ, αν ο διαβήτης δεν ρυθμίζεται ικανοποιητικά.² Η συχνότητα αυτού του τύπου καταρράκτη είναι πολύ μικρή και σύμφωνα με προσωπική καταμέτρηση περίπου 3%. Πολλοί ασθενείς παραπονούνται για αίσθημα κόπωσης και μυϊκή αδυναμία. Η κόπωση αυτή οφείλεται στην ελλιπή τροφοδοσία των κυττάρων του οργανισμού με γλυκόζη, στην πρωτεϊνόλυση των πρωτεϊνών των μυών και στις ηλεκτρολυτικές διαταραχές οι οποίες, σε πολλούς ασθενείς, οδηγούν στην εμφάνιση επώδυνων τετανικών συσπάσεων των γαστροκνημίων μυών.¹

Διαταραχές της εμμηνορρυσίας παρατηρούνται συχνά σε αδιάγνωστο ή πλημμελώς ρυθμιζόμενο διαβήτη. Έτσι, σε λίγες περιπτώσεις, παρατηρείται καθυστέρηση εμμηναρχής ή διαταράξη του έμμηνου κύκλου και αναστολή της ωορρηξίας, δηλαδή δευτεροπαθής αμμηνόρροια. Οι διαταραχές αυτές ανατάσσονται με τη ρύθμιση του διαβήτη.³

πίνακας 5.1 Συμπτώματα σακχαρώδη διαβήτη που οδηγούν στη διάγνωση.

- Δίψα, Ξηροστομία
- Πολυουρία
- Απώλεια βάρους
- Αιδοιοκολίτιδες
- Βαλανοποσθίτιδες
- Νυκτερινή ενούρηση
- Διαταραχές προσαρμογής του φακού
- Καταβολή δυνάμεων
- Ζάλη
- Μονιλιάσεις δέρματος
- Δοθηνώσεις, ιδρωταδενίτιδες (σπάνιες στις μέρες μας)

πίνακας 5.2 Συμπτώματα ή ευρήματα των διαβητικών επιπλοκών που μπορεί να οδηγήσουν στη διάγνωση διαβήτη που υπήρχε αδιάγνωστος από πολλά χρόνια.

Από οφθαλμούς	Από νευρικό σύστημα
Καταρράκτης Αμφιβληστροειδοπάθεια Παραλύσεις οφθαλμοκινητικών νεύρων Δευτεροπαθές γλαύκωμα	Αισθητικές διαταραχές Μυϊκές ατροφίες Ορθοστατική υπόταση Γεννητική ανικανότητα Άτονα έλκη Διαβητικές διάρροιες
Από νεφρούς	Από αρτηρίες
Οίδημα Λευκωματουρία Υπέρταση	Διαλείπουσα χωλότητα Γάγγραινα κάτω άκρων Ισχαιμική νόσος μυοκαρδίου Πρόωρη αθηρωμάτωση
Από δέρμα	
Λιποειδική δερματική νεκροβίωση Δακτυλιοειδές κοκκίωμα Αιδοιοκολπίτιδες Βαλανοποσθίτιδες Μυκητιάσεις	

Στον **ΣΔ τύπου 2** τα συμπτώματα μπορεί να είναι ήπια και η διάγνωση να καθυστερήσει για μήνες ή και χρόνια. Έτσι, σε μερικούς αρρώστους υπάρχουν ήδη κατά τη διάγνωση **διαβητικές επιπλοκές**, οι οποίες είναι και η αιτία που τους οδηγεί στον γιατρό.¹ Τα συμπτώματα του διαβήτη γίνονται εντονότερα όσο καθυστερεί η διάγνωση του διαβήτη, αλλά εξαρτώνται και από τις διαιτητικές συνήθειες των ασθενών. Έτσι, ασθενείς που τρώνε γλυκά ή γενικά πολλούς υδατάνθρακες έχουν εντονότερα συμπτώματα. Η **πολυουρία**, η **νυκτουρία** και η **ξηροστομία** είναι τα συχνότερα συμπτώματα, αλλά δεν γίνονται πάντα έγκαιρα αντιληπτά. Η πολυουρία δεν εμφανίζεται, όταν ο ουδός αποβολής γλυκόζης είναι υψηλός. Με τη μέθοδο του υπεργλυκαιμικού αποκλεισμού (clamp) σε 25 άτομα βρέθηκε ότι ο ουδός αποβολής γλυκόζης ήταν εύρους από 112 έως 221 mg/dl.⁵

Η **απώλεια βάρους** παρατηρείται επίσης, αλλά ισχυραίνεται με μικρότερο αριθμό Kg απ' ό,τι στον ΣΔ τύπου 1 και δεν είναι ραγδαία. Πολλές φορές η διάγνωση καθυστερεί, γιατί οι παχύσαρκοι ασθενείς –ιδίως γυναίκες– μένουν ευχαριστημένοι που χάνουν βάρος, υποθέτοντας ότι αυτό οφείλεται στις διαιτητικές τους προσπάθειες. Η **όρεξη** των ασθενών είναι φυσιολογική ή συνήθως αυξημένη. Η υπερρορεξία διορθώνεται με τη ρύθμιση του διαβήτη. Συμπτώματα αρκετά συχνά στους υπερήλικες διαβητικούς είναι το **αίσθημα ζάλης**⁶ και η **αστάθεια στη βόδιση**. Δεν είναι εύκολο να διεκρινιστεί, όμως, αν είναι συμπτώματα του διαβήτη

ή αποτελούν αφορμή για τη διάγνωση. Οι ασθενείς συχνά αισθάνονται **μυϊκή αδυναμία** και έλλειψη ενεργητικότητας. Τη μυϊκή αδυναμία αισθάνονται ιδιαίτερα οι υπερήλικες.⁷

Οι **αιδοιοκολπίτιδες** είναι συχνό σύμπτωμα, ιδίως σε μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.⁸ Η αιτιολογία της αιδοιοκολπίτιδας δεν είναι απόλυτα διευκρινισμένη, ενώ σε ποσοστό περίπου 50% συνυπάρχει μυκητίαση από *Candida albicans* ή άλλους μύκητες.⁹ Όταν δεν συνυπάρχει μυκητίαση ή μικροβιακός παράγοντας, η αιδοιοκολπίτιδα υποχωρεί με τη ρύθμιση του διαβήτη.¹ Η σακχαρουρία σε συνδυασμό με την υπεργλυκαιμία είναι πιθανό να ευθύνονται για τη δημιουργία αιδοιοκολπίτιδας, γιατί σακχαρουρία χωρίς υπεργλυκαιμία σε περιπτώσεις “νεφρικού διαβήτη” δεν δημιουργεί αιδοιοκολπίτιδα.¹ Στους άνδρες είναι συχνές οι **βαλανοποσθίτιδες**, ιδίως αν έχουν στενή πόσθη.¹⁰ Η φίμωση είναι συχνό επακόλουθο των βαλανοποσθιτίδων. Τη διάγνωση του διαβήτη υποδεικνύει συχνά ο γυναικολόγος ή ο δερματολόγος. Σε περιπτώσεις αιδοιοκολπίτιδας και βαλανοποσθιτίδας ο ιατρός πρέπει πάντοτε να ζητά μέτρηση σακχάρου στο αίμα και γενική εξέταση ούρων.

Ορισμένοι ασθενείς παραπονούνται για διαταραχές της όρασης που οφείλονται σε **διαθλαστικές ανωμαλίες** των φακών των οφθαλμών. Αυτές δημιουργούνται από τις ωσμωτικές επιδράσεις που προκαλεί η σημαντική υπεργλυκαιμία και που πριν από τη διάγνωση είναι τέτοιες, ώστε να δημιουργούν μυωπική όραση.

πίνακας 5.1.3 Χαρακτηριστικά των δύο κύριων μορφών διαβήτη.

	Τύπος 1	Τύπος 2
Βάρος	Μειωμένο	Φυσιολογικό ή αυξημένο
Ηλικία διάγνωσης*	<30 ετών (συνήθως)	>40 ετών (συνήθως)
Εισβολή	Απότομη	Βαθμιαία
Κετοναϊμία	Ναι	Όχι
Έκκριση ινσουλίνης	Μηδαμινή	Παθολογική
Μάζα Β-κυττάρων	<10%	Μέτρια μειωμένη
Αυτοαντισώματα	Ναι	Όχι
HLA συσχέτιση	DR3, DR4, DQ2, DQ8	Καμμία
Θεραπεία	Ινσουλίνη	Δισκία - - - - -> Ινσουλίνη
Ευαισθησία σε ΙΝΣ	κφ	Μειωμένη

*Σχετική αξία

Σύμπτωμα ΣΔ τύπου 2 είναι και η **μεταγευματική υπογλυκαιμία**.^{11,12} Τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας εμφανίζονται 3-5 ώρες μετά τα γεύματα και είναι δυνατών να αποτελούν πρόδρομη κλινική εκδήλωση διαβήτη. Οι ασθενείς εμφανίζουν αίσθημα πείνας, τρόμο, αδυναμία, ευερεθιστότητα και εφίδρωση. Η συχνότητα της “μεταγευματικής ή αντιδραστικής υπογλυκαιμίας”, όπως επίσης αποκαλείται, αναφέρεται σε ποσοστό 30-75% των περιπτώσεων ΣΔ τύπου 2.¹ Θεωρείται ότι αιτία της υπογλυκαιμίας είναι η καθυστερημένη αλλά υπερβολική έκκριση ινσουλίνης.¹² Η δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (ΔΑΓ) με καθυστερημένες αιμοληψίες χαρακτηρίζεται από φυσιολογική τιμή γλυκόζης πριν από τη λήψη της γλυκόζης, αυξημένη τιμή στα 60 min, αλλά έντονη πτώση της τιμής της γλυκόζης στα δείγματα μεταξύ 3ης και 5ης ώρας.¹¹

Πάντως, παλαιότερα είχε γίνει κατάχρηση στη διάγνωση της μεταγευματικής υπογλυκαιμίας και φαίνεται ότι η πραγματική συχνότητά της είναι πολύ μικρότερη.

Η διάγνωση του ΣΔ μπορεί να σχετίζεται με μία από τις παρακάτω περιπτώσεις:

- 1) Ύπαρξη συμπτωμάτων διαβήτη.
- 2) Τυχαία εξέταση αίματος ή ούρων.
- 3) Επιδημιολογική έρευνα.
- 4) Ύπαρξη συμπτωμάτων διαβητικών επιπλοκών.
- 5) Διενέργεια δοκιμασίας ανοχής γλυκόζης.

Η υπόνοια διαβήτη ξεκινά από τα συμπτώματα της νόσου και επιβεβαιώνεται με εξέταση του σακχάρου στο αίμα. Η εξέταση των ούρων δεν αρκεί για τη διάγνωση, γιατί πολλές φορές υπάρχει γλυκοζουρία χωρίς υπεργλυκαιμία, ή και το αντίθετο. Συχνότερη αιτία ανεύρεσης γλυκοζουρίας χωρίς σακχαρώδη διαβήτη είναι η νεφρική γλυκοζουρία (νεφρικός διαβήτη) και η γλυκοζουρία κύησης. Η διάγνωση του ΣΔ από τα συμπτώματα των διαβητικών επιπλοκών είναι συχνότερη

σε άτομα που είναι τελείως ανενημέρωτα για τον ΣΔ και τα συμπτώματά του και αφορά συνήθως τον ΣΔ τύπου 2. Επειδή τα συμπτώματα του ΣΔ τύπου 2 δεν είναι πάντοτε έντονα, δεν είναι σχεδόν ποτέ γνωστή η έναρξη της διαβητικής διαταραχής σε αυτήν την ομάδα των διαβητικών. Τα τελευταία χρόνια έχει μειωθεί ο αριθμός των ασθενών που προσέρχονται με ταυτόχρονη διάγνωση διαβήτη και χρόνιων επιπλοκών, γεγονός που οφείλεται στην καλύτερη ενημέρωση του κόσμου με τα μέσα μαζικής ενημέρωσης.

Μετά τα όσα αναφέρθηκαν για την αιτιολογία και την κλινική εικόνα των δύο κύριων μορφών του ΣΔ, στον πίνακα 5.3 παρατίθενται τα κλινικά χαρακτηριστικά και οι διαφορές του ΣΔ τύπου 1 από τον ΣΔ τύπου 2.

Τη διάγνωση ΣΔ τύπου 1 βραδείας εισβολής πρέπει να υποπτευθούμε, όταν πρόκειται για άτομα ηλικίας 35-45 ετών, κατά προτίμηση γυναίκες, με οικογενειακό αναμνηστικό άλλων αυτοανοσοποιητικών νοσημάτων (λεύκη, θυρεοειδοπάθειες, αναιμία Biermer, νόσος του Addison) και βραδεία εξέλιξη του διαβήτη που μέσα σε διάστημα συνήθως 2-5 ετών αποκαλύπτεται ότι είναι ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης. Τα άλλα αυτοανοσοποιητικά νοσήματα μπορεί να προϋπάρχουν ή να ακολουθούν μετά τη διάγνωση του διαβήτη.

Υπέρ της διάγνωσης διαβήτη τύπου MODY συνηγορεί η γνώση ισχυρού κληρονομικού αναμνηστικού, κατά προτίμηση σε τρεις γενεές, προσβολή του 50% των μελών των οικογενειών, η δυνατότητα να μην κάνουν ινσουλινοθεραπεία στα πρώτα 4-5 χρόνια, η έλλειψη αρχικής κετώσεως, το κανονικό βάρος, συνήθως, των ασθενών και ο πολύ ήπιος διαβήτης και η ευαισθησία στις σουλφονουλιδίες.

Από τους μη παχύσαρκους διαβητικούς με διάγνωση ΣΔ τύπου 2 ένα ποσοστό είναι MODY και ένα άλλο ποσοστό είναι βραδείας εξέλιξης ΣΔ τύπου 1. Σπανι-

ότερα μπορεί να είναι δευτεροπαθής παγκρεατικός διαβήτης.

➤ Συμπτώματα διαβητικών επιπλοκών

Από τους οφθαλμούς. Συχνά η εμφάνιση καταρράκτη αναγκάζει τον άρρωστο να προσφύγει στον γιατρό. Αυτό παρατηρείται κυρίως στον βραδείας εξέλιξης καταρράκτη των διαβητικών τύπου 2. Ταχεία δημιουργία καταρράκτη παρατηρείται σε ατελώς θεραπευόμενες περιπτώσεις ΣΔ τύπου 1.¹³

Αιφνίδια απώλεια όρασης σε έναν οφθαλμό, λόγω αιμορραγίας μέσα στο υαλοειδές με ή χωρίς δευτεροπαθές γλαύκωμα, αποτελεί σύμπτωμα μακροχρόνιου διαβήτη και είναι απίθανο να αποτελέσει αιτία διάγνωσης. Πρώιμη επιπλοκή διαβήτη είναι η διπλωπία από προσβολή κρνιακών νεύρων (III, VI και σπανιότερα IV συζυγίας) ως συνέπεια νευροπάθειας ή αγγειοπάθειας των μικρών αγγείων των νεύρων. Αυτές οι παραλύσεις συμβαίνουν συνήθως μετά την ηλικία των 50 ετών και τρομοκρατούν τους ασθενείς, οι οποίοι καταφεύγουν γρήγορα στον γιατρό. Οι ασθενείς αυτοί συχνά είναι επίσης υπερτασικοί και έχουν υψηλό αιματοκρίτη.¹⁴

Από το νευρικό σύστημα. Συχνά σε μη θεραπευόμενους ασθενείς υπάρχουν παραισθησίες στα χέρια και τα πόδια, ακόμη και χωρίς άλλα σημεία νευροπάθειας. Τα συμπτώματα αυτά παρέρχονται με υποβολή των ασθενών σε θεραπεία. Επώδυνα κάτω άκρα και παραισθησίες με "αίσθηση βαδίσματος πάνω σε βαμβακοτάπητα" μπορεί να είναι το κύριο σύμπτωμα σε διαβητικούς τύπου 2.¹⁵

Η ύπαρξη συμπτωμάτων νευροπάθειας του αυτόνομου νευρικού συστήματος, π.χ. κυστικών διαταραχών (επίσχεση ούρων ή ακράτεια) και σεξουαλικής ανικανότητας, αποτελεί συχνά λόγο διάγνωσης διαβήτη αλλά και λανθασμένης διάγνωσης προστατισμού. Κρίσεις εφίδρωσης κατά τη διάρκεια γεύματος που περιέχει γευστικές τροφές και ιδίως τυρί μπορεί να αναφέρουν μερικοί ασθενείς με νευροπάθεια του ΦΝΣ. Ζάλη από ορθοστατική υπόταση είναι συχνό φαινόμενο στους ασθενείς αυτούς. Σειρά από κλινικές δοκιμασίες έχουν περιγραφεί για τη διάγνωση της νευροπάθειας του αυτόνομου νευρικού συστήματος (βλ. Κεφ. 8.4).^{16,17}

Από τους νεφρούς. Η διαβητική νεφροπάθεια εμφανίζεται μόνο ύστερα από αρκετά χρόνια διαβήτη και κατά συνέπεια σπάνια αποτελεί την αιτία της ανακάλυψής του. Αντίθετα, λοιμώξεις του ουροποιητικού αποτελούν αιτία εξέτασης ούρων και αποκάλυψης διαβήτη, ο οποίος εξάλλου παροξύνεται κατά τη διάρκεια της λοίμωξης. Στον διαβήτη, εκτός από την κλασική πυελονεφρίτιδα, μπορεί να αναπτυχθεί οξεία θηλαία νέκρωση, η οποία εκδηλώνεται ως βαριά μορφή πυελονεφρίτιδας, με ολιγουρία και ουραιμία. Μπορεί, όμως, η διάγνωση της θηλαίας νέκρωσης να αποτελέ-

σει, σε ανύποπτο χρόνο, τυχαίο ακτινολογικό εύρημα. Στις περιπτώσεις αυτές η αναζήτηση του διαβήτη οδηγεί στη διάγνωσή του.¹⁸

Από τις αρτηρίες. Οι διαβητικοί έχουν προδιάθεση για αρτηριοσκλήρυνση και αθηρωμάτωση, γι' αυτό και εμφανίζουν συχνότερα από τον υπόλοιπο πληθυσμό στεφανιαία νόσο, εγκεφαλικά επεισόδια και περιφερική αγγειοπάθεια. Αρκετά συχνά ο διαβήτης ανακαλύπτεται για πρώτη φορά σε ασθενείς που εμφανίζουν διαλείπουσα χωλότητα ή γαγγραινώδεις αλλοιώσεις στα δάκτυλα των ποδιών.¹

Από το δέρμα. Η λιποειδική δερματική νεκροβίωση και το δακτυλιοειδές κοκκίωμα είναι επιπλοκές που μπορεί να προηγούνται της κλινικής εκδήλωσης του διαβήτη. Τον ασθενή ενδέχεται να τον δει αρχικά δερματολόγος, ο οποίος οφείλει να ζητήσει εξέταση αίματος για σάκχαρο προς αποκλεισμό ή διάγνωση διαβήτη.¹⁹ Αν η εξέταση δεν είναι διαγνωστική, πρέπει να γίνει δοκιμασία ανοχής γλυκόζης. Άλλες δερματικές επιπλοκές (πομφολύγωση, σκλήρυνση δέρματος) μπορεί επίσης να υπάρχουν με αδιάγνωστο ακόμη τον διαβήτη.

➤ Η κλινική εξέταση του διαβητικού

Η κλινική εξέταση του διαβητικού δεν διαφέρει ουσιωδώς από την εξέταση παθολογικού ασθενούς. Απλώς δίνεται ιδιαίτερη προσοχή σε ορισμένα σημεία της κλινικής εξέτασης, λόγω της αυξημένης πιθανότητας ανακάλυψης παθολογικών ευρημάτων τα οποία είναι συνέπεια της πρωτοπαθούς νόσου.

Γενική επισκόπηση. Παρατηρούμε τη θρέψη και μετρούμε το ύψος και το βάρος του ασθενούς. Με τις δύο αυτές παραμέτρους βρίσκουμε το δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ) που προκύπτει από τον λόγο του βάρους σε Kg δια του ύψους εις το τετράγωνο. Τα ανώτερα φυσιολογικά όρια είναι 24 για τους άνδρες και 26 για τις γυναίκες. Όταν προκύπτει ΔΜΣ μεγαλύτερος από αυτές τις τιμές, υπάρχει σωματικό βάρος αυξημένο κατά 20% και πλέον του ιδανικού. Μετρούμε επίσης τις περιμέτρους στο ύψος των λαγονίων ακρολοφιών και της μέσης στο ύψος του 12ου θωρακικού σπονδύλου, για να υπολογίσουμε τον λόγο περιμέτρου μέσης και λαγόνων (waist to hip ratio).²⁰ Η τιμή που προκύπτει, αν είναι μεγαλύτερη του 1,0 για άνδρες και 0,85 για γυναίκες, θεωρείται παθολογική, δεδομένου ότι η αύξηση του κοιλιακού λίπους έχει συσχετιστεί με διαβήτη και αντίσταση των ιστών στη δράση της ινσουλίνης που προδιαθέτει σε διαβήτη.²¹⁻²³

Δεν παραλείπουμε να ρωτήσουμε τον ασθενή για μεταβολές του βάρους του στο πρόσφατο παρελθόν, ώστε να εκτιμήσουμε την παρούσα κατάσταση συγκριτικά.

Επισκοπούμε τα κάτω άκρα για την ανεύρεση σημείων κακής κυκλοφορίας (χρώμα δέρματος, έλλειψη τριχώσεως δακτύλων), καθώς και για την ανεύρεση σημείων νευροπάθειας (νευροπαθητικά έλκη, παραμόρφωση αρθρώσεων, αρθροπάθεια Charcot). Αναζητούμε την ύπαρξη δερματικών βλαβών, νεκροβίωση, ατροφικών διαβητικών κηλίδων και εξανθηματικών ξανθωμάτων. Επισκοπούμε τα νύχια και τους επιπεφυκότες για την ύπαρξη αναιμίας, η οποία στους διαβητικούς με μακροχρόνιο διαβήτη μη ρυθμιζόμενο ικανοποιητικά οφείλεται συνήθως σε διαβητική νεφροπάθεια. Δεν παραλείπουμε, επίσης, να αναζητήσουμε την ύπαρξη σημείων αφυδάτωσης (σπαργή δέρματος και εξέταση στοματικού βλεννογόνου). Κατά την επισκόπηση του στόματος παρατηρούμε τα ούλα και την κατάσταση των οδόντων, δεδομένου ότι σε αρρυθμιστους διαβητικούς είναι συχνές οι **παροδοντοπάθειες**.²⁴ Χρήσιμη πληροφορία για την προγενέστερη κακή ρύθμιση του διαβήτη και την προδιάθεση για χρόνιες επιπλοκές δίνει η επισκόπηση των χεριών σε "θέση προσευχής" που αποκαλύπτει τη **διαβητική χειροαρθροπάθεια**. Οι άρρωστοι που εμφανίζουν δύσκαμπτα δάκτυλα δεν μπορούν να τα ενώσουν και παρατηρούμε να παραμένει μεταξύ των δακτύλων άνοιγμα. Η κατάσταση αυτή οφείλεται σε παθολογική άθροιση κολλαγόνου.^{25,26}

Εξέταση κυκλοφορικού. Εξετάζουμε την καρδιά και ψηλαφούμε τις αρτηρίες των άκρων ποδών (ραχιαία ποδός, οπισθία κνημιαία), αναζητούμε την ύπαρξη φυσημάτων υπεράνω των μηριαίων αρτηριών, αναζητούμε την ύπαρξη καρδιακών οιδημάτων και καταγράφουμε τους χαρακτήρες αυτών. Εξετάζουμε τη θερμοκρασία και τη χροιά των άκρων των ποδιών. Διαφορά θερμοκρασίας μεταξύ των δύο ποδιών συνηγορεί για κακή κυκλοφορία στο ψυχρότερο. Η χροιά των ποδιών επί κακής κυκλοφορίας δύναται να είναι ωχρή ή ερυθροκύανη. Ενίοτε διαπιστώνεται η ύπαρξη γάγγραινας σε έναν ή περισσότερους δακτύλους. Μετράμε την αρτηριακή πίεση σε ύπτια και όρθια θέση. Η ανεύρεση ορθοστατικής υπότασης και πίεσης, μόλις ξαπλώσει ο ασθενής, οφείλεται συχνά σε νευροπάθεια. Ασθενείς άνω των 35 ετών πρέπει να υποβάλλονται σε ΗΚΓ έλεγχο. Σε υπόνοια περιφερικής αγγειοπάθειας μετρούμε την αρτηριακή πίεση στα σφυρά και τον βραχίονα και υπολογίζουμε τον σφυροβραχιόνιο δείκτη.

Εξέταση νεφρών. Αναζητούμε την ύπαρξη αναιμίας και νεφρικών οιδημάτων. Σε ασθενείς με λίγα χρόνια διαβήτη, αλλά τουλάχιστον περισσότερα από πέντε, γίνεται μια φορά ετησίως αναζήτηση μικρολευκωματινουρίας.^{27,28}

Η εξέταση των ούρων για λεύκωμα αποτελεί ρουτί-

να στην εξέταση διαβητικών ασθενών με εκδηλωμένη νεφροπάθεια. Συχνά διαπιστώνεται η ύπαρξη οίδηματος κάτω άκρων τις πρώτες ημέρες της θεραπείας διαβητικής κετοξέωσης ή πρωτοδιαγνωσθέντος διαβήτη. Το οίδημα αυτό παρέρχεται μέσα σε λίγες ημέρες και οφείλεται σε αύξηση της διαπερατότητας των τριχοειδών, σε αύξηση του όγκου πλάσματος και σε κατακράτηση νατρίου από τους νεφρούς.²⁹

Η ανεύρεση λευκωματουρίας και οίδηματος με ή χωρίς υπέρταση είναι δυνατόν να οφείλεται σε διαβητική νεφροπάθεια. Η στένωση των νεφρικών αρτηριών, λόγω αθηρωμάτωσης, είναι ένα ενδεχόμενο και σε ανθεκτική υπέρταση πρέπει να γίνεται η σχετική διερεύνηση. Η εργαστηριακή έρευνα, όταν υπάρχει υπόνοια νεφροπάθειας, περιλαμβάνει ποσοτικό προσδιορισμό του λευκώματος των ούρων και προσδιορισμούς ουρίας, κρεατινίνης, ουρικού οξέος, λευκωμάτων και χοληστερόλης στο πλάσμα. Η ενδοφλέβια πυελογραφία σπάνια απαιτείται και, αν αποφασιστεί, χρειάζεται προσοχή για να μην προκληθεί οξεία νεφρική ανεπάρκεια από τη χορήγηση του σκιαστικού.

Εξέταση πεπτικού. Αναζητούμε την ύπαρξη ηπατομεγαλίας. Το ήπαρ είναι συχνά διογκωμένο και μαλακής σύστασης, λόγω της λιπώδους διήθησης επί μη ρυθμιζόμενου διαβήτη.³⁰ Σε σχετικά σπάνιες περιπτώσεις το λιπώδες ήπαρ εξελίσσεται σε στεατοηπατίτιδα και τελικά σε κίρρωση. Η ανεύρεση διογκωμένου ήπατος μετά μελαγχρώσεως και ατροφίας όρχεων συνηγορεί έντονα υπέρ της ύπαρξης αιμοχρωμάτωσης, μιας πάθησης η οποία προσβάλλοντας το πάγκρεας προκαλεί διαβήτη.³¹

Εξέταση νευρικού. Επισκοπούμε τη θρέψη των μυών και εξετάζουμε τα τενόντια αντανακλαστικά με ιδιαίτερη έμφαση στα αχίλλεια, τα οποία καταργούνται όταν υπάρχει αισθητική νευροπάθεια. Εξετάζουμε την επιπολής και εν τω βάθει αισθητικότητα με τη χρήση διαπασών ή ειδικού οργάνου (βιοθεσιόμετρο). Εξετάζουμε επίσης τα κρανιακά νεύρα και τα αντανακλαστικά της κόρης. Δεν παραλείπουμε την πρόκληση του βολβοσυραγγώδους αντανακλαστικού, όταν έχουμε υπόνοια σεξουαλικής ανικανότητας. Ρωτάμε τον ασθενή για την ύπαρξη διαταραχών εφίδρωσης και εξετάζουμε τα νευροφυτικά αντανακλαστικά του κυκλοφορικού συστήματος (Valsalva κ.λπ.).^{17,33} Αναζητούμε, επίσης, την ύπαρξη ορθοστατικής υπότασης. Επισκοπούμε με προσοχή την ύπαρξη τροφικών νευροπαθητικών ελκών, την ύπαρξη παραμορφωμένων αρθρώσεων ή αρθροπάθειας του Charcot. Αν βρεθούν σημεία νευροπάθειας, η έρευνα μπορεί να συμπληρωθεί με ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο και ειδικά τεστ για νευροπάθεια ΑΝΣ.¹⁵

Εξέταση πνευμόνων. Εκτός της κλινικής εξέτασης των

πνευμόνων απαιτείται, τουλάχιστον σε ασθενείς με μεγάλη απώλεια βάρους κατά τη διάγνωση του διαβήτη, η διενέργεια ακτινογραφίας θώρακα.

Εξέταση οφθαλμών. Εξετάζουμε αρχικά τον οφθαλμικό τόνο και στη συνέχεια, μετά την πλήρη διαστολή των κορών με μυδριατικό, εξετάζουμε τον φακό (εξ αποστάσεως) για την ύπαρξη καταρράκτη και τον βυθό για την ύπαρξη διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας. Τα ευρήματα καταγράφονται λεπτομερώς ή/και φωτογραφείται ο βυθός για σύγκριση με μελλοντικές εξετάσεις.³³

Εξέταση μαστών. Σχετικά σπάνια επιπλοκή είναι η ινώδης μαστοπάθεια που εμφανίζεται σε γυνακείους μαστούς (σπανίως μπορεί να εμφανιστεί και σε άνδρες) και πρέπει να γίνεται διαφορική διάγνωση από τον καρκίνο του μαστού, φυσικά μόνο ύστερα από βιοψία. Αρχικά η επιπλοκή αυτή περιγράφηκε σε άτομα με ΣΔ τύπου 1 αλλά αφορά επίσης και ασθενείς με ΣΔ τύπου 2.^{34,35}

Αναζήτηση θυρεοειδοπάθειας. Εξετάζεται ο θυρεοειδής για βρογχοκήλη και γίνεται εργαστηριακός έλεγχος για υπερ- ή υποθυρεοειδισμό, λόγω της συχνής συνύπαρξης των παθήσεων αυτών με ΣΔ τύπου 1. Η εμφάνιση υπερθυρεοειδισμού δυσχεραίνει τη ρύθμιση του διαβήτη και δεν πρέπει να διαλάθει η διάγνωση.³⁶

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Oakley WG. Clinical manifestations and associations. In Oakley WG, Pyke DA, Taylor KW, eds, *Clinical diabetes and its biochemical basis*. Blackwell London, 1998;252-283.
- Lang-Muritano M, La Roche GR, Stevens JL, Gloor BR, Schoenle EJ. Acute cataracts in newly diagnosed IDDM in five children and adolescents. *Diabetes Care* 1995;18:1395-1396.
- Yeshaya A, Orvieto R, Dicker D, Karp M, Ben-Rafael Z. Menstrual characteristics of women suffering from insulin-dependent-diabetes mellitus. *Int J Fertil Menopausal Stud* 1995;40:269-273.
- Kjaer K, Hagen C, Sando SH, Eshoj O. Epidemiology of menarche and menstrual disturbances in an unselected group of women with insulin-dependent-diabetes mellitus compared to controls. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:524-529.
- Ruhnau B, Faber OK, Borch-Johnsen K, Thorsteinsson B. Renal threshold for glucose in non-insulin-dependent diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 1997;36:27-33.
- Αλεβίζος Μ, Καλαμπαλικά Δ, Αδαμίδου Α, Τσουρουκτσόγλου Γ. Αρχικά συμπτώματα διαβήτη σε 418 ασθενείς. *Ελλ Διαβ Χρον* 1988;105-109.
- Mishra VN, Mansharmani GG. Diabetes mellitus in geriatric females. *J Indian Med Assoc* 1989;87:138-139.
- Neilly JB, Martin A, Simpson N, MacCuish AC. Pruritus in diabetes mellitus: investigation of prevalence and correlation with diabetes control. *Diabetes Care* 1986;9:273-275.
- Hoosen AA, Peer AK, Seedat MA, van den Ende J, Omar MA. Vaginal infections in diabetic women: is empiric antifungal therapy appropriate? *Sex Transm Dis* 1993;20:265-268.
- Hershfield M, Dahlen CP. Phimosis with balanoposthitis in previously undiagnosed diabetes mellitus. *GP* 1968;38:95.
- Hofeldt FD. Reactive hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989;18:185-201.
- Ryff A, Keller U. A case from practice (167). Decreased glucose tolerance with reactive postprandial hypoglycemia in obesity. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1990;79:341-343.
- Cornwell M, Lepre F. Acute irreversible cataracts in diabetes mellitus. *Aust N Z J Ophthalmol* 1995;23:221-222.
- Jacobson DM, McCanna TD, Layde PM. Risk factors for ischemic ocular motor nerve palsies. *Arch Ophthalmol* 1994;112:961-966.
- Boulton AJ. Guidelines for diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. European Association for the Study of Diabetes, Neurodiab. *Diabetes Metab* 1998;24(3):55-65
- Watkins PJ, Thomas PK. Diabetes mellitus and the nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:620-632
- Ewing DJ. Diabetic autonomic neuropathy and the heart. *Diabetes Res Clin Pract* 1996;30 Suppl:31-6.
- Griffin MD, Bergstralhn EJ, Larson TS. Renal papillary necrosis-a sixteen-year clinical experience. *J Am Soc Nephrol* 1995;6:248-256.
- Sibbald RG, Landolt SJ, Toth D. Skin and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996;25:463-472.
- Vague J. La differentiation sexuelle, facteur déterminant des formes de l'obésité. *Press Med* 1947;55:339-340.
- Chan JM, Rimm EB, Colditz GA et al. Obesity, fast distribution and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care* 1994;17:961-969.
- Ohlson LO, Larsson B, Svartsudd K et al. The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus: 13,5 years of follow-up of the participants in the study of men born in 1913. *Diabetes* 1985;34:1055-1058.
- Cassano P, Rosner B, Vokonas PS, Weiss ST. Obesity and body fat distribution in relationship to the incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Epidemiol* 1992;136:1474-1486.
- Thorstenesson H, Kuylenstierna J, Hugoson A. Medical

- status and complications in relation to periodontal disease experience in insulin-dependent-diabetics. *J Clin Periodontol* 1996; 23(3 Pt 1):194-202.
- 25 Pierard-Franchimont C, Nikkels-Tassoudji N, Lefebvre P, Pierard GE. Subclinical skin stiffening in adults suffering from type 1 diabetes mellitus. A comparison with Raynaud's syn-drome. *J Med Eng Technol* 1998;22:206-210.
- 26 Rosenbloom AL, Silverstein JH. Tissue and joint disease in diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996;25: 473-483.
- 27 Sheth JJ. *Diabetes, microalbuminuria and hypertension*. Clin Exp Hypertens 1999;21:61-68.
- 28 Ahn CW, Song YD, Kim JH, Lim SK, Choi KH, Kim KR, Lee HC, Huh KB. The validity of random urine specimen albumin measurement as a screening test for diabetic nephropathy. *Yonsei Med J* 1999;40:40-45.
- 29 Evans DJ, Pritchard-Jones K, Trotman-Dickenson B. Insulin oedema. *Postgrad Med J* 1986;62:665-668.
- 30 O'Connor BJ, Kathamna B, Tavill AS. Nonalcoholic fatty liver (NASH syndrome). *Gastroenterologist* 1997;5:316-329.
- 31 Turnbull AJ, Mitchison HC, Peaston RT et al. The prevalence of hereditary haemochromatosis in a diabetic population. *QJM* 1997;90:271-275.
- 32 Διδάγγελος TH. Επίδραση της τολρεσάτης στη διαβητική νευροπάθεια του φυτικού νευρικού συστήματος του κυκλοφορικού. Διδακτορική διατριβή. Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη 1998.
- 33 Τριανταφύλλου Γ, Παπάζογλου Ν, Μανές Χ και συν. Εκτίμηση της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας με βάση τη φωτογράφιση βυθού με κάμερα 450 (μεθοδολογία της Eurodiab IDDM complication study). *Ελλ Διαβ Χρον* 1994;7:121-126.
- 34 Kudva YC, Reynolds CA, O'Brien T, Crotty TB. *Mastopathy and diabetes*. *Curr Diab Rep*. 2003;3:56-59.
- 35 Sotome K, Ohnishi T, Miyoshi R, et al. An uncommon case of diabetic mastopathy in type II non-insulin dependent diabetes mellitus. *Breast Cancer*. 2006;13:205-209.
- 36 Fernandez-Castaner M, Molina A, Lopez-Jimenez L, Gomez JM, Soler J. Clinical presentation and early course of type 1 diabetes in patients with and without thyroid autoimmunity. *Diabetes Care* 1999;22:377-381.



Θεραπεία του Σακχαρώδη Διαβήτη

6.1 ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΑ ΘΕΜΑΤΑ

- 6.1.1 Η δίαιτα του διαβητικού - Δ. Καραμήτσος
- 6.1.2 Οι υδατάνθρακες στη διατροφή του διαβητικού - Δ. Καραμήτσος
- 6.1.3 Δίαιτες αδυνατίσματος σε διαβητικά άτομα - Δ. Καραμήτσος
- 6.1.4 Η διατροφή των υπερηλίκων - Δ. Καραμήτσος
- 6.1.5 Οι επιδράσεις του οίνοπνεύματος στον μεταβολισμό φυσιολογικών και διαβητικών ατόμων - Δ. Καραμήτσος
- 6.1.6 Τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (AGEs) και η συμμετοχή τους στη διαβητική αθηρωμάτωση - Α. Ξάνθης, Α. Χατζητόλιος
- 6.1.7 Ρύθμιση πρόσληψης τροφής και ενεργειακής ομοιοστασίας - Ν. Κατσίκη
- 6.1.8 Ρύθμιση πρόσληψης τροφής και ενεργειακής ομοιοστασίας σε διαβητικούς ασθενείς - Ν. Κατσίκη, Δ. Καραμήτσος

6.2 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- 6.2.1 Φαρμακευτική θεραπεία με δισκία - Φ. Ηλιάδης, Δ. Καραμήτσος
- 6.2.2 Ιστορία της ινσουλίνης - Δ. Καραμήτσος
- 6.2.3 Αρχές ινσουλινοθεραπείας - Δ. Καραμήτσος
- 6.2.4 Σύγχρονα σχήματα και μέθοδοι ινσουλινοθεραπείας - Δ. Καραμήτσος
- 6.2.5 Σχολιασμός εντατικοποιημένης ινσουλινοθεραπείας - Δ. Καραμήτσος
- 6.2.6 Ινσουλινοθεραπεία στον ΣΔ τύπου 2 - Δ. Καραμήτσος
- 6.2.7 Ανθρώπινη ινσουλίνη και υπογλυκαιμία - Δ. Καραμήτσος
- 6.2.8 Ο ασταθής ή δυσρύθμιστος διαβήτης - Δ. Καραμήτσος

6.3 ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΙ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

Φ. Ηλιάδης, Δ. Καραμήτσος

6.4 ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ, ΨΥΧΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ

Γ. Πήτα, Κ. Μάλλιου και Γ. Τζήμου

6

6.1

ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΑ ΘΕΜΑΤΑ

6.1.1 Η δίαιτα του διαβητικού

Δ. Καραμήτσος

Στο κεφάλαιο αυτό θα γίνει μια σχετικά σύντομη παρουσίαση των βασικών αρχών διατροφής των διαβητικών ασθενών, οι οποίες πρέπει να εφαρμόζονται, ώστε να προκύπτουν στη ρύθμιση του διαβήτη τα καλύτερα κατά το δυνατόν αποτελέσματα. Όλοι συμφωνούν ότι δεν είναι δυνατόν να ρυθμιστεί ο διαβήτης οποιουδήποτε ασθενούς χωρίς ένα πρόγραμμα διατροφής. Ενώ, όμως, όλοι αποδέχονται αυτή τη γενική αρχή, δεν υπάρχει ενιαίος και κοινώς αποδεκτός τρόπος λειτουργίας του γιατρού ή της διαιτολόγου στη χορήγηση των διαιτητικών οδηγιών. Από κέντρο σε κέντρο και από κλινική σε κλινική μπορεί να βρεθούν σημαντικές διαφορές μεθοδολογίας, αλλά και θεωρητικών παραδοχών, οι οποίες έχουν την αντίστοιχη υλοποίησή τους στην κλινική πράξη. Η έλλειψη απόλυτης ομοφωνίας στο θέμα της δίαιτας έχει ως αποτέλεσμα να δημοσιεύονται συχνά σχετικά άρθρα στα διαβητολογικά και διαιτολογικά περιοδικά. Επιπλέον, οι κατευθυντήριες οδηγίες για τη διατροφή των διαβητικών ατόμων κατά καιρούς μεταβάλλονται. Ωστόσο, παρά τις διαφορές και τις μικρές διαφωνίες, είναι παραδεκτό ότι για να είναι δυνατόν να τηρηθεί ένα διαιτολόγιο, πρέπει να είναι εφαρμόσιμο στην πράξη χωρίς ιδιαίτερη δυσκολία, μέσα στο μενού της οικογένειας. Επιπλέον, με το διαιτολόγιο που έχει στα χέρια του ο διαβητικός δεν πρέπει να νιώθει ότι είναι καταδικασμένος στη στέρηση.

Είναι απαραίτητο να εξηγήσουμε στον ασθενή ότι:

α) Η διατροφή του δεν θα έχει πολλές διαφορές από την υγιεινή διατροφή που πρέπει να ακολουθούν όλοι οι άνθρωποι.

β) Η ενδεχόμενη λήψη φαρμάκων ή ινσουλίνης δεν απαλλάσσει από την ανάγκη εφαρμογής του διαιτολογίου.

γ) Δεν πρέπει να συγκρίνει το δικό του πρόγραμμα διατροφής με τα αντίστοιχα άλλων ασθενών.

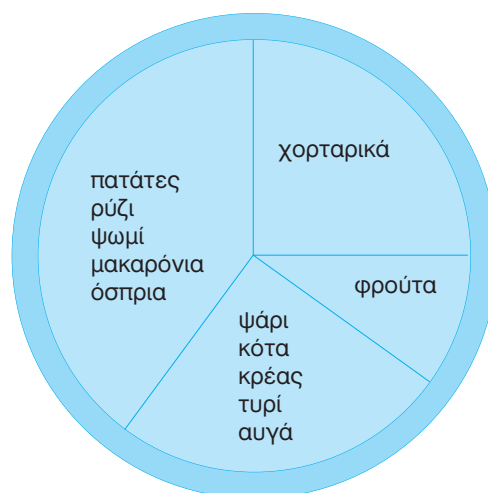
δ) Πρέπει να ασχοληθεί με τη σωστή εφαρμογή

του διαιτολογίου και να έχει ορισμένες απαραίτητες γνώσεις για τη διατροφή του. Η πυραμίδα τροφών που έχει ως στόχο να απεικονίσει παραστατικά γενικές οδηγίες διατροφής, καθώς και η εικόνα του πιάτου του διαβητικού βοηθούν στην εφαρμογή του διαιτολογίου (σχήμα 6.1.1.1 και σχήμα 6.1.1.2)

Η ανάγκη εξατομικευμένου διαιτολογίου και οδηγιών

Ο γιατρός ή η διαιτολόγος που δίνει τις διαιτητικές οδηγίες πρέπει να συνειδητοποιήσουν ότι οι οδηγίες τους πρέπει να είναι σε μεγάλο βαθμό εξατομικευμένες. Το να δίδεται απλώς ένα τυποποιημένο έντυπο, χωρίς να προηγηθεί μία στοιχειώδης διαιτολογική συνέντευξη, είναι λάθος που μπορεί να έχει επιπτώσεις. Είναι απαραίτητο να λαμβάνονται υπόψη το διαιτολογικό ιστορικό, οι προτιμήσεις και συνήθειες του ασθενούς, οι ιδιαιτερότητες της εργασίας του και η οικογενειακή του κατάσταση, ώστε οι διαιτητικές οδηγίες να είναι προσαρμοσμένες στις προτιμήσεις του και στις καθημερινές συνθήκες, οπότε κατά συνέπεια θα είναι κατά το δυνατόν περισσότερο εφαρμόσιμες.

Δεδομένων των παθοφυσιολογικών διαφορών μεταξύ των δύο κύριων τύπων διαβήτη, είναι επόμενο να υπάρχουν μερικές διαφορές στα γενικά χαρακτη-



σχήμα 6.1.1.1 Αναλογίες τροφίμων στο πιάτο του διαβητικού.

ριστικά των διαιτολογίων των διαβητικών τύπου 1 και τύπου 2. Οι διαφορές αυτές φαίνονται στον πίνακα 6.1.1.1.

Τα διαιτολόγια που χρησιμοποιούνται διακρίνονται σε έξι τύπους:

1. Αδρές γενικές οδηγίες, όπου απαγορεύονται τα γλυκά και η ζάχαρη και γίνονται συστάσεις για προτίμηση τροφών που έχουν φυτικές ίνες και για αποφυγή λιπαρών υπερθερμιδικών τροφών και μεγάλων μερίδων. Χρησιμοποιούνται κυρίως σε υπερήλικες ασθενείς ή σε αυτούς που εμφανίζουν πολύ μικρή υπεργλυκαιμία.

2. Διαιτολόγια υπολογισμού υδατανθράκων (π.χ. δίαιτα 150 ή 180 g υδατανθράκων). Εφαρμόστηκαν στην Ελλάδα σχεδόν αποκλειστικά μέχρι το 1980. Έκτοτε περιορίστηκε η χρήση τους.

3. Διαιτολόγια υπολογισμού θερμίδων με συγκεκριμένη αναλογία υδατανθράκων, πρωτεϊνών και λιπών και το σύστημα “ισοδύναμων τροφών”. Είναι αυτά που χρησιμοποιούνται περισσότερο σήμερα.

4. Διαιτολόγια αδυνατίσματος με 300-500 θερμίδες λιγότερες από όσες περιέχονται στα αντίστοιχα ισο-

θερμιδικά διαιτολόγια. Συνιστώνται στα παχύσαρκα άτομα που συνήθως έχουν ΣΔ τύπου 2.

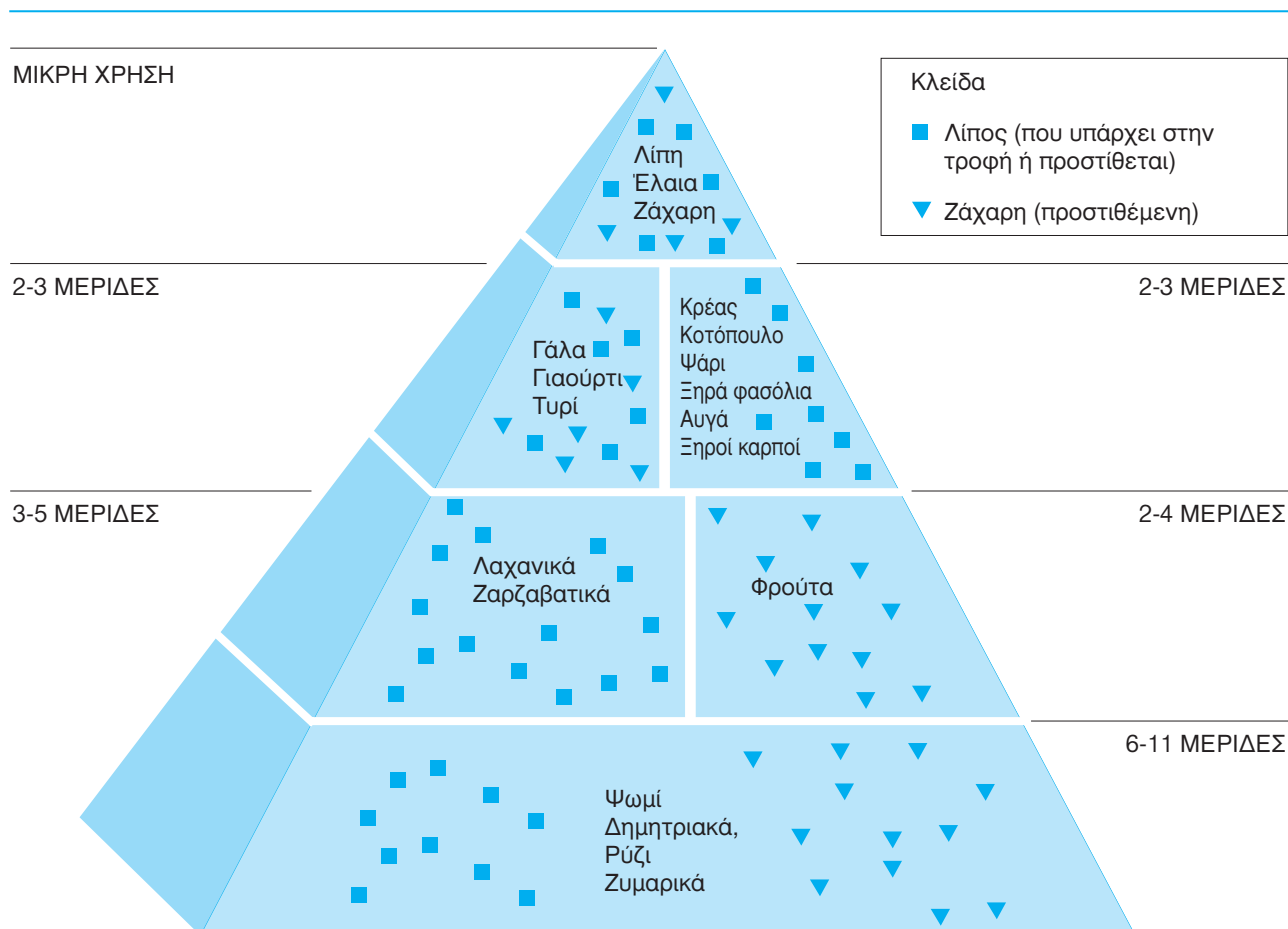
5. Πολύ ολιγοθερμιδικά διαιτολόγια (κάτω από 1.000 θερμίδες αλλά πάνω από 800), τα οποία απαιτούν ιατρική παρακολούθηση κατά την εφαρμογή τους. Εφαρμόζονται σε πολύ υπέρβαρους ασθενείς για διάστημα 2-6 μηνών.

6. Διαιτολόγια με μικρότερη ποσότητα πρωτεϊνών, που προορίζονται για ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια.¹

Η έννοια του ισοδύναμου τροφής στη διαιτολογία

Τα ισοδύναμα τροφών άρχισαν να χρησιμοποιούνται στη δεκαετία του 1950 στις ΗΠΑ και έκτοτε επαναδιατυπώθηκαν τελευταία φορά το 1987.²

Στη Μ. Βρετανία χρησιμοποιήθηκε τροποποιημένο σύστημα ισοδυνάμων που βασίζονταν στην ισοδυναμία στο περιεχόμενο των υδατανθράκων, χωρίς να λαμβάνονται υπόψη οι θερμίδες.³ Τα ισοδύναμα ασχέτως θερμίδων περιείχαν 10 g υδατάνθρακες. Τροφές όπως το κρέας, το ψάρι, το κοτόπουλο, το τυρί, το



σχήμα 6.1.1.2 Η πυραμίδα τροφών για εποπτική εξήγηση τροφών που πρέπει να καταναλώνονται λίγο, μέτρια ή με αφθονία. Έχει εφαρμογή κυρίως για τον μη διαβητικό πληθυσμό. Με τροποποίηση μπορεί να χρησιμοποιηθεί και για διαβητικούς ασθενείς.

πίνακας 6.1.1.1 Διαφορές διαιτολογίων στους δύο τύπους σακχαρώδη διαβήτη.		
	Τύπος 1	Τύπος 2
Ανάγκες σε θερμίδες	Ανάλογες της ηλικίας, της εργασίας, του φύλου και του ύψους	Συνήθως (80%) πρέπει να δοθεί δίαιτα αδυνατίσματος
Κατανομή θερμίδων	Απαραίτητη η κατανομή θερμίδων και υδατανθράκων	Δεν είναι τόσο απαραίτητη
Ωράριο γευμάτων	Καθορισμένο για την αποφυγή υπογλυκαιμιών, προσαρμογή στη φαρμακοκινητική των ινσουλινών που χρησιμοποιούνται	Δεν είναι τόσο σημαντικό
Ενδιάμεσα γεύματα	Απαραίτητα	Όχι απαραίτητα, ιδίως σε ολιγοθερμικές δίαιτες
Επιπλέον υδατάνθρακες	Δίδονται 20 g υδατάνθρακες για μία ώρα μέτριας άσκησης	Δίδονται όπως και στον τύπο 1 μόνο όταν παίρνουν φάρμακα ή ινσουλίνη

λάδι, οι ελιές επιτρεπόταν να καταναλώνονται ελεύθερα κατά βούληση. Φυσικά σε περιπτώσεις παχυσαρκίας υποδεικνυόταν δίαιτα αδυνατίσματος.

Στο σύστημα ισοδυνάμων που χρησιμοποιείται στις ΗΠΑ τα τρόφιμα διακρίνονται σε έξι κατηγορίες και αντίστοιχα ισοδύναμα. Ως ισοδύναμο τροφής ορίζεται μια ποσότητα τροφής που παρέχει τις ίδιες θερμίδες με ορισμένες ποσότητες άλλων τροφών, οι οποίες υπάγονται στην ίδια κατηγορία και περιέχουν παρόμοιες αναλογίες θρεπτικών συστατικών. Τα ισοδύναμα της κατηγορίας "άρτου" στις ΗΠΑ περιέχουν 15 g υδατάνθρακες.² Στις διάφορες χώρες της Ευρώπης χρησιμοποιήθηκαν συστήματα που προσομοιάζουν αλλού στο αμερικανικό σύστημα και αλλού στο βρετανικό, ανάλογα με την επιρροή που δέχονται οι υπεύθυνοι των αντίστοιχων τμημάτων.

Στο Διαβητολογικό Κέντρο της Β' Προπ. Παθολογικής Κλινικής του ΑΠΘ στο Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσ/νίκης ο γράφων εισήγαγε σύστημα ισοδυνάμων έξι κατηγοριών, τα οποία στην κατηγορία άρτου, γάλακτος και φρούτου περιέχουν 10 g υδατάνθρακες. Το σύστημα αυτό εμφανίζει μεγαλύτερη ευκολία στους υπολογισμούς και τις μικτές αντικαταστάσεις, ακόμη

και μεταξύ διαφορετικών ομάδων τροφών. Παρακάτω περιγράφεται το σύστημα που εφαρμόζεται από το 1988 στο Διαβητολογικό Κέντρο της Β' Προπ. Παθολογικής Κλινικής και από το 2006 στο Διαβητολογικό Ιατρείο της Α' Προπ. Παθολογικής Κλινικής και περιγράφηκε αναλυτικώς το 2000 στην πρώτη έκδοση της «Διαβητολογίας».

Διακρίνουμε τις τροφές σε έξι κατηγορίες:

1. Γάλακτος
2. Λαχανικών
3. Φρούτων
4. Άρτου
5. Κρέατος
6. Λίπους

Τα τρόφιμα που υπάγονται σε κάθε κατηγορία αναφέρονται σε καταλόγους, όπου τόσο με απλό περιγραφικό τρόπο –όταν αυτό είναι δυνατόν– όσο και σε γραμμάρια φαίνεται η ποσότητα της τροφής που αποτελεί ένα ισοδύναμο. Κάθε ισοδύναμο τροφής περιέχει μία συγκεκριμένη ποσότητα υδατανθράκων, λιπών, πρωτεϊνών ή συνδυασμού αυτών, που εξαρτάται από την κατηγορία στην οποία υπάγεται. Οι ποσότητες των θρεπτικών συστατικών των έξι κατηγοριών ισοδυνα-

πίνακας 6.1.1.2 Περιεκτικότητα των ισοδυνάμων τροφών σε θρεπτικά συστατικά (g). (Βρετανικό σύστημα)

Ισοδύναμο	Υδατάνθρακες	Πρωτεΐνες	Λίπος	Θερμίδες
Γάλακτος	10	7	7	130
Λαχανικών	5	2	-	30
Φρούτου	10	-	-	40
Άρτου	10	1,5	ίχνη	50
Κρέατος*		7	5	75
Λίπους			5	45

*Το κρέας μέσου πάχους περιέχει 5 g λίπος (στο ισοδύναμο), το παχύ κρέας περιέχει 7 g λίπος και το άπαχο 3 g λίπος. Το κοτόπουλο χωρίς πέτσα και λίπος περιέχει 3 g λίπος στο ισοδύναμο. Το ίδιο ισχύει και για τα περισσότερα ψάρια.

μων που χρησιμοποιούμε και οι παρεχόμενες θερμίδες φαίνονται στον πίνακα 6.1.1.2. Τα ισοδύναμα λαχανικών δεν παρουσιάζονται αναλυτικά, απλώς θεωρούμε μια μερίδα σαλάτας ή άλλου λαχανικού ως ένα ισοδύναμο. Θεωρήθηκε πολύ σχολαστικό να διακριθούν τα λαχανικά σε υποκατηγορίες.

Στον πίνακα 6.1.1.3 υπάρχει ένας συνοπτικός κατάλογος με τα κυριότερα ισοδύναμα κάθε κατηγορίας. Βέβαια, υπάρχουν και εκτενέστεροι, πιο λεπτομερείς κατάλογοι.

Πώς δουλεύει ο γιατρός ή η διαιτολόγος για ένα διαιτολόγιο με ισοδύναμα

Η διαδικασία της εργασίας αυτής περιλαμβάνει τα παρακάτω στάδια:

1. Ανεύρεση του ιδανικού σωματικού βάρους.
 2. Υπολογισμός των ημερήσιων θερμιδικών αναγκών.
 3. Κατανομή των θερμίδων σε υδατάνθρακες (45-55%), πρωτεΐνες (15-20%) και λίπος (25-35%).
 4. Μετατροπή των θερμίδων σε γραμμάρια θρεπτικών ουσιών.
 5. Εύρεση του αριθμού των ισοδυνάμων κάθε κατηγορίας τροφής.
 6. Ισομερής, κατά το δυνατόν, κατανομή των ισοδυνάμων στα κύρια γεύματα του 24ώρου και ανάλογα στα ενδιάμεσα ή εξατομικευμένη άλλη κατανομή.
- Για να βρεθούν οι ημερήσιες ανάγκες, υπάρχουν πολλοί τρόποι. Προηγουμένως, όμως, πρέπει να βρεθεί ποιο είναι το ιδανικό ή έστω το επιθυμητό βάρος σώματος του ατόμου. Αυτό βρίσκεται από πίνακες ή με έναν απλό τρόπο που εφαρμόζεται σε άτομα με μέση σκελετική κατασκευή. Αφαιρείται από το ύψος σε εκατοστόμετρα το 100 και ό,τι μένει το θεωρούμε Kg στους άνδρες, ενώ στις γυναίκες αφαιρούμε ένα επιπλέον 10%. Γνωρίζοντας το επιθυμητό βάρος μπορούμε να βρούμε τις θερμίδες που θα συστήσουμε με τη βοήθεια του πίνακα 6.1.1.4. Για άτομα με ελαφρύ ή βαρύ σκελετό αφαιρούμε ή προσθέτουμε ένα ποσό θερμίδων.

Ως προς το ποιες αναλογίες θρεπτικών συστατικών πρέπει να χορηγηθούν, πρέπει να λεχθεί ότι μπορεί να διαφέρουν λίγο από άτομο σε άτομο και ότι μικρές διαφορές υπάρχουν και σε όσα συνιστούν μεγάλες διαβητολογικές εταιρίες.⁵⁻⁸ Πριν από το 1970, στις περισσότερες χώρες τα διαιτολόγια των διαβητικών περιείχαν λίγους υδατάνθρακες, δηλαδή 30-35% του συνόλου των θερμίδων. Μετά το 1970, εφαρμόστηκαν στις ΗΠΑ διαιτολόγια με το 50% των θερμίδων από υδατάνθρακες.⁸ Μετά το 1980 δημιουργήθηκε η τάση για πλέον αυξημένη αναλογία υδατανθράκων στα διαιτολόγια των διαβητικών και προτάθηκε το 55-60%

πίνακας 6.1.1.3 Ισοδύναμα τροφών* κατά κατηγορία.

1. Ισοδύναμα γάλακτος
ένα ποτήρι γάλα (200 g)
ένα φλυτζάνι γιαούρτι (200 g)
μισό ποτήρι γάλα εβαπορέ (100 g)
2. Ισοδύναμα λαχανικών
μία μέτρια μερίδα λαχανικού.
3. Ισοδύναμα φρούτου
αχλάδι ένα μικρό ή μισό μεγάλο (100 g)
μήλο » » »
πορτοκάλι » » »
ροδάκινο » » »
καρπούζι σε όγκο ένα φλυτζάνι (150 g)
πεπόνι » » (140 g)
δαμάσκηνα τρία
βερύκοκα τρία
κεράσια 15 ρόγες
φράουλες 10 μέτριες
μπανάνα μισή μετρίου μεγέθους (80 g)
ακτινίδιο ένα (100 g)
γκρέιπ φρουτ ένα μεγάλο**
σταφύλια 10 ρόγες (σιδερίτης)
σύκα ένα
4. Ισοδύναμα άρτου
αλεύρι ένα κοφτό κουτάλι σούπας (12 g)
ψωμί μία πολύ λεπτή φέτα ή μισή κανονική (20 g)
φρυγανιά μία μικρή (10 g)
πατάτα μία μεγέθους αυγού (50 g)
ρύζι μία πολύ γεμάτη κουταλιά (40 g)
ζυμαρικό μία πολύ γεμάτη κουταλιά (40 g)
φασόλια δύο κουταλιές (50 g)
ρεβύθια δύο κουταλιές
φακές τέσσερις κουταλιές
μπιζέλια τέσσερις κουταλιές
5. Ισοδύναμα κρέατος
κρέας 30 g
κότα 30 g
ψάρι 30-40 g
τυρί 30 g
αυγό ένα
ζαμπόν 30 g
6. Ισοδύναμα λίπους
βούτυρο ένα κουταλάκι μικρό (5 g)
μαργαρίνη » » »
αραβοσιτέλαιο » » »
λάδι » » »
μαγιονέζα » » »
ελιές πέντε

* Οι τροφές υπολογίζονται παρασκευασμένες. Συστήνουμε να υπάρχουν λαχανικά στο καθημερινό μενού και τα υπολογίζουμε στα 2-3 ισοδύναμα. Τα όσπρια παρά το ότι κατατάσσονται στα ισοδύναμα άρτου έχουν πρωτεΐνες 3,5 g πράγμα που πρέπει να το υπολογίσουμε στα διαιτολόγια νεφροπαθών.

** Γρέιπ φρουτ δεν πρέπει να τρώνε άτομα που χρησιμοποιούν διάφορα φάρμακα γιατί έχει την ιδιότητα να καθυστερεί την εξουδετέρωση των φαρμάκων από το ήπαρ.

πίνακας 6.1.1.4 Ημερήσιες θερμιδικές ανάγκες ανά Kg επιθυμητού βάρους.

Ενήλικες	Σωματική δραστηριότητα		
	Ελαφρά	Μέτρια	Μεγάλη
Παχύσαρκοι	20-25	30	35
Κανονικοί	30	35	40
Ελλιποβαρείς	35	40	45

Στους εφήβους, στην εγκυμοσύνη και στη γαλουχία δίδονται επιπλέον 400-500 θερμίδες.

των θερμίδων να προέρχονται από υδατάνθρακες.⁹ Με αυτές τις αναλογίες, όμως, δύσκολα αποφεύγεται η μεταγευματική υπεργλυκαιμία. Για να μη δημιουργούνται μεγάλες μεταγευματικές τιμές γλυκόζης, είναι σκόπιμο τα διαιτολόγια αυτά να συνδυάζονται με πολλαπλές ενέσεις ινσουλίνης το 24ωρο, και να αποφεύγεται η κατανάλωση υδατανθράκων ταχείας απορρόφησης, όπως είναι οι μονοσακχαρίτες και η ζάχαρη.¹⁰ Εξαιρέση μπορεί να γίνει για 10-20 g ζάχαρης το 24ωρο που εντάσσεται όμως στο διαιτολόγιο.

Ο γράφων προτιμά αναλογίες υδατανθράκων, πρωτεϊνών, λιπών, 48%, 17% και 35 % αντίστοιχα. Καταλήξαμε, στις αναλογίες αυτές, γιατί έτσι είναι πιο εύκολο να τηρηθούν τα διαιτολόγια. Τα προηγούμενα χρόνια της δεκαετίας του 1980, τα περισσότερα διαιτολόγια σε όλες τις χώρες περιείχαν πολύ μικρότερες αναλογίες υδατανθράκων (κάτω του 35%). Με τέτοιες αναλογίες υδατανθράκων, όμως, αυξάνεται αφενός το ποσό του λίπους, που θεωρείται ότι δρα βλαπτικά προάγοντας την αθηρωμάτωση, και αφετέρου των πρωτεϊνών, που επιβαρύνουν τη νεφρική λειτουργία. Στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 οι ανάγκες σε ινσουλίνη είναι περίπου ίδιες, όταν το σύνολο των θερμίδων είναι ίδιο, και επηρεάζονται λίγο ή καθόλου από τις διαφορετικές αναλογίες των υδατανθράκων.¹¹

Οι ασθενείς που εφαρμόζουν διαιτολόγια με αυξημένες αναλογίες υδατανθράκων νιώθουν πιο φυσιολογικά, απ' ότι με διαιτολόγια που στερούνται υδατανθράκων. Στην πράξη φαίνεται ότι διαιτολόγιο με μια αναλογία υδατανθράκων που προσεγγίζει το 50% των θερμίδων είναι πιο εφαρμόσιμο από μια αναλογία 60%, στην οποία το άτομο γίνεται χορτοφάγο.^{12,13} Παράλληλα καταβάλλεται φροντίδα, ώστε να περιέχονται οπωσδήποτε στο διαιτολόγιο αρκετές φυτικές ίνες διαλυτού τύπου (πιτυρούχο ψωμί, όσπρια, φρούτα) και αποτρέπεται η χρήση γλυκόζης και ζάχαρης. Για το πρωινό γεύμα, η λήψη δημητριακών που περιέχουν φυτικές ίνες, όπως διάφορα "μούσλι", έχει διαπιστωθεί ότι ελαττώνει τις τιμές γλυκόζης κατά 21%.¹⁴

Για να μη δημιουργείται αύξηση της LDL-χοληστερόλης χρειάζεται προσοχή στη χρήση του ζωϊκού λίπους

και ορίζεται ένα όριο στην κατανάλωση κρόκου αυγού. Τα αυγά δεν πρέπει να υπερβαίνουν τα δύο ή τρία την εβδομάδα. Τέλος, οι ασθενείς άνω των 40 ετών πρέπει να τρώνε με μέτρο το αλάτι, για να μην αυξάνεται η αρτηριακή τους πίεση, η οποία είναι παράγοντας κινδύνου για αθηρωμάτωση και νεφροπάθεια.

Τα τελευταία χρόνια έχει επικεντρωθεί η έρευνα στο ελαιόλαδο (μονοακόρεστο λιπαρό οξύ κατά το μεγαλύτερο μέρος). Τα πολλά λαχανικά και χορταρικά μαζί με το ελαιόλαδο αποτελούν τα χαρακτηριστικά της λεγόμενης διατροφής μεσογειακού τύπου.¹⁵ Η αύξηση του καταναλισκόμενου ελαιολάδου με αντίστοιχη μείωση των υδατανθράκων έχει ευνοϊκό αποτέλεσμα στις τιμές της γλυκόζης και των τριγλυκεριδίων.^{16,17} Επίσης, αν δοθεί ελαιόλαδο στη θέση ενός μέρους από υδατάνθρακες έχουμε μείωση της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας. Θεωρείται ότι με τον τρόπο αυτόν επιτυγχάνεται βελτίωση της δράσης της ινσουλίνης στους περιφερικούς ιστούς.¹⁸ Επίσης, με το ελαιόλαδο υπάρχει το ευνοϊκό αποτέλεσμα της ελάττωσης της αρτηριακής πίεσης.¹⁹

Στους νεφροπαθείς δίδονται δίαιτες με μειωμένο ποσό πρωτεΐνης (0,6-0,8 g/Kg σωματικού βάρους), οπότε αναγκαστικά αυξάνονται οι χορηγούμενοι υδατάνθρακες και το λίπος υπό τη μορφή ελαιόλαδου. Αν, όμως, στο πλαίσιο της αύξησης των υδατανθράκων προσλαμβάνονται μονοσακχαρίτες, δημιουργούνται σημαντικές αιχμές μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας. Επομένως, θεωρείται σκόπιμο να αποφεύγεται κατά το δυνατόν η κατανάλωση μονοσακχαριτών.¹⁰

Η τήρηση των διαιτολογίων

Η τήρηση των διαιτολογίων που συνιστώνται στους ασθενείς είναι ένα θέμα που απασχόλησε πολύ τη διαβητολογική έρευνα και πρακτική. Γενικά η συμμόρφωση στις οδηγίες είναι πτωχή. Ένας στους τρεις ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 τρώει 1-2 γλυκά την εβδομάδα.²⁰ Ειδικότερα οι διαιτολογικές συστάσεις της ADA (American Diabetes Association) εφαρμόζονται πολύ δύσκολα στην πράξη. Σύμφωνα με αυτές τις συστάσεις, οι πρωτεΐνες πρέπει να παρέχουν 10-20% των θερμίδων και οι υπόλοιπες θερμίδες να προέρχονται από υδατάνθρακες και λίπη. Αν, όμως, οι πρωτεΐνες παρέχουν το 20% των θερμίδων, είναι πολύ δύσκολο να έχουμε κάτω του 10% των θερμίδων από ζωϊκό λίπος.²¹

Σε εργασία που αφορούσε 92 ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 και 67 με ΣΔ τύπου 2, τις συστάσεις για υδατάνθρακες τηρούσαν τρεις ασθενείς και μόνο τέσσερις έτρωγαν λιγότερο από το 30% των θερμίδων τους από λίπος, ενώ μόνο ένας έτρωγε θερμίδες προερχόμενες από ζωϊκό λίπος κάτω από 10%, σύμφωνα με τις υπο-

δείξεις της ADA.²² Σε άλλη εργασία, η οποία αφορούσε σε 122 ασθενείς που κράτησαν διαιτολογική καταγραφή επί τρεις ημέρες, διαπιστώθηκε ότι κατά μέσο όρο οι ασθενείς προσλάμβαναν το 42% των θερμίδων τους από υδατάνθρακες, το 18% από πρωτεΐνες και το 37% από λίπος, από το οποίο μεγαλύτερη αναλογία από τη συσταθείσα είχε το ζωικό λίπος.²³ Το υπόλοιπο των θερμίδων προερχόνταν από οινόπνευμα.

Το σύστημα των ισοδύναμων τροφών

Τα τελευταία χρόνια εμφανίστηκε και σύστημα περιγραφής γευμάτων που βασίζεται στο σύστημα των ισοδυνάμων κατά την κατάστρωσή τους, αλλά ο ασθενής γνωρίζει μόνο τις συνολικές ποσότητες φαγητού, άρτου και φρούτου κατά γεύμα. Δηλαδή μετράει μερίδες αντί τα ισοδύναμα. Τα αποτελέσματα αυτής της μορφής παροχής οδηγιών είναι συγκρίσιμα με αυτά του συστήματος των ισοδυνάμων.²⁴

Όσον αφορά στα διαιτολόγια αδυνατίσματος, μπορεί να εφαρμοστούν με το σύστημα των ισοδυνάμων και με το σύστημα των θερμιδομετρούμενων μερίδων. Και οι δύο τρόποι είναι εξίσου αποτελεσματικοί, αρκεί να εφαρμοστούν και να μη λείπουν βιταμίνες ή ιχνοστοιχεία σε δίαιτες κάτω των 1.200 θερμίδων. Σε σχετική εργασία βρέθηκε ότι χρειαζόταν συμπλήρωμα μόνο για το ασβέστιο.²⁵

Παράλληλα με τη “σχολή” του υπολογισμού της δίαιτας με μέτρηση θερμίδων και ισοδυνάμων (prescribed diet) υπήρχε - και ίσως ακόμη υπάρχει - η “σχολή” της εφαρμογής φιλελεύθερης δίαιτας γενικών οδηγιών (free diet), ιδίως όσον αφορά παιδιά και εφήβους. Στην τελευταία δίδονται γενικές οδηγίες αποφυγής υδατανθράκων ταχείας απορρόφησης και κατανομής των γευμάτων, τα οποία πρέπει να είναι κατά κανόνα μικτά γεύματα, να περιέχουν, δηλαδή, εκτός από υδατάνθρακες λίπη και πρωτεΐνες.²⁶⁻²⁸ Και με τα δύο συστήματα η τήρηση της δίαιτας απέχει πολύ από το ιδανικό.

Οδηγίες και έντυπα που θα δώσουμε στον ασθενή

Στον ασθενή θα δώσουμε οδηγίες και έντυπα που θα αντιστοιχούν στις πνευματικές του ικανότητες. Τα έντυπα που θα χρησιμοποιηθούν πρέπει να έχουν μεγάλα τυπογραφικά στοιχεία, ώστε να είναι φιλικά και ευανάγνωστα, και να επιτρέπουν κάποιο βαθμό εξατομίκευσης.

Υπάρχει επίσης η μέθοδος της προετοιμασίας προγράμματος διατροφής πολλών ημερών, οπότε ο ασθενής επιλέγει κάθε μέρα το μενού που θα εφαρμόσει.

Πάντοτε χρειάζεται προφορική επεξήγηση του διαιτολογίου και έλεγχος της εφαρμογής του κατά την επανεξέταση των ασθενών. Οι λεπτομερείς κατάλογοι με τα ισοδύναμα τροφών δεν βοηθούν σε όλες τις πε-

ριπτώσεις στην καλύτερη εφαρμογή της δίαιτας. Πολλές φορές ο γιατρός υπολογίζει τα ισοδύναμα, αλλά δίνει στον ασθενή έτοιμες τις ποσότητες των τροφών με δυνατότητα αντικαταστάσεων. Ο τρόπος εργασίας προκειμένου να βρεθεί ο αριθμός των επιμέρους ισοδυνάμων τροφών φαίνεται στον πίνακα 6.1.1.5.

Οι παχύσαρκοι ασθενείς

Στο 82% των ασθενών μας με ΣΔ τύπου 2 υπάρχει παχυσαρκία με βάρος πάνω από το 20% του ιδανικού.²⁹ Οι παχύσαρκοι διαβητικοί, αν χάσουν βάρος έγκαιρα, παύουν σχεδόν να έχουν υπεργλυκαιμία.³⁰ Όμως, το πρόβλημα έγκειται στο αίσθημα της πείνας, τη ψυχολογική παρόρμηση υπερφαγίας, τις κοινωνικές συναναστροφές, τα οινοπνευματώδη, τις συνήθειες προηγούμενων ετών, τις συνθήκες διατροφής στην οικογένεια και, τέλος, στη βιολογική τάση που έχει ο παχύσαρκος να επανακτήσει το ανώτερο βάρος που είχε στο παρελθόν.³¹

Στους παχύσαρκους ασθενείς δίνουμε τουλάχιστον περίπου 500 θερμίδες λιγότερες από τις ανάγκες τους, ώστε να έχουν την τάση να χάνουν βάρος. Επίσης μπορεί να χρησιμοποιείται περιοδικά ολιγοθερμιδική δίαιτα -κάτω από 1.000 θερμίδες- στην οποία χορηγείται κυρίως πρωτεΐνη και δημιουργείται μικρού βαθμού κετοναίμια, η οποία επιφέρει ανορεκτικό αποτέλεσμα λόγω επίδρασης στον υποθάλαμο.^{32,33} Ανασκόπηση για τις ολιγοθερμιδικές δίαιτες και τους μεταβολικούς προσαρμοστικούς μηχανισμούς που αναπτύσσονται σε αυτές έχει δημοσιευθεί στα Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά.³⁴ Σε επόμενο κεφάλαιο περιγράφονται διεξοδικά διάφορα συστήματα δίαιτας αδυνατίσματος.

Αντίθετα με ό,τι συμβαίνει κατά την εφαρμογή ολιγοθερμιδικής δίαιτας, η οποία είναι πτωχή σε λίπος, όταν στο διαιτολόγιο καταναλίσκονται μεγάλη αναλογία των θερμίδων από λίπος, παρατηρείται μια βλαπτική επίδραση στη ρύθμιση του διαβήτη.³⁵ Έχει καταδειχθεί ότι για να είναι αποτελεσματική μια δίαιτα αδυνατίσματος, εκτός από τον περιορισμό των θερμίδων πρέπει να περιορίζεται και το λίπος.³⁶ Σε αυτές τις δίαιτες διατηρούμε ένα υψηλό ποσοστό πρωτεϊνών και ελαττώνουμε όσο είναι δυνατόν το ορατό λίπος της τροφής. Με τον τρόπο αυτό διατηρούνται οι σωματικές πρωτεΐνες, αλλά και προάγεται κατά αποτελεσματικό τρόπο η επιθυμητή απώλεια βάρους.³⁶

Το επιπρόσθετο όφελος που έχουμε από την απώλεια βάρους που δημιουργείται με μία υποθερμιδική δίαιτα είναι η βελτίωση του αθηρωγόνου προφίλ των λιπιδίων (μείωση των VLDL και αύξηση του μεγέθους των LDL). Αυτές οι μεταβολές σχετίζονται με την ελάττωση του κοιλιακού λίπους.³⁷ Ενδιαφέρον είναι ότι όταν εφαρμόζεται δίαιτα αδυνατίσματος, με το 40%

πίνακας 6.1.1.5 Πίνακας εργασίας για την κατανομή ισοδύναμων τροφών και τον υπολογισμό θερμίδων υδατανθράκων, λιπών, πρωτεϊνών 24ώρου.

Σύνολο θερμίδων που θα δοθούν:.....								
Προέλευση: Υδατάνθρακες..... Πρωτεΐνες..... Λίπη..... (σε γραμμάρια)								
Τρόπος εργασίας	Υπολογισμός σε ισοδύναμα τροφών κατά κατηγορία Κατηγορίες	Αριθ. ισοδ.	Gram/ισοδ.			Συνολικά Grams		
			Υ	Π	Λ	Υ	Π	Λ
Καθόρισε τους υδατάνθρακες από άλλες πηγές εκτός της λίστας ισοδύναμων ψωμιού	Γάλακτος Λαχανικών Φρούτων	10 5 10	7 2 -	7 - -
Υπολόγισε τους λοιπούς υδατάνθρακες (από ισοδ. ψωμιού)	Ψωμιού*		10	1,5	-	-	-
Υπολόγισε πρωτεΐνες από πηγές άλλες εκτός από ισοδύναμα κρέατος		Πρωτεΐνες από άλλες πηγές εκτός από κρέας					
Υπολόγισε το υπόλοιπο πρωτεΐνης που θα πάρει ο ασθενής από ισοδ. κρέατος	Κρέατος		-	7	5	-
Υπολόγισε το λίπος					Σύνολο λίπους μέχρι εδώ		
Υπολόγισε και καθόρισε το λίπος που απομένει μέχρι το σύνολο	Λίπος		-	-	5		
		Τελικό σύνολο υδατ., πρωτ., λίπους			
		Θερμίδες ανά g				4	4	9
		Σύνολο θερμίδων ανά κατηγορία:			
Πλάνο διαίτας αριθμ. ισοδ.		Σύνολο θερμίδων διαίτας:					
Γάλα (λίστα 1)							
Λαχαν. (λίστα 2)							
Φρούτα (λίστα 3)							
Ψωμί (λίστα 4)							
Κρέας (λίστα 5)							
Λίπος (λίστα 6)							
		Κατανομή υδατανθράκων σε g
			Πρωινό	Δεκατιανό	Μεσημεριανό	Απογευματινό	Βραδινό	Προ του ύπνου

* Το ισοδύναμο άρτου σε υδατάνθρακες περιέχει 10g κατά το Βρετανικό σύστημα (King's College Hospital) και 15g κατά το σύστημα της ADA των ΗΠΑ.

των θερμίδων από υδατάνθρακες, έχει ως αποτέλεσμα χαμηλότερα τριγλυκερίδια απ' ό,τι επιτυγχάνεται με δίαιτα στην οποία το 55% των θερμίδων παρέχονται από υδατάνθρακες.³⁸

Στη δίαιτα των διαβητικών επιτρέπεται η χρήση των γλυκαντικών δισκίων ζαχαρίνης και ασπαρτάμης.³⁹⁻⁴⁰ Δεν υπάρχει σημαντικό πλεονέκτημα από την ελεγχόμενη κατανάλωση φρουκτόζης, ούτε όμως και μειονέκτημα, επομένως μπορεί να χρησιμοποιείται σε μικρή ποσότητα.⁴¹ Τέλος, αποτρέπεται η κατανάλωση ειδικών τροφίμων για διαβητικούς, γιατί και πολλές θερμίδες παρέχουν και υδατάνθρακες περιέχουν, παρόλο που δεν είναι ζάχαρη. Τα ειδικά γλυκά για διαβητικούς επιτρέπονται μόνο αν ενταχθούν στο διαιτολόγιο των ασθενών. Αυτό μπορεί να γίνει μόνο αν αναγράφονται στην ετικέτα τους τα θρεπτικά συστατικά που περιέχουν, αναλυτικά σε γραμμάρια/100 g βάρους, για υδατάνθρακες, πρωτεΐνες και λίπος. Αν οι ασθενείς επιθυμούν να τρώνε τα ειδικά γλυκά που διαφημίζονται για διαβητικούς, πρέπει να γνωρίζουν τα συστατικά που περιέχουν και τις θερμίδες που παρέχουν, ώστε να τα εντάσσουν στο πρόγραμμα διατροφής τους με αντίστοιχη αφαίρεση τροφίμων ισοδύναμης αξίας σε θερμίδες και θρεπτικά συστατικά. Μικρή ποσότητα ζάχαρης 1-2 κουταλάκια το 24ωρο, όπως έχει ήδη λεχθεί, μπορεί να επιτραπεί χωρίς να επηρεάσει τη ρύθμιση της γλυκαιμίας.

Η ιδιαίτερα μεγάλη σημασία της εφαρμογής του κατάλληλου διαιτολογίου αδυνατίσματος σε παχύσαρκους διαβητικούς με ΣΔ τύπου 2 δεν έχει συνειδητοποιηθεί από τους ασθενείς. Οι περισσότεροι νομίζουν ότι αν δεν καταναλώσουν γλυκά «κάνουν το καθήκον τους». Οι πολλές θερμίδες, όμως, οδηγούν σε πρωινή υπεργλυκαιμία.

Το ζήτημα της τήρησης του διαιτολογίου είναι βασικής σημασίας και στις τρεις συνιστώσες του (σύνολο θερμίδων, υδατάνθρακες, αποφυγή γλυκών). Ωστόσο, από την καθημερινή πείρα και από ανέκδοτες παρατηρήσεις- κατά τη συναναστροφή με ασθενείς- προκύπτει το συμπέρασμα ότι οι περισσότεροι διαβητικοί ασθενείς δεν ακολουθούν πιστά το διαιτολόγιό τους ή δεν το ακολουθούν καθόλου. Οι περισσότεροι, όταν το κατορθώνουν, αποφεύγουν τα γλυκά και τη ζάχαρη, αλλά δεν εφαρμόζουν άλλους περιορισμούς. Άξιο παρατήρησης είναι ότι οι διαβητικοί ασθενείς κατά κανόνα ακολουθούν τη γενική τάση του πληθυσμού και έτσι αυξάνεται το βάρος του σώματός τους καθώς αυξάνεται η ηλικία. Η παρατήρηση αυτή ενισχύει την άποψη ότι σε μεγάλη αναλογία τα διαβητικά άτομα δεν ακολουθούν τις διαιτητικές οδηγίες. Σε ορισμένους μπορεί να ενέχονται και γενετικοί παράγοντες, π.χ. το γονίδιο που καθορίζει αυξημένη όρεξη.

Ανάγκη επανεκπαίδευσης στο πρόγραμμα διατροφής

Είναι φανερό ότι με την πρώτη φορά που θα μιλήσουμε στον ασθενή δεν είναι δυνατόν να κατανοήσει τα πάντα, ούτε να συγκρατήσει όλα όσα ακούει. Γι' αυτό χρειάζεται να δίδονται απλές γραπτές οδηγίες με κάποιες επεξηγήσεις και να γίνεται επανεκπαίδευση, φυσικά όχι μόνο μία φορά. Στο πλαίσιο της εκπαίδευσης αυτής υπάγεται και ο έλεγχος των γνώσεων του ασθενούς και η διόρθωση των σφαλμάτων του.^{42,43} Τα παραπάνω εντάσσονται στο ευρύ πλαίσιο της διαδικασίας "εκπαίδευσης-αγωγής του διαβητικού στα θέματα του διαβήτη". Δεν πρέπει να λησμονείται ότι ο διαβητικός έχει ανάγκη από υψηλού βαθμού εκπαίδευση, για να μπορέσει να αντεπεξέλθει με επιτυχία στην "πρόκληση" του διαβήτη.

Η εντατική εκπαίδευση των ασθενών έχει δείχθει ότι βελτίωσε την μεταγευματική υπεργλυκαιμία.⁴⁴ Η αξία της εκπαίδευσης στη δίαιτα έχει καταδειχθεί και αφορά επίσης παιδιά και εφήβους. Η εκπαίδευση στη δίαιτα, με ανά μήνα συνεντεύξεις, βοήθησε στη σωστή πρόσληψη θερμίδων και στη σωστή κατανομή τους. Επίσης διαπιστώθηκε ότι συνέβαλε στην αύξηση της αναλογίας υδατανθράκων και στη μείωση της αναλογίας του λίπους που καταλάωναν τα διαβητικά παιδιά.⁴⁵

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Hansen HP, Christensen PK, Tauber-Lassen E, Klausen A, Jensen BR, Parving HH. Low-protein diet and kidney function in insulin-dependent diabetic patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1999;55:621-628.
- 2 Franz MJ, Barr P, Holler H, Powers MA, Wheeler ML, Wylie-Rosett J Exchange lists: revised 1986. *J Am Diet Assoc* 1987;87:28-34.
- 3 Garden P. Treatment. Diet In Oakley WG, Pyke DA, Taylor KW, eds, *Clinical Diabetes and its biochemical basis*, Blackwell SP Oxford and Edinburgh 1968;394-419.
- 4 Nutrition Study Group, European Association for the Study of Diabetes. Nutritional recommendations for individuals with diabetes mellitus. *Diabetes Nutr Metab* 1988;1:145-149.
- 5 Nutrition Subcommittee, British Diabetic Association. Dietary recommendations for diabetics for the 1980s. *Human Nutr Appl Nutr* 1982;36:378-394.
- 6 Canadian Diabetes Association. Guidelines for nutritional management of diabetes mellitus. *J Can Diet Assoc* 1981;42:110-118.

- 7 WHO, Diet, nutrition and prevention of chronic diseases. Technical report series 797.
- 8 American Diabetes Association. Principles of Nutrition and dietary recommendations for patients with diabetes mellitus. *Diabetes* 1971;20:633-634.
- 9 American Diabetes Association. Nutritional recommendations and principles for individuals with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1987;10:126-132.
- 10 Otabe S, Yamada K, Takane N, Inada C, Iwasaki S, Nonaka K. Effects of the carbohydrate composition of a low-protein meal on the postprandial responses of plasma glucose and insulin in diabetic patients. *Intern-Med* 1993;32:629-632.
- 11 Weinsier RL, Seeman A, Herrera MG, Assal JP, Soeldner JS, Gleason RE. High- and low-carbohydrate diets in diabetes mellitus. Study of effects on diabetic control, insulin secretion, and blood lipids. *Ann Intern Med* 1974;80:332-341.
- 12 Tattersall R. Diet and NIDDM: a view from the Old World. In Alberti KGMM and Mazze RS, eds, Current trends in non-insulin dependent diabetes mellitus. Amsterdam Oxford, Excerpta Medica 1989:263-270.
- 13 Garg A, Bantle P, Henry RR et al. Effects of varying carbohydrate content of diet in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *JAMA* 1994;271:1421-1428.
- 14 Golay A, Koellreutter B, Bloise D, Assal JP, Wursch P. The effect of muesli or cornflakes at breakfast on carbohydrate metabolism in type 2 diabetic patients. *Diabetes-Res-Clin-Pract* 1992;15:135-141.
- 15 Willett WC, Sacks F, Trichopoulos A et al. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr* 1995;61(6 Suppl):1402S-1406S.
- 16 Lerman Garber I, Ichazo Cerro S, Zamora Gonzalez J, Cardoso Saldana G, Posadas Romero C, Effect of a high-monounsaturated fat diet enriched with avocado in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1994;17:311-315.
- 17 Campbell LV, Marmot PE, Dyer JA, Borkman M, Storlien LH. The high-monounsaturated fat diet as a practical alternative for NIDDM. *Diabetes Care* 1994;17:177-182.
- 18 Parillo M, Rivelles AA, Ciardullo AV, Capaldo B, Giacco A, Genovese S, Riccardi G. A high-monounsaturated-fat/low-carbohydrate diet improves peripheral insulin sensitivity in non-insulin-dependent diabetic patients. *Metabolism* 1992;41: 1373-1378.
- 19 Rasmussen OW, Thomsen C, Hansen KW, Vesterlund M, Winther E, Hermansen K. Effects on blood pressure, glucose, and lipid levels of a high-monounsaturated fat diet compared with a high-carbohydrate diet in NIDDM subjects. *Diabetes Care* 1993;16:1565-1571.
- 20 Καραμήτσος Δ, Μπακατσέλος Σ, Τιμοσίδης Μ, Ανθιμίδης Γ. Η συμμόρφωση στη διαίτα ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. *Ελλ Διαβ Χρον* 1991;4:43-46.
- 21 Karamitsos DT, Kourtoglou G, Didangelos TP. Facts and reservations about the diet recommendations for diabetic individuals. *Scientific Annals of the Faculty of Medicine* 1998;25:57-60.
- 22 Close EJ, Wiles PG, Lockton JA, Walmsley D, Oldham J, Wales JK. Diabetic diets and nutritional recommendations: what happens in real life? *Diabet Med* 1992;9:181-188.
- 23 Humphreys M, Cronin CC, Barry DG, Ferriss JB. Are the nutritional recommendations for insulin-dependent diabetic patients being achieved? *Diabet Med* 1994;11:79-84.
- 24 Pi Sunyer EX, Maggio CA, McCarron DA et al. Multicenter randomized trial of a comprehensive prepared meal program in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:191-197.
- 25 Wing RR, Nowalk MP, Epstein LH, Koeske R. Calorie-counting compared to exchange system diets in the treatment of overweight patients with type 2 diabetes. *Addict Behav* 1986;11:163-168.
- 26 Price KJ, Lang JD, Eiser C, Tripp JH. Prescribed versus unrestricted carbohydrate diets in children with type 1 diabetes. *Diabet Med* 1993;10:962-967.
- 27 Abaira C, de Bartolo M, Myscowski JW. Comparison of unmeasured versus exchange diabetic diets in lean adults. Body weight and feeding patterns in a 2-year prospective pilot study. *Am J Clin Nutr* 1980;33:1064-1070.
- 28 Gallagher A, Henderson W, Abaira C. Dietary patterns and metabolic control in diabetic diets: a prospective study of 51 outpatient men on unmeasured and exchange diets. *J Am Coll Nutr* 1987;6:525-532.
- 29 Karamitsos D, Bacatselos S, Killintzis V, Skemberis V, Papageorgiou A. Heredity, obesity and non-insulin-dependent diabetes mellitus. A study of Greek diabetics. *Scientific Annals of the Faculty of Medicine* 1997;22:7-11.
- 30 Wing RR, Koeske R, Epstein LH, Norwalk MP, Gooding W, Becker D. Long term effects of modest weight loss in type 2 diabetic subjects. *Arch Intern Med* 1987;147:1749-1753.
- 31 Hensrud DD, Weinsier RL, Darnell BE, Hunter GR. Relationship of co-morbidities of obesity to weight loss and four-year weight maintenance/rebound. *Obes Res* 1995;3(2):217s-222s.
- 32 Williams KV, Mullen ML, Kelley DE, Wing RR. The effect of short periods of caloric restriction on weight loss and glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:2-8.
- 33 Vinik AI, Wing RR. The good, the bad, and the ugly in diabetic diets. *Endocrinol Metab Clin North Am*

- 1992;21:237-279.
- 34 Μπακατσέλος Σ. Μεταβολικοί προσαρμοστικοί μηχανισμοί στη νηστεία. Απόλυτη νηστεία και ολιγοθερμιδικές δίαιτες. *Ελλ Διαβ Χρον* 1990;3:1-13.
- 35 Ireland P, O'Dea K, Nankervis A. Short-term effects of alterations in dietary fat on metabolic control in IDDM. *Diabetes Care* 1992;15:1499-504.
- 36 Pascale RW, Wing RR, Butler BA, Mullen M, Bononi P. Effects of a behavioral weight loss program stressing calorie restriction versus calorie plus fat restriction in obese individuals with NIDDM or a family history of diabetes. *Diabetes Care* 1995;18:1241-1248.
- 37 Markovic TP, Campbell LV, Balasubramanian S et al. Beneficial effect on average lipid levels from energy restriction and fat loss in obese individuals with or without type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:695-700.
- 38 Peterson CM, Jovanovic Peterson L. Randomized crossover study of 40% vs. 55% carbohydrate weight loss strategies in women with previous gestational diabetes mellitus and non-diabetic women of 130-200% ideal body weight. *J Am Coll Nutr* 1995;4:369-375.
- 39 Cooper PL, Wahlqvist ML, Simpson RW. Sucrose versus saccharin as an added sweetener in non-insulin-dependent diabetes: short- and medium-term metabolic effects. *Diabet Med* 1988;5:676-680.
- 40 Nehrling JK, Kobe P, McLane MP, Olson RE, Kamath S, Horwitz DL. Aspartame use by persons with diabetes. *Diabetes Care* 1985;8:415-417.
- 41 Osei K, Falko J, Bossetti BM, Holland GC. Metabolic effects of fructose as a natural sweetener in the physiologic meals of ambulatory obese patients with type 2 diabetes. *Am J Med* 1987;83:249-255.
- 42 Benroubi M, Christacopoulos P, Karamitsos D et al. Evaluating diabetes education, The teaching letter: Diabetes Education Study Group of EASD, Athens 1987.
- 43 Καραμήτσος Δ, Μπακατσέλος Σ. Χρησιμοποίηση ερωτηματολογίου για τον έλεγχο γνώσεων και εκτίμηση ψυχολογικής κατάστασης διαβητικών τύπου 1. *Επετηρίδα Ιατρικής Σχολής*. 1988;17:107-115.
- 44 King AB, Wolfe GS, Armstrong DU. Evaluation of a patient education booklet (SimpleStart) effect on postprandial glucose control in type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2007;9:241-245.
- 45 Lorini R, Ciriaco O, Salvatoni A, Livieri C, Larizza D, D'Annunzio G. The influence of dietary education in diabetic children. *Diabetes Res Clin Pract* 1990;9:279-285.

6.1.2 Οι υδατάνθρακες στη διατροφή του διαβητικού

Δ. Καραμήτσος

Οι υδατάνθρακες (CHO) στη διατροφή του διαβητικού εξακολουθούν να αποτελούν αντικείμενο μελετών. Στη διαδρομή της ιστορίας, από τότε που ο όρος διαβήτη χρησιμοποιήθηκε από τον Αρεταίο, οι υδατάνθρακες γνώρισαν περιόδους δόξας αλλά και κατατρεγμού. Έτσι, στην αρχαία και ταυτόχρονα εμπειρική περίοδο οι αντιλήψεις για τη διαίτα του διαβητικού και το ποσό των υδατανθράκων που πρέπει να περιέχει παρουσίασαν μεγάλες διακυμάνσεις και διαφορές. Άλλοτε οι υδατάνθρακες επιτρέπονταν στη διαίτα των διαβητικών, αρκεί να αποφεύγονταν οι “ερεθιστικές τροφές”, και άλλοτε απορρίπτονταν, εν μέρει ή εντελώς. Δεν έλειψαν και οι απόψεις της χρησιμοποίησης ζάχαρης ή και υπερσιτισμού, προφανώς για να αναπληρώνονται οι απώλειες σακχάρου στα ούρα (πίνακας 6.1.2.1).¹

Στο δεύτερο μισό του 19ου αιώνα αρχίζει η πειραματική περίοδος για τη χρήση υδατανθράκων στις δίαιτες των διαβητικών. Δοκιμάζεται διαίτα με ρύζι, με βρώμη ή με πατάτες και γίνονται παρατηρήσεις με σταδιακή αύξηση ή μείωση του ποσού των υδατανθράκων (πίνακας 6.1.2.2).¹

Ο Allen με δύο πολυσέλιδα βιβλία του, στα οποία περιγράφει λεπτομερώς τις παρατηρήσεις του σε πολλούς ασθενείς (Glucosuria and diabetes 1913 και Total dietary regulation in the treatment of diabetes 1919), γίνεται κυρίαρχη φυσιογνωμία στη θεραπεία του διαβήτη. Εφαρμόζει δίαιτες με πολύ λίγους υδατάνθρακες και λίγες θερμίδες. Οι παχύσαρκοι διαβητικοί τύπου 2 σίγουρα ωφελούνται, αλλά η ζωή των διαβητικών τύπου 1 παρατείνεται λίγους μήνες μέχρι να γίνουν κυριολεκτικά σκελετοί πριν πεθάνουν. Ο γνωστός μας Joslin, από το κλασικό σύγγραμμά του, ακολουθεί τα χρόνια εκείνα τις αντιλήψεις του Allen. Οι συνθήκες αντιμετώπισης του διαβήτη αλλάζουν ραγδαία το 1922, όταν ανακαλύπτεται η ινσουλίνη. Ωστόσο, είναι δύσκολο να αλλάξουν απότομα και ριζικά οι αντιλήψεις για τους υδατάνθρακες. Από τη στιγμή που η αύξηση της γλυκόζης στο αίμα δημιουργεί το πρόβλημα, είναι εύλογο να αποφεύγονται οι υδατάνθρακες. Οι υδατάνθρακες κατά λογική ακολουθία παρέμεναν σημαντικά περιορισμένοι. Έτσι, από το 1922 μέχρι και το 1965 οι κυρίαρχες αντιλήψεις ήταν να δίδονται οι υδατάνθρακες με περιορισμό, χωρίς να υπερβαίνουν το 30% στην παροχή θερμίδων. Ο R.D. Lawrence, πρόεδρος διαβητολογική φυσιογνωμία στη Βρετανία,

* Από ομιλία σε συνέδριο της Ελληνικής Διαβητολογικής Εταιρίας που έγινε στην Αθήνα και δημοσιεύθηκε ως ανασκόπηση στα Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά.

πίνακας 6.1.2.1 Οι αντιλήψεις για τη δίαιτα των διαβητικών στην αρχαία και ταυτόχρονα εμπειρική περίοδο.

Αρχαία και εμπειρική περίοδος	
εποχή Αρεταίου	μη ερεθιστικές τροφές γάλα, δημητριακά, άμυλο
εποχή Γαληνού	στέρηση υγρών
εποχή Avicenna	στέρηση υγρών, λαχανικά
τέλη 17ου αιώνα T. Willis T. Sydenham	υποσιτισμός
τέλη 18ου αιώνα M. Dobson	υπερσιτισμός
J. Rollo (1976)	στέρηση ζάχαρης αλλά και αφαιμάξεις+όπιο λαχανικά μόνο αν εξέλιπε η γλυκοζουρία
P. Piory	125 g ζάχαρη/24ωρο, 60 g κρέας+στέρηση υγρών
Cartani (1850)	300-500 g κρέας+υγρά

ιδρυτής της Βρετανικής Διαβητολογικής Εταιρίας και διαβητικός ο ίδιος από νεαρή ηλικία, στην 17η έκδοση του βιβλίου του *The diabetic life* το 1965 εξακολουθεί να συνιστά υδατάνθρακες σε ποσοστό 25-30% και όχι πάνω από 150 g υδατάνθρακες το 24ωρο.² Είχαν προηγηθεί, όμως, δύο ερευνητές, ο Rabinovitch το 1930³ και ο Himsworth το 1935⁴, οι οποίοι δοκίμασαν διαιτολόγια με περισσότερους υδατάνθρακες και τα αποτελέσματά τους ήταν μάλλον ενθαρρυντικά. Με τις εργασίες του Himsworth είχαν προκύψει τα εξής ενδιαφέροντα συμπεράσματα, που είναι σε μεγάλο βαθμό παραδεκτά και σήμερα:

α) Σε περιπτώσεις ΣΔ τύπου 2 καλώς ρυθμιζόμενου, άσχετα με ποιο θεραπευτικό μέσο, δίαιτα με πολλούς CHO δεν οδηγεί σε χειρότερη ρύθμιση (με την προϋπόθεση ότι η δίαιτα δεν είναι υπερθερμιδική).

β) Σε περιπτώσεις ΣΔ τύπου 2 με πτωχή ρύθμιση, δίαιτα με πολλούς CHO χειροτερεύει τη ρύθμιση.

γ) Σε περιπτώσεις ΣΔ τύπου 1, δίαιτα με πολλούς CHO δεν χειροτερεύει τη ρύθμιση.

Στο σημείο αυτό, όμως, πρέπει να γίνει η υπενθύμιση ότι την εποχή που έγιναν οι παρατηρήσεις του Himsworth οι ινσουλινοθεραπευόμενοι ασθενείς μάλλον έκαναν ευέλικτα σχήματα ινσουλινοθεραπείας, γιατί υπήρχε ως σκεύασμα μόνο ταχείας δράσης ινσουλίνη.

Η Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρία (ADA) το 1971 συνιστά δίαιτες με ποσοστό υδατανθράκων 47- 52% των θερμίδων.⁵ Η λογική που υπάρχει πίσω από αυτή τη σύσταση είναι ότι λαοί που τρώνε λιγότερα λίπη και λιγότερες ζωικές πρωτεΐνες, π.χ. οι Ιάπωνες ή οι πρωτόγονοι λαοί, έχουν πολύ μικρότερο ποσοστό στεφανιαίας νόσου απ' ό,τι οι πολίτες των ΗΠΑ. Στις ΗΠΑ

πίνακας 6.1.2.2 Πειραματική περίοδος με μεταβολές των αντιλήψεων για τους υδατάνθρακες πριν από την εποχή της ινσουλινοθεραπείας.

Πειραματική περίοδος	
Von Duering (1868)	δίαιτα με ρύζι
Naunyn (1880)	στέρηση υδατανθράκων
Kultz (1880)	πειραματική σταδιακή μείωση υδατανθράκων
Minkovski (1880)	25-30 Kcal Kg BW+ βραχεία στερητική
Mosse (1903)	πατάτες 3 Kg
Von Noorden (1912)	βρώμη (κουάκερ)
Allen (1913) Βιβλίο (1919) Βιβλίο	<i>Glucosuria and diabetes</i> <i>Total dietary regulation in the treatment diabetes</i>
Allen, Joslin (1910-1922)	δίαιτα πείνας-υποσιτισμός, ελάχιστοι υδατάνθρακες

καταναλώνουν κατά μέσο όρο 45% των θερμίδων από υδατάνθρακες.⁶ Οι διαβητικοί έχουν αυξημένη συχνότητα στεφανιαίας νόσου και περιφερικής αγγειοπάθειας. Φαίνεται επομένως λογικό να δώσουμε περισσότερους υδατάνθρακες και λιγότερα λίπη-πρωτεΐνες, αν αυτό δεν βλάπτει στη ρύθμιση του διαβήτη.

Ωστόσο η Βρετανική σχολή δεν πείσθηκε γρήγορα για ριζικές αλλαγές. Ο Davidson και συν. το 1975, στο γνωστό βιβλίο διαιτολογίας Human nutrition and dietetics, συνιστά υδατάνθρακες σε αναλογία μόνο 35-40% των θερμίδων.⁷ Αλλά το ρεύμα είχε ήδη πάρει τη στροφή για αύξηση των υδατανθράκων. Οι μεγάλες διαβητολογικές εταιρίες, Ευρωπαϊκή (EASD), Βρετανική (BDA), Καναδική (CDA) και άλλες, υιοθετούν και συνιστούν από το 1979 και μετά δίαιτες με περισσότερους υδατάνθρακες απ' ό,τι στο παρελθόν.^{8,9,10} Παρόμοιες συστάσεις δίνει και η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας για τους Ευρωπαίους το 1990.¹¹ Φυσικά όσο αυξάνονται οι υδατάνθρακες τόσο μειώνονται οι πρωτεΐνες και τα λίπη. Η ADA, πριν από λίγα χρόνια, συνιστούσε υδατάνθρακες σε ποσοστό 55-60% των θερμίδων.¹² Η ακραία αυτή άποψη στις πιο πρόσφατες συστάσεις της ADA μετατράπηκε στον όρο φιλελευθεροποίηση (liberalization) και εξατομίκευση (individualization) στην ποσότητα των υδατανθράκων.¹³ Η ακριβής σημασία του όρου liberalization δεν διευκρινίζεται. Μάλλον εννοείται ότι το σύνολο των υδατανθράκων είναι αυξημένο και προσαρμοσμένο στις απαιτήσεις και τις συνήθειες του ασθενούς. Οι πρωτεΐνες πρέπει να προσφέρουν το 10-20% των θερμίδων. Είναι ευνόητο ότι το ποσό του λίπους στη διατροφή είναι αυτό που

μένει να δοθεί, αφού υπολογιστούν οι θερμίδες από υδατάνθρακες και πρωτεΐνες. Καθίσταται φανερό ότι, αν οι υδατάνθρακες είναι πολλοί, το λίπος περιορίζεται ανάλογα. Οι αναλογίες υδατανθράκων και λίπους στη διατροφή αναμένεται ότι καθορίζουν τα επίπεδα των λιπιδίων στο πλάσμα. Ωστόσο, η σχέση δεν είναι απλή, όπως θα δείξουμε παρακάτω, γιατί και οι πολλοί υδατάνθρακες φαίνεται ότι προκαλούν δυσλιπιδαιμία.

Δίαιτες με πολλούς υδατάνθρακες

Δίαιτες με πολλούς υδατάνθρακες δοκιμάστηκαν από πολλούς ερευνητές χωρίς να δώσουν παρόμοια αποτελέσματα, όσον αφορά στη γλυκαιμία και τα λιπίδια του πλάσματος. Τα πορίσματα των σχετικών ερευνών προκύπτουν από τις πειραματικές εφαρμογές διαφόρων διαιτολογίων, τα πρωτόκολλα των οποίων διαφέρουν. Πολλοί ερευνητές εμφανίζονται ιδιαίτερα ενθουσιώδεις στις απόψεις τους για την προτίμηση διαιτολογίων με πολλούς υδατάνθρακες.¹⁴⁻²⁰ Συνήθως στα διαιτολόγια αυτά περιλαμβάνονται μεγάλες ποσότητες φυτικών ινών.^{14-16,18,19} Με τα διαιτολόγια αυτά η μέση γλυκαιμία είναι χαμηλότερη και ελαττώνεται η LDL χοληστερόλη. Ωστόσο, αυτό τον αρχικό ενθουσιασμό δεν συμμερίζονται άλλοι ερευνητές.²¹⁻²⁷ Θεωρούν ότι οι δίαιτες με πολλούς υδατάνθρακες έχουν και μειονεκτήματα όπως:

- α) Μεγαλύτερη μεταγευματική αύξηση γλυκόζης.
- β) Αύξηση τριγλυκεριδίων, μείωση HDL.
- γ) Μικρή συνεργασιμότητα ασθενών που τελικά δεν εφαρμόζουν τις οδηγίες για λήψη περισσότερων υδατανθράκων.

Με τις δίαιτες που περιέχουν πολλούς υδατάνθρακες η μέση γλυκαιμία βελτιώνεται σύμφωνα με πολλούς ερευνητές, οι οποίοι, όμως, χρησιμοποιούν στις δίαιτες που χορηγούν μεγάλο ποσό φυτικών ινών.^{19,28-33} Το ποσό των φυτικών ινών που χρησιμοποιείται στις πειραματικές εφαρμογές των διαιτολογίων αυτών είναι συνήθως περισσότερο από το διπλάσιο της μέσης κατανάλωσης φυτικών ινών από τον γενικό πληθυσμό. Υπάρχει, όμως, η άποψη που ενισχύεται από την καθημερινή πείρα, ότι τέτοια ποσότητα φυτικών ινών είναι δύσκολο να είναι ανεκτή σε μακροχρόνια βάση. Οι υποστηρικτές των πολλών φυτικών ινών ισχυρίζονται ότι τα άτομα που αρχίζουν δίαιτες με πολλές φυτικές ίνες μετά την αρχική δυσανεξία προσαρμόζονται και τις ανέχονται καλύτερα.

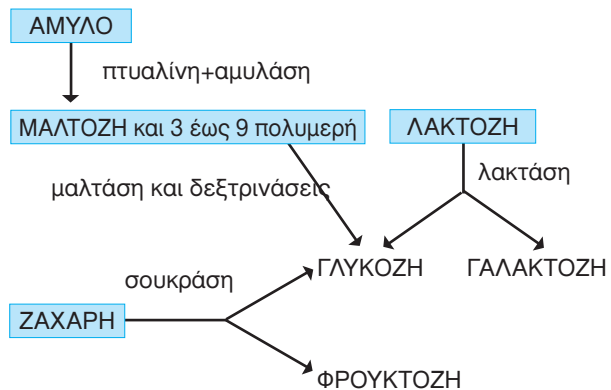
Το όφελος από τις δίαιτες με πολλούς υδατάνθρακες αποδίδεται μάλλον στις πολλές φυτικές ίνες παρά στους υδατάνθρακες.^{32,34,35} Το ευνοϊκό αποτέλεσμα από τις ίνες δεν υφίσταται σε δίαιτες με λίγους υδατάνθρακες.³⁶ Επίσης, βρέθηκε ότι σε φυσιολογικά άτομα δεν παρατηρούνται όλα τα ευνοϊκά αποτελέσματα από

πίνακας 6.1.2.3 Οι τύποι φυτικών ινών και οι επιδράσεις τους.

ΦΥΤΙΚΕΣ ΙΝΕΣ	
Διαλυτές	Πηγή προέλευσης
καθυστερούν τη γαστρική κένωση, καθυστερούν την απορρόφηση γλυκόζης, ελαττώνουν χοληστερόλη, γλυκόζη, ινσουλίνη	φυτικές πολυσακχαρίδες, μερικές ημικυτταρίνες, όσπρια, βρώμη, σίκαλη, φρούτα, φυλλώδη λαχανικά
Αδιάλυτες	Πηγή προέλευσης
επηρεάζουν την κινητικότητα του εντέρου, αυξάνουν τον όγκο των κοπράνων	κυτταρίνη, λιγνίνη, μερικές ημικυτταρίνες, λαχανικά, χορταρικά, πιτυρούχο ψωμί

τις πολλές φυτικές ίνες, όπως παρατηρούνται στους διαβητικούς.^{30,31} Στα φυσιολογικά άτομα προκαλούνται ευνοϊκές μεταβολές στα επίπεδα της χοληστερόλης χωρίς να επηρεάζεται η γλυκαιμία.^{30,31} Δοκιμές με ισοθερμικές δίαιτες με πολλούς και λίγους υδατάνθρακες έδειξαν ότι οι πολλοί υδατάνθρακες αυξάνουν την ευαισθησία των ιστών στην ινσουλίνη.^{19,37}

Σύμφωνα με εργασία που δημοσιεύθηκε πρόσφατα, σε διαβητικούς τύπου 2 οι πολλοί υδατάνθρακες, χωρίς ενίσχυση με πολλές ίνες, προκαλούν αύξηση της μέσης γλυκαιμίας, των τιμών της ινσουλίνης στο πλάσμα και των τριγλυκεριδίων. Παρατηρήθηκε αύξηση των εντερικής προέλευσης VLDL-TG και αυξημένη παραγωγή VLDL-TG. Τέλος, βρέθηκε και αύξηση της δραστηριότητας της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης μετά τη χορήγηση ηπαρίνης.²⁵ Οι μελέτες με διαβητικούς τύπου 1 είναι σχετικά λίγες και μάλλον δεν είναι εύκολο να εξαχθούν από αυτές ακριβή συμπεράσματα. Σε πέντε από επτά εργασίες μελετήθηκαν από έξι έως δώδεκα ασθενείς.^{20,34,35,38,39} Τρεις εργασίες ήταν ουδέτερες στην κρίση τους,^{35,38,39} δύο ήταν θετικές για πολλούς υδατάνθρακες και ίνες,^{19,20} μία θετική υπό αίρεση να



σχήμα 6.1.2.1 Πέψη του αμύλου και των ολιγοσακχαριτών.

είναι πολλές οι ίνες³⁴ και μία αρνητική.²² Η τελευταία περιελάμβανε 40 ασθενείς και ήταν μακράς διάρκειας, αλλά με λογική ποσότητα φυτικών ινών (32 g ημερησίως). Τα συμπεράσματα ήταν αρνητικά για τους πολλούς υδατάνθρακες με το ανωτέρω ποσό φυτικών ινών. Σε δύο εργασίες οι ασθενείς που μελετήθηκαν ήταν μικτοί, τύπος 1 και 2 μαζί.^{18,32}

Η πέψη του αμύλου και των ολιγοσακχαριτών υπενθυμίζεται στο σχήμα 6.1.2.1. Τα τελικά προϊόντα που θα απορροφηθούν είναι η γλυκόζη, η φρουκτόζη και η γαλακτόζη. Στο αίμα τελικά κυκλοφορεί κυρίως γλυκόζη.

Οι φυτικές ίνες στη διατροφή

Στην τελευταία εικοσαετία συζητήθηκε και ερευνηθήκε ιδιαίτερα ο ρόλος των φυτικών ινών στη διατροφή σε σχέση με διάφορα νοσήματα. Η αρχή, όμως, είχε γίνει ήδη από το 1960 με παρατηρήσεις του Trowell σχετικές με τη μηδαμινή συχνότητα δυσκοιλιότητας, εκκολπωμάτων, ευερέθιστου εντέρου, ελκώδους κολίτιδας, σκωληκοειδίτιδας, πολυπόδων και καρκίνων παχέος εντέρου στους Αφρικανούς της Αφρικής οι οποίοι καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες φυτικών ινών.³⁹ Οι παρατηρήσεις επεκτάθηκαν στον σακχαρώδη διαβήτη και την παχυσαρκία.⁴⁰ Σήμερα γνωρίζουμε ότι οι φυτικές ίνες διακρίνονται σε δύο κατηγορίες: τις αδιάλυτες ίνες που δεν απορροφώνται κατά τη διαδικασία της πέψης και τις διαλυτές ίνες που απορροφώνται (πίνακας 6.1.2.3).

Οι **αδιάλυτες ίνες** αποτελούνται από μη διασπώμενους υδατάνθρακες –κυτταρίνη, λιγνίνη και μερικές ημικυτταρίνες– που βρίσκονται στο πίτυρο και τα χορταρικά, δημιουργούν όγκο κοπράνων και βελτιώνουν τη λειτουργία του εντέρου. Η ταχύτητα διέλευσης από το έντερο αυξάνεται με την παρουσία τους.

Οι **διαλυτές ίνες** αποτελούνται από πολυμερείς υδατάνθρακες που διασπώνται στο έντερο, πηκτίνες, φυτικές πολυσακχαρίδες και μερικές ημικυτταρίνες. Βρίσκονται στα όσπρια, τη βρώμη, τη σίκαλη, τα φρούτα και τα φυλλώδη λαχανικά. Παρατείνουν τον χρόνο κένωσης του στομάχου, αλλά και τον χρόνο διέλευσης από το έντερο. Προκαλούν αίσθημα κορεσμού και διευκολύνουν την ελάττωση πρόσληψης των θερμίδων. Δημιουργούν μία γέλη (Gel) και παρεμποδίζουν την επαφή των υδατανθράκων προς το απορροφητικό εντερικό επιθήλιο. Έτσι επιβραδύνουν την απορρόφηση της γλυκόζης.⁴¹ Υπάρχουν ενδείξεις ότι δρουν επηρεάζοντας την έκκριση των γαστρεντερικών ορμονών (εντερικό γλουκαγόνο, GIP και σωματοστατίνη).⁹

Παράλληλα, βρέθηκε ότι οι φυτικές ίνες ελαττώνουν την LDL-χοληστερόλη και την ολική χοληστερόλη. Θεωρείται ότι δεσμεύουν τα χολικά οξέα, με αποτέλε-

πίνακας 6.1.2.4 Μειονεκτήματα από τη χρήση πολλών φυτικών ινών.

1. Δυσανεξία (μετεωρισμός, κοιλιακά άλγη, διάρροιες).²²
2. Ανάγκη προσθήκης ιχνοστοιχείων και ασβεστίου,⁴⁴ αν και δεν συμφωνούν όλες οι έρευνες όσον αφορά σε αυτήν την ανάγκη.⁴⁵
3. Ανάπτυξη φυτοπιλήματος στο στομάχι.⁴⁶
4. Μικρή συνεργασιμότητα των ασθενών.²²
5. Αμφισβητήσεις για μακροχρόνια αποτελέσματα.

Σημείωση: Τα 2 και 3 δεν είναι γενικώς παραδεκτά.

σμα την ελάττωση της γαλακτωματοποίησης και της απορρόφησης λίπους. Πιθανώς έχουν αντιοξειδωτικές ιδιότητες και συμβάλλουν σε μείωση της οξειδωσης της LDL.^{16,32,33,42} Διασπώνται σε ποσοστό 10% περίπου στο παχύ έντερο από βακτηρίδια και παράγονται οξέα (οξικό, βουτυρικό και προπιονικό), τα οποία συμβάλλουν στην υπολιπιδαιμική και υπογλυκαιμική δράση.⁹ Ατυχώς, παράλληλα με την πτώση της LDL έχουμε και πτώση της HDL. Ο αθηρωματογόνος δείκτης δεν μεταβάλλεται, λόγω μεταβολής και των δύο αυτών παραμέτρων. Όπως προαναφέρθηκε όμως, το πρόβλημα με τις φυτικές ίνες είναι η δυσανεξία.⁴³ Εκτός από τη δυσανεξία αναφέρονται και άλλα πιθανά μειονεκτήματα κατά τη χρήση μεγάλων ποσοτήτων φυτικών ινών στη διατροφή που φαίνονται συνοπτικά στον πίνακα 6.1.2.4.

Τελικά η σημασία της χρήσης μεγάλου ποσού φυτικών ινών στη διατροφή περιορίζεται από τα εξής:

α) Από το μεγάλο ποσοστό ατόμων που δεν μπορούν να ανεχθούν τις πολλές φυτικές ίνες.

β) Από το ότι 80% των διαβητικών τύπου 2 είναι παχύσαρκοι και πρέπει να κάνουν ολιγοθερμιδικές δίαιτες στις οποίες το ποσοστό των υδατανθράκων δεν είναι μεγάλο, οπότε δεν έχει ιδιαίτερη αξία η προσθήκη φυτικών ινών.⁴⁶

Τέλος, οι θιασώτες της χορήγησης πολλών φυτικών ινών συνήθως ευνοούν τη χορήγηση πολλών υδατανθράκων που, όπως προαναφέρθηκε, σύμφωνα με μερίδα ερευνητών, έχουν δυσμενή επίδραση στα τριγλυκερίδια. Ωστόσο, υπάρχουν εκ διαμέτρου αντίθετες απόψεις στη βιβλιογραφία.

Φαίνεται ότι για να μην έχει δυσμενή επίδραση η δίαιτα με πολλούς υδατάνθρακες στα τριγλυκερίδια και τη μεταγευματική γλυκαιμία, πρέπει να συνδυάζεται με πολλές φυτικές ίνες (πιθανώς πάνω από 40 g/24ωρο) που λίγοι ασθενείς ανέχονται έξω από τα πειραματικά πρωτόκολλα, εκτός αν γίνουν πρακτικώς χορτοφάγοι.^{22,47}

Αιτίες για διάσταση στα αποτελέσματα των ερευνών με διαιτολογία

Τα αντικρουόμενα αποτελέσματα των ερευνών που αφορούν σε διαιτολογία με λίγους ή πολλούς υδατάνθρακες και λίγες ή πολλές φυτικές ίνες εκ πρώτης όψεως εκπλήσσουν. Υπάρχουν πολλοί προβληματισμοί για την απόλυτη αξιοπιστία της πειραματικής εφαρμογής διαιτολογίων. Οι διαφορές που παρουσιάζονται στα ευρήματα παρόμοιων ερευνών μπορεί να αποδοθούν στους παρακάτω παράγοντες:

- Ετερογένεια των ασθενών (τύπος ΣΔ 1 ή 2 ή μικτοί άρρωστοι, διαφορετική διάρκεια ΣΔ, διαφορετική εφεδρεία ενδογενούς ινσουλίνης, πιθανή νευροπάθεια με ασυμπτωματική γαστροπάρεση).
- Μικρή διάρκεια μελέτης.
- Μικρός αριθμός ασθενών.
- Ακραίες δίαιτες, δυσανεξία.
- Μικρή συμμόρφωση ασθενών έξω από τον μεταβολικό θάλαμο.
- Η περιεκτικότητα σε φυτικές ίνες και ο τύπος των φυτικών ινών (διαλυτές και μη) διαφέρουν πολύ από εργασία σε εργασία. Επίσης μπορεί τα δύο υπό σύγκριση διαιτολόγια να έχουν βάσει του πρωτοκόλλου τους μικρή ή μεγάλη διαφορά στις φυτικές ίνες και τους υδατάνθρακες στην ίδια εργασία.
- Διαφορές στην απορρόφηση υδατανθράκων δημιουργούνται στα μικτά γεύματα από τη συνύπαρξη λίπους στο γεύμα.
- Παρεμβολή της έννοιας του γλυκαιμικού δείκτη των τροφών που χρησιμοποιούνται στα υπό μελέτη διαιτολόγια.

Γλυκαιμικός δείκτης

Ο όρος γλυκαιμικός δείκτης χρησιμοποιήθηκε αρχικά από τον Jenkins και συν. το 1981.^{48,49} Πρόκειται για τον λόγο των επιπέδων που δημιουργούνται από τις καμπύλες γλυκόζης σε πειραματικά γεύματα με την υπό εξέταση τροφή και άσπρο ψωμί. Τα επίπεδα της καμπύλης με το άσπρο ψωμί τίθενται στον παρονομαστή του κλάσματος. Όσο μικρότερος της μονάδας είναι ο λόγος, τόσο λιγότερο αυξάνεται η γλυκόζη στο αίμα μετά τη βρώση της υπό εξέταση τροφής.

Ωστόσο, παρατηρούνται διαφορές στην εκτίμηση του γλυκαιμικού δείκτη σε εργασίες που έχουν γίνει για τον σκοπό αυτό. Οι διαφορές αυτές στον γλυκαιμικό δείκτη των τροφών αποδίδονται στους παρακάτω λόγους:

- Στον βαθμό ενυδάτωσης και το μέγεθος των κόκκων του αμύλου. Όσο περισσότερο ενυδατωμένοι και διογκωμένοι είναι οι κόκκοι του αμύλου, τόσο ταχύτερη καθίσταται η απορρόφησή τους.⁵⁰
- Στην ποσότητα και τον τύπο των φυτικών ινών που

περιέχονται. Όσο περισσότερες διαλυτές φυτικές ίνες περιέχονται, τόσο μικρότερος είναι ο γλυκαιμικός δείκτης.⁵¹

- Στην ποσότητα λίπους και πρωτεϊνών, ιδίως στα μικτά γεύματα ή στις τροφές (π.χ. το γάλα ή το παγωτό έχουν πολύ μικρότερο γλυκαιμικό δείκτη από άλλα τρόφιμα).⁵⁰
- Στην παρουσία ενζυμικών αναστολέων (λεκτίνες και φυτάσες). Οι λεκτίνες εμποδίζουν την επαφή του αμύλου στο ενεργό τμήμα της αμυλάσης, λόγω δέσμευσης στο σημείο αυτό των ίδιων των λεκτινών. Οι φυτάσες δρουν μέσω της σύνδεσής τους με μεταλλικά ιόντα, που είναι απαραίτητα για τη δράση της αμυλάσης.⁵⁰
- Στην επίδραση τρόπου παρασκευής. Η μεγάλη θερμότητα, π.χ. στην έψηση, αυξάνει τελικά την ταχύτητα απορρόφησης.^{53,54}
- Στη δράση βακτηριδίων του παχέος εντέρου.⁵⁵
- Στις διαφορές που υπάρχουν από ποικιλία σε ποικιλία τροφής, π.χ. στα διάφορα ζυμαρικά ή πατάτες.^{56,57}
- Στον βαθμό ωρίμανσης των φρούτων, π.χ. η ώριμη μπανάνα έχει δείκτη 74, ενώ η ανώριμη μπανάνα έχει δείκτη σημαντικά μικρότερο.^{43,58}
- Στον τύπο του αμύλου και συγκεκριμένα στην αναλογία αμυλόζης και αμυλοπηκτίνης.⁵⁹ Η αμυλόζη είναι πιο δύσκολα διασπώμενη και επομένως έχει μικρότερο γλυκαιμικό δείκτη από την αμυλοπηκτίνη. Το άμυλο των λαχανικών και των οσπρίων έχει περισσότερο αμυλόζη, συνήθως άνω του 29%, γεγονός που εξηγεί εν μέρει τον μικρότερο γλυκαιμικό δείκτη που εμφανίζουν τα όσπρια.

Διαφορές στην εκτίμηση του γλυκαιμικού δείκτη δημιουργούνται από τη διακύμανση της απορρόφησης της τροφής σε πειράματα διαφορετικών ημερών (Day to day variation). Ο συντελεστής μεταβλητότητας της εκτίμησης του γλυκαιμικού δείκτη βρέθηκε σε φυσιολογικά άτομα 22-25%, σε τύπου 2 διαβητικούς 15-19% και σε τύπου 1 διαβητικούς 29%.⁵⁰ Εξάλλου και η απλή δοκιμασία ανοχής γλυκόζης έχει σημαντική μεταβλητότητα από μέρα σε μέρα. Επιπρόσθετες διαφορές στην εκτίμηση του γλυκαιμικού δείκτη δημιουργούνται ανάλογα και με τον τρόπο υπολογισμού των επιπέδων που συγκρίνονται. Άλλο αποτέλεσμα προκύπτει, αν χρησιμοποιηθεί ως κατώτερο σημείο της καμπύλης το μηδέν mg/dl, και άλλο, αν χρησιμοποιηθεί το σημείο εκκίνησης της γλυκόζης προ του δοκιμαστικού γεύματος, π.χ. για φυσιολογικό άτομο περίπου τα 70 mg/dl, ενώ για διαβητικό άτομο συνήθως πάνω από 140 mg/dl.^{50,60,61} Η διάρκεια των αιμοληψιών για μετρήσεις γλυκόζης μετά τα γεύματα, επίσης, έχει σημασία. Για να είναι αξιόπιστος ο δείκτης, απαιτούνται τουλάχιστον τρεις ώρες παρατήρησης

πίνακας 6.1.2.5 Ο γλυκαιμικός δείκτης μερικών τροφών κατά φθίνουσα σειρά.

Μαλτόζη	152	Σταφύλια	62
Γλυκόζη	138	Ψωμί σικάλεως ολικ. αλέσ.	58
Πατάτες ψητές	135	Μήλα	53
Μέλι	126	Παγωτό	52
Cornflakes	119	Γιαούρτι	52
Άσπρο ψωμί	100	Γάλα πλήρες	49
Ψωμί ολικής αλ.	99	Αχλάδια	47
Σταφίδες	93	Γάλα άπαχο	46
Σακχαρόζη	86	Φακές	43
Πατάτες βραστές	81	Ροδάκινα	40
Μπανάνες	79	Γκρέιπ φρουτ	36
All-bran	73	Δαμάσκηνα	34
Φασόλια φούρνου	70	Κεράσια	32
Μακαρόνια σπαγγέτι	66	Φρουκτόζη	30
Πορτοκάλια	66		

στα διαβητικά άτομα και δύο ώρες στα φυσιολογικά.⁶¹ Σήμερα, πολλοί ερευνητές δέχονται ότι σε μικτά γεύματα χάνεται η αξία του γλυκαιμικού δείκτη των τροφών.⁶²⁻⁶⁴ Ωστόσο, επειδή όλα τα γεύματα δεν είναι ιδιαίτερα σύνθετα ή περιέχουν λίγο λίπος, είναι δυνατόν σε κάποιο βαθμό να διατηρείται η διαφοροποίηση των γλυκαιμικών δεικτών διαφόρων τροφών.⁶⁵⁻⁶⁷

Πολλές εργασίες έχουν γίνει για την εκτίμηση του γλυκαιμικού δείκτη διαφόρων τροφών που διατηρούν την αξία τους απόλυτα, όσον αφορά στη μεμονωμένη πρόσληψή τους.⁶⁸⁻⁷³ Ο γλυκαιμικός δείκτης μερικών τροφών εμφανίζεται κατά φθίνουσα σειρά στον πίνακα 6.1.2.5.

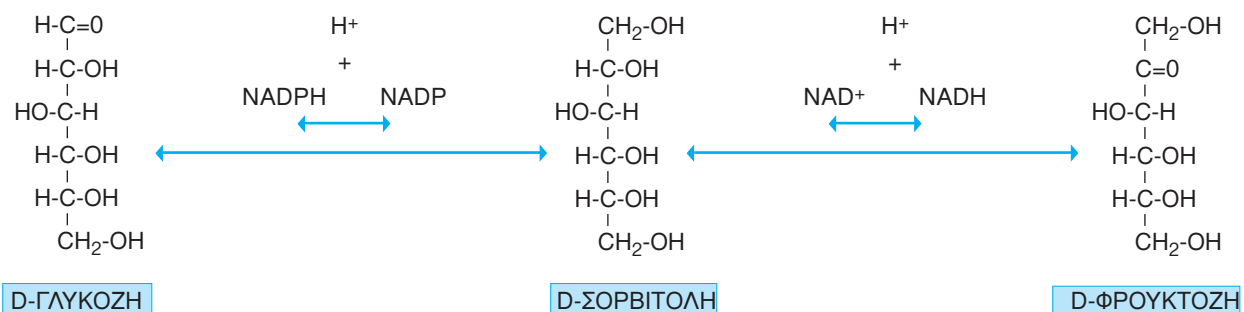
Η αντικατάσταση κεκορεσμένων λιπών ή και υδατανθράκων από ελαιόλαδο

Είναι γνωστό ότι η ύπαρξη λίπους στο στομάχι καθυστερεί τη γαστρική κένωση προς το έντερο.⁵² Η αντικατάσταση μέρους υδατανθράκων από ελαιόλαδο

(μονοακόρεστα λιπαρά οξέα) φαίνεται να γίνεται καλύτερα ανεκτή και με ευνοϊκά αποτελέσματα στη ρύθμιση της γλυκόζης και των λιπιδίων.⁷⁴⁻⁷⁶ Αυτή η διαίτα –μεσογειακού τύπου– εφαρμοζόταν κατά συνήθεια τα παλαιότερα χρόνια στην Ελλάδα και σήμερα συνιστάται από πολλούς ερευνητές όχι μόνο στους διαβητικούς, αλλά και στον γενικό πληθυσμό. Οι υδατάνθρακες καλύπτουν το 45% των θερμίδων, οι πρωτεΐνες το 15% και τα λίπη το 40%. Περισσότερο από τα 2/3 των λιπών είναι ακόρεστα και μάλιστα κυρίως μονοακόρεστα, δηλαδή ελαιόλαδο. Σε ασθενείς που δεν μπορούν να ανεχθούν μεγάλες ποσότητες φυτικών ινών και υδατανθράκων, η διαίτα με αρκετό ελαιόλαδο είναι μια καλή εναλλακτική επιλογή.⁷⁷

Οι μονοσακχαρίτες στη διατροφή του διαβητικού.

Σήμερα είναι παραδεκτό ότι μικρή ποσότητα ζάχαρης ή φρουκτόζης (κάτω των 30 g), εφόσον αντικαθιστά ισοθερμιδική ποσότητα σύνθετων υδατανθράκων και λαμβάνεται στο πλαίσιο μικτών γευμάτων, δεν έχει δυσμενείς επιδράσεις στον μεταβολισμό.^{78,79,80} Μεγαλύτερες ποσότητες ζάχαρης προκαλούν αύξηση λιπιδίων (χοληστερόλης, LDL-χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων) και μεγάλες μεταγευματικές αυξήσεις της γλυκόζης στο αίμα.^{81,82} Ακόμη και μικρές ποσότητες ζάχαρης πρέπει να υπολογίζονται σωστά και να ελαττώνεται, για παράδειγμα, το ψωμί στο αντίστοιχο γεύμα. Η φρουκτόζη που έχει πολύ χαμηλότερο γλυκαιμικό δείκτη από τη ζάχαρη και τη γλυκόζη μπορεί επίσης να χρησιμοποιείται.^{78,83} Ο μικρότερος γλυκαιμικός δείκτης της φρουκτόζης οφείλεται στην ανάγκη μεταβολισμού της στο ήπαρ, όπου μετατρέπεται σε γλυκόζη. Αν χρησιμοποιείται και ζάχαρη, τότε η ποσότητα της φρουκτόζης στο διαιτολόγιο πρέπει να μειώνεται αντίστοιχα.⁸⁴ Σε μεγάλες δόσεις η φρουκτόζη, όπως και η γλυκόζη, προκαλεί δυσλιπιδαιμία (αύξηση χοληστερόλης και LDL-χοληστερόλης), γι' αυτό και πρέπει η συνολική ποσότητα των μονοσακχαριτών να ελέγχεται.⁸⁵



σχήμα 6.1.2.2 Αμφίδρομες μετατροπές γλυκόζης και φρουκτόζης.

Αν η προσθήκη ζάχαρης και φρουκτόζης επιπροσθέσει υδατάνθρακες στο σύνολο του διαιτολογίου, έχουμε και αύξηση των τριγλυκεριδίων.²⁵ Η σορβιτόλη που χρησιμοποιείται ως γλυκαντικό, έχει επίσης χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη, διότι δεν απορροφάται πλήρως, αλλά και μεταβολίζεται, επίσης, στο ήπαρ. Αν χρησιμοποιηθεί αλόγιστα η σορβιτόλη, δρα στο έντερο και προκαλεί ωσμωτική διάρροια.⁸⁶ Πάντως, δεν πρέπει να λησμονείται ότι στο ήπαρ οι μονοσακχαρίτες μετατρέπονται ο ένας στον άλλο και στο αίμα εισέρχεται τελικά γλυκόζη (σχήμα 6.1.2.2). Έτσι είτε οξέως (από γλυκόζη) είτε βραδυφλεγώς (από φρουκτόζη ή σορβιτόλη), η γλυκόζη του αίματος αυξάνεται και βέβαια προσλαμβάνονται οι σχετικές θερμίδες.

Οι δίαιτες με πολλούς υδατάνθρακες τα τελευταία λίγα χρόνια υπόκεινται σε κριτική και, μετά τους αρχικούς ενθουσιασμούς, διερχόμαστε περίοδο σκεπτικισμού. Αν ο διαβητικός μπορεί να ανεχθεί και να εφαρμόσει επί μακρόν, με σωστή συνεργασιμότητα, δίαιτες με πολλούς υδατάνθρακες και πολλές διαλυτές φυτικές ίνες, έχει καλώς. Ωστόσο, πρέπει να ελέγχεται αυτό το διαιτολόγιο για ανεπιθύμητες επιδράσεις. Ακόμη, η δίαιτα με πολλούς υδατάνθρακες, για να μην έχει δυσμενή επίδραση στα τριγλυκερίδια και στη μεταγευματική γλυκαιμία, πρέπει να συνδυάζεται με μεγάλη ποσότητα φυτικών ινών (πιθανώς πάνω από 40 g το 24ωρο), πράγμα που λίγοι ασθενείς μπορούν να εφαρμόσουν και να ανεχθούν. Ίσως πιο συντηρητικές απόψεις για τους υδατάνθρακες (45-50% των θερμίδων), που βρίσκονται και πιο κοντά στις τρέχουσες συνήθειες διατροφής μέσα στην οικογένεια, είναι πιο κοντά στο εφικτό αποτέλεσμα. Το παραδοσιακό ελαιόλαδο της διατροφής των Ελλήνων ανά τους αιώνες αποτελεί εναλλακτική ή συμπληρωματική λύση, όταν οι πολλές φυτικές ίνες με πολλούς υδατάνθρακες δεν είναι αποδεκτή διατροφή.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Rosett JW, Rifkin H. The history of nutrition and diabetes. In Jovanovic L, Peterson CM, eds, *Nutrition and Diabetes*. Alan R Liss Inc. New York 1985;1-13.
- Lawrence RD. *The diabetic life: Its control by diet and insulin*. London J and A Churchill 1965.
- Vinic A, Wigg RR. Nutritional management of the person with diabetes. In *Diabetes Mellitus, Theory and Practice*. Elsevier New York 1990;464-496.
- Himsworth HP. The dietary factor determining the glucose tolerance and the sensitivity to insulin of health men. *Clin Sci* 1935;2:67-94.
- American Diabetes Association. Principles of nutrition and dietary recommendations for patients with diabetes mellitus. *Diabetes* 1971;20:633-634.
- Humphreys M, Cronin CC, Barry DG, Ferriss JB. Are the nutritional recommendations for insulin-dependent diabetic patients being achieved? *Diabetic Med* 1994;11:79-84.
- Diabetes Mellitus. In Davidson S, Passmore R, Brock JF, Truswell AS, eds, *Human nutrition and dietetics*. 1975;412-436.
- Nutrition Study Group, European Association for the Study of Diabetes. Nutritional recommendations for individuals with diabetes mellitus. *Diabetes Nutr Metab* 1988;1:145-149.
- Nutrition Subcommittee, British Diabetic Association. Dietary recommendations for diabetics for the 1980s. *Human Nutr Appl Nutr* 1982;36:378-394.
- Canadian Diabetes Association. Guidelines for nutritional management of diabetes mellitus. *J Can Diet Assoc* 1981;42:110-118.
- WHO. *Diet, nutrition and prevention of chronic diseases: Technical report series 797*. Geneva WHO 1990.
- American Diabetes Association. Principles of Nutrition and dietary recommendations for individuals with diabetes mellitus. *Diabetes* 1979;2:520-523.
- American Diabetes Association. Nutritional recommendations and principles for individuals with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1987;10:126-132
- Parillo M, Riccardi G, Pacioni D et al. Metabolic consequences of feeding a high-carbohydrate, high-fiber diet to diabetic patients with chronic kidney failure. *Am J Clin Nutr* 1988;48:255-259.
- Lousley S E, Jones D B, Slaughter P et al. High carbohydrate-high fibre diets in poorly controlled diabetes *Diabetic Med* 1984;1:21-25.
- Story L, Anderson J W, Chen W J L et al. Adherence to high-carbohydrate, high-fiber diets: Long-term studies of non-obese diabetic men. *J Am Diet Assoc* 1985;85:1105-1110.
- Simpson RW, Mann JI, Eaton J et al. Improved glucose control in maturity onset diabetes treated with high-carbohydrate-modified fat diet. *Br Med J* 1979;1:1753-1756.
- Ney D, Hollingsworth DR, Cousins L. Decreased insulin requirement and improved control of diabetes in pregnant women given a high-carbohydrate, high-fibre, low-fat diet. *Diabetes Care* 1982;5:529-533.
- Pederson O, Hjollund E, Lindskov HO et al. Increased insulin receptor binding to monocytes from insulin-dependent diabetic patients after a low-fat, high-starch, high-fiber diet. *Diabetes Care* 1982;5:284-291.

- 20 Simpson RW, Mann HI, Eaton J et al. High-carbohydrate diets and insulin-dependent diabetics. *Br Med J* 1979;2:523-525.
- 21 Rivellese AA, Giacco R, Genovese S, Patti L, Marotta G, Pacioni D et al. Effects of changing amount of carbohydrate in diet on plasma lipoproteins and apolipoproteins in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1990;13:446-448.
- 22 McCulloch D K, Mitchell R D, Ambler J, Tattersall R B. A prospective comparison of "conventional" and high-carbohydrate/high-fibre/low-fat diets in adults with established type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1985;28:208-227.
- 23 Garg A, Grundy SM, Unger RH. Comparison of effects of high and low-carbohydrate diets on plasma lipoproteins and insulin sensitivity in patients with mild NIDDM. *Diabetes* 1992;41:1278-1285.
- 24 Garg A, Bantle P, Henry RR et al. Effects of varying carbohydrate content of diet in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *JAMA* 1994;271:1421-1428.
- 25 Chen YD, Coulston AM, Zhou MY, Hollenbeck CB, Reaven GM. Why do low fat high-carbohydrate diets accentuate postprandial lipemia in patients with NIDDM? *Diabetes Care* 1995;18:10-14.
- 26 Coulston AM, Hollenbeck CB, Swislocki AL, Reaven GM. Persistence of hypertriglyceridemic effect of low-fat high-carbohydrate diets in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1989;12:94-101.
- 27 Hoffman CR, Fineberg SE, Howey DC et al. Short-term effects of a high-fiber, high-carbohydrate diet in very obese diabetic individuals. *Diabetes Care* 1982;5:605-611.
- 28 Del Toma E, Lintas C, Clementi A, Marcelli M. Soluble and insoluble dietary fibre in diabetic diets. *Europ J Clin Nutr* 1988;42:313-319.
- 29 Pacy PJ, Dodson PM, Kubicki AJ et al. Effect of a high-fibre, high-carbohydrate dietary regimen on serum lipids and lipoproteins in type 2 hypertensive diabetic patients. *Diabetes Res* 1984;1:159-163.
- 30 Karlstrom B, Vessby B, Asp NG et al. Effects of leguminous seeds in a mixed diet in non-insulin-dependent diabetic patients. *Diabetes Res* 1987;5:199-205.
- 31 Nestel PJ, Nolan C, Bazelmans J, Cook R. Effects of a high-starch diet with low or high-fibre content on postabsorptive glucose utilization and glucose production in normal subjects. *Diabetes Care* 1984;7:207-210.
- 32 Riccardi G, Rivellese A, Pacioni D et al. Separate influence of dietary carbohydrate and fibre on metabolic control of diabetes. *Diabetologia* 1984;26:116-121.
- 33 Rivellese A, Riccardi G, Giacco A et al. Reduction of risk factors for atherosclerosis in diabetic patients treated with high-fibre diet. *Prev Med* 1983;12:128-132.
- 34 Perrotti N, Santoro D, Genovese S et al. Effect of digestible carbohydrate on glucose control in insulin-dependent diabetic patients. *Diabetes Care* 1984;7:354-359.
- 35 Lindsay AN, Hardy S, Jarrett L, Rallison ML. High-carbohydrate, high-fibre diet in children with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1984;7:63-67.
- 36 Coulston AM, Lui GC, Reaven GM. Plasma glucose, insulin, and lipid responses to high-carbohydrate, low-fat diets in normal humans. *Metabolism* 1983;32:52-56.
- 37 Ward GM, Simpson RW, Simpson HCR, Naylor BA, Mann JI, Turner RC. Insulin receptor binding increased by high-carbohydrate low-fat diet in non-insulin dependent diabetics. *Eur J Clin Inv* 1982;12:85-89.
- 38 Hollenbeck CB, Connor WE, Riddle MC et al. The effects of a high-carbohydrate low-fat cholesterol-restricted diet on plasma lipid, lipoprotein, and apoprotein concentrations in insulin-dependent (type 1) diabetes mellitus. *Metab Clin Exper* 1985;34:559-566.
- 39 Taskinen MR, Nikkila EA, Ollus A. Serum lipids and lipoproteins in insulin-dependent-diabetic subjects during high-carbohydrate, high-fibre diet. *Diabetes Care* 1983;6:224-230.
- 40 Trowell HC. *Non-infective disease in Africa*. London, Edward Arnold 1960;217-222.
- 41 Trowell HC. Dietary fibre, ischaemic heart disease and diabetes mellitus. *Proc Nutr Soc* 1973;32:151-157.
- 42 Arky RA. Diet and diabetes. In Alberti KGMM and Krall LP. *The Diabetes Annual 2*. Elsevier Science Publisher, Amsterdam 1986:49-68.
- 43 Wolever TM, Jenkins DJ, Vuksan V, Josse RG, Wong GS, Jenkins AL. Glycemic index of foods in individual subjects. *Diabetes Care* 1990;13:126-132.
- 44 Hollenbeck CB, Coulston AM, Reaven GM. To what extent does increased dietary fibre improve glucose and lipid metabolism in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus? *Am J Clin Nutr* 1986;82:213-220.
- 45 Eastwood MA, Passmore R. Dietary fibre. *Lancet* 1983;2:202-205.
- 46 Garg A, Bonanome A, Grundy SM, Unger RH, Breslau NA, Pak CY. Effects of dietary carbohydrates on metabolism of calcium and other minerals in normal subjects and patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:1007-1013.
- 47 Cooper SG, Tracey EJ. Small bowel obstruction caused by oat bran bezoar. *N Eng J Med* 1989;320:1148-1149.
- 48 Beattie VA, Edwards CA, Hosker JP et al. Does adding fibre to a low energy, high-carbohydrate, low-fat diet confer any benefit to the management of newly diagnosed overweight type 2 diabetics? *Br Med J* 1988;296:1147-1149.
- 49 Tattersall R. Diet and NIDDM: A view from the Old World. In Alberti KGMM and Mazze RS, eds, Current trends in

- non-insulin dependent diabetes mellitus. Amsterdam-Oxford, *Excerpta Medica* 1989;263-270.
- 50 Jenkins DJA, Wolever TMS, Taylor RH et al. Glycemic index of foods: A physiological basis for carbohydrate exchange. *Am J Clin Nutr* 1981;34:362-366.
- 51 Jenkins DJA, Wolever TMS, Wong GS et al. Glycemic responses to foods: Possible differences between insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetics. *Am J Clin Nutr* 1984;40:971-981.
- 52 Hermansen K. Research methodologies in the evaluation of intestinal glucose absorption and the concept of glucemic index. In Mogensen CE and Standl E, eds, *Research methodologies in human diabetes*. Walter de Gruyter, Berlin-New York Part 1. 1994:205-218.
- 53 Jenkins DJA, Leeds AR, Gasual MA et al. Unabsorbable carbohydrates and diabetes: decreased postprandial hyperglycemia. *Lancet* 1976;ii:172-174.
- 54 Colier G, O'Dea K. The effect of coingestion of fat on the glucose, insulin, and gastric inhibitor polypeptide responses to carbohydrate and protein. *Am J Clin Nutr* 1983;37:941-944.
- 55 Vaaler S, Hanssen KF, Aagenaes O. The effect of cooking upon the blood glucose response to ingested carrots and potatoes. *Diabetes Care* 1984;7:221-223.
- 56 Katsilambros N, Saviolaki A, Philippides P et al. Metabolic effects of chestnuts in non-insulin-dependent diabetics. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1993;3:101-102.
- 57 Cummings JH, Englyst H. Fermentation in the human large intestine and its available substrates. *Am J Clin Nutr* 1987;45:1243-1245.
- 58 Parillo M, Giacco R, Riccardi G et al. Different glycemic responses to pasta, bread, and potatoes in diabetic patients. *Diabetic Med* 1985;2:374-375.
- 59 Κατσιλάμπρος Ν, Φιλίππιδης Φ, Γαλανόπουλος Α και συν. Μεταβολικές επιδράσεις διαφόρων τύπων μακαρονιών σε διαβητικά άτομα τύπου 2. *Materia Medica Graeca* 1988;16:88-92.
- 60 Hermansen K, Rasmussen O, Gregersen S, Larsen S. Influence of ripeness of banana on the blood glucose and insulin response in type 2 diabetic subjects. *Diabetic Med* 1992;9:739-743.
- 61 Tovar J. Bioavailability of starch in proceed legumes: importance of physical inaccessibility and retrogradation. *Scand J Nutr* 1992;36:164-172.
- 62 Gannon MC, Nuttall FQ. Factors affecting interpretation of postprandial glucose and insulin in areas. *Diabetes Care* 1987;10:759-763.
- 63 Le Floch JP, Escuyer P, Baudin E et al. Blood glucose area under the curve. Methodological aspects. *Diabetes Care* 1990;13:172-175.
- 64 Calle Pascual AL, Gomez V, Leon E, Bordiu E. Foods with a low glycemic index do not improve glycemic control of both type 1 and type 2 diabetic patients after one month of therapy. *Diabetes Metab* 1988;14:629-633
- 65 Laine DC, Thomas W, Levitt MD, Bantle JP. Comparison of predictive capabilities of diabetic exchange lists and glycemic index of foods. *Diabetes Care* 1987;10:387-394
- 66 Coulston AM, Hollenbeck CB, Swislocki ALM, Reaven GM. Effect of source of dietary carbohydrate on plasma glucose and insulin responses to mixed meals in subjects with NIDDM. *Diabetes Care* 1987;10:395-400.
- 67 Wolever TMS, Nuttall FQ, Lee R et al. Prediction of the relative blood glucose response of mixed meals using the white glycemic index. *Diabetes Care* 1985;8:418-428.
- 68 Hermansen K, Rasmussen O, Arnfred J et al. Glycemic effects of spaghetti and potato consumed as part of mixed meal on IDDM patients. *Diabetes Care* 1987;10:401-406.
- 69 Garg A, Bonanome A, Grundy SM et al. Comparison of a high-carbohydrate diet with a high-monounsaturated-fat diet in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *New Eng J Med* 1988;319:829-834.
- 70 Fontvieille AM, Rizkalla SW, Penforis A, Acosta M, Bornet FR, Slama G. The use of low glycaemic index foods improves metabolic control of diabetic patients over five weeks. *Diabet Med* 1992;9:444-450.
- 71 Wolever TM, Jenkins DJ, Vuksan V, Jenkins AL, Buckley GC, Wong GS, Josse RG. Beneficial effect of a low glycaemic index diet in type 2 diabetes. *Diabet Med* 1992;9:451-458.
- 72 Hermansen K, Rasmussen O, Arnfred J et al. Differential glycemic effects of potato, rice and spaghetti in Type 1 (insulin-dependent) diabetic patients at constant insulinaemia. *Diabetologia* 1986;29:358-361.
- 73 Katsilambros NL, Philippides P, Touliatou A et al. Metabolic effects of honey (alone or combined with other foods) in type 2 diabetics. *Acta Diabetol Latina* 1988;25:197-203.
- 74 Crapo PA, Reaven GM, OLeffsky J. Plasma glucose and insulin response to orally administered simple and complex carbohydrates. *Diabetes* 1977;26:1178-1183.
- 75 Jenkins DJA, Wolever TMS, Taylor RH, Barker HM, Fielden H. Exceptionally low blood glucose response to dried beans: comparisons with other carbohydrate foods. *Br Med J* 1980;2:578-580.
- 76 Rivellese AA, Giacco R, Genovese S, et al. Effects of changing amount of carbohydrate in diet on plasma lipoproteins and apolipoproteins in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1990;13:446-448.
- 77 Κατσιλάμπρος Ν. Προβληματισμοί στη διατροφή του διαβητικού. Πού οδηγεί το μέλλον. *Ελλ Διαβητολ Χρον* 1988;2:96-99.
- 78 Perrotti N, Santoro D, Genovese S, Giacco A, Rivellese A, Riccardi G. Effect of digestible carbohydrates on glucose control in insulin dependent diabetic patients. *Diabetes Care* 1984;7:354-359.

- 79 Rickard KA, Loghmani ES, Cleveland JL, Fineberg NS, Freidenberg GR. Lower glycemic response to sucrose in the diets of children with type 1 diabetes. *J Pediatr* 1998;133:429-34.
- 80 Bantle JP, Laine DC, Thomas JW. Metabolic effects of dietary fructose and sucrose in types I and II diabetics subjects. *JAMA* 1986;256:3241-3246.
- 81 Peterson DB, Lambert J, Gerring S et al. Sucrose in the diet of diabetic patients-just another carbohydrate. *Diabetologia* 1986;29:216-220.
- 82 Grigoresco G, Rizkalla SW, Halfon P et al. Lack of detectable deleterious effects on metabolic control of daily fructose ingestion for 2 months in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1988;11:546-550.
- 83 Hollenbeck CB, Coulston AM, Reaven GM. Effects of sucrose on carbohydrate and lipid metabolism in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1989;12:62-66.
- 84 Coulston AM, Hollenbeck CB, Donner CC, Williams R, Chiou Y-AM et al. Metabolic effects of added dietary sucrose in individuals with non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). *Metabolism* 1985;34:962-966.
- 85 Osei K, Bossetti B. Dietary fructose as a natural sweetener in poorly controlled type 2 diabetes: A 12-month crossover study of effects on glucose, lipoprotein and apolipoprotein metabolism. *Diabetic Med* 1989;6:506-511.
- 86 Mann JI. Diet and diabetes: some agreement, but controversies continue. In Alberti KGMM and Krall LP, eds, *Diabetes Annual 3*, Amsterdam, Elsevier 1987:55-71.
- 87 Bantle JP, Swanson JE, Thomas W, Laine DC. Metabolic effects of dietary fructose in diabetic subjects. *Diabetes Care* 1992;15:1468-1476.
- 88 Franz MJ, Horton ES, Bantle JP et al. Nutrition principles for the management of diabetes and related complications. *Diabetes Care* 1994;17:490-518.

6.1.3 Δίαιτες αδυνατίσματος σε διαβητικά άτομα

Δ. Καραμήτσος

Είναι γνωστό ότι στα άτομα που έχουν σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, αν χαθεί έστω και μικρό μέρος από το υπερβάλλον βάρος τους, ρυθμίζεται η γλυκαιμία τους. Αν, μάλιστα, καταφέρουν να χάσουν εγκαίρως μεγάλο μέρος από τα επιπλέον Kg του σωματικού τους βάρους, υπάρχει σημαντική πιθανότητα να εξαφανιστεί ο διαβήτης τους για αρκετά χρόνια.^{1,2}

Συστάσεις από όλες τις μεγάλες διαβητολογικές εταιρίες αναφέρουν ότι τα άτομα με ΣΔ τύπου 2 πρέπει, εκτός από τη σωστή διατροφή, να έχουν τακτική σωματική δραστηριότητα τουλάχιστον 50 λεπτά επί πέντε ημέρες της εβδομάδας. Οι υδατάνθρακες που

συνιστάται να τρώνε δεν πρέπει να είναι μονοσακχαρίτες και δισακχαρίτες, ενώ οι θερμίδες και οι υδατάνθρακες πρέπει να υπολογίζονται με κάποιο σύστημα. Οι ασθενείς ενδέχεται να έχουν ένα επιπλέον όφελος, αν προτιμούν τροφές με χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη.³ Οι λοιπές συστάσεις αφορούν στα λίπη και περιλαμβάνουν τον περιορισμό των κεκορεσμένων λιπών σε 7% των συνολικών θερμίδων, την αποφυγή κατανάλωσης τρανς λιπαρών οξέων, τον περιορισμό πρόσληψης χοληστερόλης σε κάτω από 200 mg το 24ωρο και την κατανάλωση ψαριού τουλάχιστον δύο φορές την εβδομάδα, για να παίρνουν οι ασθενείς τα απαραίτητα πολυακόρεστα ω-3 λιπαρά οξέα.³ Οι δίαιτες με πολλές πρωτεΐνες δεν συνιστώνται από την ADA με το αιτιολογικό ότι «τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματά τους δεν είναι γνωστά και, αν είναι θετικά, δεν είναι μόνιμα». Αντίλογος στο σημείο αυτό μπορεί να υπάρξει με την επισήμανση ότι με όλες τις δίαιτες αδυνατίσματος συνήθως παρατηρείται ύστερα από μερικούς μήνες ένα διάστημα χωρίς μεταβολή του βάρους και στη συνέχεια προοδευτική αύξησή του.⁴

Στις συστάσεις της ADA αναφέρεται επίσης ότι δεν συνιστώνται δίαιτες με λιγότερα από 130 g υδατάνθρακες. Ο επιδιωκόμενος, τελικά, στόχος δηλώνεται ότι είναι μια απώλεια 5-7% του σωματικού βάρους από το βάρος που διαπιστώνεται κατά τη διάγνωση.³

Δεδομένου ότι τα άτομα με ΣΔ τύπου 2 συχνά καλούνται να χάσουν βάρος, το κεφάλαιο αυτό γράφτηκε για να γίνει αναφορά στα διάφορα διαιτολόγια αδυνατίσματος και τα αποτελέσματά τους. Σε γενικές γραμμές μπορεί να λεχθεί ότι κάθε διαίτα που είναι εφαρμόσιμη σε μη διαβητικά παχύσαρκα άτομα μπορεί να εφαρμοστεί και σε παχύσαρκους διαβητικούς ασθενείς, με την προϋπόθεση ότι γίνεται ανάλογη προσαρμογή της φαρμακευτικής αγωγής, ώστε να μην προκληθεί υπογλυκαιμία. Για πρακτικούς αλλά και ουσιαστικούς λόγους, μπορούμε να κατατάξουμε τις δίαιτες αυτές όπως περιγράφεται στον πίνακα 6.1.3.1.

Θα αναφερθούμε στη συνέχεια σε όλα τα παραπάνω είδη δίαιτας, με ιδιαίτερη έμφαση στα διαιτολόγια με λίγους υδατάνθρακες, γιατί τα τελευταία χρόνια γίνεται πολλή συζήτηση γι' αυτά και έχουν προκύψει αρκετές σχετικές δημοσιεύσεις.

Δίαιτες με μέτριο έλλειμμα θερμίδων

Απλά υποθερμιδικές δίαιτες. Για τη χορήγηση μιας δίαιτας υπολογισμού θερμίδων ακολουθούνται ορισμένα βήματα. Αρχικά υπολογίζονται οι θερμιδικές ανάγκες 24ώρου με βάση το φύλο, το ύψος, το είδος εργασίας του ατόμου και την ηλικία του. Στη συνέχεια αποφασίζεται να χορηγηθεί διαιτολόγιο με μειωμένες συνολικά θερμίδες κατά 400-800, αναλόγως του αρ-

χικού βάρους σώματος και του πόσο γρήγορα επιθυμούμε να χαθεί βάρος. Το σύνολο των χορηγούμενων θερμίδων κατανέμεται σε τρία γεύματα και όχι σε περισσότερα, εφόσον οι θερμίδες είναι σχετικά λίγες, γιατί σε διαφορετική περίπτωση θα μειώνονταν σε τέτοιο βαθμό τα επιμέρους γεύματα, ώστε θα αυξανόταν η πιθανότητα να μην τηρείται το διαιτολόγιο. Το τελευταίο ενδεχόμενο είναι πιθανό γιατί με περισσότερα από τρία γεύματα καθίσταται πολύ μικρή η εικόνα του κάθε γεύματος και ο ασθενής νιώθει ψυχολογικά άσχημα. Επίσης, με την αποφυγή προγραμματισμού πολλών γευμάτων δεν λειτουργεί επιπλέον των τριών γευμάτων η κεφαλική φάση της πέψης που μπορεί να οδηγήσει σε επιπλέον πρόσληψη θερμίδων, ειδικά όταν τα ενδιάμεσα γεύματα είναι πολύ μικρά και ο ασθενής τρώει επιπλέον του προγραμματισμένου.

Για την κατάσθρωση του διαιτολογίου αδυνατίσματος γίνεται η κατανομή των θερμίδων σε υδατάνθρακες, πρωτεΐνες και λίπη, σε αναλογίες όμως λίγο διαφορετικές απ' ό,τι σε ισοθερμιδικά διαιτολόγια, για να μπορεί ο ασθενής να προσλαμβάνει το ελάχιστο απαραίτητο ποσό πρωτεΐνης που είναι 0,8 g ανά Kg ιδανικού βάρους σώματος. Για παράδειγμα, σε διαιτολόγιο 1.600 θερμίδων μπορεί να κάνουμε την κατανομή ως εξής: υδατάνθρακες 45%, πρωτεΐνες 20%, λίπη 35%. Επιπλέον, όταν οι πρωτεΐνες είναι πολύ λίγες, το διαιτολόγιο εφαρμόζεται δυσκολότερα, γιατί το ποσό του κρέατος ή τυρού είναι πολύ περιορισμένο, όπως φαίνεται στο παράδειγμα του πίνακα 6.1.3.2. Αναγκαστικά πρέπει να δοθεί μεγαλύτερη αναλογία πρωτεΐνης, οπότε χορηγείται και μεγαλύτερη αναλογία ζωικού λίπους.

Παράδειγμα. Άνδρας 55 ετών, ταχυδρόμος το επάγγελμα, έχει ύψος 170 cm και βάρος 88 Kg. Ιδανικό βάρος είναι τα 70 Kg. Οι θερμιδικές απαιτήσεις 24ώρου υπολογίζονται σε 70 επί 35=2450 Kcal. Αφαιρώντας 650 Kcal βρίσκουμε 1.800 Kcal. Αυτές τις κατανέμουμε σε τρία γεύματα 400 Kcal το πρωί, και ανά 700 Kcal στα άλλα δύο γεύματα.

Στα διαιτολόγια με λιγότερες από 1.400 θερμίδες, για να μη χάνεται μυϊκή μάζα, χορηγούμε τις πρωτεΐνες αναγκαστικά σε αναλογία 20% επί των συνολικών θερμίδων. Σε 1.400 θερμίδες με διάταξη 48% υδατάνθρακες και 20% πρωτεΐνες χορηγούνται έξι ισοδύναμα κρέατος και δύο ισοδύναμα προστιθέμενου ελαίου. Με τη διάταξη αυτή το συνολικό ποσό πρωτεΐνης είναι ικανοποιητικό και ο ασθενής νιώθει καλύτερα. Βέβαια, με αυτόν τον τρόπο τα ζωικά λίπη αυξάνονται πολύ περισσότερο από τις συνιστώμενες αναλογίες, αλλά η έκβαση αυτή είναι αναγκαίο κακό για το διάστημα εφαρμογής ενός τέτοιου διαιτολογίου που συνήθως, αν εφαρμοστεί με πειθαρχία, δεν θα χρειαστεί για

πίνακας 6.1.3.1. Κατάταξη διαιτολογίων αδυνατίσματος

1. Δίαιτες με μέτριο έλλειμμα θερμίδων (έλλειμμα 400-800 Kcal)
 - α. Απλώς υποθερμιδικές (Υ 45/Π 20/Λ 35 %)
 - β. Δίαιτα Zone (Υ 40/Π 30/Λ 30 %)
2. Υποθερμιδικές χαμηλές σε λίπη (Λ 10%) (δίαιτες Ornish, Pritikin)
3. Υποθερμιδικές χαμηλές σε υδατάνθρακες (Υ 20%)
 - α. Δίαιτα Atkins
 - β. Δίαιτα διατήρησης πρωτεϊνών χαμηλή σε υδατάνθρακες (20-60 g/24h)
 - γ. Υδατάνθρακες 60- 130g/24h
4. Εμπορικές-ποικίλες δίαιτες

πολλούς μήνες, δεδομένου ότι θα χαθεί το απαιτούμενο ποσό βάρους σώματος και θα προβούμε σε αύξηση του συνόλου των θερμίδων βαθμιαίως, έως ότου επιτευχθεί ένα ισοθερμιδικό διαιτολόγιο που να αντιστοιχεί στις καθημερινές ανάγκες του ατόμου.

Δίαιτα Zone. Στη δίαιτα αυτή που διαδόθηκε αρκετά στις ΗΠΑ τα τελευταία 15 χρόνια χορηγούνται αναλογίες Υ 40%, Π 30%, Λ 30 %. Έχουν κυκλοφορήσει και βιβλία σχετικά με τη δίαιτα αυτή, που, ωστόσο, παρουσιάζει το μειονέκτημα της δύσκολης κατάστροφης, της χορήγησης μεγάλου ποσού πρωτεΐνης και της ανάγκης επιλογής εντελώς άλιπων τροφών από όλα τα γαλακτομικά τρόφιμα, χορήγηση αυγών χωρίς κρόκο, ειδικό τρόπο παρασκευής του κρέατος κ.λπ.⁵

Χαμηλές σε λίπος δίαιτες αδυνατίσματος.

Οι δίαιτες αυτές έχουν ξεκινήσει και εφαρμόζονται μετά τις επιδημιολογικές παρατηρήσεις που προηγήθηκαν σε ομάδες φυτοφάγων και ιθαγενών της Αφρικής, σύμφωνα με τις οποίες οι φυτοφάγοι παρουσιάζουν σε μειωμένη συχνότητα σακχαρώδη διαβήτη, αρτηριακή υπέρταση, υπερχοληστερολαιμία, νόσο στεφανιαίων αρτηριών, καρκίνο παχέος εντέρου και καρκίνο του προστάτη. Στα διαιτολόγια των Αφρικανών περιλαμβάνονται, εκτός των άλλων, πολλές φυτικές ίνες στις οποίες και αποδίδεται κατά το πλείστον η ευνοϊκή επίδραση της αφρικανικής διατροφής στον οργανισμό.⁶ Από τις άλιπες δίαιτες έχουν διαφημιστεί υπερβολικά στις ΗΠΑ δύο δίαιτες που είναι σε πολλά σημεία παρόμοιες: η Δίαιτα του Dr Ornish και η δίαιτα του Mr Pritikin (κάτω από 10% λίπος).^{7,8}

Τέτοια διαιτολόγια τηρούνται και σχεδιάζονται δυσκολότερα, ενώ υπάρχει ανάγκη να συνοδεύονται από συμπλήρωση με λιποδιαλυτές βιταμίνες και ω-3 λιπαρά οξέα. Θεωρείται ότι με αυτά τα διαιτολόγια

πίνακας 6.1.3.2. Χορηγούμενα ισοδύναμα τροφών σε διαιτολογία 1.600 θερμίδων με 15 και 17% πρωτεΐνης.

Σύνολο 1600 Kcal	Υδατάνθρακες 50 %	Πρωτεΐνες 15 %	Λίπη 35 %				
Γάλα 1	Λαχανικά 2	Φρούτο 3	Άρτος 15	Κρέας 3,8	Λίπος 5,9	Φυτικά λίπη 63%	Ζωικά λίπη 37%
Σύνολο 1600 Kcal	Υδατάνθρακες 48%	Πρωτεΐνες 17%	Λίπη 35%				
Γάλα 1	Λαχανικά 2	Φρούτο 3	Άρτος 14,2	Κρέας 5,1	Λίπος 4,7	Φυτικά λίπη 53%	Ζωικά λίπη 47%

υπάρχει καλό αίσθημα ευεξίας, αλλά τα άτομα που τα εφαρμόζουν, προκειμένου να αντιμετωπίσουν το αίσθημα της πείνας, καταφεύγουν σε αυξημένη πρόσληψη λαχανικών και χορταρικών. Όμως, οι πολύ μεγάλες ποσότητες λαχανικών προκαλούν σε ορισμένα άτομα γαστρική δυσφορία ή και διάρροια.

Πρωτεϊνικές δίαιτες χαμηλές σε υδατάνθρακες ή κετογενείς δίαιτες

Οι δίαιτες αυτές χαρακτηρίζονται από το πολύ χαμηλό ποσό πρόσληψης υδατανθράκων. Μια δίαιτα καθίσταται κετογενής όταν το ποσό των υδατανθράκων δεν υπερβαίνει τα 60 g το 24ωρο. Αλλά και με 100 g υδατάνθρακες το 24ωρο είναι δυνατόν να προκαλείται κετοναίμια, αν το άτομο που την εφαρμόζει είναι εύσωμο ή έχει καθημερινή σωματική δραστηριότητα, π.χ. περπατάει αρκετά στο πλαίσιο της εργασίας του.

Δίαιτα Atkins. Πρόκειται για δίαιτα στην οποία χορηγείται ελεύθερα το κρέας, αλλά περιορίζεται πολύ το ποσό υδατανθράκων (κάτω των 40 g το 24ωρο).⁹

Στην αρχική φάση το χορηγούμενο κρέας είναι μετρημένο και σε μεταγενέστερη φάση αυξάνεται, ώστε να προστατευτεί η μυϊκή μάζα. Σε μια μελέτη υπολογίστηκε η προέλευση των θερμίδων από άτομα που εφαρμόζαν τη δίαιτα Atkins (πίνακας 6.1.3.3) Σύμφωνα με αυτήν, η προέλευση των θερμίδων και το σύνολό τους είχαν ως χαρακτηριστικά το μεγάλο ποσοστό λίπους και πρωτεϊνών. Ακόμη και στην «τρίτη φάση» της δίαιτας οι υδατάνθρακες δεν υπερέβαιναν το 20% των συνολικών θερμίδων.¹⁰

Μειονέκτημα της δίαιτας Atkins είναι το μεγάλο ποσό ζωικού λίπους που καταναλώνεται. Όπως φαίνεται στον πίνακα, το λαμβανόμενο λίπος –μόνο ζωικόφτάνει σε ποσοστό θερμίδων το 52-59%. Ο Atkins, μιμούμενος άλλες διαιτολογικές εταιρίες, σχεδίασε τη δική του πυραμίδα τροφών (σχήμα 6.1.3.1) με διαφορετικό βαθμό προτίμησης.

Κάτω από την πυραμίδα υπάρχουν οι παρακάτω παραινέσεις:

1. Ελάττωσε και έλεγχε τους υδατάνθρακες, για να

έχεις υγιεινό βάρος.

2. Απόφυγε τη ζάχαρη και καθαρούς υδατάνθρακες, προτίμησε λαχανικά, όσπρια.

3. Για διατήρηση του βάρους σου τρώγε όπως αναλογεί στην πυραμίδα.

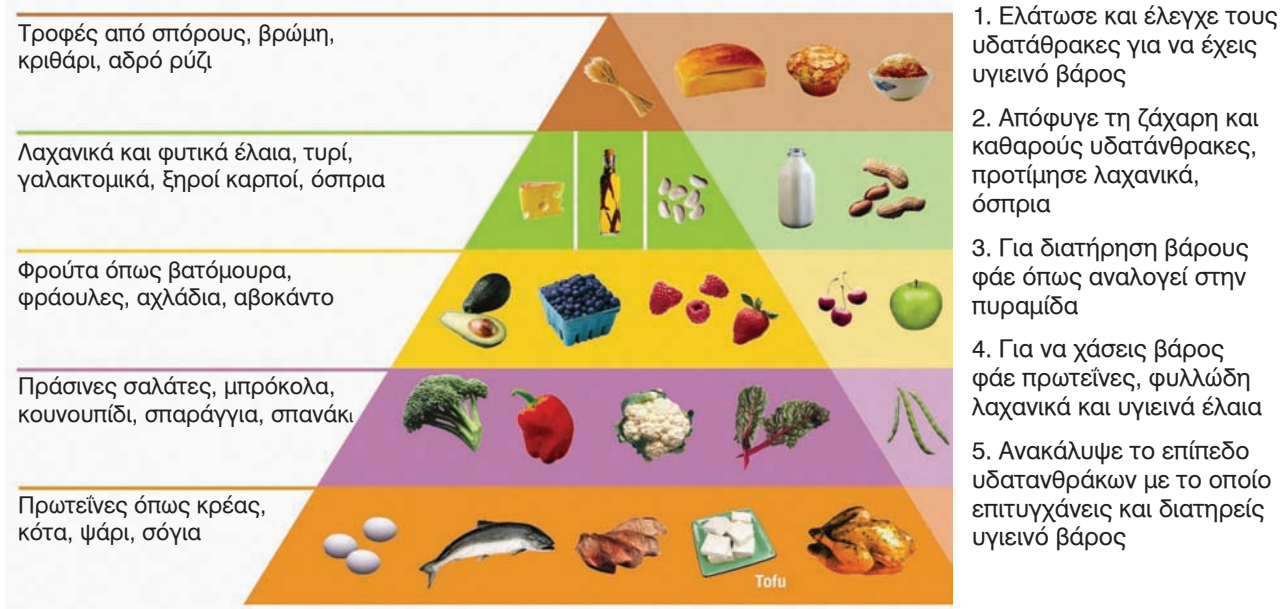
4. Για να χάσεις βάρος, φάε πρωτεΐνες, φυλλώδη λαχανικά και υγιεινά έλαια.

5. Ανακάλυψε το επίπεδο υδατανθράκων με το οποίο επιτυγχάνεις και διατηρείς υγιεινό βάρος.

Εκτός από τη δίαιτα Atkins, στις ΗΠΑ ειδικότερα, κυκλοφορούν πολλές εμπορικές δίαιτες που βασίζονται σε λίγους υδατάνθρακες, γεγονός που είναι εύκολα αντιληπτό, αν γίνει η σχετική αναζήτηση στο διαδίκτυο. Ο Atkins, με τη σειρά του, είχε διαφημίσει με πολλούς τρόπους τη διαίτά του που έγινε αρκετά δημοφιλής, αν και δεν υπήρξε επιστημονική τεκμηρίωση των όποιων πλεονεκτημάτων της. Αυτός είναι και ο λόγος που τα τελευταία έξι χρόνια έγιναν αρκετές δημοσιεύσεις με αντικείμενο τα αποτελέσματα των διαιτολογιών αδυνατίσματος με λίγους υδατάνθρακες και σύγκριση αυτών με άλλες δίαιτες αδυνατίσματος.

Δίαιτα διατήρησης πρωτεϊνών, χαμηλή σε υδατάνθρακες (20-60 g/24h)

Είναι εντυπωσιακό ότι ήδη από το 1929 είχε περιγραφεί η εφαρμογή πολύ χαμηλής σε θερμίδες δίαιτας και για πολλά χρόνια ξεχάστηκε.¹¹ Αν και τα ευρήματα των συγγραφέων ήταν ενδιαφέροντα, το θέμα παρέμενε σε ύπνωση μέχρι το 1973, οπότε έγινε η δημοσίευση του Blackburn και συν. για μια πολύ ολιγοθερμιδική δίαιτα διάσωσης πρωτεϊνών.¹² Ακολούθησαν περισσότερες δοκιμές διαιτολογιών με πολύ λίγους υδατάνθρακες, αλλά επαρκείς σε πρωτεΐνες. Αυτές είχαν σκοπό να επιτευχθεί γρήγορη απώλεια βάρους, χωρίς να χαθούν, όμως, σωματικές πρωτεΐνες, δεδομένου ότι σε δημοσίευση του Genuth και συν. (1974) αναφέρθηκε ότι σε εφαρμογή μιας λίαν ολιγοθερμιδικής δίαιτας ημιασιτίας (semistarvation) χάνονται πρωτεΐνες του οργανισμού.¹³



σχήμα 6.1.3.1 Η συνιστώμενη πυραμίδα προτίμησης τροφών από τον Atkins. Οι επεξηγήσεις έχουν μεταφραστεί στα ελληνικά.

Σε εργασίες με επαρκείς πρωτεΐνες και λίγους υδατάνθρακες η Bistrian και συν. της ομάδας του Blackburn έδειξε τα πλεονεκτήματα της χορήγησης πρωτεΐνης σε ποσότητα 1,2 έως 1,4 g/Kg ιδανικού βάρους. Οι χορηγούμενες θερμίδες ήταν 700-800 Kcal. Τέτοια δίαιτα εφαρμόστηκε σε επτά παχύσαρκα άτομα με ΣΔ τύπου 2 που έκαναν ινσουλινοθεραπεία. Τα άτομα αυτά εκτός του ότι έχασαν βάρος με διατηρούμενο ισοζύγιο αζώτου, κατάφεραν να παραμείνουν με ρυθμισμένο το διαβήτη παρά τη διακοπή της ινσουλίνης. Ο μέσος χρόνος έναρξης διαδικασίας διακοπής της ινσουλίνης (οι δόσεις ήταν 30-100 U) ήταν 6,5 ημέρες από την έναρξη της δίαιτας (εύρος 0-16 ημέρες).¹⁴

Η δίαιτα αυτή φάνηκε ότι ήταν σε θέση να επιφέρει απώλεια βάρους ακόμη και σε παιδιά με σύνδρομο Prader-Willi, τα οποία χαρακτηρίζονται εκ γενετής από διανοητική υστέρηση, υπερορεξία, πολυφαγία και συνεχή αύξηση του σωματικού βάρους των.¹⁵

Τα συμπεράσματα που προέκυψαν από τις δημοσιεύσεις αυτές μπορούν να συνοψιστούν στα παρακάτω:

- Μια δίαιτα διατήρησης πρωτεϊνών, με πρόσληψη 1,4g πρωτεΐνης/kg Ιδ.ΒΣ, με υγρά ελεύθερα, και συμπλήρωση με βιταμίνες και Κάλιο, Νάτριο, Ασβέστιο και Σόδα είναι εφικτή και αποτελεσματική για μερικούς μήνες (συνήθως όχι πάνω από έξι μήνες).
- Η δίαιτα αυτή επιτρέπει αποτελεσματικό έλεγχο γλυκαιμίας και όρεξης.
- Είναι σε θέση να ελαττώσει τη γλυκόζη και ινσουλίνη πλάσματος σε παχύσαρκα διαβητικά άτομα και αυξάνει τα Ε.Λ.Ο. και τα κετονοσώματα.
- Μέτρια κετονουρία (++) εμφανίζεται μέσα σε 24-72 ώρες.
- Απώλεια νερού εμφανίζεται με πολυουρία τις πρώτες ημέρες εφαρμογής της.
- Η δίαιτα Bistrian είναι ασφαλής όταν γίνεται με ιατρική παρακολούθηση.
- Σε διαβητικούς με κάποια ενδογενή εφεδρεία έκκρισης ινσουλίνης, η δίαιτα Bistrian προσφέρει σημαντικά πλεονεκτήματα όπως:
- γρήγορη και σημαντική απώλεια βάρους

πίνακας 6.1.3.3. Πρόσληψη θερμίδων και θρεπτικών συστατικών στη δίαιτα Atkins

	Kcal	Υδατάνθρακες	Πρωτεΐνες	Λίπος
1η φάση	1.152	5%	35%	59%
2η φάση	1.627	9%	33%	58%
3η φάση	1.990	19%	25%	52%

- τήρηση του διαιτολογίου με σχετική ανορεξία
- διατήρηση μυϊκής μάζας
- δυνατότητα διακοπής της χορηγούμενης ινσουλίνης.

Τέλος, με αυτή τη δίαιτα χάνεται περισσότερο βάρος απ' ό,τι με οποιαδήποτε άλλη δίαιτα ίδιων θερμίδων, λόγω της αντιοικονομικής λειτουργίας του μεταβολισμού που χαρακτηρίζεται από επιταχυνόμενη λιπόλυση-κετογένεση και όχι πλήρη καύση του καιόμενου λίπους.¹⁶⁻²⁰

Σε εργασία του Stern και συν. εφαρμόστηκε δίαιτα κετογενής επί 12 μήνες σε 132 άτομα και μελετήθηκαν μεταξύ άλλων τα λιπίδια του αίματος. Τα τριγλυκερίδια και η HDL ήταν καλύτερα με την κετογενή δίαιτα <800 θερμίδων. Επιπλέον, παρατηρήθηκε ότι σε 54 άτομα που είχαν ΣΔ η HbA1c ήταν χαμηλότερη με την κετογενή δίαιτα (<30g CHO /24h).²¹

Ο γράφων έχει εφαρμόσει δίαιτες περίπου 800 θερμίδων με 40-50 g υδατάνθρακες (δίαιτες τύπου Bistrian) σε πάνω από 400 άτομα από το 1978 μέχρι σήμερα. Συνήθως επιτυγχάνεται απώλεια 8 Kg τον 1ο μήνα, και στη συνέχεια 6 Kg κάθε μήνα για τους επόμενους δύο μήνες, σε άτομα μέτριου ύψους.²²

Μετά τα επιτυχή αποτελέσματα που είχαν οι κετογενείς δίαιτες, διάφορες βιομηχανίες προσπάθησαν να εκμεταλλευτούν τα διαιτολόγια με λίγους υδατάνθρακες και εισήγαγαν τις λεγόμενες υδαρείς πρωτεϊνικές δίαιτες. Οι δίαιτες αυτές όμως φάνηκε ότι είχαν ένα σοβαρό μειονέκτημα. Με χορήγηση περίπου μόνο 400 θερμίδων και λευκώματος κακής ποιότητας δεν ήταν άμοιρες κινδύνων. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκαν θάνατοι από καρδιακά επεισόδια, τα περισσότερα των οποίων οφείλονταν κυρίως σε θανατηφόρες κοιλιακές αρρυθμίες.^{23,24} Εκ πρώτης όψεως φαίνεται περίεργο ότι οι αρρυθμίες εμφανίστηκαν κυρίως μετά την επανασίτιση. Παθολογοανατομικώς περιγράφηκαν ιστολογικές αλλοιώσεις μυατροφίας στο μυοκάρδιο. Πιθανώς με την επανασίτιση και την κατακράτηση υγρών η ατροφική καρδιά δεν μπορεί να αντεπεξέλθει στη φόρτιση. Σε αρκετά από τα θανόντα άτομα βρέθηκε υποκαλιαίμια, υπομαγνησισαίμια και μειωμένο σελήνιο. Σε λίγα άτομα παρατηρήθηκε υποθυρεοειδισμός. Στο ΗΚΓ υπήρχε χαμηλό βολτάζ και παράταση του QT.^{25,26} Τα ανεπιθύμητα αυτά αποτελέσματα επηρέασαν αρνητικά την εφαρμογή των διαιτολογίων με πολύ λίγες θερμίδες και για αρκετά χρόνια δεν υπήρχε ευνοϊκή υποδοχή τους. Ωστόσο, δεν πρέπει να θεωρηθεί ότι υπάρχει κίνδυνος με την εφαρμογή διαιτολογίων με το σύστημα της Bistrian, όταν μάλιστα εφαρμόζονται για διάστημα μικρότερο των έξι μηνών. Από την ομάδα Blackburn -Bistrian προέκυψε δημοσίευση παρατηρήσεων από την εφαρμογή των διαιτολογίων με 1,4 g πρωτεΐνης σε 668 ασθενείς που

ήταν βαρύτεροι κατά 71 % (± 34) περισσότερο από το ιδανικό βάρος. Η δίαιτα εφαρμόστηκε για 4 ± 3 μήνες. Ακολουθούσε ένα διάστημα 2 ± 4 μηνών με πρόγραμμα βαθμιαίας επανασίτισης. Δεν παρατηρήθηκαν αρρυθμίες ή άλλες σοβαρές ανεπιθύμητες επιδράσεις. Η μέση απώλεια βάρους ήταν $21,3\pm 13,15$ kg μέχρι τη διακοπή της έντονης δίαιτας και $18,6\pm 13,15$ Kg ως το τέλος της παρακολούθησης. Η αρτηριακή πίεση και τα τριγλυκερίδια έπεσαν σημαντικά (15-50%). Η ολική χοληστερόλη έπεσε από 5 έως 25%. Κύριες ανεπιθύμητες επιδράσεις της δίαιτας αυτής ήταν η ορθοστατική υπόταση, η δυσκοιλιότητα και η τριχόπτωση. Επίσης, αρχικά δημιουργήθηκε αιπνία. Σε μικρό ποσοστό παρατηρήθηκε κρίση ουρικής αρθρίτιδας κατά την έναρξη της δίαιτας.²⁷

Λόγω της κετογένεσης υπάρχει αυξημένη προδιάθεση για σχηματισμό νεφρολιθίασης. Για το τελευταίο αυτό ενδεχόμενο, στη δίαιτα περιλαμβάνεται και χορήγηση διττανθρακικού νατρίου (μαγειρική σόδα) που βελτιώνει την απέκκριση οξέων. Τέλος, ενδέχεται με τις δίαιτες αυτές να αυξάνεται η πιθανότητα πρόκλησης χολολιθίασης. Η χολολιθίαση, όμως, είναι γενικά συχνότερη στην παχυσαρκία και η συχνότητά της αυξάνεται με κάθε δίαιτα αδυνατίσματος που εφαρμόζεται επί μακρόν.²⁸

Με τη δίαιτα Bistrian εφαρμοζόμενη για τέσσερις μήνες δεν παρατηρήθηκαν αρρυθμίες, όπως επίσης αναφέρει ειδική ανακοίνωση της επιστημονικής εταιρίας για την καταπολέμηση της παχυσαρκίας στις ΗΠΑ. (National task force on the prevention and treatment of obesity).²⁹ Επομένως, τα καρδιακά προβλήματα είναι αποτέλεσμα κυρίως της μηδενικής δίαιτας ή διαιτολογίων με λιγότερες από 400 θερμίδες το 24ωρο και όχι της δίαιτας Bistrian.

Η διατήρηση των πρωτεϊνών του οργανισμού με αυτές τις δίαιτες σχετίζεται κυρίως με το ποσό των χορηγούμενων πρωτεϊνών της διατροφής.³⁰

Οι λιάν υποθερμιδικές κετογενείς δίαιτες (400-900 Kcal) ανασκοπήθηκαν παλαιότερα και στα Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά από τον Σ. Μπακατσέλο.³¹ Ενδιαφέρον είναι ότι με τις κετογενείς δίαιτες ελαττώνεται η όρεξη και μειώνεται η αντίσταση στην ινσουλίνη.³² Επίσης, φαίνεται ότι μειώνεται ιδιαίτερα το ενδοκοιλιακό λίπος το οποίο θεωρείται ότι επηρεάζει σημαντικά την αντίσταση στην ινσουλίνη.³³

Τα τελευταία έξι χρόνια είδαν το φως της δημοσιότητας πολλές εργασίες με θέμα τις κετογενείς δίαιτες, καθώς και συγκρίσεις με άλλα διαιτολόγια. Επίσης δημοσιεύθηκαν αρκετές μελέτες εμπορικών προγραμμάτων δίαιτας, τα οποία δεν είχαν αξιολογηθεί επιστημονικώς. Σε μελέτη του Truby και συν. συγκρίθηκαν τέσσερις εμπορικές δίαιτες. Στους έξι μήνες δεν είχαν

ιδιαίτερες διαφορές μεταξύ τους. Η απώλεια βάρους ήταν 10% σε έναν χρόνο.³⁴

Το πρόβλημα με όλες τις δίαιτες αδυνατίσματος είναι ότι συχνά παρατηρείται επανάκτηση του απολεσθέντος βάρους. Σε μελέτη του Tsai και συν. το 50% του βάρους επανακτήθηκε σε 1-2 χρόνια.³⁵

Οι πρωτεϊνικές κετογενείς δίαιτες μελετήθηκαν πρόσφατα εκ νέου και σε διαβητικά άτομα με ΣΔ τύπου 2. Συγκρίθηκαν διαιτολόγια 28% πρωτεϊνών και 42% υδατανθράκων, έναντι διαιτολογίου 16% πρωτεϊνών και 55% υδατανθράκων. Η μελέτη είχε διάρκεια 3 μηνών, από τους οποίους στον τρίτο μήνα το διαιτολόγιο ήταν ισοθερμιδικό. Με την πρωτεϊνική διαίτα χάθηκε μεγαλύτερο ποσοστό συνολικού και κοιλιακού λίπους και ελαττώθηκε περισσότερο η LDL χοληστερόλη.³⁶

Επίσης, σε άλλη εργασία χορηγήθηκε σε 18 άτομα με ΣΔ τύπου 2 επί ένα μήνα διαίτα με ειδική φόρμουλα (διαιτητικό σκεύασμα modifast, παρέχον 450 Kcal, 50g Π, 60g CHO, 7g Λ. Με τη διαίτα αυτή κατέστη δυνατόν να γίνει άμεση διακοπή ινσουλίνης. Τα άτομα εξετάζονταν ανά 7ήμερο. Μετά 30 ημέρες άρχισε βαθμιαία επανασίτιση (1.500 Kcal). Εξέταση γινόταν ανά 3μηνο. Ύστερα από 18 μήνες υπήρχε σημαντική παραμονή σε λιγότερο βάρος και υπήρχαν μικρότερη βαρύτητας καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου, ακόμη και μετά την επανάκτηση σημαντικού ποσοστού από το αρχικό βάρος.³⁷

Εκείνο που είναι πολύ σημαντικό, μετά την πρωτεϊνική διαίτα 800 Kcal, είναι να ακολουθήσει μετάπτωση σε διαίτα συντήρησης με προοδευτική αύξηση θερμίδων και υδατανθράκων, π.χ. + 100 Kcal/μήνα. Στη συνέχεια πρέπει να ακολουθήσει διαίτα συντήρησης 1.400-1.800 θερμίδων για έναν χρόνο. Κατόπιν χορηγείται διαίτα γενικών οδηγιών για ακόμη ένα χρόνο. Όλο αυτό το διάστημα πρέπει να γίνεται ζύγισμα του ατόμου κάθε εβδομάδα και καταγραφή του σωματικού βάρους. Ελαφρά σωματική άσκηση βοηθά στη φάση της επανόδου σε κανονική διατροφή. Πολύ σημαντική είναι η τροποποίηση της διαιτολογικής συμπεριφοράς που μπορεί να γίνει τόσο με ατομική εκπαίδευση όσο και με συμμετοχή σε ομάδες.^{38,39}

Σύγκριση διαιτολογίων

Τα τελευταία χρόνια το ενδιαφέρον των ερευνητών προσανατολίστηκε στη σύγκριση διαιτολογίων με λίγους υδατάνθρακες (κετογενείς δίαιτες) και διαιτολογίων που έχουν τις συνιστώμενες αναλογίες θρεπτικών συστατικών ή που χαρακτηρίζονται από πολύ ελαττωμένο λίπος. Στις συγκρίσεις αυτές και σε διάρκεια εφαρμογής των διαιτολογίων για έξι μήνες, οι κετογενείς δίαιτες έδειξαν ότι πλεονεκτούν σε συνολική απώλεια βάρους.¹⁶⁻²¹

Ωστόσο σε συγκριτική μελέτη τεσσάρων διαιτολογίων (Atkins, Ornish, Weight Watchers και Zone) φάνηκε ότι μετά έναν χρόνο δεν υπήρχαν στατιστικές διαφορές στο απολεσθέν βάρος και ότι ουσιαστικότερο ρόλο έπαιξε η προσκόλληση στο διαιτολόγιο παρά το είδος του. Εντούτοις το ποσοστό της πλήρους εφαρμογής των διαιτολογίων ήταν μικρό και ελαττωνόταν με την πάροδο του χρόνου. Η εκτίμησή μας είναι ότι μειονέκτημα της εν λόγω μελέτης είναι η διάρκειά της, δεδομένου ότι όσο επιμηκύνεται η εφαρμογή μιας διαίτας τόσο μειώνεται η πιστότητα εφαρμογής της, γεγονός που παρατηρήθηκε και με όλα τα είδη διαίτας.⁴⁰

Ο Nordmann και συν. προέβησαν σε μεταανάλυση των πέντε πλέον αξιόλογων συγκριτικών μελετών διαφόρων τύπων διαιτολογίων με διάρκεια εφαρμογής τους τουλάχιστον έξι μηνών.^{16,17,19,20,21} Στις εν λόγω πέντε μελέτες περιελήφθησαν 447 άτομα. Οι συγγραφείς κατέληξαν στα εξής συμπεράσματα: Στους έξι μήνες πλεονεκτεί η κετογενής διαίτα ως προς την απώλεια βάρους, ενώ στους 12 μήνες δεν υπάρχουν στατιστικές διαφορές μεταξύ κετογενούς και χαμηλής σε λίπος διαίτας. Ως προς τα λιπίδια του αίματος, η κετογενής διαίτα υπερτερεί στην πτώση των τριγλυκεριδίων και την αύξηση της HDL, ενώ η χαμηλή σε λίπος στην πτώση της LDL. Στις κετογενείς δίαιτες η LDL άλλοτε αυξανόταν λίγο και άλλοτε παρουσίαζε μικρή πτώση. Ωστόσο, υπήρχε ετερογένεια στον σχεδιασμό των πέντε αυτών μελετών, δεδομένου ότι στις δύο από αυτές η πρόσληψη λίπους καθορίστηκε να είναι 10% και <10% των θερμίδων αντίστοιχα.⁴¹

Συμπερασματικά μπορεί να λεχθεί ότι τα άτομα που έχουν ΣΔ τύπου 2 πολύ συχνά χρειάζεται να υποβάλλονται σε δίαιτες αδυνατίσματος. Είναι κοινός τόπος ότι όλοι οι τύποι διαιτολογίων έχουν εφαρμοστεί με σχετικά μέτρια επιτυχία. Μακροχρόνια εφαρμογή διαιτολογίων αδυνατίσματος αποδίδει λιγότερο απ' ό,τι εφαρμογές βραχύτερες σε διάρκεια, στις οποίες πλεονεκτούν οι κετογενείς δίαιτες. Οι κετογενείς δίαιτες έχουν τη θέση τους προκειμένου για ιδιαίτερα παχύσαρκα άτομα που δεν μπορούν να ακολουθήσουν άλλα διαιτολόγια λόγω του αισθήματος πείνας. Αν προκριθεί εφαρμογή κετογενούς διαίτας, πρέπει να γίνει με όλες τις προδιαγραφές που απαιτούνται –ιατρική παρακολούθηση, βιταμίνες, μέταλλα, ιχνοστοιχεία, σόδα, άφθονο νερό- και να ακολουθήσει βαθμιαία αύξηση του ποσού των ημερήσιων θερμίδων και παρακολούθηση για αρκετούς μήνες. Επίσης, δεν πρέπει να λησμονείται η κατάλληλη αναπροσαρμογή της φαρμακευτικής αντιδιαβητικής αγωγής, ώστε να αποφεύγεται η υπογλυκαιμία. Η τροποποίηση της διαιτολογικής συμπεριφοράς είναι απαραίτητη,

ώστε ο κίνδυνος της επανάκτησης του απολεσθέντος βάρους να ελαχιστοποιηθεί. Έχει υπολογιστεί ότι μόνο 15% των ατόμων που έχασαν βάρος με δίαιτα αδυνατίσματος διατηρούν το ίδιο βάρος ύστερα από τρία χρόνια.⁴² Επομένως, η προσπάθεια αποφυγής επανάκτησης βάρους πρέπει να είναι συνεχής.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
- 2 Nonas C, and Ryan D. Weight Loss as the Primary Treatment for Type 2 Diabetes. *Obesity Management* 2005;1:96-99.
- 3 Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes. A position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2007;suppl 1, s48s65.
- 4 Wilson MA. Treatment of obesity. *Am J Med Sci*. 1990;299:62-68.
- 5 Sears B. *The Zone*. New York, Harper Colins 1995.
- 6 Trowell HC. *Non infective disease in Africa*. London, Edward Arnold 1960:217-222.
- 7 Ornish D, Scherwitz LW, Doody RS, et al. Effects of stress management training and dietary changes in treating ischemic heart disease. *JAMA* 1983;249:54-59.
- 8 Pritikin N. The Pritikin diet. *JAMA* 1984;251:1160-1161.
- 9 Atkins R C. Dr. *Atkins' Diet Revolution*, Bantam, 1972.
- 10 Last AR and Wilson SA. Low carbohydrate diets. *Am Fam Physician* 2006;73:1942-1948.
- 11 Evans FA, Strang JM. A departure from the usual methods of treating obesity. *Am Med Sci* 1929;177:339-348.
- 12 Blackburn G L, Flatt J P, Clowes G H, Jr, O'Donnel T F, and Hensle T E. Protein sparing therapy during periods of starvation with sepsis of trauma. *Ann Surg* 1973;177:588-594.
- 13 Genuth S. M., Castro J. H., and Vertes V. Weight reduction in obesity by outpatient semistarvation. *JAMA & Archives* 1974;230:987-991.
- 14 Bistrian BR, Blackburn GL, Flatt JP, Sizer J, Scrimshaw NS, Sherman M. Nitrogen metabolism and insulin requirements in obese diabetic adults on a protein-sparing modified fast. *Diabetes* 1976;25:494-504.
- 15 Bistrian BR, Blackburn GL, Stanbury JB. Metabolic aspects of a protein-sparing modified fast in the dietary management of Prader-Willi obesity. *N Engl J Med* 1977;296:774-779.
- 16 Brehm BJ, Seeley RJ, Daniels SR, D'Alessio DA. A randomized trial comparing a very low carbohydrate diet and a calorie-restricted low fat diet, on body weight and cardiovascular risk factors in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1617-1623.
- 17 Foster GD, Wyatt HR, Hill JO et al. A randomized trial of a low carbohydrate diet for obesity. *N Eng J Med* 2003;348:2082-2090.
- 18 McAuley KA, Hopkins CM, Smith KJ et al. Comparison of high-fat and high-protein diets with a high-carbohydrate diet in insulin-resistant obese women. *Diabetologia* 2005;48:8-16.
- 19 Samaha FF, Iqbal N, Seshadri P et al. A low-carbohydrate as compared with a low-fat diet in severe obesity. *N Engl J Med* 2003;348:2074-2081.
- 20 Yancy WS Jr, Olsen MK, Guyton JR, Bakst RP, Westman EC. A low-carbohydrate, ketogenic diet versus a low-fat diet to treat obesity and hyperlipidemia: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2004;140:769-777.
- 21 Stern L, Iqbal N, Seshadri P et al. The effects of low-carbohydrate versus conventional weight loss diets in severely obese adults: one-year follow-up of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2004;140:778-785.
- 22 Καραμήτσος ΔΘ. Προσωπικές αδημοσίευτες παρατηρήσεις σε σύνολο περίπου 400 ασθενών.
- 23 Michiel RR, Sneider iS, Dickstein RA, Hayman H, Eich RH. Sudden death in a patient on a liquid protein diet. *N Engl J Med* 1978;1005-1007.
- 24 Singh BN, Gaarder TD, Kanegae T, Goldstein M, Montgomerie JZ, Mills H. Liquid protein diets and torsade de pointes. *JAMA* 1978;240:115-119.
- 25 Brown JM, Yetter iF, Spicer Mi, Jones JD. Cardiac complications of protein-sparing modified fasting. *JAMA* 1978;240:120-122.
- 26 Isner JM, Sours HE, Paris AL, Farrans Vi, Roberts WC. Sudden unexpected death in avid dieters using the liquid protein modified fast diet. *Circulation* 1979;60:1401-1412.
- 27 Palgi A, Read JL, Greenberg I, Hoefler MA, Bistrian BR, Blackburn GL. Multidisciplinary treatment of obesity with a protein-sparing modified fast. *Am J Public Health* 1985;75:1190-1194.
- 28 Weinsier RL, and Ulman DO. Gallstones formation and weight loss. *Obes Res* 1993;1:51-56.
- 29 National task force on the prevention and Treatment of obesity. Very low calorie diets. *JAMA* 1993;270:967-974.
- 30 Marliss E. B., Murray F.T., Nakhooa A.F. The Metabolic Response to Hypocaloric Protein Diets in Obese Man. *J*

Clin Invest 1978;62:468-479.

- 31 Μπακατσέλος Σ. Μεταβολικοί προσαρμοστικοί μηχανισμοί στη νηστεία. Απόλυτη νηστεία και ολιγοθερμιδικές δίαιτες. *Ελλ Διαβητολ Χρον* 1990;3:1-13.
- 32 Boden G et al. Effect of a low-carbohydrate diet on appetite, blood glucose levels, and insulin resistance in obese patients with type 2 diabetes. *Ann Int Med* 2005;142:403-411.
- 33 Miyashita Y, Koide N, Ohtsuka M et al. Beneficial effect of low carbohydrate in low calorie diets on visceral fat reduction in type 2 diabetic patients with obesity. *Diabetes Res Clin Pract* 2004;65:235-241.
- 34 Truby H et al. Randomized controlled trial of four commercial weight loss programmes in the UK: initial findings from the BBC «diet trials». *BMJ* 2007;332:1309-1311.
- 35 Tsai AG, Wadden TA. Systematic review: an evaluation of major commercial weight loss programs in the United States. *Ann Int Med* 2005;142:55-66.
- 36 Parker B et al. Effect of a high-protein, high-monounsaturated fat weight loss diet on glycemic control and lipid levels in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:425-430.
- 37 Jazet et al. Sustained beneficial metabolic effects 18 months after 30 day very low calorie diet in severely obese, insulin treated patients with type 2 diabetes. *Diab Res Cl Pract* ;on the press
- 38 Williamson DA, Stewart TM. Behavior and lifestyle: approaches to treatment of obesity. *J La State Med Soc.* 2005;157(1):S50-S55.
- 39 Lang A, Froelicher ES. Management of overweight and obesity in adults: behavioral intervention for long-term weight loss and maintenance. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2006;5:102-114.
- 40 Dansinger ML, Gleason JA, Griffith JL, Selker HP, Schaefer EJ. Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: a randomized trial. *JAMA* 2005;293:43-53.
- 41 Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M et al. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166:285-229.
- 42 Ayyad C, Andersen T. Long-term efficacy of dietary treatment of obesity: a systematic review of studies published between 1931 and 1999. *Obes Rev* 2000;1:113-119.

6.1.4 Η διατροφή των υπερηλικών

Δ. Καραμήτσος

Στη σημερινή εποχή σημαντικό ποσοστό του γενικού πληθυσμού έχει πιθανότητες να φτάσει σε μεγάλη ηλικία. Ο ελληνικός πληθυσμός χαρακτηρίζεται από αύξηση των ατόμων της τρίτης ηλικίας,¹ στην οποία μεγάλο ποσοστό του πληθυσμού έχει σακχαρώδη διαβήτη ή μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη. Το 1/3 των διαβητικών είναι άτομα μεγαλύτερα των 60 ετών, (στατιστική από προσωπικό αρχείο). Οι οδηγίες διατροφής των υπερηλικών διαβητικών έχουν στόχο να διατηρούν τη γλυκόζη αίματος μέσα σε αποδεκτά όρια και να προλαβαίνουν ή να επιβραδύνουν την εξέλιξη διαβητικών επιπλοκών και προβλημάτων υγείας που προκύπτουν από κακές συνήθειες διατροφής.

Φυσιολογικές μεταβολές στην τρίτη ηλικία

Με την πρόοδο της ηλικίας παρατηρούνται αρκετές μεταβολές στις λειτουργίες του οργανισμού που θεωρούνται “φυσιολογικές” ή αναμενόμενες συνέπειες του γήρατος,² οι οποίες είναι:

1. Μείωση της γευστικής ικανότητας και της οσμής.
2. Μείωση της έκκρισης υδροχλωρικού οξέος στο στομάχι και πεπτικών ενζύμων γενικά.
3. Συχνή συνύπαρξη χολολιθίασης ή μειωμένης λειτουργίας της χοληδόχου (χολοκυστοατονία).
4. Δυσκοιλιότητα που αποδίδεται στην ατονία του μυϊκού συστήματος των εντέρων, τη μειωμένη φυσική δραστηριότητα και την κατανάλωση τροφών που δεν αφήνουν αρκετό εντερικό υπόλειμμα.
5. Αρνητικό ισοζύγιο του αζώτου, καθώς οι ηλικιωμένοι συνήθως προσλαμβάνουν λιγότερες πρωτεΐνες. Η μείωση των πρωτεϊνών έχει δυσμενείς συνέπειες στην αποκατάσταση καταγμάτων οστών, την επούλωση τραυμάτων, την αντίσταση στις λοιμώξεις και προδιαθέτει σε αναιμία.
6. Μείωση αποθεμάτων λιποδιαλυτών βιταμινών, είτε όταν οι υπερηλικές αποφεύγουν λιπαρές τροφές είτε όταν δεν απορροφούν κανονικά το λίπος και μαζί με αυτό τις λιποδιαλυτές βιταμίνες. Ευτυχώς τέτοιες ελλείψεις βιταμινών δεν είναι συχνές.³
7. Μείωση του βασικού μεταβολικού ρυθμού, κυρίως λόγω της απώλειας των μεταβολικά πλέον ενεργών ιστών, όπως είναι οι μύες, και αύξησης ανενεργών ιστών, όπως είναι το λίπος.⁴
8. Μειονεκτικό ανοσολογικό σύστημα. Γνωρίζουμε επίσης ότι η κακή διατροφή (υποθρεψία) μειώνει την κυτταρική ανοσία.
9. Σακχαρώδης διαβήτης. Σε ποσοστό 8-15% οι ηλικιωμένοι εμφανίζουν ήπιο σακχαρώδη διαβήτη. Η

αυξημένη συχνότητα διαβήτη οφείλεται στη μειωμένη ευαισθησία των ιστών στη δράση της ινσουλίνης, που είναι αποτέλεσμα της ελάττωσης της μυϊκής μάζας, αλλά και της μυϊκής δραστηριότητας.

10. Συστολική υπέρταση. Οι ηλικιωμένοι διαβητικοί έχουν την τάση να εμφανίζουν συστολική υπέρταση (ως συνέπεια της σκλήρυνσης της αορτής) η οποία επηρεάζεται άμεσα από την πρόσληψη χλωριούχου νατρίου για τον επιπρόσθετο λόγο της μειωμένης νεφρικής λειτουργίας λόγω νεφροσκλήρυνσης.⁵

11. Αδυναμία κανονικής μάζησης λόγω κακής κατάστασης των οδόντων ή κακής εφαρμογής της τεχνητής οδοντοστοιχίας. Αυτή η αδυναμία τους υποχρεώνει σε αποφυγή τροφών που απαιτούν δυνατή μάζηση, π.χ. οι υπερήλικες αποφεύγουν να τρώνε κρέας, χόρτα, σκληρά φρούτα κ.λπ.

12. Μείωση του αισθήματος της δίψας.⁵

Κοινωνικοί παράγοντες που επηρεάζουν τη διατροφή των ηλικιωμένων διαβητικών

Ηλικιωμένοι διαβητικοί που διαβιούν μέσα σε οικογένειες συνήθως διατρέφονται καλύτερα απ' ό,τι άλλοι που μένουν μόνοι τους ή που βρίσκονται σε οίκους ευγηρίας. Οι υπερήλικες διαβητικοί που ζούνε μόνοι τους συνήθως έχουν άλλοτε άλλο βαθμό κατάθλιψης. Ο υπερήλικας που δεν έχει καλή ψυχική διάθεση, δεν έχει καλή όρεξη και συνήθως υποσιτίζεται ή σιτίζεται μονομερώς. Η οικονομική κατάσταση του υπερήλικα επίσης επηρεάζει την επιλογή τροφής. Έτσι, τροφές ακριβές, αλλά και θρεπτικά σημαντικές, όπως το κρέας, συχνά αποφεύγονται για οικονομικούς λόγους. Ετοιμα φαγητά από εστιατόρια ή καταστήματα fast food αποτελούν συχνή επιλογή των ηλικιωμένων. Με τον τρόπο αυτό, όμως, τρώνε συνήθως περισσότερο αλάτι από όσο πρέπει και τροφές ποιοτικά κατώτερες. Εξάλλου, υπερήλικες που ζούνε μόνοι τους αποφεύγουν να μαγειρέψουν γιατί η μικρή ποσότητα που χρειάζονται για την ατομική τους διατροφή και η έλλειψη διάθεσης δρα ανασταλτικά.³

Ποσοστό 10% των υπερηλικών έχει πρόβλημα υποθρεψίας. Ο υπερήλικας διαβητικός που με μικρή χρονική διάρκεια διαβήτη χάνει βάρος μπορεί να έχει νεόπλασμα πεπτικού και απαιτείται να ερευνηθεί για τον σκοπό αυτό.

Προγενέστερες συνήθειες διατροφής

Οι συνήθειες διατροφής ενός ατόμου συχνά παραμένουν και στην τρίτη ηλικία. Μπορεί να είναι συνήθειες καλές ή κακές, πάντως, εφόσον παραμένουν, είναι δύσκολο να μεταβληθούν. Οι παλιές συνήθειες διατροφής διατηρούνται καλύτερα στους υπερήλικες που δεν κατοικούν μόνοι τους. Οι ηλικιωμένοι είναι δύσκο-

λο να αλλάξουν προτιμήσεις και αντιλήψεις σε θέματα διατροφής και δεν είναι καλοί αποδέκτες διδασκαλίας. Η αλλαγή στις συνήθειες της διατροφής τους –όταν συμβαίνει– συνήθως γίνεται υπό την πίεση ειδικών συνθηκών και αναγκών. Πολλοί υπερήλικες διαβητικοί έχουν πρόβλημα μνήμης και μπορεί να τρώνε πολλές φορές την ημέρα, γιατί ξεχνούν ότι έχουν φάει.

Η μείωση των θερμιδικών αναγκών στην τρίτη ηλικία

Στην τρίτη ηλικία έχουμε συνήθως μειωμένες θερμιδικές ανάγκες.⁴ Η μείωση των θερμιδικών αναγκών οφείλεται στους παρακάτω παράγοντες:

1. Μειωμένος βασικός μεταβολισμός.
2. Μειωμένη φυσική δραστηριότητα.
3. Αύξηση του σωματικού βάρους με την πρόοδο της ηλικίας.

Η μείωση του βασικού μεταβολικού ρυθμού (κατανάλωση θερμίδων σε κατάκλιση) υπολογίζεται ότι είναι περίπου 5% στην τρίτη ηλικία και με βάση αυτό το δεδομένο και τη μείωση της σωματικής δραστηριότητας ο FAO υποστηρίζει ότι για κάθε 10ετία μετά το 25ο έτος οι ημερήσιες θερμιδικές ανάγκες μειώνονται κατά 7,5%.

Μία επιτροπή FAO και WHO συνέστησε τις παρακάτω θερμιδικές προσλήψεις κατά ηλικία:

Ηλικία	Θερμιδική πρόσληψη
30-39	Θερμιδική πρόσληψη ενήλικου (ΘΠΕ)
40-59	μείωση κατά 5% ΘΠΕ
60-69	μείωση κατά 15% ΘΠΕ
70 και άνω	μείωση κατά 25% ΘΠΕ

Υπολογισμός θερμιδικών αναγκών

Οι ημερήσιες θερμιδικές ανάγκες του υπερήλικα είναι το άθροισμα των βασικών θερμιδικών αναγκών και της κατανάλωσης θερμίδων με τις διάφορες δραστηριότητες. Οι τελευταίες ελαττώνονται πολύ στην τρίτη ηλικία και σε μερικές περιπτώσεις είναι ελάχιστες.

Ο βασικές θερμιδικές ανάγκες είναι συνάρτηση της ηλικίας, του βάρους, του ύψους και του φύλου. Ο υπολογισμός των βασικών θερμιδικών αναγκών (ΒΘΑ) μπορεί να γίνει με τη χρησιμοποίηση ειδικών τύπων, όπως οι ακόλουθοι των Harris-Benedict:

ΒΘΑ Ανδρών=

$$66+(13,7 \times \text{Kg Βάρους})+(5 \times \text{cm Ύψους})-(6,8 \times \text{Ηλικία})$$

ΒΘΑ Γυναικών=

$$665+(9,6 \times \text{Kg Βάρους})+(1,7 \times \text{cm Ύψους})-(4,7 \times \text{Ηλικία})$$

Η εκτίμηση των θερμιδικών αναγκών ενός ατόμου δεν είναι εύκολο να γίνει πάντοτε με ακρίβεια. Εφόσον όμως, καθοριστεί ένα διαιτολόγιο που να περιέχει συγκεκριμένο ποσό θερμίδων, η παρακολούθηση του

βάρους του ατόμου κατά τακτά διαστήματα δείχνει αν η δίαιτα που ακολουθεί το άτομο είναι επαρκής, οπότε το βάρος παραμένει σταθερό, ή ανεπαρκής, οπότε το άτομο χάνει βάρος. Ανάλογα με τις συνέπειες που έχει ένα διαιτολόγιο στο βάρος του ατόμου γίνονται κατά την πορεία της παρακολούθησης τροποποιήσεις. Σε ηλικιωμένους διαβητικούς που ζούνε μαζί με άλλα άτομα της οικογένειάς τους παρατηρείται το πρόβλημα του αυξημένου σωματικού βάρους. Ο υπερήλικας διαβητικός, όμως, που ζει μόνος του, καθώς και οι άνθρωποι που έχουν ξεπεράσει τα 75 χρόνια ζωής, συνήθως έχουν μικρότερο βάρος του μέσου όρου ή χάνουν βάρος. Αυτό οφείλεται σε δύο παράγοντες. Πρώτον, οι παχύσαρκοι διαβητικοί σπάνια γίνονται υπερήλικες, γιατί έχουν αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα και, δεύτερον, ο ηλικιωμένος που ζει μόνος του έχει συνήθως ανεπαρκή διατροφή και προοδευτικά χάνει βάρος.

Εκτός από την ολική ελάττωση του βάρους που παρατηρείται στους υπερήλικες διαβητικούς, σημειώνεται μεταβολή στη σχέση βάρους μυϊκής μάζας προς βάρος λίπους, γιατί ελαττώνεται η μυϊκή μάζα και αυξάνεται το λίπος. Αυτό μπορεί να το παρακολουθεί ο γιατρός με μετρήσεις της περιμέτρου του βραχίονα και του πάχους πτυχής δέρματος. Αν υφίσταται συνεχιζόμενη μυϊκή δραστηριότητα, εμποδίζεται η ελάττωση της μυϊκής μάζας.

Ηλικιωμένοι διαβητικοί κανονικού βάρους χρειάζονται κατά μέσο όρο περίπου 2.000 θερμίδες ημερησίως. Το ποσό αυτό μπορεί να είναι μικρότερο για γυναίκες και άτομα μικρού ύψους ή να είναι περισσότερο για άνδρες, άτομα μεγάλου ύψους ή άτομα που εξακολουθούν να έχουν σημαντική φυσική δραστηριότητα. Τα παχύσαρκα άτομα πρέπει να καταναλώνουν 400-500 θερμίδες λιγότερες απ' ό,τι υπολογίζουμε σε ένα ισοθερμιδικό διαιτολόγιο. Ιδιαίτερη μείωση θερμίδων πρέπει να γίνεται σε υπερήλικες διαβητικούς που είναι μόνιμα κατακεκλιμένοι.

Ανάγκες σε πρωτεΐνες

Οι ηλικιωμένοι διαβητικοί έχουν αυξημένες ανάγκες σε πρόσληψη πρωτεϊνών. Έτσι, ενώ πριν από τα 75 έτη της ηλικίας η ελάχιστη ανάγκη πρωτεϊνικής πρόσληψης υπολογίζεται σε 0,8 g/Kg ιδανικού βάρους, μετά τα 75 έτη συνιστώνται περισσότερες πρωτεΐνες, δηλαδή 1 g/Kg ιδανικού βάρους.^{6,7} Τροποποιήσεις του συνιστώμενου ποσού πρωτεϊνών μπορεί να γίνουν σε ειδικές συνθήκες, όπως π.χ. σε μετεγχειρητική περίοδο ή σε νοσήματα, όπως ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια, ή σε καταστάσεις που συνοδεύονται από απώλεια πρωτεϊνών.

Βιταμίνες και μέταλλα

Οι απαιτήσεις του οργανισμού του ηλικιωμένου ατόμου σε βιταμίνες και μέταλλα δεν είναι διαφορετικές από τις απαιτήσεις που υπήρχαν σε νεαρότερη ηλικία. Αν, όμως, η διατροφή δεν είναι ποιοτικά ή ποσοτικά επαρκής, μπορεί να δημιουργηθεί πρόβλημα επαρκούς εφοδιασμού του οργανισμού με βιταμίνες και μέταλλα, κυρίως ασβέστιο, σίδηρο και ψευδάργυρο. Υπερήλικες που εφαρμόζουν μια ισορροπημένη και επαρκή σε θερμίδες δίαιτα δεν έχουν ελλείμματα βιταμινών και δεν χρειάζονται πρόσθετη χορήγησή τους, πλέον των ποσών που λαμβάνουν με την τροφή.⁸

Η μείωση της έκκρισης υδροχλωρικού οξέος μπορεί να ευνοήσει τη δυσαπορρόφηση του σιδήρου και σε συνδυασμό με τη μειωμένη ερυθροποίηση της τρίτης ηλικίας να οδηγήσει σε σιδηροπενική αναιμία. Σε ποσοστό 30%, η αναιμία υπερηλικών μπορεί να οφείλεται σε μειωμένη πρόσληψη και απορρόφηση σιδήρου, χωρίς να υπάρχει νόσος.⁹

Η μειωμένη πρόσληψη ψευδαργύρου έχει ενοχοποιηθεί για την καθυστερημένη επούλωση τραυμάτων.¹⁰ Παρατεταμένη για χρόνια μειωμένη πρόσληψη ασβεστίου φαίνεται να έχει σχέση με την απασβεστοποίηση της οστεοπόρωσης. Σήμερα, θεωρείται σκόπιμο να υπάρχει αυξημένη πρόσληψη ασβεστίου μετά το 40ό έτος, για να προληφθεί η γεροντική οστεοπόρωση.¹¹

Έλλειψη φθορίου έχει ενοχοποιηθεί για περιοδοντικά προβλήματα, ενώ κανονική πρόσληψη φθορίου θεωρείται ότι προλαβαίνει την οστεοπόρωση.¹²

Η χορήγηση βιταμινών στους υπερήλικες διαβητικούς αδιακρίτως αποτέλεσε αντικείμενο διχογνωμίας. Βιταμίνες που κατά κανόνα απουσιάζουν από το μειωμένο και μονότονο διαιτολόγιο των ηλικιωμένων είναι οι βιταμίνες C, B1, B2, B12, το νικοτινικό οξύ και το φολικό οξύ.¹³

Γενικά συμπτώματα έλλειψης βιταμινών είναι το αίσθημα κόπωσης, η ανορεξία, το άγχος και η ευερεθιστότητα. Έλλειψη βιταμίνης D παρατηρείται σε ηλικιωμένους που παραμένουν σε σκοτεινά δωμάτια και σε όσους πάσχουν από σύνδρομο δυσαπορρόφησης λίπους. Σε υπερήλικες με διατροφή η οποία χαρακτηρίζεται από ποικιλία και επαρκείς θερμίδες δεν υπάρχει έλλειψη βιταμινών. Κάτω από αυτό το πρίσμα θεωρείται ότι είναι πιο επικίνδυνο να παίρνουν βιταμίνες A και D απ' ό,τι να μην παίρνουν.¹³ Αν δεν υπάρχουν νοσήματα τα οποία τροποποιούν τις ανάγκες του οργανισμού σε βιταμίνες, θεωρείται απαραίτητη η ελάχιστη πρόσληψη βιταμίνης A 5000 u, βιταμίνης C 150 mg για άνδρες και 75 mg για γυναίκες.¹³ Ενίσχυση του διαιτολογίου με πρόσθετες βιταμίνες και μέταλλα απαιτείται όταν οι θερμίδες 24ώρου δεν ξεπερνούν τις 1.200.¹⁴

Διαιτολογικές συστάσεις σε ηλικιωμένους διαβητικούς

Η δίαιτα των ηλικιωμένων διαβητικών δεν πρέπει να διαφέρει ουσιωδώς από τη δίαιτα του λοιπού πληθυσμού. Διάφοροι παράγοντες, όμως, πρέπει να ληφθούν υπόψη, ώστε η διατροφή τους να είναι επαρκής θερμιδικά, να παρέχει τις απαραίτητες πρωτεΐνες (15-20% των θερμίδων), αρκετούς υδατάνθρακες (55-60%) και λίπος (25-30%). Η διατροφή στην τρίτη ηλικία περιλαμβάνει κατ' ανάγκη λιγότερο λίπος, γιατί υπάρχει αδυναμία πέψης μεγαλύτερων ποσοτήτων. Πάντως δεν πρέπει να επιχειρείται ελαχιστοποίηση ή κατάργηση του λίπους από τη διατροφή, γιατί το λίπος, εκτός από την προσφορά θερμίδων, συμβάλει στη δημιουργία εύγεστων παρασκευασμάτων. Η δίαιτα πρέπει να έχει ποικιλία, ώστε να περιέχει όλες τις βιταμίνες, αρκετό σίδηρο και ασβέστιο. Στη δίαιτα πρέπει να περιέχονται όλα τα απαραίτητα ιχνοστοιχεία και φυλλικό οξύ. Το τελευταίο είναι απαραίτητο μεταξύ άλλων και για ελάττωση των επιπέδων της ομοκυστεΐνης η οποία συνδέεται με αυξημένη προδιάθεση για καρδιαγγειακή νόσο.¹⁵

Τα προσλαμβανόμενα υγρά πρέπει να είναι αρκετά, ώστε να αποβάλλονται ούρα τουλάχιστον 1.500 ml/24h. Για να υπάρχει ένα τέτοιο ποσό ούρων απαιτείται πρόσληψη τουλάχιστον 2.000 ml υγρών. Πηγή υγρών μπορεί να είναι το νερό, οι χυμοί φρούτων, το γάλα, ο καφές, το τσάι, τα φρούτα, τα λαχανικά. Ένας τρόπος εκτίμησης των απαραίτητων υγρών είναι να υπολογίζεται ότι χρειάζεται 1ml νερού για κάθε μία θερμίδα. Πολλοί ηλικιωμένοι έχουν μείωση του αισθήματος της δίψας και κινδυνεύουν από αφυδάτωση σε καταστάσεις απώλειας υγρών, όπως π.χ. κατά τις θερμές μέρες του έτους, από απορρυθμισμένο σακχαρώδη διαβήτη ή από λήψη διουρητικών. Ωστόσο, από την άλλη πλευρά, χρειάζεται προσοχή στην υπερβολική κατανάλωση υγρών, ιδίως όταν υπάρχει συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, νεφρική ή ηπατική νόσος. Αν υπάρχει επίσης ακράτεια ούρων ή προστατισμός είναι σκόπιμο να μη γίνεται υπερβολική κατανάλωση υγρών, η οποία θα αυξήσει την ενοχλητική συμπτωματολογία του αρρώστου.

Ο καφές επιτρέπεται, αρκεί να μην προκαλεί εκνευρισμό και αϋπνία. Για την αποφυγή αϋπνίας πρέπει να αποφεύγεται η λήψη καφέ μετά το μεσημέρι ή τις βραδινές ώρες. Βέβαια, δεν πρέπει να λησμονείται ότι καφεΐνη περιέχεται και στο κακάο ή τη σοκολάτα. Επίσης διάφορα αφεψήματα έχουν διεγερτικές ιδιότητες και αν υπάρχει νευρική ή αϋπνία πρέπει να αποφεύγονται. Κατευναστική δράση έχει το φλαμουρί και το χαμομήλι.

Τα οιοπνευματώδη ποτά σε μικρές δόσεις, ιδίως πριν από τα γεύματα, έχουν κάποια θέση υπό την

έννοια ότι ανοίγουν την όρεξη, βελτιώνουν τη διάθεση και καταπολεμούν τον εκνευρισμό.¹⁶ Πρέπει πάντως να αποφεύγεται κατάχρηση οιοπνεύματος. Γυναίκες που μένουν μόνες έχουν αυξημένη πιθανότητα να γίνουν αλκοολικές από τη συνεχή λήψη οιοπνεύματος σε ποσότητα μεγαλύτερη των 60 ml/24 h. Η εξάρτηση από το οιοπνεύμα μπορεί να εμφανιστεί στις γυναίκες μετά μία τριετία συνεχούς χρήσης αλκοόλ.

Το αλάτι δεν πρέπει να λείπει εντελώς από τη διατροφή του ηλικιωμένου. Βέβαια, στην αντιμετώπιση της υπέρτασης και της καρδιακής ανεπάρκειας το αλάτι περιορίζεται. Τους θερινούς μήνες, όμως, ιδιαίτερα στη χώρα μας, ο αυστηρός περιορισμός άλατος και ενδεχομένως παράλληλη λήψη διουρητικών μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρής μορφής υπονατρίαμια. Γενικός κανόνας είναι ο ακόλουθος: Αν ο περιορισμός άλατος έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της αρτηριακής πίεσης σε αποδεκτά όρια, αποφεύγεται η χρήση διουρητικών. Αν όμως η αρτηριακή πίεση παραμένει >180/100, η λήψη διουρητικών είναι αναγκαία, παρόλο που θα επιδεινωθεί ελαφρώς το μεταβολικό προφίλ των ασθενών.¹⁷

Όταν υπάρχουν προβλήματα με τα δόντια των ηλικιωμένων διαβητικών είναι αδύνατη η κανονική μάσηση του κρέατος. Στις περιπτώσεις αυτές συνιστούμε την κατανάλωση κιμά, ψαριού και αυγών. Τα σκληρά φρούτα μπορεί να τρώγονται υπό μορφήν κομπόστας ή αλεσμένα.

Για την καταπολέμηση της δυσκοιλιότητας χρειάζεται να υπάρχουν φυτικές ίνες στο έντερο. Συνιστούμε για τον λόγο αυτό να μη λείπει η σαλάτα από τα γεύματα και να προτιμάται άρτος ολικής αλέσεως (πιτυρούχος) και φρούτα με πολλές φυτικές ίνες, όπως τα αχλάδια και τα ροδάκινα. Τις κενώσεις ευνοούν ιδιαίτερα τα ακτινίδια, τα δαμάσκηνα και τα σύκα. Τα σύκα ωστόσο δημιουργούν πρόβλημα, γιατί περιέχουν πολλούς υδατάνθρακες και η χρήση τους καλό είναι να αποφεύγεται.

Περίπου 50% των υπερήλικων διαβητικών μπορούν και ελέγχουν ικανοποιητικά το διαβήτη τους μόνο με δίαιτα, 20% αυτών χρειάζονται επιπροσθέτως υπογλυκαιμικά φάρμακα per os και 30% χρειάζονται ινσουλινοθεραπεία (προσωπική στατιστική). Τα κριτήρια της ρύθμισης του διαβήτη δεν πρέπει να είναι ιδιαίτερα αυστηρά, π.χ. τιμές σακχάρου κάτω των 180 mg/dl θεωρούνται αποδεκτές. Στη δίαιτα των διαβητικών δίδονται αναλογίες θρεπτικών συστατικών όπως οι παρακάτω :

Υδατάνθρακες	55-60%
Πρωτεΐνες	15 -20%
Λίπος	20 -25%

Η διαίτα σε σχέση με τη χοληστερίνη

Οι υπερήλικες διαβητικοί δεν πρέπει να άγχονται για τα επίπεδα της χοληστερίνης τους, δεδομένου ότι αν η υπερλιπιδαιμία προϋπήρχε από πολλά χρόνια, δεν θα έφταναν στην τρίτη ηλικία, ενώ αν είναι πρόσφατο φαινόμενο, δεν προλαβαίνει να τους βλάψει. Είναι σφάλμα, για παράδειγμα να καταργούνται τελείως τα αυγά και το τυρί από τη διατροφή τους. Μείωση της προσλαμβανόμενης χοληστερίνης και λήψη στατίνης γίνεται αν υπάρχει στο ιστορικό έμφραγμα μυοκαρδίου.

Η διαίτα σε σχέση με την αρχόμενη αζωθαιμία

Αν υπάρχει μικρού βαθμού αζωθαιμία, π.χ. ουρία αίματος 80-100 mg/dl, πρέπει να γίνεται μικρός περιορισμός των λευκωμάτων και αντιρροπιστική αύξηση των υδατανθράκων. Ο περιορισμός των λευκωμάτων, όμως, δεν πρέπει να φτάνει σε ακρότητες πλήρους στέρησης λευκωμάτων που έχουν, όπως είναι φυσικό, δυσμενείς συνέπειες στο ισοζύγιο του αζώτου.

- 1988;786-791.
- 10 Moser-Veillon PB. Zinc consumption patterns and dietary recommendations. *J Am Diet Assoc* 1990;1089-1092.
 - 11 Weaver CM. Calcium bioavailability and its relation to osteoporosis. *Proc Soc Exp Biol Med* 1992;200:157-161.
 - 12 Schultz D. Fluoride FDA consumer, Washington DC, *The food and drug administration* 1992.
 - 13 Filer Lj. Recommended daily allowances: how did we get where we are. *Nutr Today* 1991;26:21-23.
 - 14 Johnson LE. Vitamin nutrition in the elderly. In J Morley, Z Glick and L Z Rubenstein, eds, *Geriatric Nutrition*. Raven Press NY, 1995:79-106.
 - 15 Chait A, Malinow MR, Nevin DN et al. Increased dietary micronutrients decrease serum homocysteine concentrations in patients at high risk of cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 1999;70:881-887.
 - 16 Nutrition and alcohol. In BT Burton and WR Foster, eds, *Human Nutrition*, Mc Graw-Hill Book Company NY 1988:467-474.
 - 17 Koopman H, Deville W, van Eijk JT, Donker AJ, Spreuwenberg C. Diet or diuretic? Treatment of newly diagnosed mild to moderate hypertension in the elderly. *J Hum Hyper-tens* 1997;11:807-812.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Μπένος Α, Κατσουγιαννόπουλος Β. Οι ροπές γεννητικότητας στην Ελλάδα. *Ελλ Ιατρ* 1992;58:192-197.
- 2 Geriatric Nutrition. In BT Burton and WR Foster, eds, *Human Nutrition*, Mc Graw-Hill Book Company, NY 1988:240-247.
- 3 Baker H, Frank O, Thind IS, Jaslow SP, Louria DB. Vitamin profile in elderly persons living at home or in nursing homes versus profile in healthy young subjects. *J AM Ger Soc* 1979;27:444-450.
- 4 Tremoliers J, and Geissler-Blum C. *Nutrition and metabolism*. In HP Von Hahn, ed, *Practical Geriatrics*, Karger, Basel, 1975:55-75.
- 5 Tarazi RC, Margini F, and Dustan HP. The role of aortic distensibility in hypertension. In P Milliez and M Safar, ed, *Advances in Hypertension*, vol 2, Elmsford NY 1975.
- 6 Epstein M, and Hollemberg NK. Age as a determinant of renal sodium conservation in normal men. *J Lab Clin Med* 1976;87:411-417.
- 7 Young VR, Pellet PL. Protein intake and requirements with reference to diet and health. *J Clin Nutr* 1987;45:1223-1229.
- 8 Combs GF. *The vitamins: Fundamental aspects in nutrition and health*. Academic press NY 1992.
- 9 Monsen ER. Iron nutrition and absorption: dietary factors which impact iron bioavailability. *J Am Diet Assoc*

6.1.5 Οι επιδράσεις του οίνοπνεύματος στον μεταβολισμό φυσιολογικών και διαβητικών ατόμων

Δ. Καραμήτσος

Στοιχεία μεταβολισμού του οίνοπνεύματος

Το οίνοπνευμα (αιθυλική αλκοόλη ή αιθανόλη) είναι μία αλκοόλη η οποία υπάρχει σε όλα τα οίνοπνευματώδη ποτά σε ποικίλλουσα αναλογία, που εξαρτάται από τον τύπο του ποτού (πίνακας 6.1.5.1). Το οίνοπνευμα που περιέχεται στα ποτά απορροφάται εύκολα από τους βλεννογόνους του στομάχου και του λεπτού εντέρου. Η απορροφούμενη ποσότητα του οίνοπνεύματος οξειδώνεται με ευκολία στον οργανισμό, χάρη στην ύπαρξη συστήματος ενζύμων. Η ύπαρξη των ενζύμων αυτών οφείλεται είτε στο ότι στον οργανισμό παράγονται φυσιολογικά μικρές ποσότητες οίνοπνεύματος στο έντερο είτε στο ότι το κυρίως υπεύθυνο ένζυμο για την οξείδωση του οίνοπνεύματος, η αλκοολική αφυδρογονάση, έχει ευρύτερο προορισμό.¹

Ένα μικρό ποσοστό, 2-10%, του οίνοπνεύματος που απορροφάται, αποβάλλεται από τους πνεύμονες και τους νεφρούς. Το υπόλοιπο οξειδώνεται κυρίως στο ήπαρ, αλλά είναι δυνατός και εξωηπατικός μεταβολισμός του οίνοπνεύματος, μόνο που γίνεται σε πολύ μικρή αναλογία.² Το ήπαρ έχει την ικανότητα να οξει-

δώνει μεγάλες ποσότητες οιοπνεύματος. Έτσι, μικρές ποσότητες αιθανόλης οξειδώνονται ταχύτατα στο ήπαρ και το αίμα που βγαίνει στις ηπατικές φλέβες έχει ελάχιστα μόνο ίχνη αιθανόλης. Όταν, όμως, η ποσότητα αιθανόλης που προσφέρεται στο ήπαρ υπερβαίνει τον ρυθμό της αποικοδόμησής της, η υπόλοιπη κατανέμεται σε όλο τον οργανισμό με αποτέλεσμα να ασκεί πολλές φαρμακολογικές επιδράσεις.

Έχουν βρεθεί, και είναι δυνατόν να δράσουν, τρία συστήματα αποικοδόμησης του οιοπνεύματος στο ήπαρ:

α) Το σύστημα της αλκοολικής αφυδρογονάσης (ADH).

β) Το σύστημα οξειδωσης αιθανόλης στα μικροσωμάτια (MEOS).

γ) Η καταλάση και ένα σύστημα σχηματισμού H_2O_2 . Η κύρια μεταβολική οδός αποικοδόμησης της αιθανόλης είναι η μετατροπή της σε ακεταλδεΐδη, κάτω από την καταλυτική επίδραση της αλκοολικής αφυδρογονάσης, κατά την αντίδραση:



Στην αντίδραση αυτή το νικοτιναμιδοαδενοδινοκλεοτίδιο (NAD^+) ανάγεται σε $NADH$. Με τον τρόπο αυτό κατά την οξείδωση της αλκοόλης παράγονται στο ήπαρ σημαντικά ποσά $NADH$.³ Η μεταβολή της οξειδοαναγωγικής κατάστασης του ήπατος, που δημιουργείται από την οξείδωση της αιθανόλης, μπορεί να υπολογιστεί από τις μεταβολές της σχέσης γαλακτικού οξέος προς πυρουβικό.⁴

Η αναλογία της υπό την επίδραση της ADH οξείδωσης της αιθανόλης ποικίλλει και εξαρτάται από τα ποσά της αιθανόλης που προσφέρονται για οξείδωση. Η αναλογία της οξείδωσης χωρίς το σύστημα της ADH συνήθως είναι 20-25%⁵ ή και περισσότερο του 50% του ολικού ποσού της μεταβολιζόμενης αλκοόλης.⁶

Το σύστημα της οξείδωσης της αιθανόλης στα μικροσωμάτια (MEOS), με την επίδραση οξειδωτικών ενζύμων, έχει μελετηθεί ιδιαίτερος. Φαίνεται ότι το MEOS παίζει σημαντικό ρόλο στην οξείδωση της αιθανόλης.⁷ Όσον αφορά στο σύστημα της καταλάσης, οι περισσότερες παρατηρήσεις συνηγορούν υπέρ του ότι η συμβολή του στην αποικοδόμηση της αιθανόλης δεν είναι σημαντική.⁸

Μέρος της αιθανόλης που παίρνει ένα άτομο με ποτό οξειδώνεται στο στομάχι από ισομορφές της ADH και δεν περνά στην κυκλοφορία. Όπως ήδη αναφέρθηκε, από την αλκοόλη παράγεται στο ήπαρ ακεταλδεΐδη. Το 90% της παραγόμενης ακεταλδεΐδης οξειδώνεται στο ήπαρ, με την επίδραση της ακεταλδεΐδοαφυδρογονάσης, που βρίσκεται στα μιτοχόνδρια και εξαρτάται από το NAD^+ . Το οξικό οξύ, που παράγεται από την οξείδωση της ακεταλδεΐδης (α)

πίνακας 6.1.5.1 Η περιεκτικότητα σε οινόπνευμα, θερμίδες και υδατάνθρακες μερικών συνηθισμένων οιοπνευματωδών ποτών. Οι αριθμοί είναι αδρά ενδεικτικοί, δεδομένου ότι υπάρχει μεγάλη ποικιλία ομοειδών ποτών. Δεν περιλαμβάνονται τα ηδύποτα, που για ευνόητους λόγους απαγορεύονται στους διαβητικούς και των οποίων η περιεκτικότητα σε σάκχαρα αλλά και οινόπνευμα είναι μεγάλη.

	Οινόπνευμα g/100 ml	Θερμίδες ανά L	Υδατάνθρακες g/L
Μπύρα	3,5	400	30
Κρασί ξηρό	11	780	2,5
Σέρυ	16	1300	30
Πορτό	16	1680	120
Ουίσκι	40	2800	0
Κονιάκ	40	2808	2
Βότκα	40	2800	0

απομακρύνεται από το ήπαρ και οξειδώνεται στους περιφερικούς ιστούς σε CO_2 και H_2O , (β) μικρό τμήμα του μετατρέπεται στο ήπαρ σε ακετυλοσυνένζυμο Α, το οποίο ή οξειδώνεται σε $CO_2 + H_2O$ (κύκλος του κιτρικού οξέος) ή, σε ειδικές συνθήκες υπερπροσφοράς του, μετατρέπεται σε ακετοξικό οξύ (κετογένεση).

Τα χαρακτηριστικά του μεταβολισμού της αιθανόλης μπορούν να συνοψιστούν στα παρακάτω:⁹

1. Προσφορά σημαντικού ποσού θερμίδων (πίνακας 6.1.5.1).
2. Ελάχιστη πνευμονική ή νεφρική απέκκριση.
3. Έλλειψη αποθηκευτικού μηχανισμού ενεργείας.
4. Η οξείδωση γίνεται κυρίως στο ήπαρ.
5. Δεν υπάρχει μηχανισμός αλληλορύθμισης των ποσών της αιθανόλης που μεταβολίζονται.

Ενδιαφέρον είναι ότι κατά τη διάρκεια της οξείδωσης της αιθανόλης αναστέλλονται μερικές άλλες λειτουργίες του ήπατος, λόγω της μεταβολής της οξειδοαναγωγικής κατάστασης του ηπατικού κυττάρου, επειδή παρεμβάλλεται η αιθανόλη στις λειτουργίες των μικροσωματίων και, τέλος, λόγω των επιδράσεων των μεταβολιτών της αιθανόλης.¹⁰

Η ικανότητα οξείδωσης της αιθανόλης αυξάνεται στα άτομα που καταναλώνουν τακτικά οιοπνευματώδη ποτά.^{11,12}

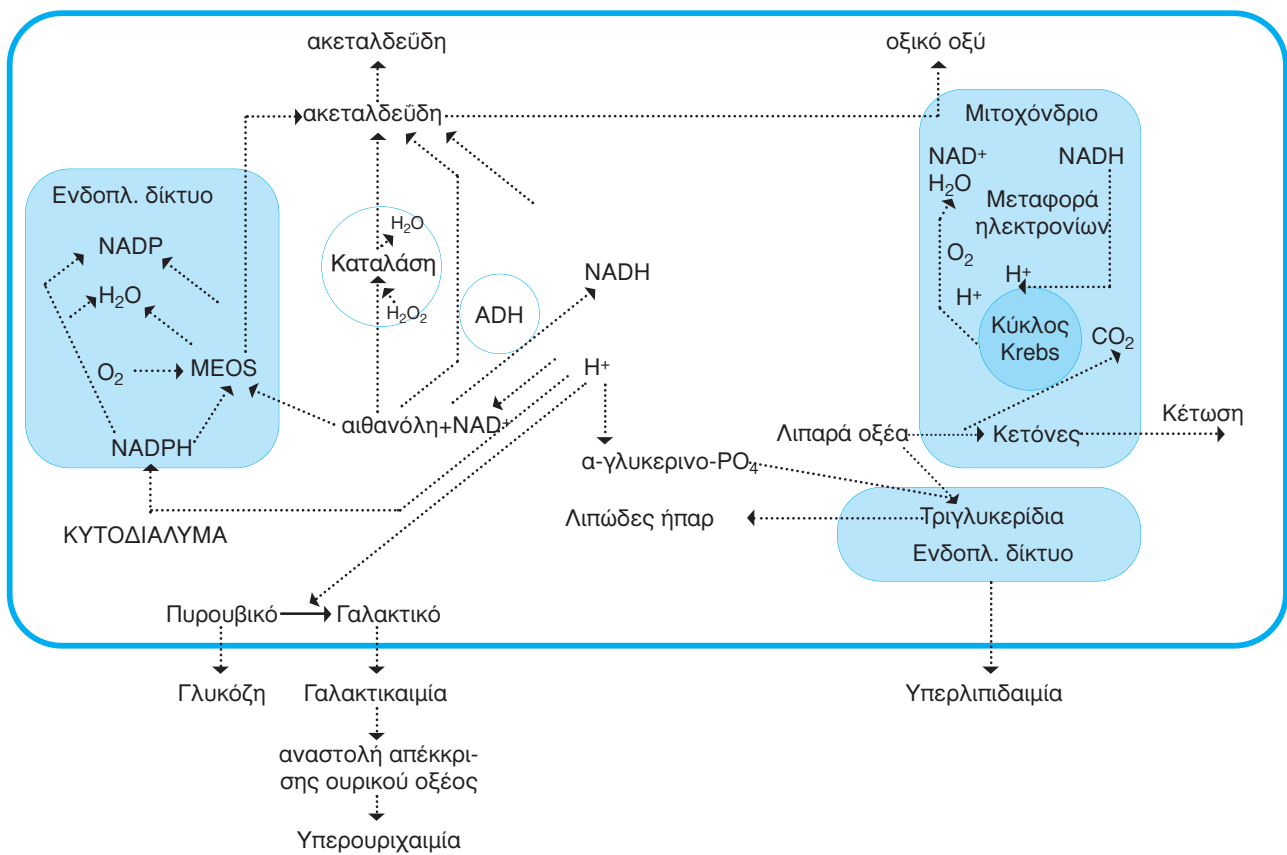
Διαταραχές του μεταβολισμού στο ήπαρ ως αποτέλεσμα της οξείδωσης της αιθανόλης

Η μεταβολή της σχέσης $NADH:NAD^+$, που οφείλεται στην παραγωγή $NADH$ κατά την οξείδωση της αιθανόλης (α) είναι υπεύθυνη για τη μείωση της γλυκονεογένεσης και την επακόλουθη υπογλυκαιμία που παρατηρείται μετά την κατάχρηση οιοπνευματωδών ποτών,¹³

(β) προκαλεί αύξηση της παραγωγής γαλακτικού οξέος, το οποίο λόγω μειωμένης χρησιμοποίησής του από το ήπαρ αυξάνεται τελικώς στο αίμα. Η αύξηση του γαλακτικού οξέος, εκτός του ότι προκαλεί οξέωση, ελαττώνει τη νεφρική απέκκριση ουρικού οξέος και προκαλεί υπερουριχαιμία (σχήμα 6.1.5.1). Έτσι εξηγούνται οι κρίσεις ουρικής αρθρίτιδας ύστερα από οινοποσία.¹⁴ (γ) Προκαλεί αύξηση της πυκνότητας του α-γλυκερινοφωσφορικού οξέος, γεγονός που ευνοεί τη συσσώρευση τριγλυκεριδίων στο ήπαρ, στο οποίο κατακρατούνται λιπαρά οξέα.^{15,16} Επίσης αυξάνεται η σύνθεση λιπαρών οξέων. Υπάρχουν όμως αρκετές διαφορές μεταξύ οξείας και χρόνιας λήψης οινοπνεύματος, καθώς και μεταξύ *in vitro* και *in vivo* παρατηρήσεων.¹⁰ (δ) Η μειωμένη προσφορά NAD⁺ επηρεάζει ιδιαίτερα την αφυδρογονάση του α-κετογλουταρικού οξέος, η οξείδωση του οποίου στον κύκλο του κιτρικού οξέος ελαττώνεται.¹⁷ Επιπλέον, ελαττώνεται η ηπατική συγκέντρωση οξαλοξικού οξέος, η διαθεσιμότητα του οποίου ρυθμίζει τη δραστηριότητα της συνθετάσης του κιτρικού οξέος.¹⁸ (ε) Η αιθανόλη τελικά προκαλεί μείωση της οξείδωσης λιπαρών οξέων στο ήπαρ.¹⁹ Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη λιπώδη διήθηση του ήπατος.

Επίδραση της αιθανόλης στις λειτουργίες των μικροσωματίων

Έχει παρατηρηθεί σε χρόνια λήψη οινοπνεύματος μια επαγωγική επίδραση της αιθανόλης στα μικροσωμάτια, συγκεκριμένα στο ισοένζυμο του κυτοχρώματος P-450 Π Ε1, με το οποίο μεταβολίζονται φάρμακα, με αποτέλεσμα την ταχύτερη απομάκρυνσή τους.²⁰ Από την άλλη πλευρά, όμως, σε οξεία χορήγηση οινοπνεύματος αναστέλλεται η μικροσωμική απομάκρυνση φαρμάκων, π.χ. μεπροβαμάτης, πεντοβαρβιτάλης, και έχουμε εντονότερη ηρεμιστική-υπνωτική δράση.²⁰ Η συνέργεια της δράσης των ηρεμιστικών και των υπνωτικών με το οινόπνευμα στο ΚΝΣ προκαλεί αυξημένη ευαισθησία των ατόμων που πίνουν οινοπνευματώδη ποτά σε τέτοια φάρμακα. Η δράση αυτή ευθύνεται για τις γνωστές συνέπειες των τροχαίων ατυχημάτων ατόμων που καταναλώνουν οινοπνευματώδη ποτά, ενώ παράλληλα παίρνουν ηρεμιστικά φάρμακα. Σε δι-αβητικά άτομα που έπιναν οινοπνευματώδη ποτά και έπαιρναν σουλφονουλourίες, διαπιστώθηκε βράχυνση του χρόνου μισής ζωής της τολβουταμίδης, προφανώς λόγω της επαγωγής στα μικροσωμάτια.²⁰ Από την άλλη πλευρά, έχουν δημοσιευθεί περιπτώσεις υπογλυκαιμίας σε άτομα τα οποία, ενώ έπαιρναν σουλφονουλourίες, καταλάωναν οινοπνευματώδη ποτά.²¹



σχήμα 6.1.5.1 Παριστάνεται η οξείδωση της αιθανόλης στο ηπατικό κύτταρο (ADH=Αλκοολική αφυδρογονάση, MEOS=Σύστημα οξείδωσης αιθανόλης στα μικροσωμάτια).

Επιδράσεις των μεταβολικών παραγώγων της αιθανόλης

Η ακεταλδεΰδη είναι το πρώτο και κύριο παράγωγο της οξειδωσης της αιθανόλης, ασχέτως του τρόπου οξειδωσης. Οι πυκνότητες της ακεταλδεΰδης στο αίμα μετά τη λήψη αιθανόλης είναι ελάχιστες, με εξαίρεση την περίπτωση λήψης δισουλφιδράμης (Antabuse) ή το αντίστοιχο ομόλογο φαινόμενο μετά τη λήψη χλωροπροπαμίδης.²³ Η ακεταλδεΰδη οξειδώνεται στα μιτοχόνδρια και εκεί παράγεται NADH, όπως συμβαίνει και κατά την οξειδωση της αιθανόλης.

Ο ρόλος της αυξημένης παραγωγής του οξικού οξέος στον διάμεσο μεταβολισμό του ήπατος δεν είναι διευκρινισμένος.¹⁰

Μεταβολικές επιδράσεις της αιθανόλης στο έντερο

Σε πειράματα in vivo έχει παρατηρηθεί μειωμένη απορρόφηση αμινοξέων, της βιταμίνης Α και άλλων ουσιών, μετά τη λήψη οινόπνευματος. Μερικές από αυτές τις παρατηρήσεις πιθανώς έχουν σχέση με την αύξηση της έκκρισης υδροχλωρικού οξέος από τον βλεννογόνο του στομάχου και την καθυστέρηση της κένωσης του γαστρικού περιεχομένου. Το μεγαλύτερο, όμως, μέρος της απορροφητικής ικανότητας του εντερικού σωλήνα παραμένει ανεπηρέαστο, όταν χορηγούνται μέτριες δόσεις οινόπνευματος που απορροφώνται γρήγορα από το ανώτερο τμήμα του γαστρεντερικού σωλήνα.²⁴

Επίσης βρέθηκε ότι η αιθανόλη αναστέλλει την ενεργητική μεταφορά της D-γλυκόζης και των L-αμινοξέων.²⁵ Η επίδραση του οινόπνευματος στην απορρόφηση των υδατανθράκων από τον οργανισμό δεν έχει διευκρινισθεί απόλυτα και υπάρχουν αντικρουόμενα ευρήματα.²⁶⁻²⁸ Σε μεγάλες πυκνότητες αιθανόλης προκαλείται βλάβη του εντερικού επιθηλίου και αύξηση της παθητικής μεταφοράς διαφόρων ουσιών.²⁵ Η απορρόφηση του λίπους αυξάνεται μετά την οξεία χορήγηση αιθανόλης.²⁴

Εκτός από τις λειτουργικές διαταραχές, το οινόπνευμα προκαλεί και μορφολογικές μεταβολές στο έντερο, όπως βρέθηκε σε πειράματα με επίμυες.²⁹

Επίδραση της αιθανόλης στην κινητικότητα του πεπτικού σωλήνα

Φαίνεται ότι η αιθανόλη σε πυκνότητες ανώτερες των 10g/dl αναστέλλει την ταχύτητα κένωσης του στομάχου.³⁰ Αυτή η αναστολή είναι δυνατόν να οφείλεται είτε στην υπερώσμωση που δημιουργείται είτε στην ερεθιστική δράση της αιθανόλης στον γαστρικό βλεννογόνο.³¹ Η αιθανόλη, αντίθετα, αυξάνει την κινητικότητα του λεπτού εντέρου και την ταχύτητα διάβασης του εντερικού περιεχομένου.³²

Επίδραση στην έκκριση της χολής και του παγκρεατικού υγρού

Η οξεία χορήγηση αιθανόλης διεγείρει την παγκρεατική έκκριση.³³ Πιθανώς η δράση αυτή της αιθανόλης οφείλεται στην προκαλούμενη αύξηση της έκκρισης γαστρικού οξέος.³⁴ Σε οξεία χορήγηση, η αιθανόλη προκαλεί αναστολή της έκκρισης της χολής.³⁵ Η σχέση κατάχρησης οινόπνευματος και οξείας ή χρόνιας παγκρεατίτιδας είναι από πολύ καιρό γνωστή και αναφέρεται σε όλα τα κλασικά συγγράμματα παθολογίας και γαστρεντερολογίας.

Επίδραση της αιθανόλης στη σπλαγγνική κυκλοφορία

Η αιθανόλη, γνωστός αγγειοδιασταλτικός παράγοντας στο δέρμα, δρα με τον ίδιο τρόπο και στα σπλαγγνικά αγγεία. Σχετικά μικρές δόσεις αιθανόλης βρέθηκε ότι αυξάνουν την κυκλοφορία του αίματος στο ήπαρ. Το φαινόμενο αυτό έχει σχέση με την προκαλούμενη ελάττωση των σπλαγγνικών αγγειακών αντιστάσεων και με την αύξηση του κατά λεπτό όγκου αίματος.³⁶ Η αύξηση της κυκλοφορίας του αίματος μπορεί να διευκολύνει την παθητική διάχυση μερικών ουσιών στο εντερικό επιθήλιο. Η απορρόφηση, όμως, των ενεργητικώς απορροφούμενων θρεπτικών ουσιών δεν επηρεάζεται, εκτός αν συμβούν πολύ μεγάλες αιμοδυναμικές μεταβολές.³⁷

Ο σχηματισμός λέμφου επηρεάζεται θετικά από τις μεταβολές της σπλαγγνικής κυκλοφορίας.³⁸ Βρέθηκε ότι η ροή της λέμφου αυξάνεται με την επίδραση της αιθανόλης και ότι το φαινόμενο αυτό δεν σχετίζεται με την αύξηση της απορρόφησης λίπους που επίσης παρατηρείται.³⁹

Η αιθανόλη ως αίτιο υπογλυκαιμίας

Υπογλυκαιμικό κώμα είναι δυνατόν να συμβεί από κατάχρηση οινόπνευματος και έχουν ανακοινωθεί πολλές περιπτώσεις στη διεθνή βιβλιογραφία.^{40,41} Το φαινόμενο αυτό είναι πολύ περισσότερο διαδεδομένο απ' ό,τι μαρτυρούν οι ανακοινούμενες περιπτώσεις.

Η κυριότερη αιτία της υπογλυκαιμίας από οινόπνευματώδη ποτά είναι η αναστολή της γλυκονεογένεσης, σε συνδυασμό με τη στέρηση της τροφής.¹³ Η αναστολή της γλυκονεογένεσης αποδίδεται κυρίως σε ελάττωση του NAD⁺ (λόγω της κατανάλωσής του για την οξειδωση της αιθανόλης), που αποτελεί ουσιώδη παράγοντα για την είσοδο των περισσότερων πρόδρομων ουσιών στην οδό της νεογλυκογένεσης. Ο Carson⁴³ παρατήρησε ότι η αιθανόλη είναι δυνατόν να προκαλέσει υπογλυκαιμία, αν χορηγηθεί σε μικρά ποσά σε υγιείς εθελοντές, οι οποίοι δεν πήραν τροφή επί τρεις ημέρες. Οπωσδήποτε η υπογλυκαιμία από

αιθανόλη δεν συνοδεύεται από αυξημένες τιμές ινσουλίνης στο αίμα.⁴⁴

Μεγάλη ευαισθησία στην αιθανόλη έχουν τα παιδιά που μπορεί να πάθουν υπογλυκαιμία, χωρίς ιδιαίτερη στέρηση τροφής,⁴⁵ ίσως, εκτός των άλλων, λόγω της αυξημένης κινητικότητας που έχουν. Στους διακομιζόμενους με μέθη ασθενείς στο νοσοκομείο πρέπει να γίνεται επειγόντως μέτρηση γλυκόζης πλάσματος και να χορηγείται ενδοφλεβίως γλυκόζη. Σε όσους διατελούν σε υπογλυκαιμία από οιοπνευματώδη με σύγχρονη μέθη, η χορήγηση γλυκόζης βελτιώνει το επίπεδο συνείδησης.

Επίδραση της αιθανόλης στην έκκριση ινσουλίνης

Με τα πειράματά τους σε σκυλιά ο Bleicher και συν.⁴⁶ βρήκαν ότι η αιθανόλη μόνη δεν αυξάνει την έκκριση ινσουλίνης. Επίσης, σε οξύ πείραμα με χορήγηση αιθανόλης από το στόμα, ο Bellet και συν.⁴⁷ δεν διαπίστωσαν έκκριση ινσουλίνης σε φυσιολογικούς μάρτυρες. Παρομοίως οι Nikkila και Taskinen,²⁶ χορηγώντας σε φυσιολογικά άτομα το 25% των θερμιδικών τους αναγκών σε αιθανόλη επί μία εβδομάδα συνεχώς, δεν παρατήρησαν μεταβολές στα μέσα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας.

Εντούτοις ο Metz και συν.⁴⁸ βρήκαν ότι μετά την ενδοφλέβια ή από το στόμα χορήγηση αιθανόλης από τις 8 μ.μ. ως τις 6 π.μ., ενισχύεται η έκκριση ινσουλίνης κατά 50% στο ερέθισμα της γλυκόζης. Αύξηση της έκκρισης βρήκαν επίσης οι Dornhorst και Onyang⁴⁹ χορηγώντας αλκοόλη και γλυκόζη per os σε φυσιολογικά άτομα. Ο Friedenberg και συν.⁵⁰ διαπίστωσαν ότι η προχορήγηση αιθανόλης αυξάνει την έκκριση ινσουλίνης της πρώιμης φάσης έκκρισης σε φυσιολογικά άτομα και λιγότερο σε άτομα που έπασχαν από ήπιο διαβήτη. Επίσης οι Phillips και Safrit⁵¹ βρήκαν ότι η προχορήγηση αιθανόλης αυξάνει την απάντηση έκκρισης ινσουλίνης στο ερέθισμα της γλυκόζης σε διαβητικά και σε προδιαβητικά άτομα. Αντίθετα, οι Nikkila και Taskinen²⁶ βρήκαν ότι η προχορήγηση αιθανόλης ενισχύει την πρώτη και δεύτερη φάση έκκρισης ινσουλίνης σε φυσιολογικά άτομα και τη δεύτερη φάση έκκρισης ινσουλίνης σε παχύσαρκα άτομα, αλλά δεν βρήκαν καμία σχεδόν επίδραση στα διαβητικά άτομα.

Οι Mc Monagle και Felig⁵² μελέτησαν φυσιολογικά άτομα και διαβητικούς τύπου 2 με δοκιμασία ανοχής γλυκόζης αρκετές ώρες μετά τη λήψη αιθανόλης και παρατήρησαν αύξηση της έκκρισης ινσουλίνης και στις δύο ομάδες. Η προχορήγηση αιθανόλης βρέθηκε, επίσης, ότι ενισχύει την έκκριση της ινσουλίνης μετά τη χορήγηση τολβουταμίδης⁵³ ή αργινίνης⁵⁴, όχι όμως και μετά τη χορήγηση γλουκαγόνου⁵⁰ ή κυκλικού AMP.⁵⁵ Εξάλλου, διαπιστώθηκαν διαφορές στην

έκκριση ινσουλίνης, αντιστρόφως ανάλογες προς τη χορηγούμενη ποσότητα αιθανόλης.⁵⁶ Τέλος, η αποικοδόμηση της ινσουλίνης στο ήπαρ δεν φαίνεται να παραβλάπεται κατά τη χορήγηση αιθανόλης.⁵⁶

Επίδραση της αιθανόλης στην ανοχή της γλυκόζης

Διιστάμενες είναι οι πειραματικές παρατηρήσεις που αφορούν στην επίδραση της αιθανόλης στην ανοχή της γλυκόζης. Επίσης παραμένει αδιευκρίνιστο αν η αιθανόλη επηρεάζει την περιφερική χρησιμοποίηση της γλυκόζης.

Αρχικά βρέθηκε ότι η αιθανόλη ελαττώνει τον ρυθμό της χρησιμοποίησης της γλυκόζης σε πειραματόζωα⁵⁷ και σε ανθρώπους.⁵⁸ Σε συμφωνία με τις παραπάνω παρατηρήσεις οι Dornhost και Onyang⁴⁹ ανακοίνωσαν ότι η σύγχρονη χορήγηση αιθανόλης και γλυκόζης προκαλεί μικρή μείωση της ανοχής γλυκόζης. Οι Phillips και Safrit⁵¹ παρατήρησαν ότι η εφάπαξ χορήγηση μιας μέτριας ποσότητας αιθανόλης δεν προκαλεί μεταβολή της ανοχής γλυκόζης, ενώ η καθημερινή κατάχρηση οιοπνευματωδών ποτών οδηγεί σε παθολογική ανοχή γλυκόζης. Αργότερα ο Shanley και συν.⁵⁹ δημοσίευσαν παρατηρήσεις τους, σύμφωνα με τις οποίες μια μέτρια δόση οιοπνεύματος δεν επηρεάζει την ανοχή γλυκόζης.

Υπάρχουν, όμως, και ευρήματα σύμφωνα με τα οποία η αιθανόλη αυξάνει τον ρυθμό απομάκρυνσης της γλυκόζης σε ενδοφλέβια δοκιμασία ανοχής γλυκόζης,⁴⁸ βελτιώνει την πρόσληψη γλυκόζης από τους μυς του βραχίονα⁹ και αυξάνει τον μεταβολισμό της γλυκόζης στον οργανισμό. Αντίθετα, οι Nikkila και Taskinen²⁶ δεν βρήκαν αξιόλογες μεταβολές της ανοχής γλυκόζης μετά τη χορήγηση αιθανόλης. Τέλος, οι McMonagle και Felig⁵² βρήκαν ότι η προχορήγηση αλκοόλης βελτιώνει την ανοχή γλυκόζης τόσο σε φυσιολογικά όσο και σε διαβητικά άτομα με πολύ ήπιο διαβήτη.

Ο χρόνος χορήγησης της αιθανόλης και της γλυκόζης, η δόση της αιθανόλης, και ο εν γένει πειραματικός σχεδιασμός φαίνεται να έχουν σχέση με αρκετές από τις παρατηρούμενες διαφορές στο θέμα της επίδρασης της αιθανόλης στην ανοχή γλυκόζης.

Αιθανόλη και υπερλιπιδαιμία

Έχει βρεθεί ότι η χορήγηση αιθανόλης στον άνθρωπο ή σε πειραματόζωα προκαλεί σε μέτριο βαθμό υπερλιπιδαιμία.⁶⁰ Υπάρχουν ενδείξεις σύμφωνα με τις οποίες η χορήγηση αιθανόλης αυξάνει τη σύνθεση των λιποπρωτεϊνών.⁶¹ Η αύξηση της σύνθεσης των λιποπρωτεϊνών είναι σταθερό φαινόμενο και στη χρόνια λήψη αιθανόλης. Βρέθηκε ότι η λήψη της αιθανόλης προκαλεί αύξηση της δραστηριότητας της L-a-γλυκε-

ρινο-φωσφορικής ακυλτρανσφεράσης των ηπατικών μικροσωματίων.⁶²

Σε μερικά άτομα η επίδραση της αιθανόλης στη δημιουργία υπερλιπιδαιμίας είναι πιο έντονη, λόγω της ύπαρξης ειδικών συνθηκών, όπως παγκρεατίτιδα, σακχαρώδης διαβήτης ή ακόμη και υποκλινικός διαβήτης.⁶¹ Ορισμένα άτομα φαίνεται να είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα στην αιθανόλη. Έτσι, υπάρχουν άτομα που παρουσιάζουν υπερλιπιδαιμία με τη λήψη μέτριας μόνο ποσότητας αιθανόλης.⁶³

Η αύξηση των λιπιδίων μετά τη λήψη αιθανόλης αφορά κυρίως στα τριγλυκερίδια και τα χυλομικρά.⁶⁴ Ωστόσο έχει βρεθεί ότι η αιθανόλη αυξάνει επίσης και τη χοληστερολογένεση, τόσο στο ήπαρ⁶⁵ όσο και στο λεπτό έντερο.⁶⁶ Βέβαια, αν από κατάχρηση οινόπνευματος προκληθεί κίρρωση ήπατος, η χοληστερόλη είναι ελαττωμένη. Η λήψη τροφής και μέτριας ποσότητας οινόπνευματος με τη μορφή ξηρού οίνου αυξάνει σημαντικά τα τριγλυκερίδια μεταγευματικών σε σύγκριση με την αύξηση που προκαλεί ίδιο γεύμα με νερό.⁶⁷

Αιθανόλη και ευαισθησία στην ινσουλίνη

Η οξεία επίδραση της αιθανόλης έχει πιθανώς επίδραση στην ευαισθησία στην ινσουλίνη. Οι περισσότερες εργασίες, αλλά όχι όλες, δείχνουν μείωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη κάτω από οξεία χορήγηση αιθανόλης.^{68,69} Η επίδραση του οινόπνευματος ασκείται κυρίως στη δράση της ινσουλίνης στους σκελετικούς μυς.^{70,71} Σε μία εργασία πάντως βρέθηκε ότι η αιθανόλη μειώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη με έμμεσο μηχανισμό.⁷² Πιθανοί μεσολαβητές στην πρόκληση σχετικής αντίστασης στην ινσουλίνη μπορεί να είναι τα αυξημένα επίπεδα γαλακτικού οξέος, τα αυξημένα μεταγευματικά τριγλυκερίδια και η αύξηση της νορεπινεφρίνης.^{68,73} Η ακεταλδεΐδη που παράγεται κατά τον μεταβολισμό του οινόπνευματος στο ήπαρ ενδέχεται να προκαλεί αντίσταση στην ινσουλίνη τοπικώς.⁶⁸

Επίσης η αιθανόλη ελαττώνει τη δραστηριότητα μιας ουσίας που ευαισθητοποιεί το ήπαρ στην ινσουλίνη (HISS, Hepatic Insulin Sensitizing Substance) και η οποία εκκρίνεται ύστερα από διέγερση του παρασυμπαθητικού. Η δράση της HISS μετά την οξεία χορήγηση αιθανόλης σχεδόν καταργείται σε υψηλές πυκνότητες αιθανόλης, διότι εξαντλούνται τα αποθέματα γλουταθειόνης.⁷⁴

Η χρόνια λήψη αιθανόλης στην ευαισθησία στην ινσουλίνη έχει επίσης μελετηθεί και φαίνεται ότι παρατηρείται αύξηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη, διότι η χρόνια μέτρια κατανάλωση οινόπνευματος αυξάνει τα αποθέματα της γλουταθειόνης.⁷⁵ Ωστόσο, σε πειραματόζωα βρέθηκε ότι η χρόνια σίτιση με αιθανόλη

οδηγεί στην ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη, που συνδέεται με τη μειωμένη καταστολή παραγωγής γλυκόζης στο ήπαρ (της δράσης της ινσουλίνης) και της μειωμένης πρόσληψης γλυκόζης στον λιπώδη ιστό. Η χρόνια αντίσταση ινσουλίνης που προκλήθηκε από την αιθανόλη συσχετίστηκε με την αυξημένη διήθηση από μακροφάγα στον λιπώδη ιστό και τη μεταβολή της έκφρασης των λιποκυτταροκινών του λιπώδους ιστού.⁷⁶

Διαβητική αλκοολική κετοξέωση

Έχει περιγραφεί διαβητική αλκοολική κετοξέωση που συμβαίνει λόγω της κατάχρησης οινόπνευματος.^{77,78} Στις περιπτώσεις αυτές ο αλκοολικός πίνει μεγάλες ποσότητες οινόπνευματος χωρίς να τρώει και το τελευταίο 24ωρο κάνει εμέτους που επιτείνουν την κετογένεση. Παρατηρείται μάλιστα δυσανάλογη αύξηση του β-υδροξυβουτυρικού οξέος σε σχέση με το ακετοξικό, γι' αυτό και, με τις συνήθεις μεθόδους ανίχνευσης κετονικών σωμάτων με δοκιμαστικές ταινίες, ο βαθμός της κέτωσης υποεκτιμάται, γιατί οι σχετικές ταινίες δεν αντιδρούν στο β-υδροξυβουτυρικό οξύ. Αν γίνουν μετρήσεις στο πλάσμα ορμονών και μεταβολικών προϊόντων, θα διαπιστωθεί, εκτός από την αύξηση των κετονοσωμάτων, αύξηση του γαλακτικού οξέος, των ελεύθερων λιπαρών οξέων, της κορτιζόλης, της αυξητικής ορμόνης και της γλυκαγόνης, ενώ η ινσουλίνη βρίσκεται σε πολύ χαμηλά επίπεδα. Η γλυκονεογένεση εν μέρει αναστέλλεται από το οινόπνευμα, όταν όμως αρχίσουν οι έμετοι από την αλκοολική γαστρίτιδα δεν προσλαμβάνεται πλέον οινόπνευμα ούτε τροφή και η κετογένεση επιταχύνεται.⁷⁹ Στην αντιμετώπιση της αλκοολικής κετοξέωσης χρειάζεται ενδοφλέβια χορήγηση υγρών (φυσιολογικού ορού και γλυκόζης 5%), ενώ χορηγείται παράλληλα ινσουλίνη, αν η τιμή της γλυκόζης υπερβαίνει τα 300 mg/dl. Διπτανθρακικά χορηγούνται μόνο αν η οξέωση είναι πολύ βαριά με pH<7,1. Η αλκοολική κετοξέωση μπορεί να συμβεί και σε μη διαβητικούς αλκοολικούς, αλλά είναι πιο εύκολο να συμβεί στους διαβητικά άτομα.

Τα οινόπνευματώδη ποτά και ο διαβητικός

Η λήψη μεγάλου ποσού οινόπνευματος βρέθηκε να είναι πρόξενος βαριάς υπογλυκαιμίας,⁸⁰ ακόμη δε και θανάτου από υπογλυκαιμία.⁸¹ Η λήψη οινόπνευματος εξάλλου ελαττώνει και την αντίληψη της υπογλυκαιμίας.⁸² Πολλοί διαβητικοί, οι οποίοι έπαιρναν σουλφονουλορίες και έπιναν οινόπνευματώδη ποτά, έχουν νοσηλευθεί λόγω βαριάς υπογλυκαιμίας.²¹

Η διεθνής βιβλιογραφία παρουσιάζει μεγάλη ποικιλία ευρημάτων ως προς τον ρόλο του οινόπνευματος στον μεταβολισμό των υδατανθράκων. Η κυριότερη

επίδραση του οιοπνεύματος αφορά στην ηπατική παραγωγή γλυκόζης. Η ηπατική παραγωγή γλυκόζης εξαρτάται από τη γλυκογονοσύνθεση, τη γλυκονεογένεση και τη γλυκογονόλυση. Το οινόπνευμα είναι δυνατόν να προκαλέσει μείωση της γλυκονεογένεσης,²² ακόμη και λαμβανόμενο σε μικρές ποσότητες.⁸³ Αν ο διαβητικός ασθενής πίνει οιοπνευματώδες ποτό, ενώ είναι νηστικός από ώρες (άρα έχει μικρά αποθέματα ηπατικού γλυκογόνου), είναι εύκολο να πάθει υπογλυκαιμία.⁸¹ Στα αλκοολικά άτομα που υποσιτίζονται, η υπογλυκαιμία μπορεί να συνδυάζεται με κέτωση. Η μείωση της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης στις περιπτώσεις αυτές υπολογίζεται ότι είναι της τάξης του 25% περίπου.⁷⁴ Αν ο διαβητικός ασθενής έχει γευματίσει πρόσφατα και πίνει οιοπνευματώδες ποτό σε μέτρια ποσότητα δεν παθαίνει υπογλυκαιμία, γιατί τα αποθέματα του ήπατος σε γλυκογόνο επαρκούν για την ομοιοστάση της γλυκόζης του πλάσματος.⁷³

Το οινόπνευμα βρέθηκε ότι αυξάνει τις βασικές τιμές έκκρισης των αντιρροπιστικών ορμονών της ινσουλίνης,⁸⁵ αλλά η απάντηση των ορμονών αυτών στην υπογλυκαιμία υπολείπεται της φυσιολογικής.⁸⁶⁻⁸⁸ Αυτή η τελευταία ιδιότητα του οιοπνεύματος δρα συνεργικά με την προκαλούμενη άμεση επίδρασή του στη γλυκονεογένεση, μέσω της μετατροπής της οξειδοαναγωγικής κατάστασης των ηπατικών κυττάρων.

Η επίδραση του οιοπνεύματος στον μεταβολισμό της γλυκόζης εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως η ποσότητα πρόσληψης, το συνοδό ή όχι γεύμα, ο τύπος του ποτού, κ.ά. Η ποσότητα του οιοπνεύματος έχει σχέση με την ένταση των μεταβολικών επιδράσεων και τη διάρκειά τους. Πρόσληψη 5-6 μονάδων (μονάδα=συνήθης δόση σε ένα ποτήρι) οιοπνεύματος στον άνδρα προκαλεί πυκνότητες από 15-23 mMol/L ή και περισσότερο. Ας ληφθεί υπόψη ότι ένα αποδεκτό όριο για τη δίωξη των οδηγών είναι τα 17 mMol/L.⁸⁹

Ακόμη και μικρές ποσότητες οιοπνεύματος είναι σε θέση να ελαττώσουν την παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ. Η πυκνότητα και η ποσότητα του οιοπνεύματος που καταναλίσκεται, καθορίζει το πού θα ισορροπήσει η γλυκαιμία και η αναστολή της γλυκονεογένεσης δεν είναι ο μόνος παράγοντας που υπεισέρχεται στην ισορροπία αυτή. Η ταχύτητα της απορρόφησης του οιοπνεύματος επηρεάζεται από την παρουσία ανθρακικού, π.χ στην μύρα και τη σαμπάνια, ή από τη μεγάλη πυκνότητα του οιοπνεύματος, π.χ κονιάκ, ούισκι, τζιν.

Πολλές από τις εργασίες που είχαν γίνει στο παρελθόν με αντικείμενο την επίδραση του οιοπνεύματος στον μεταβολισμό των υδατανθράκων έγιναν με ακραίες πειραματικές διατάξεις (π.χ. iv χορήγησης

οιοπνεύματος), που πολύ απέχουν από την καθημερινή πρακτική κατανάλωσης οιοπνεύματος μαζί με φαγητό. Το 1978 ο Καραμήτσος και συν.⁹⁰ έδειξαν ότι μέτρια ποσότητα οιοπνεύματος λαμβανόμενη μαζί με το γεύμα δεν προκαλεί οξέως διαφορετική μεταβολή της γλυκαιμίας και της έκκρισης ινσουλίνης απ' ό,τι αν αντί ποτού, τα εξεταζόμενα άτομα έπιναν νερό. Οι καμπύλες γλυκόζης πλάσματος και έκκρισης ινσουλίνης δεν διέφεραν στατιστικά. Το οιοπνευματώδες ποτό είχε ληφθεί σε μέτρια δόση (350 ml λευκού οίνου 11,5% τύπου ρετσίνας). Παρόμοια ευρήματα βρήκε αργότερα και ο Gin και συν.⁹¹ Ο Koivisto και συν.⁹² επίσης βρήκε ότι μια μέτρια ποσότητα οιοπνεύματος, που προσλαμβάνεται πριν, κατά τη διάρκεια ή μετά το φαγητό, δεν μεταβάλλει τη γλυκαιμία και τον έλεγχο του σακχάρου των διαβητικών ασθενών με ΣΔ τύπου 1 ή τύπου 2. Ωστόσο, πολλοί ερευνητές βρήκαν ότι τη λήψη οιοπνεύματος ακολουθούσαν, πολλές ώρες αργότερα, χαμηλότερες τιμές γλυκόζης στο πλάσμα ή και υπογλυκαιμία.^{93,94} Εκτός από την αναστολή της γλυκονεογένεσης, μια επιπλέον εξήγηση της καθυστερημένης υπογλυκαιμίας, ιδίως με τη μεσολάβηση του νυχτερινού ύπνου, είναι ότι το οινόπνευμα μειώνει την έκκριση της αυξητικής ορμόνης,⁹⁵⁻⁹⁷ η οποία ως γνωστόν φυσιολογικά εκκρίνεται κατά αιχμές κυρίως τη νύχτα. Η πιθανότητα να προκαλέσει το οινόπνευμα υπογλυκαιμία αυξάνεται σε καταστάσεις κακής θρέψης, παρατεινόμενης αποχής από φαγητό ή μυϊκής άσκησης, γιατί τα αποθέματα του ηπατικού γλυκογόνου είναι μειωμένα.⁸⁹

Σε συνθήκες καθημερινής κλινικής πρακτικής, η χρόνια τακτική χορήγηση μέτριας ποσότητας οιοπνεύματος με τη μορφή κρασιού (150ml) προκάλεσε μείωση των τιμών γλυκόζης νηστείας (μέση πτώση 21 mg/dl) αλλά όχι των μεταγευματικών τιμών.⁹⁸

Η υπογλυκαιμία μπορεί όχι μόνο να γίνει εντονότερη –λόγω μη ηπατικής αντιρρόπησης– υπό την επίδραση του οιοπνεύματος, αλλά και να επηρεάσει τις νοητικές λειτουργίες, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε σφάλματα στις δόσεις ινσουλίνης και στον υπολογισμό των γευμάτων. Ο ύπνος, εξάλλου, γίνεται βαθύτερος και το άτομο δεν ξυπνά εύκολα, όταν έχει πει οιοπνευματώδη ποτά πριν από τον ύπνο. Η ανεπίγνωστη υπογλυκαιμία είναι κατά συνέπεια πιο εύκολη, όταν έχει καταναλωθεί οινόπνευμα.⁸⁹

Οινόπνευμα και διαβητικές επιπλοκές

Είναι ευνόητο ότι όταν το οινόπνευμα μπορεί να προκαλέσει από μόνο του νευροπάθεια, η κατανάλωσή του από διαβητικούς έχει ακόμη περισσότερες πιθανότητες να επαυξήσει την νευροτοξική επίδραση του διαβήτη. Έτσι, αυξημένη συχνότητα διαβητικής

περιφερικής νευροπάθειας αλλά και προσβολής του αυτόνομου νευρικού συστήματος έχει βρεθεί στους πότες διαβητικούς.⁹⁹⁻¹⁰¹ Επίσης αυξημένη συχνότητα υπέρτασης και διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας παρουσιάζουν οι πότες διαβητικοί. Άλλη μια μεταβολική επίδραση του οινοπνεύματος στους διαβητικούς που δεν πρέπει να λησμονείται, είναι η αύξηση των τριγλυκεριδίων.^{60,61,67} Προκειμένου μάλιστα για άτομα που έχουν ήδη δυσλιπιδαιμία, η περαιτέρω αύξηση των τριγλυκεριδίων και η συσσώρευση χυλομικρών μπορεί επιπλέον να προκαλέσει οξεία παγκρεατίτιδα ή υποτροπές παγκρεατίτιδας, που τελικά επιδεινώνουν και τον διαβήτη.

Συμπεράσματα

Για πολλούς λόγους όπως η τοξική επίδραση στα Β κύτταρα, η αυξημένη πιθανότητα υπογλυκαιμίας, η προσφορά θερμίδων, η αύξηση βάρους σώματος, η επιδείνωση χρόνιων διαβητικών επιπλοκών, η δυσλιπιδαιμία και η υπερουριχαιμία, για να περιοριστούμε μόνο στις μεταβολικές επιδράσεις, η χρήση οινοπνευματωδών ποτών από τους διαβητικούς πρέπει να γίνεται με μεγάλη φειδώ. Ωστόσο, δεν μπορούμε να αποκλείσουμε τελείως τη χρήση οινοπνευματωδών ποτών από τους διαβητικούς, πράγμα που θα προκαλούσε ανεπιθύμητες ψυχολογικές επιδράσεις, ως ένας ακόμη περιορισμός, αλλά πρέπει να τους καθοδηγούμε για τη χρήση με μέτρο, ώστε να αποφεύγονται δυσμενείς επιπτώσεις από την αύξηση της κατανάλωσης θερμίδων, την πρόκληση υπογλυκαιμίας και τη συνεργική επίδραση στις επιπλοκές του διαβήτη. Στην ερώτηση πόσο ποτό επιτρέπεται κάθε μέρα, η απάντηση είναι δύο έως τρία ποτά το ανώτερο και αν είναι δυνατόν λιγότερο. Ακόμη καλύτερα είναι να μη γίνεται καθημερινή χρήση. Ασθενείς που ακολουθούν δίαιτα αδυνατίσματος πρέπει να υπολογίζουν τις θερμίδες που περιέχει το ποτό. Ασθενείς με κακή αντίληψη υπογλυκαιμίας πρέπει να αποφεύγουν να πίνουν, ιδίως το βράδυ.

Τέλος, δεν πρέπει να λησμονείται ότι οι χρόνιοι πότες οινοπνευματωδών ποτών μπορεί να εμφανίσουν εκτός από κίρρωση ήπατος και χρόνια παγκρεατίτιδα με δευτεροπαθή σακχαρώδη διαβήτη.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Krebs HA and Perkins JR. The physiological role of liver alcohol dehydrogenase. *Biochem J* 1970;118:635-644.
- 2 Larsen JA. Extrahepatic metabolism of ethanol in man. *Nature* (London) 1959;184:1236.
- 3 Lieber CS. Metabolism of ethanol. In *Lieber's, Metabolic aspects of alcoholism*. MTP press Ltd, Langaster 1977:1-29.
- 4 Rawat AK. Effects of ethanol infusion on the redox state and metabolite levels in rat liver in vivo. *Eur J Biochem* 1968;6:585-592.
- 5 Lieber CS and DeCarli LM. The role of the hepatic microsomal ethanol oxidizing system (MEOS) for ethanol metabolism in vivo. *J Pharmacol Exp Ther* 1972;181:279-287.
- 6 Matsuzaki S, Gordon E, Lieber CS. Increased alcohol dehydrogenase independent ethanol oxidation at high ethanol concentrations in isolated rat hepatocytes: the effect of chronic ethanol feeding. *J Pharmacol Exp Ther* 1981;217:133-137.
- 7 Lieber CS and DeCarli LM. Ethanol oxidation by hepatic microsomes: adaptive increase after ethanol feeding. *Science* 1968;162:917-918.
- 8 Bartlett GR. Does catalase participate in the physiological oxidation of alcohols? *Q J Stud Alc* 1952;13:583-585.
- 9 Lundquist F, Sestoft L, Damgaard SE, Clausen JP, Trap-Jensen J. Utilization of acetate in the human forearm during exercise after ethanol ingestion. *J Clin Invest* 1973;52:3231-3235.
- 10 Lieber CS and DeCarli LM. Metabolic effects of alcohol on the liver. In *Lieber's, Metabolic aspects of alcoholism*. MTP press Ltd, Langaster 1977:31-79.
- 11 Kater RMH, Roggin G, Tobon F, Zieve P, and Iber FL. Increased rate of clearance of drugs from circulation of alcoholics. *Am J Med Sci* 1969;258:35-39.
- 12 Tobon F and Mezey E. Effects of ethanol administration on hepatic ethanol and drug metabolizing enzymes and on rates of ethanol degradation. *J Lab Clin Med* 1971;77:110-121.
- 13 Freinkel N, Singer DL, Arky RA, Bleicher SJ, Anderson JB, and Silbert CK. Alcohol hypoglycemia. I. Carbohydrate metabolism of patients with clinical alcohol hypoglycemia and the experimental reproduction of the syndrome with pure ethanol. *J Clin Invest* 1963;42:1112-1133.
- 14 Lieber CS. Hyperuricemia induced by alcohol. *Arthritis Rheum* 1965;8:786-798.
- 15 Crouse JR, Gerson CD, DeCarli LM, Lieber CS. Role of acetate in the reduction of plasma free fatty acids produced by ethanol in man. *J Lipid Res* 1968;9:509-512.
- 16 Johnson O. Influence of the blood ethanol concentration on the acute ethanol-induced liver triglyceride accumulation in rats. *Scand J Clin Lab Invest* 1974;33:207-

- 213.
- 17 Ontko JA. Effects of ethanol on the metabolism of free fatty acids in isolated liver cells. *J Lipid Res* 1973;14:78-86.
- 18 Williamson JR, Scholz R, Browning ET, Thurman RG, and Fukami MH. Metabolic effect of ethanol in perfused rat liver. *J Biol Chem* 1969;244:5044-5054.
- 19 Blomstrand R and Kager L. The combustion of triolein-1- C and its inhibition by alcohol in man. *Life Sci* 1973;13:113-123.
- 20 Mattila MJ. Alcohol and drug interaction. *Ann Med* 1990;22:363-369.
- 21 Seltzer HS. Drug-induced hypoglycemia. A review of 1418 cases. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989;18:163-183.
- 22 Krebs HA, Freedland RA, Hems R and Stubbs M. Inhibition of hepatic gluconeogenesis by ethanol. *Bioch J* 1969;112:117-124.
- 23 Stowers JM. Oral treatment in diabetes. *Clinic End Metab* 1972;1:721-750.
- 24 Baraona E and Lindenbaum J. Metabolic effects of alcohol on the intestine. In *Lieber's Metabolic aspects of alcoholism*. MTP press Ltd, Langaster 1977:81-116.
- 25 Chang T, Lewis J and Glazko AJ. Effects of ethanol and other alcohols on the transport of amino acids and glucose by everted sacs of rat small intestine. *Biochim-Biophys Acta* 1967;135:1000-1007.
- 26 Nikkila EA and Taskinen M. Ethanol induced alterations of glucose tolerance, postglucose hypoglycemia and insulin secretion in normal, obese, and diabetic subjects. *Diabetes* 1975;24:933-943.
- 27 Demol P, Singer MV, Hotz J et al. Action of intragastric ethanol on pancreatic exocrine secretion in relation to the interdigestive gastrointestinal motility in humans. *Arch Int Physiol Biochem* 1986;94:251-259.
- 28 Dinda PK, Beck IT. On the mechanism of the inhibitory effect of ethanol on intestinal glucose and water absorption. *Am Dig Dis* 1977;22:528-533.
- 29 Παπαλεξίου Γ. Η επίδραση της αιθυλικής αλκοόλης στο ήπαρ ,το πάγκρεας και το λεπτό έντερο των επιμύων (λειτουργικές και μορφολογικές διαταραχές). Διδακτορική διατριβή, Ιατρική Σχολή ΑΠΘ 1988.
- 30 Barboriak JJ and Meade RC. Effect of alcohol on gastric emptying in man. *Am J Clin Nutr* 1970;23:1151-1053.
- 31 Cook EB, Preece JA, Tobin SD, Sugden MC, Cox DJ, Palmer TN. Acute inhibition by ethanol of intestinal absorption of glucose and hepatic glycogen synthesis on glucose refeeding after starvation in the rat. *Biochem J* 1988;15:59-65.
- 32 Robles EA, Mexey E, Halsted CH and Schuster MM. Effect of ethanol on the motility of the small intestine. *Johns Hopkins Med J* 1974;135:17-25.
- 33 Dreiling DA, Richman A and Fradkin NF. The role of alcohol in the etiology of pancreatitis: a study of the effect of intravenous ethyl alcohol on the external secretion of the pancreas. *Gastroenterology* 1952;20:636-638.
- 34 Whalton B, Schapiro H and Woodward EP. The effect of alcohol and histamine on pancreatic secretion. *Ann Surg* 1962;28:443-448.
- 35 Maddrey WC and Boyer JL. The acute and chronic effects of ethanol administration on bile secretion in the rat. *J Lab Clin Med* 1973;82:215-225.
- 36 Orrego H, Carmichael FJ, Israel Y. New insights on the mechanism of the alcohol-induced increase in portal blood flow. *Can J Physiol Pharmacol* 1988;66:1-9.
- 37 Persson J. Alcohol and the small intestine. *Scand J Gastroenterol* 1991;26:3-15.
- 38 Yoffey JM and Ourtice FC. Lymphatics. In *Lymph and Lymphoid tissue*. Cambridge, Mass: Harvard University press 1956.
- 39 Baraona E, Lieber CS. Alcohol and lipids. *Recent Dev Alcohol* 1998;14:97-134.
- 40 Auzepy P. Hypoglycemic coma induced by absorption of ethyl alcohol. *Union Med Can* 1976;105:1071-1076.
- 41 Editorial. Alcohol and hypoglycemic coma. *JAMA* 1968;206:639.
- 42 Isselbacher KJ. Metabolic and hepatic effects of alcohol. *N Eng J Med* 1977;17:612-616.
- 43 Carson DJL. Pathologic findings following alcohol. *Anesth Analg* 1969;48:670.
- 44 Bagdate JD, Gale CC and Porte DJr. Hormone fuel interrelationships during alcohol hypoglycemia in man. *Proc Soc Exp Biol Med* 1972;141:540-542.
- 45 Σκλαβούνου - Τσουρουκτσόγλου Σ. Συμβολή εις την μελέτην της υπογλυκαιμίας εξ αιθυλικής αλκοόλης κατά την παιδική ηλικίαν. Διατριβή επί υφγγελείας, 1966.
- 46 Bleicher SJ, Freinkel N, Burne JJ and Seifert D. Effect of ethanol on plasma glucose and insulin in the fasted dog. *Proc Soc Exp Biol Med* 1964;115:369-371.
- 47 Bellet S, Yoshimine N, DeCastro OAP et. al. Effect of alcohol ingestion on growth hormone levels: Their relation to 11 hydroxycorticoid levels and serum FFA. *Metabolism* 1971;20:762-769.
- 48 Metz R, Berger S and Mako M. Potentiation of the plasma insulin response to glucose by prior administration of alcohol. An apparent islet-priming effect. *Diabetes* 1969;18:517-522.
- 49 Dornhorst A and Ouyang A. Effect of alcohol on glucose tolerance. *Lancet* 1971;ii:957-959.
- 50 Friedenber R, Metz R, Mako M and Surmaczynska B. Differential plasma insulin response to glucose and glucagon stimulation following ethanol priming. *Diabetes* 1971;20:397-403.
- 51 Phillips GB and Safrit HF. Alcoholic diabetes. Induction of

- glucose intolerance with alcohol. *JAMA* 1971;217:1513-1519.
- 52 Mc Monagle J and Felig P. Effects of ethanol ingestion on glucose tolerance and insulin secretion in normal and diabetic subjects. *Metabolism* 1975;24:625-632.
- 53 Kühn C and Andersen O. Glucose and tolbutamide mediated insulin response after preinfusion with ethanol. *Diabetes* 1974;23:821-826.
- 54 Andreani D, Tamburrano G, Javicoli M. Alcohol hypoglycemia: hormonal changes. *Horm Metab Res* 1976;Suppl 6:99-105.
- 55 Colwell AR, Feinzemer M, Cooper D and Zuckerman L. Alcohol inhibition of cyclic AMP-induced insulin release. *Diabetes* 1973;22:854.
- 56 Kühn C, Andersen O, Jensen SL and Nielsen OV. Effect of ethanol on the glucose mediated insulin release in triply catheterized anesthetized pigs. *Diabetes* 1976;25:752-757.
- 57 Lochner A, Wulff J and Madison LL. Ethanol-induced hypoglycemia. I. The acute effect of ethanol on hepatic glucose output and peripheral glucose utilization in fasted dogs. *Metabolism* 1967;16:1-18.
- 58 Kreisberg RA, Siegal AM, and Crawford Dwen W. Glucose-lactate interrelationships: Effect of ethanol. *J Clin Invest* 1971;50:175-185.
- 59 Shanley BC, Robertson EJ, Joubert SM and North-Coombes JD. Effect of alcohol on glucose tolerance. *Lancet* 1972;i:1232-1235.
- 60 Hiasa Y, Nakanishi K, Tada K, Mizukami Y, Akamatsu K, Ohta Y. Alcoholic hypertriglyceridemia with decreased activity of lipoprotein lipase and hepatic triglyceride lipase. *Intern Med* 1993;32:490-493.
- 61 Baraona E, Lieber CS. Effects of ethanol on lipid metabolism. *J Lipid Res* 1979;20:289-315.
- 62 Joly JG, Fiemnan L, Ishii H and Lieber CS. Effect of chronic ethanol feeding on hepatic microsomal glycerophosphate acyltransferase activity. *J Lipid Res* 1973;14:337-343.
- 63 Kudzma DJ, Schonfeld G. Alcoholic hyperlipidemia: induction by alcohol but not by carbohydrate. *J Lab Clin Med* 1971;77:384-395.
- 64 Chait A, February AW, Mancini M and Lewis BL. Clinical and metabolic study of alcoholic hyperlipidemia. *Lancet* 1972;ii:62-64.
- 65 Lefevre JA, DeCarli LM and Lieber CS. Effect of ethanol on cholesterol and bile acid metabolism. *J Lipid Res* 1972;13:48-55.
- 66 Middleton WRJ, Carter EA, Drummey GD and Isselbacher KJ. Effect of oral ethanol administration on intestinal cholesterologenesis in the rat. *Gastroenterology* 1971;60:880-887.
- 67 Καραμήτσος Δ. Η οξεία επίδραση της αιθανόλης στην ανοχή γλυκόζης, την έκκριση ινσουλίνης και τη μεταγευματική υπερλιπιδαιμία. Διδακτορική διατριβή. *Ιατρική Σχολή ΑΠΘ* 1978.
- 68 Ting JW, Lutt WW. The effect of acute, chronic, and prenatal ethanol exposure on insulin sensitivity. *Pharmacol Ther* 2006;111:346-373.
- 69 Shelmet JJ, Reichard GA, Skutches CL, Hoeldtke RD, Owen OE, Boden G. Ethanol causes acute inhibition of carbohydrate, fat, and protein oxidation and insulin resistance. *J Clin Invest* 1988;81:1137-1145.
- 70 Yki-Järvinen H, Nikkilä EA. Ethanol decreases glucose utilization in healthy man. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:941-945.
- 71 Avogaro A, Fontana P, Valerio A, et al. Alcohol impairs insulin sensitivity in normal subjects. *Diabetes Res* 1987;5:23-27.
- 72 Avogaro A, Valerio A, Miola M, Crepaldi C, Pavan P, Tiengo A, del Prato S. Ethanol impairs insulin-mediated glucose uptake by an indirect mechanism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2285-2290.
- 73 Yamamoto T, Moriwaki Y, Takahashi S. Effect of ethanol on metabolism of purine bases (hypoxanthine, xanthine, and uric acid). *Clin Chim Acta* 2005;356:35-57.
- 74 Lutt WW. A new paradigm for diabetes and obesity: the hepatic insulin sensitizing substance (HISS) hypothesis. *J Pharmacol Sci* 2004;95:9-17.
- 75 Davies MJ, Baer DJ, Judd JT, Brown ED, Campbell WS, Taylor PR. Effects of moderate alcohol intake on fasting insulin and glucose concentrations and insulin sensitivity in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287:2559-2562.
- 76 Kang L, Sebastian BM, Pritchard MT, Pratt BT, Previs SF, Nagy LE. Chronic ethanol-induced insulin resistance is associated with macrophage infiltration into adipose tissue and altered expression of adipocytokines. *Alcohol Clin Exp Res* 2007;31:1581-1588.
- 77 Lu WT, Chen KW, Lin JD, Huang HS, Lee CR, Huang RS. Ketoacidosis with hyperglycemia in heavy drinkers: a report of 12 cases. *Chang Keng I Hsueh* 1997;20:34-38.
- 78 Gaches F, Freneau E, Le Gall S, Le Moullec N, Evrin M, Schwager JC. Clinical, biological and developmental aspects of alcoholic ketoacidosis. *Press Med* 1996;25:924-928.
- 79 Williams H. Alcoholic hypoglycemia and ketoacidosis. *Med Clin Amer* 1984;68:33-38.
- 80 Gibson EM, Tingen MS. Nursing care for diabetic patients with alcohol-induced hypoglycemia. *J Emerg Nurs* 1998;24:165-168.
- 81 Arky RA, Veverbrants E, Abramson EA. Irreversible hypoglycaemia. *J Am Assoc* 1968;206:575-579.
- 82 Kerr D, Macdonald IA, Heller SR, Tattersall RB. Alcohol

- causes hypoglycemia unawareness in healthy volunteers and patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 1990;33:216-221.
- 83 Pukakainen I, Koivisto VA, Yki-Jarvinen H. No reduction in total hepatic glucose output by inhibition of gluconeogenesis with ethanol in NIDDM patients. *Diabetes* 1991;40:1319-1327.
- 84 Yki-Jarvinen H, Koivisto VA, Yikhari R, Taskinen M-R. Acute effects of ethanol and acetate on glucose kinetics in normal subjects. *Am J Physiol* 1988;254:175-180.
- 85 Avogaro A, Tiengo A. Alcohol, glucose metabolism and diabetes. *Diabetes* 1993;9:129-146.
- 86 Avogaro A, Beltramello P, Gnudi L, Maran A, Valerio A, Miola M et. al. Alcohol intake impairs glucose counter-regulation during acute insulin-induced hypoglycaemia in IDDM patients. Evidence for a critical role of free fatty acids. *Diabetes* 1993;42:1626-1634.
- 87 Potter J, Clarke P, Gale EAM, Dave SH, Tattersall RB. Insulin induced hypoglycaemia in an accident and emergency department. *Br Med J* 1982;285:1180-1182.
- 88 Kolaczynski JW, Ylikahri R, Harkonen M, Koivisto VA. The acute effect of ethanol on counterregulatory response and recovery from insulin-induced hypoglycaemia. *J Clin Endoc-rinol Metab* 1988;67:384-388.
- 89 Meeking DR, Cavan DA. Alcohol ingestion and glycemic control in patients with insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* 1997;14:279-283.
- 90 Καραμήτσος Δ, Δαμανίδου Δ, Χαρσούλης Φ, Κύρου Α, Βυζαντιάδης Α, και Μεταξάς Π. Η οξεία επίδραση της αιθανόλης στην ανοχή γλυκόζης και την έκκριση ινσουλίνης σε διαβητικούς ασθενείς που παίρνουν γλιβενκλαμίδη. *Ιατρικά Χρονικά* 1980;6:4-9.
- 91 Gin H, Moflat P, Ragnaud JM, Aubertin J. Short-term effect of red wine (consumed during meals) on insulin requirement and glucose tolerance in diabetic patients. *Diabetes Care* 1992;15:546-548.
- 92 Koivisto VA, Tulokas S, Toivonen M, Haara E, Pelkonen R. Alcohol with a meal has no adverse effects on postprandial glucose homeostasis in diabetic patients. *Diabetes Care* 1993;16:1612-1614.
- 93 Lange J, Arends J, Willms B. Alcohol-induced hypoglycaemia in type 1 diabetic patients. *Med Klin* 1991;86:551-554.
- 94 Menzel R, Mentel DC, Brunstein U, Heinke P. Effect of moderate ethanol ingestion on overnight diabetes control and hormone secretion in type 1 diabetic patients. *Diabetologia* 1991;P749:188.
- 95 Prinz PN, Roehrs TA, Vitaliano PP, Linnoila M, Weitzman ED. Effect of alcohol on sleep and night-time plasma growth hormone and cortisol concentrations. *J Clin Endo Metab* 1980;51:759-764.
- 96 Redmond GP. Effect of ethanol on endogenous rhythms of growth hormone secretion. *Alcohol Clin Exp Research* 1980;4:50-56.
- 97 Conway S, Mauceri H. The influence of acute ethanol exposure on growth hormone release in female rats. *Alcohol* 1991;8:159-164.
- 98 Shai I, Wainstein J, Harman-Boehm I, Raz I, Fraser D, Rudich A, Stampfer MJ. Glycemic effects of moderate alcohol intake among patients with type 2 diabetes: a multicenter, randomized, clinical intervention trial. *Diabetes Care* 2007;30:3011-3016.
- 99 McCulloch DK, Campbell IW, Prescott RJ, Clarke BF. Effect of alcohol intake on symptomatic peripheral neuropathy in diabetic men. *Diabetes Care* 1980;3:245-247.
- 100 McCulloch DK, Young RJ, Prescott RJ et al. The natural history of impotence in diabetic men. *Diabetologia* 1984;26:437-440.
- 101 Ryder REJ, Facey P, Hayward MWJ. Detailed investigation of the cause of impotence in 20 diabetic men. *Practical Diabetes* 1991;9:7-11.

6.1.6 Τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (AGEs) και η συμμετοχή τους στη διαβητική αθηρωμάτωση

A. Ξάνθης, A. Χατζητόλιος

Τα AGEs (advanced glycation end products) αποτελούν μια ετερογενή ομάδα ουσιών που σχηματίζονται από τη μη-ενζυματική γλυκοζυλίωση, δηλαδή την αντίδραση αναγωγής της γλυκόζης με τα ελεύθερα αμινοξέα πρωτεϊνών, λιπιδίων και νουκλεϊκών οξέων.¹ Μια άλλη οδός παραγωγής είναι όταν η γλυκόζη -σε συνθήκες οξειδωτικού στρες- σχηματίζει δικαρβονυλικά παράγωγα τα οποία συνδέονται με αμινοξέα και σχηματίζουν AGEs. Επίσης, η γλυκόζη είναι δυνατόν να σχηματίσει απευθείας AGEs μέσω της οδού των πολυολών και του ενζύμου αναγωγής της αλδόζης.² Η παρουσία πολλαπλών μηχανισμών παραγωγής υποδηλώνει ότι τα AGEs αποτελούν μια ετερογενή ομάδα ουσιών με διαφορετικές φυσικοχημικές ιδιότητες. Ωστόσο, όλες οι μορφές AGEs έχουν ως κοινή παθοφυσιολογία τη σύνδεση ουσιών με τη γλυκόζη.³

Αρχικώς παράγονται χημικώς αναστρέψιμα γλυκοζυλιωμένα παράγωγα (βάσεις Schiff), τα οποία σε λίγες εβδομάδες μετασχηματίζονται σε πιο σταθερά προϊόντα, τα οποία καλούνται παράγωγα Amadori. (σχήμα 6.1.6.1) Οι βάσεις Schiff είναι αναστρέψιμες και η μεταβολή τους εξαρτάται από τη συγκέντρωση της γλυκόζης στο πλάσμα. Συγκεκριμένα, χαμηλή συγκέ-

ντρωση γλυκόζης αποδεσμεύει τα σάκχαρα από τις αμινο-ομάδες στις οποίες έχουν συνδεθεί, ενώ οι σταθερά αυξημένες τιμές γλυκόζης αίματος προκαλούν μη αναστρέψιμη σύνδεση και έπειτα από διαδοχικές αντιδράσεις οξειδωσης-αναγωγής και αφυδάτωσης οδηγούν στον σχηματισμό των AGEs. Τα προϊόντα Amadori είναι σταθερά και διαρκούν, π.χ. όσον αφορά στα ερυθρά αιμοσφαίρια, όσο η ζωή των ερυθρών στο αίμα. Η τελευταία ιδιότητα απέκτησε εφαρμογή με την εισαγωγή της μέτρησης της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης για την εκτίμηση της ρύθμισης του ΣΔ το προηγούμενο τρίμηνο περίπου διάστημα.

Στην ομάδα των AGEs ανήκουν αυτά που διασυνδέονται (crosslinked) με τις πρωτεΐνες και τα λιπίδια του αίματος, όπως η πεντοσιδίνη, η κροσλίνη, η βεσπεριλυσίνη και η γλυκοσεπάνη, καθώς και αυτά που δεν διασυνδέονται, όπως η καρβοξυμεθυλυσίνη, η αργοπυριμιδίνη και οι ιμιδαζολόνες. Τα πιο μελετημένα AGEs είναι η N-καρβοξυμεθυλυσίνη (CML), η πεντοσιδίνη και άλλα μεθυλγλυκοζυλικά παράγωγα.⁴ Το κοινό χαρακτηριστικό των διασυνδεδεμένων AGEs είναι η ικανότητά τους να σχηματίζουν ισχυρούς διασταυρούμενους δεσμούς με τις πρωτεΐνες, με αποτέλεσμα να αλλοιώνεται η δομή και λειτουργία των πρωτεϊνών στις βασικές μεμβράνες των αγγείων, στο κολλαγόνο, στο ενδοθήλιο και αλλού. Με τον όρο διασύνδεση εννοούμε τη μη αναστρέψιμη ένωση των AGEs με διάφορες δομικές πρωτεΐνες του οργανισμού, όπως το κολλαγόνο, οι ενδοκυτταρικές πρωτεΐνες, τα φωσφολιπίδια των μεμβρανών, το DNA και οι λιποπρωτεΐνες (π.χ. LDL). Η μεταβολή της χημικής δομής αλλοιώνει τις ιδιότητες αυτών των πρωτεϊνών προσδίδοντάς τους αθηρωματογόνο δράση.⁵ Κοινή ιδιότητα των AGEs είναι η σύνδεσή τους με έναν ειδικό υποδοχέα, τον RAGE (receptor of AGEs), με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση μηχανισμών οξειδωτικού στρες και παραγωγής κυτταροκινών που προάγουν τη φλεγμονή, μέσω διέγερσης του παράγοντα NF-κΒ, του υποδοχέα CD36, κ.ά. Το αποτέλεσμα αυτού του καταρράκτη αντιδράσεων είναι η αύξηση ουσιών που προάγουν την αγγειοσύσπαση (ενδοθηλίνη), τη θρόμβωση (αναστολέας ενεργοποίησης πλασμινογόνου, PAI-1) την κυτταρική συσσώρευση και προσκόλληση (π.χ. VCAM), καθώς και τη φλεγμονή (π.χ. IL-6, TNF).⁶

Η μακροχρόνια άθροιση και επίδραση των AGEs στο ενδοθήλιο των αγγείων επιταχύνει την αθηρωμάτωση και προκαλεί μικροαγγειοπάθεια, με βλάβη στα νεφρικά τριχοειδή, και μακροαγγειοπάθεια (αθηρωμάτωση των στεφανιαίων, εγκεφαλικών αρτηριών, καθώς και των περιφερικών αρτηριών).⁷ Η άθροιση των AGEs στα αγγεία διαταράσσει το ενδοθήλιο, προσελκύει τα μακροφάγα, διεγείρει τα λεία μυϊκά κύτταρα και

τροποποιεί την LDL, ώστε να οξειδώνεται ευκολότερα, ενώ η σύνδεση με το κολλαγόνο των αγγείων προκαλεί μειωμένη ευενδοτότητα των αρτηριών. Η βλαπτική δράση στα αγγεία έχει φανεί από συσχετίσεις των AGEs στο αίμα και AGEs των ιστών σε νεφρικά μεσαγγειακά κύτταρα και στον αμφιβληστροειδή, ενώ έχει τεκμηριωθεί η αυξημένη παρουσία τους σε άτομα με στεφανιαία νόσο ακόμη και χωρίς την ύπαρξη διαβήτη.⁸ Έχει διαπιστωθεί ότι τα επίπεδα των AGEs σχετίζονται με τη βαρύτητα της αθηρωματικής βλάβης, δηλαδή οι διαβητικοί με περισσότερα AGEs τείνουν να εμφανίζουν μεγαλύτερη σε έκταση αγγειοπάθεια από αυτούς που έχουν λιγότερα AGEs.⁹

AGEs τροφών και η σχέση τους με την αθηρωμάτωση

Η κύρια οδός παραγωγής AGEs είναι η ενδογενής οδός που περιγράφηκε παραπάνω. Έχει βρεθεί ότι τα AGEs αυξάνονται σε ηλικιωμένους, σε διαβητικούς ασθενείς (λόγω αυξημένης σύνθεσης) και σε άτομα με νεφρική ανεπάρκεια (λόγω μειωμένης αποβολής). Μια άλλη πηγή AGEs είναι και οι τροφές, κυρίως αυτές που περιέχουν σύνθετους υδατάνθρακες και πρωτεΐνες. Τα AGEs, εξάλλου, βρίσκονται σε πολύ μεγάλη περιεκτικότητα σε τροφές που μαγειρεύονται σε υψηλές θερμοκρασίες και για μεγάλο χρονικό διάστημα. Βρέθηκε ότι τα AGEs των τροφών έχουν παρόμοιες οξειδωτικές και φλεγμονώδεις ιδιότητες με τα AGEs που παράγονται ενδογενώς.¹⁰ Θετικό είναι το γεγονός ότι μόνο το 10% των AGEs των τροφών απορροφάται από τον οργανισμό και από αυτό μόνο το ένα τρίτο αποβάλλεται με τη νεφρική λειτουργία, ενώ το υπόλοιπο 70% αποθηκεύεται στους ιστούς (δηλαδή το 7% των συνολικά προσλαμβανόμενων).

Σύμφωνα με τις μελέτες της ομάδας της Βλασσάρα, η κατανάλωση τροφών με αυξημένη ποσότητα AGEs δρα τοξικά προκαλώντας την παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως ο TNF-α και η CRP, ενώ σε άλλα πειράματα βρέθηκε ότι η δίαιτα που ήταν πτωχή σε AGEs απέτρεψε τη διαβητική νεφροπάθεια σε ποντίκια.¹¹ Επίσης, σε ποντίκια που ήταν διαβητικά, η συνεχής χορήγηση AGEs προκάλεσε νεφροπάθεια σε μεγαλύτερο βαθμό από τα διαβητικά ποντίκια που έλαβαν τροφή με λιγότερα AGEs. Τα στοιχεία αυτά υποστηρίζουν την άποψη ότι οι επιπλοκές των AGEs είναι ανεξάρτητες και μάλλον συμπληρωματικές της υπεργλυκαιμίας.¹² Σε μια άλλη μελέτη ο Lin και συν. έδειξαν ότι η μειωμένη λήψη AGEs μείωσε τον σχηματισμό νέου έσω χιτώνα στις καρωτίδες ποντικών που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική.¹³ Άλλες μελέτες επιβεβαίωσαν ότι η μείωση των AGEs που λαμβάνονται από τις τροφές προσέφερε μια σημαντική προστασία σε πειραματικά μοντέλα διαβητικής αθηρωμάτωσης,

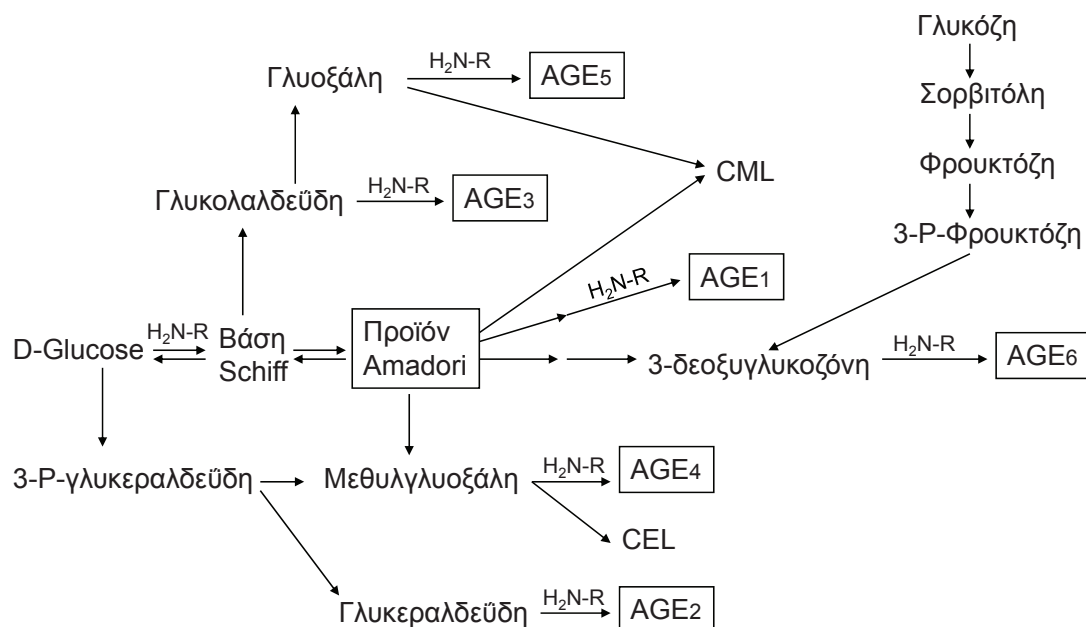
νεφροπάθειας, επούλωσης τραύματος και επαναστένωσης αρτηριακών stent.¹⁴ Σε ποντίκια που δεν ήταν διαβητικά η λήψη μεγάλης ποσότητας AGEs προκάλεσε σε 75% αυτών διαβήτη σε 6 μήνες, σε σχέση με τα ποντίκια που έλαβαν διατροφή με λιγότερα AGEs αλλά ίδιας θερμιδικής αξίας.¹⁵ Ορισμένες μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι τα AGEs είναι ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες και ότι σε εμπλουτισμένα βρεφικά γάλατα (όχι στο μητρικό ή στο γάλα αγελάδος) υπάρχουν πολύ αυξημένα AGEs. Συνέπεια των παραπάνω είναι η υπόθεση σύμφωνα με την οποία τα AGEs του εμπλουτισμένου γάλακτος δρουν αντιγονικά και με μηχανισμό μοριακής μίμησης προδιαθέτουν στη μελλοντική εμφάνιση ΣΔ τύπου 1.¹⁶

Σε άτομα με ΣΔ η διατροφή δύο εβδομάδων με αυξημένα AGEs αύξησε τις τιμές τους στο πλάσμα κατά 65%, ενώ από την άλλη πλευρά μια δίαιτα πτωχή σε AGEs μείωσε τις τιμές κατά 30%.¹⁷ Επίσης, πρόσφατα βρέθηκε ότι ένα και μόνο γεύμα με τιμές AGEs πάνω από 15.000kU προκάλεσε σημαντικά μειωμένη ευενδοτότητα των αρτηριών (μέτρηση με doppler ροής της αγγειοδιαστολής της βραχιόνιας αρτηρίας μετά τη χορήγηση φαρμάκου, FMD-flow mediated dilatation) και αυξημένη ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, 6 ώρες μετά τη λήψη του, σε σχέση με γεύμα με όμοια τρόφιμα, αλλά με τιμές AGEs 2.500 kU.¹⁸ Η διαφορά στην περιεκτικότητα σε AGEs προέκυψε από την επεξεργασία των τροφών σε διαφορετική θερμοκρασία και με διαφορετικό τρόπο. Άλλη μελέτη έδειξε ότι γεύματα με αυξημένα AGEs μετέτρεψαν την LDL σε μια οξειδωμένη μορφή που ενεργοποιεί τον άξονα της MAP-κινάσης.¹⁹ Επίσης, σε διαβητικούς ασθενείς μια δίαιτα πτωχή σε AGEs για 6 εβδομάδες μείωσε σημαντικά τη CRP (20%), σε σχέση με μια δίαιτα πλούσια σε AGEs, η οποία την αύξησε κατά 35%.²⁰ Εξάλλου, η βενφοτιαμίνη (παράγωγο της θειαμίνης) και η βιταμίνη C απέτρεψαν τη δυσλειτουργία μεγάλων και μικρών αγγείων σε διαβητικούς ασθενείς που κατανάλωσαν γεύμα πλούσιο σε AGEs.^{21,22} Μελέτες επίσης έδειξαν ότι τροφή πλούσια σε AGEs αυξάνει σημαντικά τα AGEs στο πλάσμα, σε σύγκριση με ό,τι συμβαίνει ύστερα από ένα συνηθισμένο γεύμα. Οι μεγαλύτερες τιμές AGEs τροφών παρατηρήθηκαν όταν μαγειρεύτηκε κρέας με λίπος σε τηγάνι με ηλιέλαιο σε υψηλές θερμοκρασίες για περισσότερο από μία ώρα. Τέλος, επειδή το κάπνισμα λόγω της ξηράς θέρμανσης των φύλλων του καπνού καταστρέφει τη χλωροφύλλη και οξειδώνει τα καροτινοειδή, με συνέπεια την αύξηση του οξειδωτικού στρες, τα επίπεδα AGEs στους διαβητικούς καπνιστές είναι 40% υψηλότερα απ' ό,τι στους διαβητικούς μη καπνιστές.

Όπως έχει λεχθεί, η σύνθεση της τροφής, η θερ-

μοκρασία επεξεργασίας, η μέθοδος και η διάρκεια του μαγειρέματος επιδρούν στον σχηματισμό AGEs. Συγκεκριμένα, τροφές πλούσιες σε λιπαρά και ζωικές πρωτεΐνες έχουν τα υψηλότερα AGEs, επειδή σχηματίζουν περισσότερες ελεύθερες ρίζες οξυγόνου από τις οξειδώσεις λιπών και συνεπώς δημιουργούν περιβάλλον οξειδωτικού στρες που φαίνεται ότι ευνοεί την παραγωγή AGEs. Η διαδικασία αυτή επιταχύνεται με την αύξηση της θερμοκρασίας, την απουσία υγρασίας και την παρουσία μετάλλων-ιχνοστοιχείων, δηλαδή πραγματοποιείται πιο έντονα όταν μαγειρεύουμε κρέας με λίπος, είτε ζωικό είτε φυτικό (βούτυρο, μαργαρίνη), λόγω της παραγωγής trans-κορεσμένων λιπαρών οξέων. Τροφές που αποτελούνται κυρίως από υδατάνθρακες, όπως τα όσπρια, τα φρούτα, τα λαχανικά αλλά και τα γαλακτοκομικά, περιέχουν τα λιγότερα AGEs. Εντούτοις, υπάρχουν τρόφιμα, όπως τα έτοιμα σνακ δημητριακών και τα μπισκότα που περιέχουν αρκετά AGEs, πιθανόν λόγω της διαδικασίας παρασκευής τους, όπου χρησιμοποιούνται και προϊόντα ζωικής προέλευσης (π.χ. αβγά) ή λευκωματούχες τροφές (π.χ. ξηροί καρποί). Για παράδειγμα, ορισμένα μπισκότα περιέχουν έως και 1.000 μονάδες AGEs ανά μερίδα, ενώ ορισμένα είδη εμπλουτισμένων δημητριακών 600 μονάδες ανά μερίδα. Ωστόσο, το ψωμί που χρησιμοποιούμε για τοστ –αν και περιέχει περίπου τις ίδιες θερμίδες με ένα πιάτο εμπλουτισμένων δημητριακών– έχει μόνο 30 μονάδες ανά μερίδα. Προφανώς, στο σημείο αυτό η αιτία είναι όχι η τροφή αλλά η τεχνική επεξεργασίας της.

Ορισμένα έτοιμα επεξεργασμένα γεύματα που χρησιμοποιούνται κυρίως σε ταχυφαγεία (fast food), όπως τα χάμπουργκερ και τα κοτόπουλα πανέ, επειδή μαγειρεύονται, αν και σε σύντομο χρόνο, σε πολύ υψηλές θερμοκρασίες πάνω από 230° C, περιέχουν μεγάλη ποσότητα AGEs. Επίσης, η παρασκευή ορισμένων γλυκισμάτων, όπως π.χ. τα γεμιστά κρουασάν, περιλαμβάνει την παροχή υψηλών πιέσεων κατά τη θέρμανση και ζύμωση, προκειμένου να πλαστούν στο σχήμα που επιθυμούμε. Αυτή η διαδικασία προκαλεί αποδόμηση, αφυδάτωση, αποπόλωση και ανασυνδυασμό των υδατανθράκων και των αμινοξέων των πρωτεϊνών και προαγωγή της οξείδωσης και τη συνένωσής τους.²³ Πρέπει να σημειωθεί ότι ακόμη και η μικρή διάρκεια του μαγειρέματος, σε υψηλές όμως θερμοκρασίες, μπορεί να είναι –ανάλογα με τον τρόπο μαγειρέματος– βλαπτική, αφού βρέθηκε ότι ο βρασμός για μία ώρα ενός στήθους κοτόπουλου δημιούργησε 1.000 μονάδες AGEs, ενώ το τηγάνισμα σε λάδι στους 230° C για 15 λεπτά δημιούργησε 5.250 μονάδες. Όσον αφορά στον τρόπο μαγειρέματος, ενδεικτικό είναι ότι τα 90g στήθους κοτόπουλου αποδίδουν 9.000, 6.700,



σχήμα 6.1.6.1. Διαδικασία σχηματισμού AGEs μέσω έξι διαφορετικών οδών. (CML= N- καρβοξυμεθυλ-λυσίνη, CEL= N- καρβοξυμεθυλ-λυσίνη) R=Πεπτιδίο

4.300 και 1.000 AGEs, όταν υποστούν τηγάνισμα, ψήσιμο στη σχάρα, μαγείρεμα σε ατμό και βράσιμο σε νερό, αντίστοιχα. Επιπλέον, η χρήση φούρνου μικροκυμάτων φάνηκε να είναι ισοδύναμη με το βράσιμο.²⁴

Η σύσταση των διαφόρων τροφών σε AGEs φαίνεται στον πίνακα 6.1.6.1. Τα λιπαρά τρόφιμα περιέχουν τις μεγαλύτερες τιμές, με τις κρέμες τυριού, το βούτυρο, τη μαργαρίνη και τη μαγιονέζα να κατέχουν τη χειρότερη θέση, ενώ μετά ακολουθούν το ελαιόλαδο και οι ξηροί καρποί. Στην κατηγορία των ζωικών πρωτεϊνών, πρώτα σε AGEs είναι το κασέρι, η μοσχαρίσια μπριζόλα, τα αυγά και τελευταίο το ψάρι. Στην ομάδα των υδατανθράκων, τα περισσότερα AGEs βρέθηκαν στα επεξεργασμένα δημητριακά και στα σνακ άρτου και δημητριακών, ενώ τα λιγότερα στα φρούτα στα λαχανικά και το γάλα. Τέλος, σύμφωνα με στοιχεία ερευνητών από το Πανεπιστήμιο της Νέας Υόρκης, η μεγαλύτερη συγκέντρωση AGEs παρατηρείται σε τροφές οι οποίες παρασκευάστηκαν με διαδικασίες καραμελοποίησης σε υψηλές θερμοκρασίες και με ανάμειξη χρωστικών.²⁵

Μέτρα μείωσης των λαμβανόμενων AGEs από τις τροφές

Μια διατροφή πτωχή σε AGEs δεν υπολείπεται ούτε σε γεύση ούτε σε θρεπτικά συστατικά, ενώ έχει βρεθεί ότι μείωση των προσλαμβανόμενων AGEs από τις τροφές κατά 50% μειώνει τη συγκέντρωσή τους στο πλάσμα κατά 30% μέσα σε έναν μήνα, χωρίς να μεταβάλλει τη

γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη. Από την άλλη πλευρά, μια αντιδιαβητική αγωγή που μείωσε τη γλυκόζη στο αίμα δεν οδήγησε σε ανάλογη μείωση των AGEs, γεγονός το οποίο σημαίνει ότι η παρουσία τους υποδηλώνει χρονιότητα και σχετίζεται με τη μέση τιμή γλυκοζυλίωσης των προηγούμενων μηνών έως και ετών και όχι με την τελευταία μέτρηση.²⁶

Ως τροφές με χαμηλό γλυκαιμικό φορτίο θεωρούνται τα φασόλια, καθώς μια μερίδα έχει 15g υδατανθράκων και 8g πρωτεϊνών. Επίσης, η χορτόσουπα, το τσίλι και τα μήλα είναι πολύ ωφέλιμες τροφές λόγω των αντιοξειδωτικών που περιέχουν και της χαμηλής περιεκτικότητας σε AGEs. Ορισμένοι ερευνητές αφού υπολόγισαν τα AGEs στις τροφές διαβητικών και σε υγιείς ανθρώπους, όρισαν ως όριο για ημερήσια πρόσληψη τις 16.000 μονάδες.²⁷ Έτσι, αν το άτομο λάβει περισσότερα AGEs, η διατροφή του θεωρείται υψηλού κινδύνου, ενώ αν λάβει λιγότερα θεωρείται χαμηλού κινδύνου. Βέβαια, τα όρια αυτά είναι σχετικά αυθαίρετα και απαιτούνται επιπλέον μελέτες προκειμένου να αποδειχθεί η αξία αυτής της οριοθέτησης, ενώ μέχρι τότε είναι σίγουρα ωφέλιμο να προσπαθούμε να μειώσουμε τα AGEs που λαμβάνουν ιδιαίτερα τα διαβητικά άτομα, με σωστή καθοδήγηση για τον τρόπο και το χρόνο του μαγειρέματος. Επισημαίνεται ότι οι διαβητικοί ασθενείς τείνουν να προσλαμβάνουν περισσότερα AGEs λόγω αυξημένης λήψης πρωτεϊνών, αλλά η σύσταση για μαγείρεμα στον ατμό ή βράσιμο και η αποφυγή τηγανίσματος επιτυγχάνει τη μείωση κατά

πίνακας 6.1.6 1. Περιεχόμενα σε AGEs συνηθισμένων τροφίμων. (η μέτρηση έγινε με ELISA για ανίχνευση αντισωμάτων έναντι της CML)

Τρόφιμο	AGEs (kU/gr)
Μαργαρίνη	175,200
Μπέικον	90,220
Φέτα τυρί	84,230
Πίτσα	68,240
Χοιρινή μπριζόλα	54,250
Μπιφτέκι ψητοπωλείου	54,170
Στήθος γαλοπούλας τηγανητό	46,700
Αβγό τηγανητό με μαργαρίνη	41,100
Μακαρόνια με τυρί στο φούρνο	40,690
Μπισκότα βανίλιας	32,200
Φυστίκια με βούτυρο	31,700
Πατατάκια τσιπς	28,800
Βούτυρο	26,400
Αβγό βρασμένο για 10 λεπτά	18,600
Ελαιόλαδο	16,680
Πατάτες τηγανητές ψητοπωλείου	15,200
Κασέρι άλιπο	14,500
Κρακεράκια	12,200
Στήθος κοτόπουλου βραστό	11,230
Μακαρόνια με σάλτσα ντομάτα σπιτική	9,340
Ψωμί για τoστ	6,070
Σωλομός καπνιστός	5,710
Γάλα βρεφών πλήρες	4,860
Φασόλια βρασμένα για μια ώρα	2,900
Μανιτάρια τηγανητά σε λάδι	2,600
Μακαρόνια βρασμένα για 12 λεπτά	2,420
Μπρόκολο	2,200
Ψωμί χωριάτικο	1,510
Ποπ-κορν	1,340
Ψωμί ολικής αλέσεως	1,100
Κρεμμύδι ωμό	0,350
Παγωτό βανίλια	0,350
Γιαούρτι άλιπο	0,320
Ντομάτα ωμή	0,230
Πατάτα βραστή για 30 λεπτά	0,170
Μήλο	0,120
Καρότα σωταρισμένα	0,100
Μέλι	0,080
Μπανάνα	0,080
Γάλα άλιπο σε μικροκύμματα 2 λεπτά	0,070
Αναψυκτικό τύπου κόκα κόλα	0,065
Χυμός πορτοκαλιού συσκευασμένος	0,056
Γάλα μητρικό	0,050
Καφές στιγμιαίος	0,047
Καφές Ελληνικός	0,046
Γάλα πλήρες	0,040
Τσάι	0,019
Χυμός πορτοκαλιού -φρέσκος	0,003

50% της πρόσληψης AGEs από τις τροφές, χωρίς να μεταβάλλονται οι θερμίδες ή να αλλοιώνεται η σύσταση των τροφίμων. Ασφαλώς, πρέπει να αποφεύγονται τροφές με ιδιαίτερα αυξημένα AGEs, όπως τα λιπαρά τυριά, τα λιπαρά κρέατα και τα έτοιμα επεξεργασμένα φαγητά στα ταχυφαγεία. Το ιδανικό θα ήταν οι τροφές να μαγειρεύονται με τον αβλαβέστερο τρόπο αρκετά κάτω από τους 230° C και σε λιγότερο από μία ώρα. Στον πίνακα 6.1.6.2 φαίνεται ότι μια συνηθισμένη δίαιτα για διαβητικούς τύπου 2 με 1.200 θερμίδες βρέθηκε ότι είναι τρεις φορές πιο χαμηλή σε περιεκτικότητα σε AGEs, σε σχέση με την ίδια δίαιτα με τις ίδιες θερμίδες και αναλογία λιπών, πρωτεϊνών και υδατανθράκων, αλλά με διαφορετικό τρόπο μαγειρέματος σε μεγαλύτερες θερμοκρασίες και για περισσότερη ώρα.

Εξάλλου, μελέτες έδειξαν ότι ο χυμός γκρεϊπφρούτ περιέχει πολυφαινόλες, οι οποίες είναι ισχυρά αντιοξειδωτικές ενώσεις και μειώνουν την παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου και την απελευθέρωση μορίων κυτταρικής προσκόλλησης VCAM στο ενδοθήλιο των αγγείων.²⁸ Όμως ο χυμός αυτός επηρεάζει τον μεταβολισμό πολλών φαρμάκων και χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή για να μην δημιουργηθούν τοξικές επιδράσεις. Μια άλλη φυσική ουσία, η ρυτίνη, η οποία είναι ένα φλαβονοειδές που υπάρχει σε μεγάλη συγκέντρωση στη ντομάτα, αναστέλλει τον σχηματισμό AGEs in vitro για μεγάλο χρονικό διάστημα.²⁹ Προτείνεται, επίσης, ο συνδυασμός πρωτεϊνών με μονοακόρεστα λιπαρά οξέα, όπως το ελαιόλαδο, το οποίο επιβραδύνει την απορρόφηση των υδατανθράκων.

Συμπεράσματα

Με βάση τα παραπάνω στοιχεία, γίνεται σαφές ότι η μείωση των AGEs που λαμβάνονται από τις τροφές μπορεί να γίνει με τρεις τρόπους: α) την επιλογή τροφών με χαμηλή περιεκτικότητα σε AGEs, β) την παρασκευή γευμάτων με πιο υγιεινό τρόπο, ώστε να μειωθεί η παραγωγή AGEs και γ) τη λήψη αντιοξειδωτικών ουσιών, αφού η μείωση του οξειδωτικού στρες επιβραδύνει τον ρυθμό σχηματισμού AGEs. Δεν συνιστώνται ειδικές και εξαντλητικές δίαιτες πέραν των καθιερωμένων διαιτητικών συμβουλών που δίνονται σε κάθε διαβητικό άτομο, γεγονός το οποίο καθιστά τις διαιτητικές παρεμβάσεις ρεαλιστικές και αυξάνει τη συμμόρφωση του ασθενούς. Οι κλινικοί γιατροί θα πρέπει να ενθαρρύνουν τους ασθενείς τους να λάβουν σοβαρά υπόψη τα AGEs, εφόσον τους εξηγήσουν τη θετική συσχέτισή τους με τη διάχυτη αθηρωμάτωση των αρτηριών τους, ανεξάρτητα από τη ρύθμιση του διαβήτη.

Η φαρμακευτική βιομηχανία τα τελευταία χρόνια έχει ανακαλύψει και μελετήσει αρκετά φάρμακα που

αποβλέπουν στη μείωση των παραγόμενων AGEs, την αναστολή σύνδεσής τους με τον υποδοχέα τους στα κύτταρα και τη διάσπασή τους σε αδρανείς ουσίες, αλλά μέχρι στιγμής δεν έχει λάβει οριστική έγκριση κυκλοφορίας κάποιο φάρμακο, λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών που εμφάνισαν στη φάση των κλινικών μελετών. Τα μόνα από τα κυκλοφορούντα φάρμακα που ενδεχομένως μειώνουν τα AGEs είναι οι ΑΠΙ αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης, στο πλαίσιο των πλειοτροπικών τους δράσεων. Μέχρι να κυκλοφορήσουν ασφαλή φάρμακα, η επιλογή μη επεξεργασμένων και χαμηλών σε AGEs τροφίμων, το μαγείρεμα

σε ατμό ή νερό και το ψήσιμο ή τηγάνισμα τροφών σε χαμηλότερες θερμοκρασίες και για όσο το δυνατόν μικρότερο χρόνο, μπορούν να συμβάλουν -εν μέρει- στην πρόληψη των αγγειακών επιπλοκών του διαβήτη. Καλό, επίσης, θα ήταν οι βιομηχανίες τροφίμων να αναγράφουν τις τιμές AGEs ανά μερίδα και να επενδύσουν σε τρόπους επεξεργασίας φαγητών με όσο το δυνατόν λιγότερα AGEs. Εν προκειμένω, στην περίπτωση των AGEs ισχύει το ρητό του Ιπποκράτη ότι «η πρόληψη είναι καλύτερη της θεραπείας», η οποία, άλλωστε, στον σημερινό κόσμο είναι και πιο οικονομική.

πίνακας 6.1.6.2. Σύγκριση δύο όμοιων σχεδίων διατροφής (δίαιτας) διαβητικών 1.200 Kcal με χαμηλή περιεκτικότητα σε AGEs (LAGE) και υψηλή περιεκτικότητα (HAGE). (Γιαννουλάκη Παρθένα, M.Sc. Κλινική Διαιτολόγος Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ-Τμήμα Διατροφής)

LAGE = 433,74 KU

HAGE = 1.117 KU

Πρωινό

- 250 ml γάλα 0% (1 ποτήρι)
- 30g λευκό ψωμί
- 1 μικρό μήλο (100g)

Πρωινό

- 250 ml γάλα 0% (1 ποτήρι) στο φούρνο μικροκυμάτων για 3 λεπτά
- 30g ψωμί φρυγανισμένο
- 1 μικρό μήλο ψητό στο φούρνο (100g)

Δεκατιανό

- 150g μήλο

Δεκατιανό

- 150g μήλο ψητό στο φούρνο

Μεσημεριανό

- 60g κοτόπουλο στήθος χωρίς πέτσα, βρασμένο για 1 ώρα
- 200g πατάτες ψητές για 45 λεπτά με 10 ml ελαιόλαδο (2 κ. του γλυκού)
- 200g καρότα στο γκριλ

Μεσημεριανό

- 60g κοτόπουλο στήθος χωρίς πέτσα, τηγανιτό για 8 λεπτά και
- 200g γλυκοπατάτες ψητές για 1 ώρα- (και τα δυο με 10ml ελαιόλαδου)
- 200g καρότα σε κονσέρβα

Απογευματινό

- 150g μήλο

Απογευματινό

- 150g μήλο ψητό στο φούρνο

Βραδινό

- 30g κοτόπουλο στήθος χωρίς πέτσα, βρασμένο για 1 ώρα
- 200g πατάτες ψητές για 45 λεπτά με 10 ml ελαιόλαδο (2 κ. του γλυκού)
- 200g καρότα στο γκριλ

Βραδινό

- 30g κοτόπουλο στήθος χωρίς πέτσα, τηγανιτό για 8 λεπτά και
- 200g γλυκοπατάτες ψητές για 1 ώρα (και τα δυο με 10ml ελαιόλαδου)
- 200g καρότα κονσέρβα

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001;414:813-820.
- 2 Thorpe SR, Baynes JW. Role of the Maillard reaction in diabetes mellitus and diseases of aging. *Drugs Aging* 1996;9:69-77.
- 3 Baynes JW, Thorpe SR. Glycooxidation and lipoxidation in atherogenesis. *Free Radic Biol Med* 2000;23:1708-1716.
- 4 Skata N, Uesugi N, Takebayashi S, Nagai R, Jono T, Horiuchi S, Takeya M, Itabe H, Takano T, Myint T, Taniguchi N. Glycooxidation and lipid peroxidation of low-density lipoprotein can synergistically enhance atherogenesis. *Cardiovasc Res* 2001;49:466-475.
- 5 Eble AS, Thorpe SR, Baynes JW: Nonenzymatic glucosylation and glucose-dependent cross-linking of protein. *J Biol Chem* 1983;258:9406-9412.
- 6 Sharp PS, Rainbow S: Serum levels of low molecular weight advanced glycation end products in diabetic subjects. *Diabet Med* 2003;20:575-579.
- 7 Cai W, Gao QD, Zhu L, Peppia M, Vlassara H. Oxidative stress-inducing carbonyl compounds from common foods: novel mediators of cellular dysfunction. *Mol Med* 2002;8:337-346.
- 8 Koschinsky T, He CJ, Mitsuhashi T, Vlassara H. Orally glycotoxins: an environmental risk factor in diabetic nephropathy. *PNAS* 1997;94:6474-6479.
- 9 Advanced Glycooxidation End Products in Commonly Consumed Foods. Teresia Goldberg et al. *J Am Diet Assoc* 2004;104:1287-1291.
- 10 Toxicity of the AGEs generated from the Maillard reaction: On the relationship of food-AGEs and biological-AGEs. Chuyen Van Nguyen. *Mol Nutr Food Res* 2006;50:1140-1149.
- 11 Peppia M, Dardaine V, Cai W, Goldberg T, Rayfield E, Vlassara H: CRP and other inflammatory markers are induced by dietary glycotoxins: a pathway for accelerated atherosclerosis in diabetes (Abstract). 84th *Endo* 2002;A359-A405.
- 12 Peppia M, Vlassara H Advanced glycation end-products and the progress of diabetic vascular complications. [Physiol Res. 2004] PMID: 15046548
- 13 Yamagishi S, Takeuchi M, Inagaki Y, Nakamujra K, Imaizumi T. Role of advanced glycation end products (AGEs) and their receptor (RAGE) in the pathogenesis of diabetic microangiopathy. *Int J Clin Pharmacol Res* 2003;23:129-134.
- 14 He C, Sabol J, Mitsuhashi T, Vlassara H: Dietary glycotoxins: inhibition of reactive products by aminoguanidine facilitates renal clearance and reduces tissue sequestration. *Diabetes* 1999;48:1308-1315.
- 15 Neal d. Barnard et al. A Low-Fat Vegan Diet Improves Glycemic Control and Cardiovascular Risk Factors in a Randomized Clinical Trial in Individuals With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1777-1783.
- 16 Negrean M, Stirban A, Stratmann B, Gawlowski T, Horstmann T, Götting C, Kleesiek K, Mueller-Roesel M, Koschinsky T, Uribarri J, Vlassara H, Tschoepe D. Effects of low- and high-advanced glycation endproduct meals on macro- and microvascular endothelial function and oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1236-1243.
- 17 Vlassara H, Striker G. Glycotoxins in the diet promote diabetes and diabetic complications. *Curr Diab Rep* 2007;7:235-241.
- 18 Stirban A, Negrean M, Stratmann B, Gawlowski T, Horstmann T, Götting C, Kleesiek K, Mueller-Roesel M, Koschinsky T, Uribarri J, Vlassara H, Tschoepe D. Benfotiamine prevents macro- and microvascular endothelial dysfunction and oxidative stress following a meal rich in advanced glycation end products in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:2064-2071.
- 19 Jaime Uribarri*, and Katherine R. Tuttle. Advanced Glycation End Products and Nephrotoxicity of High-Protein Diets. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1: 1293-1299.
- 20 Van Dam RM, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ, Hu FB: Dietary fat and meat intake in relation to risk of type 2 diabetes in men. *Diabetes Care* 2002;25:417-424.
- 21 Cai W, He JC, Zhu L, Peppia M, Lu C, Uribarri J, Vlassara H. High levels of dietary advanced glycation end products transform low-density lipoprotein into a potent redox-sensitive mitogen-activated protein kinase stimulant in diabetic patients. *Circulation* 2004 Jul 20;110(3):285-91.
- 22 Goldberg T, Cai W, Peppia M, Dardaine V, Vlassara H: Content of glycooxidation and lipoxidation substances in common healthy diets (Abstract). *Diabetes* 2002;51 (Suppl. 2):A2491.
- 23 Huebschmann A, Regensteiner J, Vlassara H. Diabetes and AGEs. *Diabetes Care* 2006;29(6):1420-1426.
- 24 Peppia M., Vlassara H. *Hormones*. Advanced glycation end products and diabetic complications: a general overview. *Athens*. 2005;4(1):28-37.
- 25 Vlassara H, Bucala R, Striker L: Pathogenic effects of advanced glycosylation: biochemical, biological and clinical implications for diabetes and aging. *Lab Invest* 1994;70:138-151.
- 26 Vlassara H, Cai W, Crandall J, Goldberg T, Oberstein R, Dardaine V, Peppia M, Rayfield EJ. Inflammatory biomarkers are induced by dietary glycotoxins: A pathway for accelerated atherosclerosis in diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:15596-15601.
- 27 Uribarri J, Peppia M, Cai W, Goldberg T, Lu M, Vlassara H. Restriction of glycotoxins markedly reduces AGE toxins in renal failure patients. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:728-731.

- 28 O'Brien J, Morrissey PA: Nutritional and toxicological aspects of the Maillard browning reaction in foods. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1989;28:211-248.
- 29 Cai W, He JC, Zhu L, Peppas M, Lu C, Uribarri J, Vlassara H. Prolonged deterioration of endothelial dysfunction in response to postprandial lipaemia is attenuated by vitamin C in Type 2 diabetes. *Diabet Med Mar* 2006;23(3):258-64.

6.1.7 Ρύθμιση πρόσληψης τροφής και ενεργειακής ομοιοστασίας

N. Κατσίκη

Το σωματικό βάρος του ανθρώπου παραμένει σταθερό, όταν υπάρχει ισορροπία μεταξύ πρόσληψης και κατανάλωσης ενέργειας. Η όρεξη και ο κορεσμός στην τροφή ρυθμίζονται με τις επιδράσεις πολλών ερεθισμάτων που φτάνουν στον εγκέφαλο προερχόμενα από το γαστρεντερικό σύστημα (ΓΕΣ), τον λιπώδη ιστό, τα αισθητήρια όργανα όσφρησης, γεύσης και όρασης, καθώς και από την ψυχική σφαίρα.

Έχουν αναγνωριστεί και μελετηθεί ειδικά υποθαλαμικά νευρωνικά δίκτυα, νευροπεπτίδια και περιφερικά πεπτίδια που με τη συνδυασμένη δράση τους διαμορφώνουν τη θρεπτική κατάσταση του οργανισμού.

Διαταραχές της ενεργειακής ομοιοστασίας συχνά ευθύνονται για την εμφάνιση παχυσαρκίας και επιπλοκών αυτής. Η γνώση των ποικίλων μηχανισμών ρύθμισης της όρεξης και του ενεργειακού ισοζυγίου είναι προϋπόθεση για την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών μέσων αντιμετώπισης της παχυσαρκίας.

Στη ρύθμιση της πρόσληψης τροφής παίζουν ρόλο πολλά πεπτίδια (πίνακας 6.1.7.1), τα οποία διακρίνονται σε **περιφερικά** και **κεντρικά**, ανάλογα με την περιοχή παραγωγής τους. Τα περιφερικά πεπτίδια επιπροσθέτως διακρίνονται σε πεπτίδια προερχόμενα από τον **γαστρεντερικό σωλήνα**, το **πάγκρεας** και τον **λιπώδη ιστό**, ενώ στα κεντρικά πεπτίδια ξεχωρίζουν τα **υποθαλαμικά νευροπεπτίδια**, τα **οπιοειδή** και το **ενδοκανναβινοειδές** σύστημα.¹

NPY νευροπεπτίδιο Y, AgRP σχετιζόμενο με την πρωτεΐνη αουτί πεπτίδιο, POMC προοπιομελανοκορτινή, PYY πεπτίδιο ΥΥ, GLP-1 γλουκαγονόμορφο πεπτίδιο 1, CCK χολοκυστοκινίνη, PP παγκρεατικό πολυπεπτίδιο.

Πεπτίδια ρύθμισης πρόσληψης τροφής, παραγόμενα στον γαστρεντερικό σωλήνα

Πεπτίδιο ΥΥ (PYY)

Το πεπτίδιο ΥΥ μαζί με το PP και το NPY απαρτίζουν

την οικογένεια των PP πεπτιδίων. Το πεπτίδιο ΥΥ εκκρίνεται από τα L κύτταρα του γαστρεντερικού σωλήνα και παρουσιάζει προοδευτικά αυξανόμενη συγκέντρωση προς τα κατώτερα τμήματα του εντέρου, δηλαδή τον ειλεό, το κόλον και το ορθό.² Έχουν αναγνωριστεί πέντε υποδοχείς των PP πεπτιδίων (Υ₁-Υ₅). Στο πλάσμα το πεπτίδιο ΥΥ κυκλοφορεί σε δύο μορφές: PYY₁₋₃₆ και PYY₃₋₃₆. Το PYY₃₋₃₆ προέρχεται από το PYY₁₋₃₆ με διάσπαση του αμινοτελικού του άκρου από τη διπεπτιδυλοπεπτιδάση IV (DPP-IV), χαρακτηρίζεται από υψηλή συγγένεια προς τον προσυναπτικό αυτοανασταλτικό υποδοχέα Υ₂ και δρα ως περιφερικό ανορεξιογόνο σήμα.¹

Τα επίπεδα του πεπτιδίου ΥΥ στο πλάσμα αυξάνουν μεταγευματικά, φτάνοντας στις ανώτερες τιμές 1-2 ώρες μετά τη λήψη τροφής και παραμένοντας υψηλά έως και 6 ώρες.³ Καθώς η μεταγευματική άνοδος των τιμών του PYY είναι ταχεία και παρατηρείται προτού οι θρεπτικές ουσίες φτάσουν στα L κύτταρα του κατώτερου ΓΕΣ, η αρχική έκκριση PYY αποδίδεται σε νευρικό αντανακλαστικό, ενώ η επαφή των προσλαμβανόμενων τροφών με τον εντερικό βλεννογόνο φαίνεται ότι παίζει ρόλο στην περαιτέρω αύξηση και διατήρηση των επιπέδων του πεπτιδίου [1]. Η σύσταση και η θερμοιδική αξία της τροφής επηρεάζουν τα επίπεδα του PYY στην κυκλοφορία. Συγκεκριμένα, το λίπος σε ισοθερμοιδική ποσότητα προκαλεί μεγαλύτερη αύξηση του PYY σε σχέση με την αύξηση που προκαλούν οι πρωτεΐνες και οι υδατάνθρακες.⁴ Άλλοι παράγοντες που αυξάνουν την απελευθέρωση του PYY είναι το γαστρικό οξύ, η χολοκυστοκινίνη, τα χολικά άλατα και ο ινσουλινόμορφος αυξητικός παράγοντας-1 (IGF-1), ενώ το γλουκαγονόμορφο πεπτίδιο (GLP-1) την αναστέλλει. Αντίθετα με άλλα πεπτίδια, η γαστρική διάταση δεν επηρεάζει τα επίπεδα του PYY.⁵

Οι περιφερικές δράσεις του PYY περιλαμβάνουν καθυστέρηση της κένωσης του στομάχου και της απελευθέρωσης των παγκρεατικών και γαστρικών εκκρίσεων, διέγερση της απορρόφησης υγρών και ηλεκτρολυτών από τον βλεννογόνο του ειλεού και μείωση της πρόσληψης τροφής με συνοδό απώλεια σωματικού βάρους.^{6,7} Μάλιστα παρατηρήθηκε ότι η μείωση της κατανάλωσης τροφής και του αισθήματος πείνας που προκλήθηκαν από την ενδοφλέβια χορήγηση PYY₃₋₃₆ σε άτομα φυσιολογικού σωματικού βάρους συνέχισαν μέχρι και 12 ώρες μετά την έγχυση και ενώ τα επίπεδα του πεπτιδίου είχαν ήδη επιστρέψει στις αρχικές τους τιμές.⁸ Αυτή η παρατήρηση ενισχύει την άποψη ότι το PYY αποτελεί σημαντικό μεταγευματικό σήμα κορεσμού.

Παραδόξως, η συγκέντρωση του PYY στα υπέρβαρα άτομα είναι ελαττωμένη⁹, χωρίς να παρουσιάζουν

πίνακας 6.1.7.1 Πεπτιδία ρύθμισης πρόσληψης τροφής.

Πεπτιδία με ορεξιόγόνες ιδιότητες	Γκρελίνη. Ορεξίνες Α και Β NPY AgRP POMC Νοραδρεναλίνη β-ενδορφίνη Δυνορφίνη
Πεπτιδία με ανορεξιόγόνες ιδιότητες	PYY GLP-1 Οξυντομοντουλίνη CCK Μπομπεσίνη Λεπτίνη Ινσουλίνη PP

αντίσταση στη δράση του. Έχει παρατηρηθεί, μάλιστα, ότι η έγχυση PYY₃₋₃₆ μειώνει την πρόσληψη τροφής σε ίδιο ποσοστό (30-31%) τόσο σε νορμοβαρή όσο και σε υπέρβαρα άτομα.¹⁰ Ωστόσο, στα υπέρβαρα άτομα απαιτείται η κατανάλωση μεγαλύτερου ποσού θερμίδων για άνοδο της τιμής του πεπτιδίου ΥΥ σε επίπεδα παρόμοια με των νορμοβαρών ατόμων,¹¹ ενώ και η μεταγευματική απάντηση του πεπτιδίου αμβλύνεται.¹² Αυτά τα δεδομένα, σε συνδυασμό με την παρατηρούμενη αύξηση της συγκέντρωσης του PYY μετά τη διενέργεια γαστροπλαστικής και επεμβάσεων γαστρικής παράκαμψης, επιβεβαιώνουν τον ρυθμιστικό ρόλο του πεπτιδίου στην πρόσληψη τροφής και στην παθοφυσιολογία της παχυσαρκίας.

Το PYY διέρχεται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό με μηχανισμό διάχυσης.¹³ Η περιφερική ανορεξιόγόνος δράση του PYY₃₋₃₆ επιτυγχάνεται μέσω διέγερσης των υποδοχέων Y₂ που εντοπίζονται σε νευρώνες του υποθαλάμου. Συγκεκριμένα, έχει βρεθεί ότι το PYY₃₋₃₆ αναστέλλει σχεδόν το 90% των νευρώνων του τοξοειδούς πυρήνα¹⁴ και ειδικότερα αναστέλλει την έκφραση του νευροπεπτιδίου Υ,¹⁵ διεγείροντας την έκφραση της προπιομελανοκορτίνης (POMC) στους αντίστοιχους νευρώνες.¹⁶ Επιπλέον, η περιφερική χορήγηση του PYY₃₋₃₆ ελαττώνει τα επίπεδα γκρελίνης πλάσματος και συμβάλλει έτσι στην προκαλούμενη μείωση της πρόσληψης τροφής.⁷

Σε αντίθεση με την περιφερική δράση του πεπτιδίου, η χορήγηση τόσο του PYY₁₋₃₆ όσο και του PYY₃₋₃₆ απευθείας στο κεντρικό νευρικό σύστημα αυξάνει την πρόσληψη τροφής.¹⁷ Πειραματικά δεδομένα υποδεικνύουν τους χαμηλότερης συγγένειας προς το πεπτιδίο υποδοχείς Υ₁ και Υ₅ ως υπεύθυνους για την κεντρική ορεξιόγόνος δράση του.¹⁸

Γκρελίνη

Η γκρελίνη αναγνωρίστηκε για πρώτη φορά το 1999,¹⁹ αποτελεί ενδογενή αγωνιστή του εκκριταγωγού υποδοχέα της αυξητικής ορμόνης (growth hormone secretagogue receptor-GHSR) και θεωρείται ισχυρός ορεξιόγόνος παράγοντας. Παράγεται και εκκρίνεται κυρίως από τα οξυντικά κύτταρα του στομάχου και κατά δεύτερο λόγο από το δωδεκαδάκτυλο, το τυφλό, τον ειλεό και το κόλον.²⁰

Η συγκέντρωση της γκρελίνης στο πλάσμα παρουσιάζει ημερήσια διακύμανση με υψηλότερη τιμή το πρωί και χαμηλότερη το βράδυ.²¹ Παράλληλα, τα επίπεδα της στο πλάσμα είναι αυξημένα προγευματικά και ελαττώνονται μεταγευματικά.²² Η μεταγευματική αυτή πτώση των επιπέδων της ορμόνης ρυθμίζεται τόσο από τη θερμιδική πρόσληψη όσο και από τα κυκλοφορούντα θρεπτικά συστατικά, και ιδίως την αύξηση της γλυκόζης.^{1,23} Έχει παρατηρηθεί ότι η πρόσληψη νερού, και επομένως η γαστρική διάταση, δεν αναστέλλει την έκκριση της ορμόνης.²⁴ Μείωση των επιπέδων της ορμόνης προκαλεί και η εξωγενής χορήγηση λεπτίνης σε δόση που οδηγεί σε απώλεια 5% του σωματικού βάρους, ενώ ισχύει και το αντίστροφο.²⁵ Υπάρχει, επομένως, αρνητική αλληλεπίδραση μεταξύ αυτών των δύο πεπτιδίων (γκρελίνης-λεπτίνης), η οποία ρυθμίζει την έναρξη πρόσληψης τροφής αλλά και άλλες διεργασίες, όπως η διέγερση έκκρισης γαστρικού οξέος και γαστρίνης, η αναστολή παγκρεατικών εκκρίσεων, η κινητικότητα του ΓΕΣ και τη διέγερση έκκρισης αυξητικής ορμόνης.²⁶ Τη συγκέντρωση της γκρελίνης στο πλάσμα ελαττώνουν το PYY και η οξυντομοντουλίνη, ενώ η γαστρίνη και η χολοκυστοκινίνη την αυξάνουν.⁵

Τα επίπεδα γκρελίνης στην κυκλοφορία συσχετίζονται αντιστρόφως ανάλογα με το σωματικό βάρος. Χαρακτηριστικά, η γκρελίνη είναι αυξημένη στα άτομα με ανορεξία, αλλά επανέρχεται σε φυσιολογικά επίπεδα μετά την πρόσληψη κιλών.²⁷ Αντίθετα, στα υπέρβαρα άτομα είναι ελαττωμένη και αυξάνεται μετά την απώλεια βάρους.²⁸ Τα υπέρβαρα άτομα παρουσιάζουν διαταραχή στη μεταγευματική ρύθμιση της γκρελίνης, καθώς τα επίπεδά της δεν ελαττώνονται μετά τη λήψη τροφής, με αποτέλεσμα διατήρηση της όρεξης, περαιτέρω κατανάλωση φαγητού και επιδείνωση της παχυσαρκίας τους.²⁹ Σε ασθενείς με σύνδρομο Prader-Willi η παρατηρούμενη υπερφαγία σχετίζεται με υψηλά επίπεδα γκρελίνης.

Έχει μελετηθεί η συμβολή γενετικών πολυμορφισμών του γονιδίου της γκρελίνης στην εμφάνιση παχυσαρκίας, χωρίς να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα. Ειδικότερα, υπάρχουν πολυμορφισμοί που σχετίζονται με την πρώιμη αύξηση του σωματικού βάρους³⁰ και άλλοι που δρουν προστατευτικά στη συσσώρευση λίπους στον οργανισμό.³¹

Η περιφερική χορήγηση γκρελίνης σε υγιή άτομα διεγείρει την πρόσληψη τροφής σε ποσοστό 28%, συμβάλλοντας στην αύξηση του σωματικού τους βάρους.³² Επιπλέον, προάγει την εναπόθεση λίπους, ανεξάρτητα από την κατανάλωση τροφής, πιθανόν μέσω ελάττωσης του βασικού μεταβολικού ρυθμού και του καταβολισμού των λιπιδίων.⁵ Οι επεμβάσεις βariatρικής μειώνουν τα επίπεδα γκρελίνης πλάσματος, παρά τη μετεγχειρητική απώλεια κιλών, γεγονός που μπορεί να εξηγήσει την παρατεταμένη καταστολή της όρεξης και τη συνεχιζόμενη απώλεια βάρους που παρατηρείται σε αυτά τα άτομα.²⁸

Η γκρελίνη ασκεί τις δράσεις της συνδεόμενη με τον υπόδοχα GHS-R 1a, ο οποίος εκφράζεται σε διάφορους ιστούς, όπως ο υποθάλαμος, η υπόφυση, το εγκεφαλικό στέλεχος, οι παρασυμπαθητικές απολήξεις, το μυοκάρδιο, ο στόμαχος, το λεπτό έντερο, το πάγκρεας, το κόλον, ο λιπώδης ιστός, ο οστίτης και λεμφικός ιστός, οι γονάδες, ο θυρεοειδής αδένας, το ήπαρ, ο σπλήνας, οι νεφροί, ο πλακούντας και τα κυκλοφορούντα Τ κύτταρα.^{1,5} Η γκρελίνη διέρχεται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό με μηχανισμό ενεργητικής μεταφοράς και διεγείρει την όρεξη μέσω ενεργοποίησης των NPY νευρώνων του τοξοειδούς υποθαλαμικού πυρήνα³³ και πιθανότατα μέσω αναστολής των POMC νευρώνων.⁵ Μέσω του παρασυμπαθητικού συστήματος, η γκρελίνη στέλνει σήματα και στον πυρήνα της μονήρους δεσμίδας στο εγκεφαλικό στέλεχος, από όπου δευτερεύουσες νευρικές απολήξεις καταλήγουν σε νευρώνες του τοξοειδούς υποθαλαμικού πυρήνα.³⁴ Στον υποθάλαμο η γκρελίνη διεγείρει και την έκφραση της αυξητικής ορμόνης. Ωστόσο, η ορεξιογόνος δράση της θεωρείται ανεξάρτητη από την επίδρασή της στην παραγωγή της αυξητικής ορμόνης.³⁵

Αν και το μεγαλύτερο ποσοστό της γκρελίνης παράγεται στην περιφέρεια, παρατηρείται έκφρασή της και στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Συγκεκριμένα, νευρώνες που εκφράζουν γκρελίνη έχουν εντοπιστεί στην τρίτη κοιλία σε γειτονία με τον μεσοκοιλιακό, τον παρακοιλιακό, τον μέσο ραχιαίο και τον τοξοειδή υποθαλαμικό πυρήνα. Οι απολήξεις αυτών των νευρώνων καταλήγουν σε υποθαλαμικούς νευρώνες που εκφράζουν NPY/AgRP, POMC και CRH (corticotrophin-releasing hormone),³⁶ αλλά και σε νευρώνες που εκφράζουν ορεξίνες.³⁷ Επομένως, η γκρελίνη ρυθμίζει την ενεργειακή ομοιοστασία μέσω της συντονισμένης δραστηριότητας των νευρώνων που καθορίζουν την πρόσληψη τροφής.

Γλουκαγονόμορφο πεπτιδίο 1 (Glucagon-like peptide-1, GLP-1)

Το γλουκαγονόμορφο πεπτιδίο 1 (GLP-1) αποτελεί

προϊόν του γονιδίου του προπρογλυκαγόνου και εκφράζεται στα L κύτταρα του λεπτού εντέρου, σε κύτταρα του παγκρέατος και στον πυρήνα της μονήρους δεσμίδας του εγκεφαλικού στελέχους [1]. Κύριο προϊόν του γονιδίου στο πάγκρεας είναι το γλυκαγόνο, ενώ στο έντερο και το κεντρικό νευρικό σύστημα προέχουν τα πεπτιδία GLP-1, GLP-2 και οξυνοτομοντουλίνη.

Το GLP-1 εκκρίνεται στο λεπτό έντερο 5-30 min μετά την κατανάλωση γεύματος,³⁸ οπότε και αναστέλλει την περαιτέρω πρόσληψη τροφής.³⁹ Η μεταγευματική έκκριση του πεπτιδίου αποδίδεται στη συνδυασμένη δράση του εντερικού νευρικού συστήματος (συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού), αλλά και του γλυκοζοεξαρτώμενου ινσουλινοτρόπου πεπτιδίου GIP (glucose-dependant insulinotropic peptide), ενώ σχετίζεται σημαντικά με την αντίστοιχη έκκριση του PYY, το οποίο επίσης παράγεται από τα L κύτταρα.⁵

Η ανορεξιογόνος δράση του GLP-1 εξασκείται μέσω σύνδεσης σε ειδικούς υποδοχείς (GLP-1R) που εκφράζονται τόσο στην περιφέρεια (σε κεντρομόλες παρασυμπαθητικές απολήξεις του ΓΕΣ και του παγκρέατος), όσο και στο ΚΝΣ (σε νευρώνες του πυρήνα της μονήρους δεσμίδας).^{40,41} Νευρικές απολήξεις από αυτούς τους νευρώνες καταλήγουν στους POMC/CART νευρώνες του τοξοειδούς, του παρακοιλιακού και μέσου ραχιαίου πυρήνα του υποθαλάμου, ρυθμίζοντας τη λειτουργία τους και κατ'επέκταση την ενεργειακή πρόσληψη.⁵

Τα επίπεδα του GLP-1 στην κυκλοφορία συσχετίζονται αρνητικά με τη μάζα σώματος.¹ Πράγματι, στα υπέρβαρα άτομα παρατηρούνται χαμηλά επίπεδα του πεπτιδίου στο πλάσμα, ενώ η υποδρία προγευματική χορήγησή του σε άτομα με αυξημένο σωματικό βάρος μειώνει με δοσοεξαρτώμενο τρόπο την κατανάλωση θερμίδων και συμβάλλει στην απώλεια κιλών.⁴² Επομένως, η χαμηλή συγκέντρωση του GLP-1 πιθανόν να εμπλέκεται στην παθογένεια και διατήρηση της παχυσαρκίας.

Έκτος της δράσης του στη ρύθμιση της ενεργειακής ομοιοστασίας, το GLP-1 βελτιώνει τον γλυκαιμικό έλεγχο σε ασθενείς με αρρυθμιστο σακχαρώδη διαβήτη.⁴³ Συγκεκριμένα, διεγείρει την παραγωγή και έκκριση ινσουλίνης (φαινόμενο ινκρετίνης= μεγαλύτερη ποσότητα ινσουλίνης εκκρίνεται σε απάντηση στην από του στόματος χορήγηση γλυκόζης σε σχέση με την ίσης ποσότητας ενδοφλέβια έγχυση γλυκόζης), αναστέλλει την έκκριση γλυκαγόνου, παρεμποδίζει τη γαστρική κένωση και την έκκριση γαστρικού οξέος και παγκρεατικών υγρών, ενώ δρα και ως τροφικός παράγοντας για τα Β κύτταρα του παγκρέατος, αυξάνοντας τον πολλαπλασιασμό τους [44]. Η χρήση του πεπτιδίου ως φαρμακευτικού παράγοντα περιορίζεται από τη

μικρή διάρκεια ζωής του (< 2 min) λόγω της ταχύτατης διάσπασής του από το ένζυμο DPP-IV. Πρόσφατα κυκλοφόρησαν σκευάσματα ινκρετινών που περιέχουν είτε αγωνιστές του υποδοχέα του GLP-1 που δεν διασπώνται από το DPP-IV είτε αναστολείς του DPP-IV, τα οποία εμφανίζουν διπλό θεραπευτικό όφελος έναντι του σακχαρώδη διαβήτη και της συχνά συνυπάρχουσας παχυσαρκίας⁴⁵ (βλέπε και κεφ. 1.4 και 6.2.1).

Οξυνομοντουλίνη

Η οξυνομοντουλίνη απομονώθηκε πρώτη φορά στις αρχές της δεκαετίας του 1980 και πήρε το όνομά της από τα οξυνικά αδενικά κύτταρα του στομάχου, τη λειτουργία των οποίων βρέθηκε ότι αναστέλλει.⁵ Αποτελεί παράγωγο του προγλυκαγόνου (μαζί με τα πεπτίδια GLP-1 και GLP-2) και εκφράζεται στο ΚΝΣ και τον γαστρεντερικό σωλήνα. Συγκεκριμένα, εκκρίνεται ταχύτατα (μέσα σε 30 min) μετά την πρόσληψη τροφής ανάλογα με τη θερμοιδική σύστασή της από τα L κύτταρα του λεπτού εντέρου¹ και τα επίπεδά της παραμένουν υψηλά για αρκετές ώρες. Η έκκριση της οξυνομοντουλίνης παρουσιάζει ημερήσια διακύμανση με υψηλότερη τιμή το βράδυ και χαμηλότερη τις πρώτες πρωινές ώρες.⁴⁶

Θεωρείται ρυθμιστής της ενεργειακής ισορροπίας, καθώς τόσο η περιφερική όσο και η κεντρική χορήγησή της σε τρωκτικά περιορίζει την πρόσληψη τροφής⁴⁷ και αυξάνει την κατανάλωση ενέργειας.⁴⁸ Σε υγιή άτομα η οξυνομοντουλίνη μειώνει το αίσθημα πείνας και την κατανάλωση τροφής σε ποσοστό 19,3%, επίδραση που διαρκεί έως και 12 ώρες μετά την έγχυσή της,⁴⁷ ενώ επίσης αναστέλλει την έκκριση γαστρικού οξέος και την κένωση του στομάχου.⁵ Έχει παρατηρηθεί ότι σε καταστάσεις που σχετίζονται με ανορεξία και ελαττωμένη πρόσληψη τροφής, όπως ύστερα από δωδεκαδακτυλοειλεακή παράκαμψη, η οξυνομοντουλίνη είναι αυξημένη και έτσι συμβάλλει στην απώλεια βάρους.⁴⁹

Η επίδραση της οξυνομοντουλίνης στο ενεργειακό ισοζύγιο ασκείται πιθανότατα μέσω των υποδοχέων του GLP-1. Υποδοχείς που εκφράζουν το GLP-1 έχουν εντοπιστεί στον υποθάλαμο και τον πυρήνα της μονήρους δεσμίδας, αλλά και σε διάφορους περιφερικούς ιστούς, όπως ο γαστρεντερικός σωλήνας, το πάγκρεας, οι πνεύμονες, οι νεφροί και η καρδιά. Μάλιστα, η κεντρική χορήγηση ενός ανταγωνιστή του υποδοχέα GLP-1 (exendin) αναστέλλει την ανορεξιογόνο δράση τόσο του GLP-1 όσο και της οξυνομοντουλίνης.⁵⁰ Ωστόσο, η οξυνομοντουλίνη φαίνεται ότι επιδρά και σε άλλους υποδοχείς, καθώς παρά τη χαμηλότερη συγγένεια που παρουσιάζει ως προς τον υποδοχέα GLP-1R σε σχέση με το πεπτίδιο GLP-1, η χορήγηση

ισομοριακών ποσοτήτων των δύο πεπτιδίων ελαττώνει σε παρόμοιο ποσοστό την πρόσληψη τροφής.¹ Η πτώση των επιπέδων γκρελίνης στο πλάσμα (ποσοστό 44%) που προκαλείται από την περιφερική χορήγηση της οξυνομοντουλίνης σε υγιή άτομα θεωρείται ως ένας επιπρόσθετος μηχανισμός που συμβάλλει στην ανορεξιογόνο δράση της ορμόνης.⁴⁷

Χολοκυστοκινίνη (CCK)

Η χολοκυστοκινίνη αποτελεί την πρώτη ορμόνη που χαρακτηρίστηκε ως ρυθμιστής της όρεξης.⁵¹ Εκφράζεται σε όλο το μήκος του γαστρεντερικού σωλήνα, κυρίως, όμως, εκκρίνεται από τα κύτταρα του δωδεκαδακτύλου και της νήστιδας ως απάντηση στην πρόσληψη τροφής.⁵² Τα επίπεδα της ορμόνης αυξάνουν ταχέως (10-30 min) μετά την έναρξη του γεύματος και διατηρούνται υψηλά έως και 5 ώρες. Το διαιτητικό λίπος και οι πρωτεΐνες αποτελούν τους βασικούς διεγέρτες της έκκρισης χολοκυστοκινίνης, ενώ οι υδατάνθρακες παρουσιάζουν ασθενή επίδραση.⁵²

Στις δράσεις της χολοκυστοκινίνης συγκαταλέγονται η απελευθέρωση εντός του εντερικού σωλήνα των παγκρεατικών και χολικών εκκρίσεων, η καθυστέρηση της γαστρικής κένωσης και η αύξηση της εντερικής κινητικότητας.⁵³ Επιπλέον, η CCK προκαλεί γαστρική διάταση και με αυτόν τον τρόπο περιορίζει τόσο την ποσότητα όσο και τη διάρκεια του γεύματος.⁵⁴ Ωστόσο, ο χρόνος ημίσειας ζωής της είναι μόλις 1-2 min, με αποτέλεσμα οι δράσεις της να είναι βραχύχρονες. Έχει διαπιστωθεί ότι η χολοκυστοκινίνη είναι αναποτελεσματική όταν χορηγηθεί 15 λεπτά πριν από το γεύμα, όπως και μετά τις πρώτες 24 ώρες συνεχούς έγχυσής της.¹

Τα επίπεδα της χολοκυστοκινίνης στο πλάσμα είναι αυξημένα σε υπέρβαρα άτομα, ενώ αντίθετα είναι ελαττωμένα σε ασθενείς με νευρογενή ανορεξία.⁵⁵ Ασθενείς με σύνδρομο Prader-Willi παρουσιάζουν παρόμοια συγκέντρωση χολοκυστοκινίνης σε σύγκριση με υπέρβαρους, υποδηλώνοντας ότι η χολοκυστοκινίνη δεν συμμετέχει στην πρόκληση της υπερφαγίας που χαρακτηρίζει αυτούς τους ασθενείς.⁵⁶

Η χολοκυστοκινίνη δρα μέσω σύνδεσης με ειδικούς διαμεμβρανικούς υποδοχείς, οι οποίοι διακρίνονται σε δύο τύπους: CCK_A ή CCK₁ και CCK_B ή CCK₂. Οι υποδοχείς CCK₁ εκφράζονται ευρέως στο ΚΝΣ, όπως στον μέσο ραχιαίο υποθαλαμικό πυρήνα και τον πυρήνα της μονήρους δεσμίδας του εγκεφαλικού στελέχους, αλλά και στην περιφέρεια, ιδίως στο πάγκρεας, τις παραγωγούς παρασυμπαθητικές ίνες και σε εντερικούς νευρώνες. Παρομοίως, οι υποδοχείς CCK₂ εντοπίζονται και στο ΚΝΣ και σε περιφερικούς ιστούς, όπως ο στόμαχος και οι παρασυμπαθητικές απολήξεις. Η επίδραση της

χολοκυστοκινίνης στη ρύθμιση της όρεξης φαίνεται ότι επιτυγχάνεται μέσω των υποδοχέων CCK₁, καθώς μόνο η σουλφιδική μορφή της ορμόνης, η οποία παρουσιάζει υψηλή συγγένεια με τους υποδοχείς CCK₁, αναστέλλει την πρόσληψη τροφής.¹ Επιπλέον, βρέθηκε ότι η χορήγηση ανταγωνιστή του CCK₁ υποδοχέα διεγείρει την όρεξη, αυξάνει την ποσότητα του προσλαμβανόμενου γεύματος και καταστέλλει τον κορεσμό,⁵⁷ ενώ πειραματόζωα με μεταλλαγμένο CCK₁ υποδοχέα καταναλώνουν μεγάλα γεύματα και σταδιακά αναπτύσσουν παχυσαρκία.⁵⁸

Η χολοκυστοκινίνη που απελευθερώνεται στην περιφέρεια διέρχεται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, συνδέεται με τους ειδικούς υποδοχείς της και καταστέλλει την έκφραση του νευροπεπτιδίου Υ στον μέσο ραχιαίο πυρήνα του υποθαλάμου,⁵⁹ με αποτέλεσμα τη μείωση της πρόσληψης τροφής.⁶⁰ Ωστόσο, εκτός από την περιφέρεια, η χολοκυστοκινίνη εκφράζεται και στο ΚΝΣ, όπου δρα ως ρυθμιστικός νευροδιαβιβαστής της μνήμης, της αγχώδους συμπεριφοράς, του αισθήματος ανταμοιβής και του κορεσμού.⁶¹

Η μακροχρόνια επίδραση της χολοκυστοκινίνης στο σωματικό βάρος ασκείται πιθανότατα και μέσω αλληλεπίδρασής της με άλλα ρυθμιστικά πεπτικά της όρεξης, όπως η λεπτίνη και η ινσουλίνη, που ενισχύουν το αίσθημα κορεσμού που προκαλεί η χολοκυστοκινίνη,^{62,63} και η γκρελίνη, την ορεξιογόνο δράση της οποίας αναστέλλει η χολοκυστοκινίνη.⁵ Επιπλέον, οι περιφερικές δράσεις της χολοκυστοκινίνης στον γαστρεντερικό σωλήνα αποδίδονται κυρίως στη διέγερση του παρασυμπαθητικού συστήματος και όχι στην άμεση επίδραση της ορμόνης στα όργανα-στόχους (πάγκρεας, χοληδόχος κύστη, ήπαρ) ή στα εγκεφαλικά κέντρα ρύθμισης της όρεξης.²⁶ Η διέγερση του παρασυμπαθητικού οδηγεί δευτερογενώς σε ενεργοποίηση του πυρήνα της μονήρους δεσμίδας, ο οποίος ακολουθώντας μεταδίδει το σήμα και σε υποθαλαμικούς πυρήνες.⁶⁴

Μπομπεσίνη

Η μπομπεσίνη, γνωστή και ως πολυπεπτίδιο που εκκρίνει γαστρίνη (Gastrin-releasing polypeptide- GRP), παράγεται από ενδοκρινικά κύτταρα του γαστρεντερικού σωλήνα και τα επίπεδά της στο πλάσμα αυξάνονται απότομα μετά τη λήψη γεύματος.⁶⁵ Η περιφερική ή κεντρική χορήγησή της σε πειραματόζωα μειώνει την πρόσληψη τροφής, ανεξάρτητα από τη χολοκυστοκινίνη,⁶⁶ καθυστερεί τη γαστρική κένωση⁶⁷ και παρατείνει το χρονικό διάστημα μέχρι την επόμενη λήψη τροφής.⁶⁸ Ενδοφλέβια έγχυση μπομπεσίνης δρα ανορεξιογόνα και στους ανθρώπους.⁶⁹

Πεπτικά ρυθμιστικά πρόσληψης τροφής παραγόμενα στο πάγκρεας

Ινσουλίνη

Η ινσουλίνη προτάθηκε ως μακροχρόνιος ρυθμιστής της πρόσληψης τροφής, της ενεργειακής ομοιοστασίας και του σωματικού βάρους για πρώτη φορά στις αρχές της δεκαετίας του '70 από τον Woods και συν.⁷⁰ Είναι γνωστό ότι η έκκριση ινσουλίνης από τα Β κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος διεγείρεται από την πρόσληψη τροφής. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω της ενεργοποίησης των παρασυμπαθητικών απολήξεων στο πάγκρεας, της άμεσης επίδρασης των προσλαμβανόμενων θρεπτικών ουσιών, ιδίως της γλυκόζης και των αμινοξέων και των τοπικά παραγόμενων ινκρετινών (GIP και GLP-1).⁴⁰

Τα επίπεδα τόσο της ινσουλίνης νηστείας όσο και της μεταγευματικής συσχετίζονται με το σωματικό βάρος. Επιπλέον, η ινσουλινοευαισθησία στην περιφέρεια σχετίζεται με τα αποθέματα και την κατανομή του λιπώδους ιστού στον οργανισμό και ιδίως το σπλαγγχνικό λίπος.¹

Υπάρχουν αξιολογικά ερευνητικά δεδομένα που υποδεικνύουν την κεντρική δράση της ινσουλίνης. Συγκεκριμένα, έχουν αναγνωριστεί δύο τύποι υποδοχέων ινσουλίνης: ο τύπος Α, υψηλής συγγένειας προς την ορμόνη, που παρουσιάζει ευρεία κατανομή στον οργανισμό, και ο τύπος Β, μικρότερης συγγένειας, που εκφράζεται στους ινσουλινοευαίσθητους περιφερικούς ιστούς, δηλαδή στο ήπαρ, τον λιπώδη και μυϊκό ιστό.¹ Υποδοχείς τύπου Α έχουν εντοπιστεί σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου που εμπλέκονται στη ρύθμιση της πρόσληψης τροφής, όπως στον τοξοειδή, τον παρακοιλιακό και μέσο ραχιαίο πυρήνα του υποθαλάμου.^{1,40} Στον εγκέφαλο δεν παρατηρείται παραγωγή ινσουλίνης ή, αν συμβαίνει, είναι ελάχιστη.⁷¹ Ωστόσο, η ινσουλίνη διέρχεται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό με μηχανισμό διευκολυνόμενης διάχυσης,⁷² διαδικασία που κινητοποιείται από την αύξηση των επιπέδων της ορμόνης στο πλάσμα. Η μεταφορά της ινσουλίνης διαμέσου του αιματοεγκεφαλικού φραγμού διαρκεί ώρες, γεγονός που ενισχύει την αρχική υπόνοια συμμετοχής της ορμόνης στη μακροχρόνια ρύθμιση του ενεργειακού ισοζυγίου.

Η ινσουλίνη στο κεντρικό νευρικό σύστημα δρα ως ανορεξιογόνο σήμα, περιορίζοντας την πρόσληψη τροφής.⁷³ Ήδη το 1979 ο Woods και συν. παρατήρησαν ότι η συνεχής έγχυση ινσουλίνης στις εγκεφαλικές κοιλίες μπημπούνων προκάλεσε καταστολή της πρόσληψης τροφής διάρκειας 20 ημερών, γεγονός που οδήγησε σε σταδιακή ελάττωση του σωματικού τους

βάρους.⁷⁴ Πρόσφατα πειραματικά δεδομένα υποστηρίζουν τη μακροχρόνια ανορεξιογόνο δράση και της από του στόματος χορήγησης ινσουλίνης.⁷³

Η ινσουλίνη ρυθμίζει την πρόσληψη τροφής πιθανότατα μέσω αλληλεπίδρασης με διάφορα υποθαλαμικά νευροπεπτίδια, η έκφραση των οποίων επηρεάζεται και από τη λεπτίνη, όπως για παράδειγμα το NPY και POMC.⁷⁵ Συγκεκριμένα, φαίνεται ότι αναστέλλει την έκφραση του NPY⁷⁶ και διεγείρει την έκφραση της POMC στους αντίστοιχους υποθαλαμικούς νευρώνες.⁷⁷ Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί αύξηση της έκφρασης του NPY⁷⁸ και μειωμένη έκφραση της POMC⁷⁹ σε διαβητικά πειραματόζωα με ανεπάρκεια ινσουλίνης. Τέλος, έχει αναφερθεί ενισχυτική δράση της ινσουλίνης στην ανορεξιογόνο δράση της CCK.⁸⁰ Εκτός από την αναστολή της πρόσληψης τροφής που προκαλεί, η ινσουλίνη διεγείρει τη δραστηριότητα του συμπαθητικού και αυξάνει την ενεργειακή κατανάλωση, κυρίως μέσω διέγερσης της θερμογένεσης.^{40,81}

Λόγω των αναβολικών δράσεών της στην περιφέρεια (αύξηση της παραγωγής και αποθήκευσης λιπιδίων), η ινσουλίνη έχει ενοχοποιηθεί για αύξηση του σωματικού βάρους και ανάπτυξη παχυσαρκίας. Πράγματι, σε συνθήκες χρόνιας υπερινσουλιναίμιας, όπως κατά την ινσουλινοθεραπεία που γίνεται στα διαβητικά άτομα, παρατηρείται αύξηση του σωματικού βάρους. Ωστόσο, αυτό δεν αντανakλά τη δράση της ινσουλίνης σε φυσιολογικές συνθήκες, όπου η συγκέντρωσή της στην κυκλοφορία αυξάνεται ραγδαία μετά τη λήψη γεύματος, ενώ ύστερα από ηπατική δίοδο μειώνεται στα αρχικά της επίπεδα σε χρονικό διάστημα δύο περίπου ωρών.⁴⁰

Παγκρεατικό πολυπεπτίδιο (PP)

Το παγκρεατικό πολυπεπτίδιο αποτελεί μέλος της οικογένειας των PP-πεπτιδίων. Άλλα μέλη της ίδιας οικογένειας είναι το PYY και το NPY. Παράγεται κυρίως από κύτταρα που εντοπίζονται στην περιφέρεια των νησιδίων του Langerhans (κύτταρα F), αλλά και από κύτταρα της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος και του κατώτερου γαστρεντερικού σωλήνα.⁸²

Η συγκέντρωσή του στο πλάσμα παρουσιάζει ημερήσια διακύμανση, με υψηλότερες τιμές το απόγευμα και χαμηλότερες τις πρώτες πρωινές ώρες. Μετά την κατανάλωση γεύματος, τα επίπεδά του στην κυκλοφορία αυξάνονται και διατηρούνται αυξημένα για τις επόμενες 6-7 ώρες. Η γκρελίνη, η μοτιλίνη, η σεκρετίνη και η γαστρική διάταση επίσης αυξάνουν τη συγκέντρωσή του, ενώ αντίθετα η σωματοστατίνη την ελαττώνει.¹

Χαρακτηριστικά, τα άτομα με νευρογενή ανορεξία

παρουσιάζουν υψηλά επίπεδα PP⁸³, ενώ, αντίθετα, τα υπέρβαρα άτομα ελαττωμένα.⁸⁴ Στο σύνδρομο Prader-Willi η συγκέντρωση του PP είναι επίσης χαμηλή, γεγονός που θεωρείται ότι συμβάλλει στην εμφάνιση υπερφαγίας και παχυσαρκίας στα άτομα που παρουσιάζουν το σύνδρομο.⁸⁵

Όπως αναφέρθηκε, έχουν αναγνωρισθεί 5 υποδοχείς των PP πεπτιδίων (Y_1 - Y_5). Το παγκρεατικό πολυπεπτίδιο παρουσιάζει μεγαλύτερη συγγένεια με τους υποδοχείς Y_4 και Y_5 ,⁸⁶ ενώ φαίνεται να ασκεί την περιφερική του δράση κυρίως μέσω του υποδοχέα Y_5 . Λόγω της αδυναμίας του πολυπεπτιδίου να διέλθει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, πιθανολογείται ότι επιτυγχάνει την κεντρική ρύθμιση του ενεργειακού ισοζυγίου διερχόμενο από περιοχές του ΚΝΣ που χαρακτηρίζονται από ατελή αιματοεγκεφαλικό φραγμό, όπως ο τοξοειδής πυρήνας του υποθαλάμου.⁸⁷

Η επίδρασή του στη ρύθμιση της πρόσληψης τροφής εξαρτάται από την οδό χορήγησής του. Συγκεκριμένα, η περιφερική χορήγησή του προκαλεί ελάττωση της πρόσληψης τροφής μέχρι και 25% μέσα στο πρώτο 24ώρο σε άτομα με φυσιολογικό βάρος σώματος⁸⁸ και μέχρι 12% σε παχύσαρκα άτομα με σύνδρομο Prader-Willi.⁸⁹ Η περιφερική δράση του παγκρεατικού πολυπεπτιδίου αποδίδεται στην προκαλούμενη από αυτό ελάττωση της έκφρασης γκρελίνης στα κύτταρα του στομάχου και της έκφρασης NPY και ορεξίνης σε νευρώνες του υποθαλάμου, αλλά και μέσω διέγερσης του τόνου του παρασυμπαθητικού.⁹⁰ Επομένως, ασκεί την ανορεκτική του δράση και μέσω ρύθμισης της έκφρασης άλλων πεπτιδίων. Ταυτοχρόνως, αυξάνει μεταγευματικά την κατανάλωση οξυγόνου και διεγείρει το συμπαθητικό σύστημα, με αποτέλεσμα τη δαπάνη ενέργειας.⁵ Ωστόσο, η δράση του σε υπέρβαρα άτομα (χωρίς σύνδρομο Prader-Willi) δεν έχει ακόμη αποσαφηνιστεί και μάλιστα έχει παρατηρηθεί ότι τα παχύσαρκα τρωκτικά είναι λιγότερο ευαίσθητα στη ανορεξιογόνο δράση του PP σε σύγκριση με τα νορμοβαρή.⁹¹

Σε αντίθεση με την ανορεξιογόνο δράση του περιφερικά χορηγούμενου παγκρεατικού πολυπεπτιδίου, η χορήγησή του στην τρίτη κοιλία του εγκεφάλου συνοδεύεται από αύξηση της πρόσληψης τροφής⁹² και επιτάχυνση της γαστρικής κένωσης.⁵ Οι υποδοχείς και οι μηχανισμοί που διέπουν αυτή την επίδραση παραμένουν αδιευκρίνιστοι.

➤ Πεπτίδια ρύθμισης πρόσληψης τροφής παραγόμενα στον λιπώδη ιστό

Λεπτίνη (leptin)

Η λεπτίνη αναγνωρίστηκε από τον Friedman JM το

1994 ως το προϊόν του γονιδίου *ob* που εκφράζεται κυρίως στα λιποκύτταρα,⁹³ αλλά λιγότερο και στα επιθηλιακά κύτταρα του στομάχου (περίπου το 25%), όπου η σύνθεσή της αυξάνεται με την επίδραση της χολοκυστοκινίνης και της ινσουλίνης,⁶⁸ στους σκελετικούς μύς⁹⁴ και στον πλακούντα.⁹⁵ Κύρια δράση της θεωρείται ο περιορισμός της πρόσληψης τροφής, γι' αυτό και χαρακτηρίζεται ως ανορεξιογόνο πεπτιδίο. Παρουσιάζει ημερήσια διακύμανση με υψηλότερη συγκέντρωση (peak) τις βραδινές ώρες, η οποία, όμως, δεν παρατηρείται όταν το άτομο δεν σιτιστεί.⁴⁰ Χαρακτηριστικά, τα επίπεδα λεπτίνης στο πλάσμα παραμένουν χαμηλά μέχρι 4-6 ώρες μετά την κατανάλωση γεύματος.

Μεταλλάξεις που συνεπάγονται απουσία λεπτίνης στον οργανισμό προκαλούν σοβαρή παχυσαρκία και υπογοναδισμό,^{96,97} που βελτιώνονται με τη χορήγηση ανασυνδυασμένης λεπτίνης τόσο στα παιδιά όσο και στους ενήλικες. Οι ετεροζυγώτες με ανεπάρκεια λεπτίνης παρουσιάζουν υψηλότερη επίπτωση παχυσαρκίας και μεγαλύτερο ποσοστό λιπώδους μάζας σε σχέση με τους υγιείς.⁹⁸

Η συγκέντρωση της λεπτίνης στο πλάσμα συσχετίζεται άμεσα με τη μάζα του λιπώδους ιστού και αντανακλά το ενεργειακό ισοζύγιο του οργανισμού. Ο περιορισμός της σίτισης καταστέλλει την κυκλοφορούσα λεπτίνη, επίδραση που δύναται να αντιστραφεί με επανασίτιση ή χορήγηση ινσουλίνης.⁹⁹ Η εξωγενής χορήγηση λεπτίνης, τόσο στην περιφέρεια όσο και κεντρικά, καταστέλλει την προκαλούμενη από νηστεία υπερφαγία και περιορίζει μακροχρόνια την πρόσληψη τροφής, οδηγώντας σε απώλεια λιπώδους ιστού και σωματικού βάρους.¹⁰⁰

Η λεπτίνη κυκλοφορεί στον οργανισμό, διέρχεται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό με μηχανισμό διήθησης¹⁰¹ και ασκεί την κεντρική της δράση συνδεδεμένη σε ειδικούς υποδοχείς.¹⁰² Οι υποδοχείς λεπτίνης (Ob-R) διακρίνονται σε τρεις τύπους υποδοχέων (long, short, secreted/soluble), μεταλλάξεις των οποίων ενοχοποιούνται για την πρώιμη εμφάνιση νοσογόνου παχυσαρκίας και καθυστέρησης της εφηβείας, αν και σε ηπιότερο βαθμό σε σχέση με την ολική ανεπάρκεια λεπτίνης.¹⁰³ Πιθανολογείται ότι ο διαλυτός υποδοχέας λεπτίνης (soluble) συνδέει την κυκλοφορούσα λεπτίνη επηρεάζοντας τη βιοδιαθεσιμότητά της,¹⁰⁴ ο βραχύς (short) είναι κυρίως υπεύθυνος για τη διέλευση της λεπτίνης διαμέσου του αιματοεγκεφαλικού φραγμού,¹⁰⁵ ενώ ο μακρύς (long) είναι εκείνος που εκφράζεται ευρέως σε ειδικούς υποθαλαμικούς νευρώνες που εντοπίζονται κυρίως στην πλάγια υποθαλαμική περιοχή και στον τοξοειδή, παρακοιλιακό και μέσο ραχιαίο πυρήνα, επιτρέποντας στη λεπτίνη να δράσει.

Δύο είναι οι κύριοι πληθυσμοί υποθαλαμικών νευρώνων που εκφράζουν τον μακρύ υποδοχέα λεπτίνης, οι νευρώνες του νευροπεπτιδίου Υ (NPY) και του σχετιζόμενου με την πρωτεΐνη αγουτί πεπτιδίου (agouti-related peptide-AgRP) και οι νευρώνες της προπιομελανοκορτίνης (POMC) και του μεταγραφήματος CART (Cocaine-and amphetamine-regulated transcript).¹

Στον υποθάλαμο η λεπτίνη αναστέλλει τη δραστηριότητα των νευρώνων που εκφράζουν τα ορεξιογόνα πεπτιδία NPY και AgRP, ενώ παράλληλα ενεργοποιεί τους νευρώνες που εκφράζουν τα ανορεξιογόνα πεπτιδία POMC και CART.^{106,107,108} Συγκεκριμένα, όταν τα επίπεδα λεπτίνης στην κυκλοφορία είναι χαμηλά, για παράδειγμα σε περιορισμένη σίτιση, διεγείρεται η έκφραση των ορεξιογόνων NPY και AgRP πεπτιδίων, ενώ σε συνθήκες τροφικής αφθονίας, με υψηλές τιμές λεπτίνης στο πλάσμα, κινητοποιούνται οι ανορεξιογόνοι νευρώνες POMC και CART.

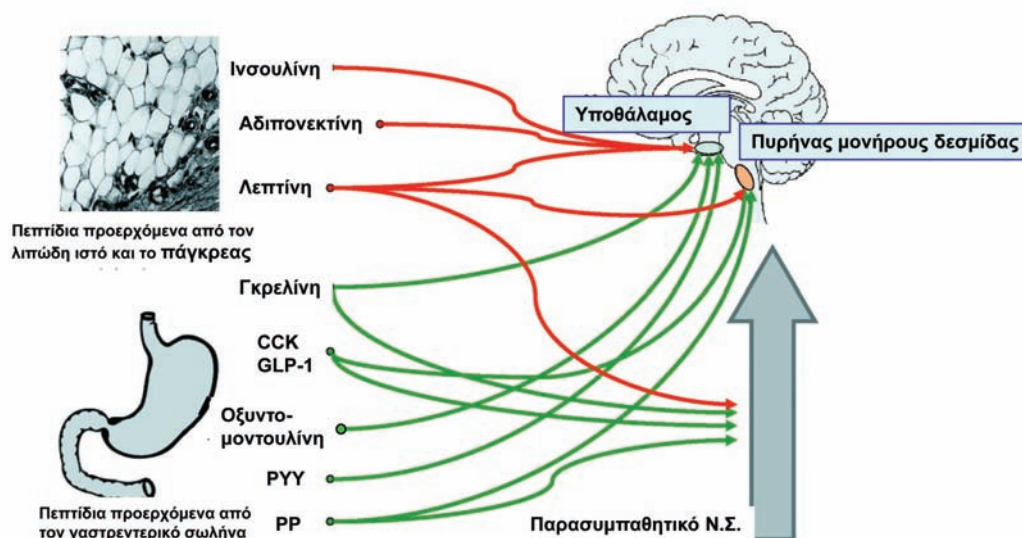
Μικρό μόνο ποσοστό των υπέρβαρων ατόμων παρουσιάζει ολική ή μερική ανεπάρκεια λεπτίνης. Η πλειονότητα των παχύσαρκων ενηλίκων παρουσιάζει υπερλεπτιναιμία, γεγονός που υποδεικνύει αντίσταση στη δράση της λεπτίνης.^{109,110} Θεωρείται ότι η μακροχρόνια υπερλεπτιναιμία που χαρακτηρίζει τα υπέρβαρα άτομα συντελεί στην ανάπτυξη αντίστασης στη δράση της.

Με βάση την παρατήρηση ότι ενώ η ανεπάρκεια λεπτίνης επηρεάζει την πρόσληψη τροφής και το σωματικό βάρος, τα υψηλά επίπεδά της στους υπέρβαρους δεν συντελούν στην απώλεια βάρους, η λεπτίνη χαρακτηρίζεται ως ορμόνη της ασιτίας και όχι της αφθονίας.

Αδιπονεκτίνη

Η αδιπονεκτίνη, αρχικά γνωστή και ως adipocyte complement-related protein (Acrp30), αναγνωρίστηκε το 1996 από τον Maeda και συν. ως πρωτεΐνη που παράγεται αποκλειστικά στον λιπώδη ιστό.¹¹¹ Η συγκέντρωσή της στο πλάσμα είναι έως και 1.000 φορές μεγαλύτερη από τις υπόλοιπες περιφερικές ορμόνες, όπως η λεπτίνη και η ινσουλίνη. Σχηματίζει πολυμερή, τα οποία είναι πιο δραστικά από τις χαμηλού μοριακού βάρους μορφές του πεπτιδίου. Έχουν διαπιστωθεί δύο υποδοχείς αδιπονεκτίνης (AdipoR1 και AdipoR2). Ο υποδοχέας 1 συνδέει το σφαιρικό τμήμα του πεπτιδίου και εκφράζεται ευρέως στους σκελετικούς μύς, ενώ ο υποδοχέας 2 συνδέει όλο το μόριο και εκφράζεται κυρίως στο ήπαρ.¹¹² Υποδοχείς αδιπονεκτίνης έχουν επίσης εντοπιστεί στον υποθάλαμο.¹¹³

Η αδιπονεκτίνη παρουσιάζει πλειοτρόπους δράσεις μέσω σύνδεσης στους υποδοχείς της τόσο στην περιφέρεια όσο και κεντρικά. Η υποαδιπονεκτιναιμία έχει



εικόνα 6.1.7.1. Ρύθμιση της πρόσληψης τροφής από τα περιφερικά πεπτίδια. CCK χολοκυστοκίνη, GLP-1 γλουκαγονόμορφο πεπτίδιο 1, PYY πεπτίδιο YY, PP παγκρεατικό πολυπεπτίδιο.

συσχετιστεί με πληθώρα μεταβολικών διαταραχών, όπως η παχυσαρκία, η δυσλιπιδαιμία, υπέρταση, η αντίσταση στην ινσουλίνη και ο σακχαρώδης διαβήτης.¹¹⁴ Ως προς την πρόσληψη τροφής, θεωρείται ότι παίζει ενεργό ρόλο στη ρύθμιση της ενεργειακής ομοιόστασης του οργανισμού.¹¹⁵ Τα επίπεδα αδιπονεκτίνης στο πλάσμα παρουσιάζουν αρνητική συσχέτιση με τον δείκτη μάζας σώματος και τη συσσώρευση σπλαγχνικού λίπους.¹¹⁶ Χαρακτηριστικά, στα υπέρβαρα άτομα η κυκλοφορούσα αδιπονεκτίνη, είναι ελαττωμένη, συγκρινόμενη με τα λεπτόσωμα, και η απώλεια του περιττού βάρους, είτε με υποθερμική δίαιτα είτε με επέμβαση γαστρικού διαχωρισμού, αυξάνει τη συγκέντρωσή της.^{117,118}

Η περιφερική *in vitro* χορήγηση αδιπονεκτίνης φαίνεται ότι οδηγεί σε απώλεια βάρους μέσω αυξημένης κατανάλωσης οξυγόνου, οξείδωσης των ελεύθερων λιπαρών οξέων και θερμογένεσης, γεγονός που αποδίδεται στην επίδραση της αδιπονεκτίνης σε υποθαλαμικούς νευρώνες του παρακοιλιακού πυρήνα.¹¹³

Παράλληλα, η αδιπονεκτίνη παρουσιάζει προστατευτική δράση ενάντια στην αντίσταση στην ινσουλίνη και την αθηρογένεση,¹¹⁹ κυρίως μέσω ρύθμισης της γλυκονογένεσης και της λιπογένεσης.¹²⁰

Ρεισιστίνη

Η ρεισιστίνη εκκρίνεται από τα λιποκύτταρα και τα μοнокύτταρα. Φαίνεται ότι σχετίζεται με την πρόκληση αντίστασης στην ινσουλίνη και με σακχαρώδη διαβήτη σε παχύσαρκα άτομα.¹²¹ Αν και η συγκέντρωσή της στο πλάσμα είναι υψηλότερη στα υπέρβαρα άτομα σε σχέση με τα λεπτόσωμα¹²² και ελαττώνεται μετά την απώλεια βάρους,¹²³ ο ρόλος της στην παθογένεια

της παχυσαρκίας παραμένει αδιευκρίνιστος. Ωστόσο, παρουσιάζει ομοιότητες με τη λεπτίνη, καθώς η έκφραση και των δύο μειώνεται στη νηστεία και αυξάνεται μεταγευματικά. Η ρεισιστίνη επίσης αναστέλλει τη διαφοροποίηση των λιποκυττάρων, ενώ η κεντρική χορήγηση NPY διεγείρει την έκφρασή της.¹²⁴

Στην εικόνα 6.1.7.1 απεικονίζεται σχηματικά η ρύθμιση της πρόσληψης τροφής από τα περιφερικά πεπτίδια.

Υποθαλαμικά κέντρα και νευροπεπτίδια ρύθμισης πρόσληψης τροφής

Υποθαλαμικά κέντρα

Ο υποθάλαμος αποτελεί πρωταρχικό κέντρο ρύθμισης του ενεργειακού ισοζυγίου. Συγκεκριμένες περιοχές του υποθαλάμου διαδραματίζουν κύριο ρόλο στον έλεγχο του σωματικού βάρους και της ενεργειακής κατανάλωσης. Περιφερικά σήματα προκαλούν έκκριση νευροπεπτιδίων που καθορίζουν την πρόσληψη τροφής. Τέτοιες περιοχές θεωρούνται οι παρακάτω πυρήνες: τοξοειδής, παρακοιλιακός, μεσοκοιλιακός, μέσος ραχιαίος και η πλάγια υποθαλαμική περιοχή.

Ειδικότερα, ο τοξοειδής πυρήνας περιέχει δύο διακριτούς πληθυσμούς νευρώνων, εκείνους που εκφράζουν τα ορεξιγόνα πεπτίδια νευροπεπτίδιο Y (NPY) και σχετιζόμενο με την πρωτεΐνη agouti πεπτίδιο (agouti-related peptide-AgRP) και εκείνους που εκφράζουν τα ανορεξιγόνα πεπτίδια που προέρχονται από την προοπιομελανοκορτίνη (POMC) και το μεταγράφημα CART (Cocaine-and amphetamine-regulated transcript).⁵ Οι δύο αυτές ομάδες νευρώνων αλληλεπιδρούν με τέτοιο τρόπο, ώστε όταν η μία ομάδα ενεργοποιείται, η άλλη αναστέλλεται, με αποτέλεσμα

καθαρή αύξηση ή μείωση της ενεργειακής πρόσληψης.¹²⁵

Οι ορεξιόγονοι νευρώνες NPY και AgRP προβάλλουν κυρίως στον σύστοιχο παρακοιλιακό πυρήνα, ενώ οι ανορεξιόγονοι POMC και CART επεκτείνονται και στον μέσο ραχιαίο πυρήνα και την πλάγια υποθαλαμική ζώνη. Ένας υποπληθυσμός των NPY νευρώνων εκκρίνει τοπικά γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA) και αναστέλλει τη δράση των γειτονικών POMC νευρώνων.¹ Κατά τον Schwartz και συν., οι νευρώνες του τοξοειδούς πυρήνα αποτελούν την πρωτεύουσα υποθαλαμική περιοχή δράσης των περιφερικών πεπτιδίων, όπως η λεπτίνη και η ινσουλίνη.⁷⁵ Οι νευρώνες αυτοί με τη σειρά τους καθορίζουν την έκκριση ορεξιόγονων ή ανορεξιόγονων πεπτιδίων δευτερευόντων υποθαλαμικών πυρήνων, όπως ο παρακοιλιακός και η πλάγια υποθαλαμική περιοχή, με τελικό στόχο τη διατήρηση σταθερού σωματικού βάρους.

Ο τοξοειδής πυρήνας χαρακτηρίζεται από ελλιπή αιματοεγκεφαλικό φραγμό, γι' αυτό και είναι δυνατόν να έχουν πρόσβαση σε αυτόν διάφορα κυκλοφορούντα πεπτίδια και ορμόνες. Διακυμάνσεις στη διέλευση διαμέσου του αιματοεγκεφαλικού φραγμού μπορεί να ευθύνονται για την εμφάνιση αντίστασης στη δράση διαφόρων ορμονών, όπως η λεπτίνη.¹²⁶

Η πλάγια υποθαλαμική περιοχή περιέχει, επίσης, νευρώνες που εκφράζουν τα ορεξιόγονα πεπτίδια (melanin-concentrating hormone-MCH) και ορεξίνες A και B.

Βέβαια, εκτός από τα περιφερικά ορμονικά σήματα, ο υποθάλαμος προσλαμβάνει επιπλέον μηχανικά ερεθίσματα από τη γαστρική διάταση, αισθητηριακά ερεθίσματα (οσμή, θέα, γεύση τροφής), αλλά και ερεθίσματα από την ψυχική σφαίρα (κοινωνικά πρότυπα διατροφής).⁵

Πρέπει να τονιστεί ότι στη ρύθμιση του ενεργειακού ισοζυγίου συμμετέχουν, ως δευτερεύοντα κέντρα, και άλλες περιοχές του ΚΝΣ, όπως οι αμυγδαλές, μέρη του λιμπικού συστήματος (limbic system), του εγκεφαλικού φλοιού και του εγκεφαλικού στελέχους.

Εγκεφαλικό στέλεχος

Το εγκεφαλικό στέλεχος, και ιδίως ο πυρήνας της μονήρους δεσμίδας, επικοινωνεί με τον υποθάλαμο μέσω εκτεταμένων διασυνδέσεων.¹ Λόγω της γειτονίας του με περιοχές του ΚΝΣ που παρουσιάζουν ανεπαρκή αιματοεγκεφαλικό φραγμό, αποτελεί ιδανική θέση για ανταπόκριση στα περιφερικά σήματα, ενώ παράλληλα δέχεται και τις επιδράσεις των παρασυμπαθητικών νευρικών απολήξεων του γαστρεντερικού σωλήνα.

Ο πυρήνας της μονήρους δεσμίδας περιέχει νευρώνες που εκφράζουν NPY, GLP-1, POMC και υποδοχέα

μελανοκορτίνης-4 (MCR4).¹ Αυτοί οι νευρώνες απολήγουν σε ειδικούς υποθαλαμικούς νευρώνες που ρυθμίζουν την πρόσληψη τροφής και την ενεργειακή κατανάλωση. Το πεπτίδιο GLP-1 αποτελεί τον κύριο ρυθμιστικό παράγοντα της ενεργειακής ομοιόστασης στο εγκεφαλικό στέλεχος.

Νευροπεπτίδιο Υ (NPY)

Το NPY είναι κύριος νευροδιαβιβαστής του κεντρικού νευρικού συστήματος που παρουσιάζει μέγιστη συγκέντρωση στον τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου.¹²⁷ Ανήκει στην οικογένεια των PP πεπτιδίων, μαζί με το παγκρεατικό πολυπεπτίδιο και το πεπτίδιο ΥΥ και επομένως ασκεί τις δράσεις του μέσω σύνδεσης με τους ειδικούς υποδοχείς Y_1 - Y_5 .⁸⁶ Οι υποθαλαμικοί υποδοχείς Y_1 , Y_2 , Y_4 και Y_5 εμπλέκονται στην προκαλούμενη από το NPY ρύθμιση του ενεργειακού ισοζυγίου. Ειδικότερα, φαίνεται ότι το νευροπεπτίδιο Υ ρυθμίζει την πρόσληψη τροφής μέσω του υποδοχέα Y_5 ¹²⁸ και την ενεργειακή κατανάλωση μέσω του υποδοχέα Y_1 .¹²⁹ Αντίθετα, οι προσυναπτικοί υποδοχείς Y_2 και Y_4 αναστέλλουν τη δράση του NPY στους νευρώνες του ΚΝΣ.¹³⁰

Τα επίπεδα του νευροπεπτιδίου στον υποθάλαμο εμφανίζουν χαμηλές τιμές στη νηστεία και υψηλές τιμές μεταγευματικά.¹³¹ Το NPY είναι ο ισχυρότερος ορεξιόγονος παράγοντας, του οποίου η κεντρική χορήγηση στην τρίτη κοιλία ή στον παρακοιλιακό υποθαλαμικό πυρήνα προκαλεί υπερφαγία, παράλληλα με αναστολή της θερμογένεσης, καταστολή της δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και της θυρεοειδικής έκκρισης, οπότε οδηγεί σε παχυσαρκία.^{132,133,134}

Το νευροπεπτίδιο Υ διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση του ενεργειακού ισοζυγίου, καθώς αποτελεί τον κύριο αποδέκτη των διατροφικών σημάτων της περιφέρειας. Συγκεκριμένα, οι NPY νευρώνες εκφράζουν υποδοχείς λεπτίνης και γκρελίνης. Η λεπτίνη αναστέλλει τη δράση τους, γεγονός που εν μέρει εξηγεί την εμφάνιση υπερφαγίας και την ελάττωση της ενεργειακής δαπάνης που παρατηρούνται σε ανεπάρκεια της λεπτίνης.¹³⁵ Αντίθετα, η γκρελίνη διεγείρει τους υποδοχείς της λεπτίνης, με αποτέλεσμα την αύξηση της πρόσληψης τροφής, την υποθερμία και την ελάττωση της κατανάλωσης οξυγόνου.¹³⁶ Στους νευρώνες του NPY του τοξοειδούς πυρήνα απολήγουν και οι νευρώνες που εκφράζουν ορεξίνες, που επίσης τους διεγείρουν.¹³⁷

Το σύστημα προπιομελανοκορτίνης (POMC system)

Το σύστημα προπιομελανοκορτίνης περιλαμβάνει τα πεπτίδια-προϊόντα διάσπασης της προπιομελανο-

κορτίνης (ACTH και α-MSH), τους ειδικούς υποδοχείς τους και τον ενδογενή ανταγωνιστή της μελανοκορτίνης AgRP (agouti-related peptide- σχετιζόμενο με την πρωτεΐνη agouti πεπτιδίο).¹ Έκφραση της POMC παρατηρείται σε υποθαλαμικούς νευρώνες, η οποία είναι χαμηλή σε συνθήκες νηστείας και αυξάνεται με την εξωγενή χορήγηση λεπτίνης ή 6 ώρες μετά τη λήψη τροφής.⁶⁴ Μεταλλάξεις του γονιδίου της προπιομελανοκορτίνης ή διαταραχές διάσπασής της οδηγούν στην πρώιμη εμφάνιση παχυσαρκίας και δευτεροπαθούς φλοιοεπινεφριδιακής ανεπάρκειας, λόγω απώλειας ACTH.¹³⁸

Στο κεντρικό νευρικό σύστημα έχουν εντοπιστεί πέντε υποδοχείς μελανοκορτίνης (MCR1-MCR5), από τους οποίους οι υποδοχείς 3 και 4 φαίνεται να συμμετέχουν στη ρύθμιση του ενεργειακού ισοζυγίου του οργανισμού.¹³⁹ Μάλιστα, μεταλλάξεις του υποδοχέα 4 ενοχοποιούνται σε ποσοστό 1-6% για την πρώιμη εμφάνιση παχυσαρκίας,^{138,140} ενώ πολυμορφισμοί του ίδιου γονιδίου συσχετίζονται με την παχυσαρκία των ενηλίκων.¹⁴¹ Η συμβολή του υποδοχέα 3 στη ρύθμιση της πρόσληψης τροφής δεν έχει ακόμη πλήρως τεκμηριωθεί. Συγκεκριμένα, ενώ μεταλλάξεις του γονιδίου του MCR3 έχουν ανιχνευθεί σε ασθενείς με νοσογόνο παχυσαρκία,¹⁴² υπάρχουν πειραματικά δεδομένα που δείχνουν ότι η έκφραση του MCR3, σε αντίθεση με την αντίστοιχη του MCR4, δεν επηρεάζεται από την ενεργειακή κατάσταση του οργανισμού.¹³⁹

Η κύρια θέση έκφρασης των υποδοχέων MCR είναι ο υποθάλαμος και συγκεκριμένα ο τοξοειδής, ο μεσοκοιλιακός και ο παρακοιλιακός πυρήνας. Βασικός ενδογενής συνδέτης των υποδοχέων MCR3-4 είναι η ορμόνη α-MSH (α-melanocyte-stimulating hormone), η οποία εκφράζεται στον τοξοειδή υποθαλαμικό πυρήνα και συνδεδεμένη στους υποδοχείς, μειώνει την πρόσληψη τροφής, αυξάνει την κατανάλωση οξυγόνου και διεγείρει τη συμπαθητική νευρική δραστηριότητα, προκαλώντας αυξημένη κατανάλωση ενέργειας.^{143,144,145,146}

Έχουν περιγραφεί δύο ενδογενείς ανταγωνιστές των MCR: η πρωτεΐνη agouti και το AgRP. Η έκφραση της πρωτεΐνης agouti φυσιολογικά περιορίζεται στους θύλακες των τριχών, όπου ανταγωνίζεται τη δράση των MCR1 και συμβάλλει στον καθορισμό του χρώματος των μαλλιών (ξανθό έναντι μελαχρινού της α-MSH). Αντίθετα, το AgRP εκφράζεται στο ΚΝΣ και ιδίως στον τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου, όπου εντοπίζεται στους ίδιους νευρώνες με το NPY και δρα ως ανταγωνιστής των υποδοχέων MCR3 και MCR4.¹⁴⁷ Επομένως, αυξάνει την πρόσληψη τροφής αναστέλλοντας τη δράση της α-MSH σε αυτούς τους υποδοχείς.¹⁴⁸

Η έκφραση του AgRP αυξάνεται σε συνθήκες ανεπάρκειας ή αντίστασης στη λεπτίνη, αλλά και

στη νηστεία, όπου παρατηρείται ταχεία πτώση της συγκέντρωσης της λεπτίνης.¹⁴⁹ Χαρακτηριστικά, τα επίπεδα του AgRP παραμένουν αυξημένα και μετά τη λήψη τροφής, σε αντίθεση με τα επίπεδα του NPY τα οποία ελαττώνονται μεταγευματικά εντός 6 ωρών.¹³¹ Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί ότι η εφάπαξ χορήγηση του AgRP προκαλεί αυξημένη πρόσληψη τροφής που διατηρείται έως και μία εβδομάδα.¹⁴⁸ Αυτή η παρατεταμένη δράση του AgRP φαίνεται να ασκεί αθροιστικά μεγαλύτερη επίδραση στην πρόσληψη τροφής σε σχέση με την αντίστοιχη βραχύχρονη δράση του NPY.¹

Το AgRP συμβάλλει στην αύξηση του ενεργειακού ισοζυγίου και μέσω ελάττωσης της ενεργειακής κατανάλωσης. Συγκεκριμένα, η επαναλαμβανόμενη κεντρική χορήγηση του πεπτιδίου καταστέλλει τη θυρεοτρόπο ορμόνη (TRH), την κατανάλωση οξυγόνου και τη θερμογένεση.¹⁵⁰

Όπως αναφέρθηκε, τα πεπτιδία NPY και AgRP συσχετίζονται (σε ποσοστό 90%) στους νευρώνες του τοξοειδούς υποθαλαμικού πυρήνα. Η ενεργοποίηση αυτών των νευρώνων αυξάνει την πρόσληψη τροφής μέσω τριών διαφορετικών οδών που είναι: α) ορεξιγόνο δράση του NPY που απελευθερώνεται στον παρακοιλιακό πυρήνα,

β) ανταγωνιστική δράση του AgRP στους υποδοχείς MCR3 και MCR4 του παρακοιλιακού πυρήνα,

γ) τοπική έκκριση NPY και GABA στον τοξοειδή πυρήνα που αναστέλλει τη δράση των POMC νευρώνων μέσω σύνδεσης στους υποδοχείς γ_1 και GABA αντίστοιχα.¹

Μεταγράφημα CART (Cocaine-amphetamine-regulated transcript)

Το μεταγράφημα CART (μεταγράφημα σχετιζόμενο με την κοκαΐνη και την αμφεταμίνη) εκφράζεται σε αφθονία στον υποθάλαμο, και μάλιστα στον τοξοειδή πυρήνα (συνεκφραζόμενο με την POMC), τον παρακοιλιακό πυρήνα και την πλάγια υποθαλαμική περιοχή.¹⁵¹ Η υποθαλαμική έκφραση του CART μειώνεται σε συνθήκες νηστείας, ενώ, αντίθετα, διεγείρεται μετά την περιφερική χορήγηση λεπτίνης.¹⁵²

Έχει παρατηρηθεί ότι η κεντρική χορήγηση CART μπορεί τόσο να αναστείλει την πρόσληψη τροφής¹⁵³ όσο και να την αυξήσει.¹⁵⁴ Επομένως, πιθανολογείται η ύπαρξη διαφορετικών πληθυσμών CART νευρώνων, καθώς άλλοι νευρώνες διεγείρονται από το νευροπεπτιδίο γ και εκδηλώνουν ορεξιγόνο δράση¹⁵⁵ και άλλοι αναστέλλουν τη δραστηριότητα των NPY νευρώνων και επομένως την πρόσληψη τροφής.¹⁵³

Ορεξίνες Α και Β

Οι ορεξίνες Α και Β αποτελούν παράγωγα της προπρο-

ορεξίνης, η οποία εκφράζεται σε νευρώνες της πλάγιας υποθαλαμικής περιοχής. Οι νευρώνες αυτοί επίσης εκφράζουν υποδοχείς NPY και λεπτίνης.

Η ορεξίνη Α παρουσιάζει υψηλή συγγένεια με τον υποδοχέα ορεξίνης 1 (orexin-1 receptor), ο οποίος εκφράζεται ιδίως στον μεσοκοιλιακό υποθαλαμικό πυρήνα. Αντίθετα, τόσο η ορεξίνη Α όσο και η Β παρουσιάζουν παρόμοια συγγένεια με τον υποδοχέα ορεξίνης 2 (orexin-2 receptor) που εκφράζεται κυρίως στον παρακοιλιακό πυρήνα.¹⁵⁶ Η έκφραση της προπρο-ορεξίνης διεγείρεται κατά τη νηστεία, ενώ η κεντρική χορήγηση ορεξίνης Α έχει ενοχοποιηθεί για ορεξιόγόνου δράση. Ωστόσο, παρά τη διέγερση της ημερήσιας λήψης τροφής, δεν παρατηρείται αύξηση του συνολικού ποσού προσλαμβανόμενης τροφής στο 24ωρο.¹⁵⁷ Επίσης, η in vitro χρόνια χορήγηση ορεξίνης Α δεν μεταβάλλει το σωματικό βάρος.¹⁵⁸

Νευρώνες που εκφράζουν ορεξίνες εντοπίζονται και στην περιφέρεια, και μάλιστα στα νευροενδοκρινικά κύτταρα του γαστρεντερικού σωλήνα και του παγκρέατος. Οι περιφερικοί νευρώνες εκφράζουν μαζί με τις ορεξίνες και υποδοχείς λεπτίνης και διεγείρονται από την ασιτία. Οι ορεξίνες στην περιφέρεια διεγείρουν την πρόσληψη τροφής μέσω σύνδεσης με τον υποδοχέα ορεξίνης-1 που εντοπίζεται στις κεντρομόλες παρασυμπαθητικές ίνες, οπότε παρεμποδίζεται η προκαλούμενη από τη χολοκυστοκίνηνη αναστολή λήψης τροφής.²⁶

Οπιοειδή και ενδοκανναβινοειδές σύστημα

Ακόμη και σε συνθήκες ενεργειακής επάρκειας, ο ανταποδοτικός (rewarding) χαρακτήρας της τροφής μπορεί να δράσει ως ερέθισμα για την πρόσληψη τροφής.¹ Το σύστημα ανταπόδοσης (reward system) είναι πολύπλοκο και περιλαμβάνει αλληλεπιδράσεις μεταξύ ποικίλων σηματοδοτικών οδών, όπως οπιοειδή, ντοπαμινεργικά και κανναβινοειδή.

Τα οπιοειδή αυξάνουν την επιθυμία για κατανάλωση «νόστιμων» τροφών με υψηλή περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες και λιπίδια, αυξάνοντας εμμέσως τον κίνδυνο εμφάνισης παχυσαρκίας.¹⁵⁹ Η χορήγηση ανταγωνιστών των οπιοειδών περιορίζει την πρόσληψη εύγευστων τροφών, χωρίς όμως να μειώνει το αίσθημα πείνας.¹⁶⁰

Το ενδοκανναβινοειδές σύστημα αποτελείται από τους υποδοχείς κανναβινοειδών (CB1 και CB2) και τους αντίστοιχους ενδογενείς συνδέτες τους, τα ενδοκανναβινοειδή. Τόσο η περιφερική όσο και η κεντρική χορήγηση κανναβινοειδών διεγείρει την όρεξη και συνακόλουθα την πρόσληψη τροφής.¹ Η ορεξιόγόνος δράση τους επιτυγχάνεται μέσω σύνδεσης στους CB1 υποδοχείς του υποθαλάμου που βρίσκονται σε

γειτονία με τα πεπτίδια CART, MCH και ορεξίνες.¹⁶¹ Πρόσφατα πειραματικά δεδομένα υποστηρίζουν τη συνεργική δράση των συστημάτων μελανοκορτίνης και ενδοκανναβινοειδούς στη ρύθμιση της πρόσληψης τροφής.¹⁶² Συγκεκριμένα, αναφέρεται ότι οι CB1 υποδοχείς ενεργοποιούνται μετά τη διέγερση του συστήματος μελανοκορτίνης, αναστέλλοντας την ανορεξιόγόνου δράση του. Οι υποδοχείς CB1 εντοπίζονται και στα λιποκύτταρα, όπου αυξάνουν τη λιπογένεση.¹⁶¹ Ένας εκλεκτικός ανταγωνιστής των CB1 υποδοχέων Rimonobad έχει ήδη κυκλοφορήσει στο εμπόριο.¹⁶³

Στην εικόνα 6.1.7.2 απεικονίζονται τα κέντρα ρύθμισης της πρόσληψης τροφής στο ΚΝΣ και οι νευρικές οδοί αλληλεπιδράσεώς τους.

Επίλογος

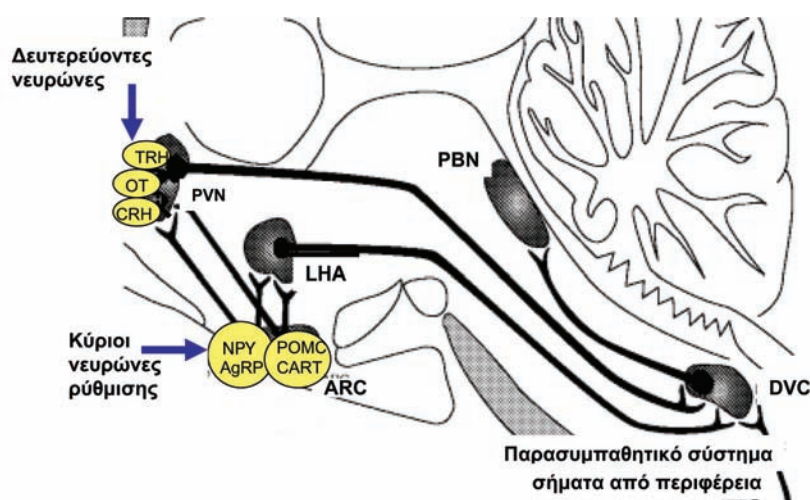
Στη ρύθμιση πρόσληψης τροφής και ενεργειακής ομοιοστασίας συμμετέχουν περιφερικά πεπτίδια που στέλνουν σήματα σε ειδικούς υποθαλαμικούς νευρώνες, ενημερώνοντας με αυτόν τον τρόπο τα υποθαλαμικά κέντρα σχετικά με τη θρεπτική κατάσταση του οργανισμού. Τα τελευταία απαντούν στα περιφερικά ερεθίσματα μεταβάλλοντας την όρεξη, και επομένως την πρόσληψη τροφής, και τη διάθεση ενέργειας στον οργανισμό.

Συνοπτικά, καθώς η τροφή εισέρχεται στο ανώτερο πεπτικό σύστημα, κινητοποιούνται ενδοκρινείς και νευρολογικοί μηχανισμοί που διεγείρουν την παραγωγή γαστρικού οξέος, τη γαστρική κένωση, την εξωκρινή παγκρεατική έκκριση και την κινητικότητα του γαστρεντερικού σωλήνα. Διάφορα γαστρεντερικά πεπτίδια δρουν τοπικά επιταχύνοντας τη διακίνηση των τροφών κατά μήκος του πεπτικού σωλήνα, όπως η γκρελίνη, συντελώντας στη μη επίτευξη κορεσμού και τη συνέχιση πρόσληψης τροφής. Αντιθέτως, άλλα πεπτίδια δρουν αντισταθμιστικά, επιβραδύνοντας την εντερική μετακίνηση των χυλών, εξασφαλίζοντας έτσι την εντερική απορρόφηση θρεπτικών ουσιών και προάγοντας τον κορεσμό, όπως τα PYY και GLP-1.

Εκτός από αυτή την άμεση, βραχυπρόθεσμη ρύθμιση πρόσληψης τροφής, πεπτίδια παραγόμενα στον λιπώδη ιστό και το πάγκρεας, όπως η λεπτίνη, η αδιπονεκτίνη και η ινσουλίνη, μεταβάλλουν τη συγκέντρωσή τους ανάλογα με το ενεργειακό ισοζύγιο του οργανισμού και μακροπρόθεσμα διαμορφώνουν την πρόσληψη τροφής και την ενεργειακή κατανάλωση επιδρώντας σε ειδικούς υποθαλαμικούς νευρώνες.

Στο όλο σύστημα συμμετέχουν επίσης οι αισθήσεις (ιδίως όσφρηση, όραση, γεύση), κοινωνικοί και ψυχολογικοί παράγοντες.

Παρά την ολοένα αυξανόμενη γνώση και κατανόηση των ρυθμιστικών μηχανισμών της ενεργειακής ομοιο-



εικόνα 6.1.7.2 Απεικονίζονται τα κέντρα πρόσληψης τροφής στο ΚΝΣ και οι νευρικές οδοί αλληλεπίδρασής τους. ARC τοξοειδής πυρήνας, PVN παρακοιλιακός πυρήνας, PBN παραβραχιόνιος πυρήνας, LHA πλάγια υποθαλαμική περιοχή, DVC νωτιαίο παρασυμπαθητικό πλέγμα, NPY νευροπεπτίδιο Y, AgRP σχετιζόμενο με την πρωτεΐνη αραούτι πεπτίδιο, POMC προπιομελανοκορτίνη, CART μεταγράφημα σχετιζόμενο με την κοκαΐνη και την αμφεταμίνη, OT οξυτοκίνη, CRH κορτικοτρόπος ορμόνη

στασίας, πολλά ακόμη ερωτήματα μένουν αναπάντητα σε σχέση με την αποτελεσματική καταπολέμηση της σύγχρονης μαστίγας που λέγεται παχυσαρκία και των σοβαρών επιπλοκών της.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Stanley S, Wynne K, McGowan B, Bloom S. Hormonal regulation of food intake. *Physiol Rev* 2005;85:1131-1158.
- Ekblad E, Sundler F. Distribution of pancreatic polypeptide and peptide YY. *Peptides* 2002;23:251-261.
- Adrian TE, Ferri GL, Bacarese-Hamilton AJ, Fuessl HS, Polak JM, Bloom SR. Human distribution and release of a putative new gut hormone, peptide YY. *Gastroenterology* 1985;89:1070-1077.
- Lin HC, Chey WY. Cholecystokinin and peptide YY are released by fat in either proximal or distal small intestine in dogs. *Regul Pept* 2003;114:131-135.
- Huda MS, Wilding JP, Pinkney JH. Gut peptides and the regulation of appetite. *Obes Rev* 2006;7:163-182.
- Hoentjen F, Hopman WP, Jansen JB. Effect of circulating peptide YY on gallbladder emptying in humans. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:1086-1091.
- Batterham RL, Cohen MA, Ellis SM et al. Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3-36. *N Engl J Med* 2003;349:941-948.
- Batterham RL, Cowley MA, Small CJ, et al. Gut hormone PYY 3-36 physiologically inhibits food intake. *Nature* 2002;418:650-654.
- Le Roux CW, Aylwyn SJB, Batterham RL et al. PYY deficiency may reinforce obesity (abstract). *Br Endocr Soc* 2004;7:24.
- Batterham RL, Cohen ME, Ellis SM, et al. Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3-36. *N Eng J Med* 2003;349:941-948.
- Le Roux CW, Batterham RL, Aylwin SJ, et al. Attenuated peptide YY release in obese subjects is associated with reduced satiety. *Endocrinology* 2006;147:3-8.
- Stock S, Lechner P, Wong AC, et al. Ghrelin, PYY, GIP and hunger responses to a mixed meal in anorexic, obese and control female adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2161-2168.
- Nonaka N, Shioda S, Niehoff ML, Banks WA. Characterization of blood-brain barrier permeability to PYY3-36 in the mouse. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;306:948-953.
- Riediger T, Bothe C, Becskei C, Lutz TA. Peptide YY directly inhibits ghrelin-activated neurons of the arcuate nucleus and reverses fasting-induced c-fos expression. *Neuroendocrinology* 2004;79:317-326.
- Batterham RL, Cowley MA, Small CJ et al. Gut hormone PYY(3-36) physiologically inhibits food intake. *Nature* 2002;418:650-654.
- Halatchev IG, Ellacott KL, Fan W, Cone RD. Peptide YY3-36 inhibits food intake in mice through a melanocortin-4 receptor-independent mechanism. *Endocrinology* 2004;145:2585-2590.
- Corpa ES, McQuade J, Krasnicki S, Conze DB. Feeding

- after fourth ventricle administration of neuropeptide Y receptor agonists in rats. *Peptides* 2001;22:493-499.
- 18 Kanatani A, Mashiko S, Murai N, et al. Role of Y1 receptor in the regulation of neuropeptide Y-mediated feeding: comparison of wild-type, Y1 receptor-deficient and Y5 receptor-deficient mice. *Endocrinology* 2000;141:1011-1016.
 - 19 Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999;402:656-660.
 - 20 Date Y, Kojima M, Hosoda H et al. Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and human. *Endocrinology* 2000;141:4255-4261.
 - 21 Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, Schmidova K, Wisse BE, Weigle DS. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 2001;50:1714-1719.
 - 22 Ariyasu H, Takaya K, Tagami T et al. Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4753-4758.
 - 23 Sanchez J, Oliver P, Palou A, Pico C. The inhibition of gastric ghrelin production by food intake in rats is dependent on the type of macronutrient. *Endocrinology* 2004;145:5049-5055.
 - 24 Tschoop M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000;407:908-913.
 - 25 Berazzoni R, Zanetti M, Stebel M, Biolo G, Cattin L, Guarnieri G. Hyperleptinemia prevents increased plasma ghrelin concentration during short-term moderate caloric restriction in rats. *Gastroenterology* 2003;124:1188-1192.
 - 26 Konturek SJ, Konturek JW, Pawlik T, Brzozowski T. Brain-gut axis and its role in the control of food intake. *J Physiol Pharmacol* 2004;55:137-154.
 - 27 Otto B, Cuntz U, Fruehauf E et al. Weight gain decreases elevated plasma ghrelin concentrations of patients with anorexia nervosa. *Eur J Endocrinol* 2001;145:669-673.
 - 28 Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2002;346:1623-1630.
 - 29 English PJ, Ghatei MA, Malik IA, Bloom SR, Wilding JP. Food fails to suppress ghrelin levels in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2984.
 - 30 Miraglia DG, Santoro N, Cirillo G, et al. Molecular screening of the ghrelin gene in Italian obese children: the Leu72Met variant is associated with an earlier onset of obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:447-450.
 - 31 Ukkola O, Ravussin E, Jacobson P, et al. Role of ghrelin polymorphisms in obesity based on three different studies. *Obes Res* 2002;10:782-791.
 - 32 Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, et al. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5992.
 - 33 Wang L, Saint-Pierre DH, Tache Y. Peripheral ghrelin selectively increases Fos expression in neuropeptide Y-synthesizing neurons in mouse hypothalamic arcuate nucleus. *Neurosci Lett* 2002;325:47-51.
 - 34 Date Y, Murakami N, Toshinai K, et al. The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion in rats. *Gastroenterology* 2002;123:1120-1128.
 - 35 Tamura H, Kamegai J, Shimizu T, Ishii S, Sugihara H, Oikawa S. Ghrelin stimulates GH but not food intake in arcuate nucleus ablated rats. *Endocrinology* 2002;143:3268-3275.
 - 36 Cowley MA, Pronchuk N, Fan W et al. Integration of NPY, AGRP and melanocortin signals in the hypothalamic paraventricular nucleus: evidence of a cellular basis for the adipostat. *Neuron* 1999;24:155-163.
 - 37 Toshinai K, Date Y, Murakami N et al. Ghrelin-induced food intake is mediated via the orexin pathway. *Endocrinology* 2003;144:1506-1512.
 - 38 Herrmann C, Goke R, Richter G, Fehmann HC, Arnold R, Goke B. Glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulin-releasing polypeptide plasma levels in response to nutrients. *Digestion* 1995;56:117-126.
 - 39 Verdich C, Flint A, Gutzwiller JP et al. A meta-analysis of the effect of glucagons-like peptide-1 (7-36) amide on ad libitum energy intake in humans. *J Clin Endocrinol metab* 2001;86:4382-4389.
 - 40 Havel PJ. Peripheral signals conveying metabolic information to the brain: short-term and long-term regulation of food intake and energy homeostasis. *Exp Biol Med* 2001;226:963-977.
 - 41 Yamamoto H, Kishi T, Lee CE, et al. Glucagon-like peptide-1 responsive catecholamine neurons in the area postrema link peripheral glucagon-like peptide-1 with central autonomic control sites. *J Neurosci* 2003;23:2939-2946.
 - 42 Naslund E, King N, Mansten S et al. Prandial subcutaneous injections of GLP-1 cause weight loss in obese human subjects. *Br J Nutr* 2003;91:439-446.
 - 43 Zander M, Madsbad S, Madsen JL, Holst JJ. Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. *Lancet* 2002;359:824-830.
 - 44 Gautier JF, Fetita S, Sobnqwi E, Salaun-Martin C. Biological actions of the incretins GIP and GLP-1 and therapeutic perspectives in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2005;31:233-242.
 - 45 Geelhoed-Duijvestijn PH. Incretins: a new treatment

- option for type 2 diabetes? *Neth J Med* 2007;65:60-64.
- 46 Le Quellec A, Kervran A, Blache P, Ciurana AJ, Bataille D. Oxyntomodulin-like immunoreactivity: diurnal profile of a new potential enterogastrone. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:1405-1409.
- 47 Cohen MA, Ellis SM, Le Roux CW et al. Oxyntomodulin suppresses appetite and reduces food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4696-4701.
- 48 Dakin CL, Small CJ, Batterham RL et al. Peripheral oxyntomodulin reduces food intake and body weight gain in rats. *Endocrinology* 2004;145:2687-2695.
- 49 Sarson DL, Scopinaro N, Bloom SR. Gut hormone changes after jejunoileal or biliopancreatic bypass surgery for morbid obesity. *Int J Obes* 1981;5:471-480.
- 50 Dakin CL, Gunn I, Small CJ, et al. Oxyntomodulin inhibits food intake in the rat. *Endocrinology* 2001;142:4244-4250.
- 51 Gibbs J, Young RC, Smith GP. Cholecystokinin elicits satiety in rats with open gastric fistulas. *Nature* 1973;245:323-325.
- 52 Liddle RA, Goldfine ID, Rosen MS, Taplitz RA, Williams JA. Cholecystokinin bioactivity in human plasma. Molecular forms, responses to feeding and relationship to gallbladder contraction. *J Clin Invest* 1985;75:1144-1152.
- 53 Moran TH, Schwartz GJ. Neurobiology of cholecystokinin. *Crit Rev Neurobiol* 1994;9:1-28.
- 54 Kissileff HR, Carretta JC, Geliebter A, Pi-Sunyer FX. Cholecystokinin and stomach distension combine to reduce food intake in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003;285:R992-R998.
- 55 Baranowska B, Radzikowska M, Wasilewska-Dziubinska E, Roguski K, Borowiec M. Disturbed release of gastrointestinal peptides in anorexia nervosa and in obesity. *Diabetes Obes Metab* 2000;2:99-103.
- 56 Butler MG, Carlson MG, Schmidt DE, Feurer ID, Thompson T. Plasma cholecystokinin levels in Prader-Willi syndrome and obese subjects. *Am J Med Genet* 2000;95:67-70.
- 57 Beglinger C, Degen L, Matzinger D, D'Amato M, Drewe J. Loxiglumide, a CCK-A receptor antagonist, stimulates calorie intake and hunger feelings in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001;28:R1149-R1154.
- 58 Bi S, Moran TH. Actions of CCK in the controls of food intake and body weight: lessons from the CCK-A receptor deficient OLETF rat. *Neuropeptides* 2002;36:171-181.
- 59 Bi S, Ladenheim EE, Schwartz GJ, Moran TH. A role for NPY overexpression in the dorsomedial hypothalamus in hyperphagia and obesity of OLETF rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001;281:R254-R260.
- 60 Blevins JE, Stanley BG, Reidelberger RD. Brain regions where cholecystokinin suppresses feeding in rats. *Brain Res* 2000;860:1-10.
- 61 Crawley JN, Corwin RL. Biological actions of cholecystokinin. *Peptides* 1994;15:731-55.
- 62 Matson CA, Reid DF, Cannon TA, Ritter RC. Cholecystokinin and leptin act synergistically to reduce body weight. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000;278:R882-R890.
- 63 Riedy CA, Chavez M, Figlewicz DP, Woods SC. Central insulin enhances sensitivity to cholecystokinin. *Physiol Behav* 1995;58:755-760.
- 64 Moran TH, Baldessarini AR, Salorio CF, Lowery T, Schwartz GJ. Vagal afferent and efferent contributions to the inhibition of food intake by cholecystokinin. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 1997;272:R1245-R1251.
- 65 Gibbs J, Fauser DJ, Rowe EA, Rolls BJ, Rolls ET, Madison SP. Bombesin suppresses feeding in rats. *Nature* 1979;282:208-210.
- 66 Smith GP, Jerome C, Gibbs J. Abdominal vagotomy does not block the satiety effect of bombesin in the rat. *Peptides* 1981;2:409-411.
- 67 Yegen BC, Gurbuz V, Coskun T, et al. Inhibitory effects of gastrin releasing peptide on gastric emptying in rats. *Regul Pept* 1996;61:175-180.
- 68 Strader AD, Woods SC. Gastrointestinal hormones and food intake. *Gastroenterology* 2005;128:175-191.
- 69 Gutzwiller JP, Drewe J, Hildebrand P, Rossi L, Lauper JZ, Beglinger C. Effect of intravenous human gastrin-releasing peptide on food intake in humans. *Gastroenterology* 1994;106:1168-1173.
- 70 Woods SC, Decke E, Vasselli JR. Metabolic hormones and regulation of body weight. *Psychol Rev* 1974;81:26-43.
- 71 Banks WA. The source of cerebral insulin. *Eur J Pharmacol* 2004;490:5-12.
- 72 Baura GD, Foster DM, Porte D Jr et al. Saturable transport of insulin from plasma into the central nervous system of dogs in vivo. A mechanism for regulated insulin delivery to the brain. *J Clin Invest* 1993;92:1824-1830.
- 73 Air EL, Strowski MZ, Benoit SC et al. Small molecule insulin mimetics reduce food intake and body weight and prevent development of obesity. *Nat Med* 2002;8:179-183.
- 74 Woods SC, Lotter EC, McKay LD, Porte D Jr. Chronic intracerebroventricular infusion of insulin reduces food intake and body weight of baboons. *Nature* 1979;282:503-505.
- 75 Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000;404:661-671.
- 76 Schwartz MW, Sipols AJ, Marks JL et al. Inhibition of hypothalamic neuropeptide Y gene expression by insulin. *Endocrinology* 1992;130:3608-3616.
- 77 Benoit SC, Air EL, Coolen LM et al. The catabolic action of insulin in the brain is mediated by melanocortins. *J Neurosci* 2002; 22: 9048-52. Lu D, Willard D, Patel IR et al. Agouti protein is an antagonist of the melanocyte-

- stimulating-hormone receptor. *Nature* 1994;371:799-802.
- 78 Williams G, Gill JS, Lee YC, Cardoso HM, Okpere BE, Bloom SR. Increased neuropeptide Y concentrations in specific hypothalamic regions of streptozocin-induced diabetic rats. *Diabetes* 1989;38:321-327.
- 79 Sipols AJ, Baskin DG, Schwartz MW. Effect of intracerebroventricular insulin infusion on diabetic hyperphagia and hypothalamic neuropeptide gene expression. *Diabetes* 1995;44:147-151.
- 80 Figlewicz DP, Sipols AJ, Seeley RJ, Chavez M, Woods SC, Porte D Jr. Intraventricular insulin enhances the meal-suppressive efficacy of intraventricular cholecystokinin octapeptide in the baboon. *Behav Neurosci* 1995;109:567-569.
- 81 Vollenweider P, Randin D, Tappy L, Jequier E, Nicod P, Scherrer U. Impaired insulin-induced sympathetic neural activation and vasodilation in skeletal muscle in obese humans. *J Clin Invest* 1994;93:2365-2371.
- 82 Larsson LI, Sundler F, Hakanson R. Immunohistochemical localization of human pancreatic polypeptide (HPP) to a population of islet cells. *Cell Tissue Res* 1975;156:167-171.
- 83 Fujimoto S, Inui A, Kiyota N et al. Increased cholecystokinin and pancreatic polypeptide responses to a fat-rich meal in patients with restrictive but not bulimic anorexia nervosa. *Biol Psychiatry* 1997;41:1068-1070.
- 84 Lassmann V, Vague P, Vialettes B, Simon MC. Low plasma levels of pancreatic polypeptide in obesity. *Diabetes* 1980;29:428-430.
- 85 Zipf WB, O'Dorisio TM, Cataland S, Sotos J. Blunted pancreatic polypeptide responses in children with obesity of Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;52:1264-1266.
- 86 Larhammar D. Structural diversity of receptors for neuropeptide Y, peptide YY and pancreatic polypeptide. *Regul pept* 1996;65:165-174.
- 87 Whitcomb DC, Taylor IL, Vigna SR. Characterization of saturable binding sites for circulating pancreatic polypeptide in rat brain. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 1990;259:G687-691.
- 88 Batterham RL, Le Roux CW, Cohen MA et al. Pancreatic polypeptide reduces appetite and food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3989-3992.
- 89 Bertson GG, Zipf WB, O'Dorisio TM, Hoffman JA, Chance RE. Pancreatic polypeptide infusions reduce food intake in Prader-Willi syndrome. *Peptides* 1993;14:497-503.
- 90 Asakawa A, Inui A, Yuzuriha H et al. Characterization of the effects of pancreatic polypeptide in the regulation of energy balance. *Gastroenterology* 2003;124:1325-1336.
- 91 McLaughlin CL, Baile CA. Obese mice and the satiety effects of cholecystokinin, bombesin and pancreatic polypeptide. *Physiol Behav* 1981;26:433-437.
- 92 Clark JT, Kalra PS, Crowley WR, Karla SP. Neuropeptide Y and human pancreatic polypeptide stimulate feeding behaviour in rats. *Endocrinology* 1984;115:427-429.
- 93 Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372:425-432.
- 94 Wang J, Liu R, Hawkins M, Barzilai N, Rossetti L. A nutrient-sensing pathway regulates leptin gene expression in muscle and fat. *Nature* 1998;393:684-688.
- 95 Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N et al. Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nat Med* 1997;3:1029-1033.
- 96 Strobel A, Issad T, Camoin L, Ozata M, Strosberg AD. A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. *Nat Genet* 1998;18:213-215.
- 97 Clement K, Vaisse C, Lahlou N et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998;392:398-401.
- 98 Wynne K, Stanley S, McGowan B, Bloom S. Appetite control. *J Endocrinol* 2005;184:291-318.
- 99 Maffei M, Halaas J, Ravussin E, et al. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med* 1995;1:1155-1161.
- 100 Halaas JL, Gajiwala KS, et al. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 1995;269:543-546.
- 101 Banks WA, Kastin AJ, Huang W, Jaspan JB, Maness LM. Leptin enters the brain by a saturable system independent of insulin. *Peptides* 1996;17:305-311.
- 102 Hakansson ML, Brown H, Ghilardi N, Skoda RC, Meister B. Leptin receptor immunoreactivity in chemically defined target neurons of the hypothalamus. *J Neurosci* 1998;18:559-572.
- 103 Clement K, Vaisse C, Lahlou N, et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998;392:398-401.
- 104 Ge H, Huang L, Pourbahrami T, Li C. Generation of soluble leptin receptor by ectodomain shedding of membrane-spanning receptors in vitro and in vivo. *J Biol Chem* 2002;277:45898-45903.
- 105 El Haschimi K, Pierroz DD, Hileman SM, Bjorbaek C, Flier JS. Two defects contribute to hypothalamic leptin resistance in mice with diet-induced obesity. *J Clin Invest* 2000;105:1827-1832.
- 106 Elias CF, Aschkenasi C, Lee C et al. Leptin differentially regulates NPY and POMC neurons projecting to the lateral hypothalamic area. *Neuron* 1999;23:775-786.
- 107 Hahn TM, Breininger JF, Baskin DG, Schwartz MW. Coexpression of AgRP and NPY in fasting-activated hypothalamic neurons. *Nat Neurosci* 1998;1:271-272.
- 108 Schwartz MW, Baskin DG, Bukowski TR et al. Specificity

- of leptin action on elevated blood glucose levels and hypothalamic neuropeptide Y gene expression in ob/ob mice. *Diabetes* 1996;45:531-535.
- 109 Considine RV, Sinha MK, Heiman ML et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996;334:292-295.
- 110 Sahu A. Resistance to the satiety action of leptin following chronic central leptin infusion is associated with the development of leptin resistance in neuropeptide Y neurons. *J Neuroendocrinol* 2002;14:796-804.
- 111 Maeda K, Okubo K, Shimomura I, et al. cDNA cloning and expression of a novel adipose-specific collagen-like factor, apMI (adipose most abundant gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* 1996;221:286-289.
- 112 Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003;423:762-769.
- 113 Qi Y, Takahashi N, Hileman SM et al. Adiponectin acts in the brain to decrease body weight. *Nat Med* 2004;10:524-529.
- 114 Matsuzawa Y. Adiponectin: identification, physiology and clinical relevance in metabolic and vascular disease. *Atheroscl Supp* 2005;6:7-14.
- 115 Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995;270:26746-26749.
- 116 Haluzik M, Pařizková J, Haluzik MM. Adiponectin and its role in the obesity-induced insulin resistance and related complications. *Physiol Res* 2004;53:123-129.
- 117 Hotta K, Funahashi T, Arita Y et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1595-1599.
- 118 Yang WS, Lee WJ, Funahashi T et al. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3815-3819.
- 119 Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem* 2002;277:25863-25866.
- 120 ShklyaeV S, Aslanidi G, Tennant M et al. Sustained peripheral expression of transgene adiponectin offsets the development of diet-induced obesity in rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:14217-14222.
- 121 Steppan CM, Bailey ST, Bhat S et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001;409:307-312.
- 122 Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin and resistin. *Clin Chem* 2004;50:1511-1525.
- 123 Valsamakis G, McTernan PG, Chetty R et al. Modest weight loss and reduction in waist circumference after medical treatment are associated with favourable changes in serum adipocytokines. *Metabolism* 2004;53:430-434.
- 124 Ahima RS. Central actions of adipocyte hormones. *Trends in Endocrinol Metab* 2005;16:307-313.
- 125 Druce MR, Small CJ, Bloom SR. Minireview: gut peptides regulating satiety. *Endocrinology* 2004;145:2660-2665.
- 126 Banks WA. Is obesity a disease of the blood-brain barrier? Physiological, pathological, and evolutionary considerations. *Curr Pharm Des* 2003;9:801-809.
- 127 Morris BJ. Neuronal localisation of neuropeptide Y gene expression in rat brain. *J Comp Neurol* 1989;290:358-368.
- 128 Widdowson PS, Upton R, Henderson L, Buckingham R, Wilson S, Williams G. Reciprocal regional changes in brain NPY receptor density during dietary restriction and dietary-induced obesity in the rat. *Brain Res* 1997;774:1-10.
- 129 Kushi A, Sasai H, Koizumi H, Takeda N, Yokoyama M, Nakamura M. Obesity and mild hyperinsulinemia found in neuropeptide Y-Y1 receptor-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:15659-15664.
- 130 King PJ, Williams G, Doods H, Widdowson PS. Effect of a selective neuropeptide Y(2) receptor antagonist, BIIE0246 on neuropeptide Y release. *Eur J Pharmacol* 2000;396:R1-R3.
- 131 Swart I, Jahng JW, Overton JM, Houpt TA. Hypothalamic NPY, AGRP and POMC mRNA responses to leptin and refeeding in mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002;283:R1020-R1026.
- 132 Zarjevski N, Cusin I, Vettor R et al. Chronic intracerebroventricular neuropeptide Y administration to normal rats mimics hormonal and metabolic changes of obesity. *Endocrinology* 1993;133:1753-1758.
- 133 Egawa M, Yoshimatsu H, Bray GA. Neuropeptide Y suppresses sympathetic activity to interscapular brown adipose tissue in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 1991;260:R328-R334.
- 134 Fekete C, Sarkar S, Rand WM et al. Agouti-related protein (AGRP) has a central inhibitory action on the hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis: comparisons between the effect of AGRP and neuropeptide Y on energy homeostasis and the HPT axis. *Endocrinology* 2002;143:3846-3853.
- 135 Schwartz MW, Seeley RJ, Campfield LA, Burn P, Baskin DG. Identification of targets of leptin action in rat hypothalamus. *J Clin Invest* 1996;98:1101-1106.
- 136 Kishi T, Elmquist JK. Body weight is regulated by the brain: a link between feeding and emotion. *Mol Psychiatry* 2005;10:132-146.
- 137 Yamanaka A, Kunii K, Nambu T, et al. Orexin-induced food intake involves neuropeptide Y pathway. *Brain Res* 2000;859:404-409.

- 138 Krude H, Biebermann H, Luck W, Horn R, Brabant G, Gruters A. Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. *Nat Genet* 1998;19:155-157.
- 139 Harrold JA, Widdowson PS, Williams G. Altered energy balance causes selective changes in melanocortin-4(MC4-R) but not melanocortin-3 (MC3-R) receptors in specific hypothalamic regions: further evidence that activation of MC4-R is a physiological inhibitor of feeding. *Diabetes* 1999;48:267-271.
- 140 Lubrano-Berthelie C, Cavazos M, Dubern B et al. Molecular genetics of human obesity-associated MC4R mutations. *Ann NY Acad Sci* 2003;994:49-57.
- 141 Argyropoulos G, Rankinen T, Neufeld DR, et al. A polymorphism in the human agouti-related protein is associated with late-onset obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4198-4202.
- 142 Mencarelli M, Maestrini S, Tagliaferri M, et al. Identification of three novel melanocortin 3 receptor (MC3R) gene mutations in patients with morbid obesity. *Am Endocr Soc* 2004;OR45-41.
- 143 Benoit SC, Schwartz MW, Lachey JL et al. A novel selective melanocortin-4 receptor agonist reduces food intake in rats and mice without producing aversive consequences. *J Neurosci* 2000;20:3442-3448.
- 144 Pierroz DD, Ziotopoulou M, Ungsunan L, Flier JS, Mantzoros CS. Effects of acute and chronic administration of the melanocortin agonist MTII in mice diet-induced obesity. *Diabetes* 2002;51:1337-1345.
- 145 Kim MS, Small CJ, Stanley SA et al. The central melanocortin system affects the hypothalamo-pituitary-thyroid axis and may mediate the effect of leptin. *J Clin Invest* 2000;105:1005-1011.
- 146 Yasuda T, Masaki T, Kakuma T, Yoshimatsu H. Hypothalamic melanocortin system regulates sympathetic nerve activity in brown adipose tissue. *Exp Biol Med* 2004;229:235-239.
- 147 Ollmann MM, Wilson BD, Yang YK et al. Antagonism of central melanocortin receptors in vitro and in vivo by agouti-related protein. *Science* 1997;278:135-138.
- 148 Rossi M, Kim MS, Morgan DG, et al. A C-terminal fragment of Agouti-related protein increases feeding and antagonizes the effect of alpha-melanocyte stimulating hormone in vivo. *Endocrinology* 1998;139:4428-4431.
- 149 Mizuno TM, Mobbs CV. Hypothalamic agouti-related protein messenger ribonucleic acid is inhibited by leptin and stimulated by fasting. *Endocrinology* 1999;140:814-817.
- 150 Small CJ, Liu YL, Stanley SA, et al. Chronic CNS administration of Agouti-related protein (Agrp) reduces energy expenditure. *Int J Obes Related Metab Disorders* 2003;27:530-533.
- 151 Couceyro PR, Koylu EO, Kuhar MJ. Further studies on the anatomical distribution of CART by in situ hybridization. *J Chem Neuroanat* 1997;12:229-241.
- 152 Kristensen P, Judge ME, Thim Let al. Hypothalamic peptide regulated by leptin. *Nature* 1998;393:72-76.
- 153 Lambert PD, Couceyro PR, McGirr KM, Dall Vechia SE, Smith Y, Kuhar MJ. CART peptides in the central control of feeding and interactions with neuropeptide Y. *Synapse* 1998;29:293-298.
- 154 Abbott CR, Rossi M, Wren AM, et al. Evidence of an orexigenic role for cocaine- and amphetamine- regulated transcript after administration into discrete hypothalamic nuclei. *Endocrinology* 2001;142:3457-3463.
- 155 Dhillon WS, Small CJ, Stanley SA et al. Hypothalamic interactions between neuropeptide Y, agouti-related protein, cocaine-and amphetamine-regulated transcript and alpha-melanocyte-stimulating hormone in vitro in male rats. *J Neuroendocrinol* 2002;14:725-730.
- 156 Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 1998;92:573-585.
- 157 Haynes AC, Jackson B, Overend P, et al. Effects of single and chronic intracerebroventricular administration of the orexins on feeding in the rat. *Peptides* 1999;20:1099-1105.
- 158 Yamanaka A, Sakurai T, Katsumoto T, Yanagisawa M, Goto K. Chronic intracerebroventricular administration of orexin A to rats increases food intake in daytime, but has no effect on body weight. *Brain Res* 1999;849:248-252.
- 159 Zhang M, Kelley AE. Enhanced intake of high-fat food following striatal mu-opioid stimulation: microinjection mapping and fos expression. *Neuroscience* 2000;99:267-277.
- 160 Drewnowski A, Krahn DD, Demitrack MA, Nairn K, Gosnell BA. Taste responses and preferences for sweet high-fat foods: evidence for opioid involvement. *Physiol Behav* 1992;51:371-379.
- 161 Cota D, Marsicano G, Tschop M et al. The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis. *J Clin Invest* 2003;112:423-431.
- 162 Verty AN, McFarlane JR, McGregor IS, Mallet PE. Evidence for an interaction between CB1 cannabinoid and melanocortin MCR-4 receptors in regulating food intake. *Endocrinology* 2004;145:3224-3231.
- 163 Christensen R, Kristensen PK, Bartels EM, Bliddal H, Astrup A. Efficacy and safety of the weight-loss drug rimonabant: a meta-analysis of randomized trials. *Lancet* 2007;370:1706-1713.

6.1.8. Ρύθμιση πρόσληψης τροφής και ενεργειακής ομοιοστασίας σε διαβητικούς ασθενείς

Ν. Κατσίκη, Δ. Καραμήτσος

Τα πεπτίδια ρύθμισης πρόσληψης τροφής και ενεργειακής ομοιοστασίας συμβάλλουν στον μακροχρόνιο καθορισμό του σωματικού βάρους και της κατανομής του λίπους. Διαταραχές των επιπέδων τους συχνά ευθύνονται για την εμφάνιση παχυσαρκίας, και αντίστασης στην ινσουλίνη. Τέλος, ο συνδυασμός της παχυσαρκίας με αντίσταση στην ινσουλίνη οδηγεί στην εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη, ιδίως αν συνυπάρχει κάποια γονιδιακή διαταραχή που μειώνει την ινσουλινική εφεδρεία.¹

Λεπτίνη

Η λεπτίνη δρα απευθείας στα Β κύτταρα του παγκρέατος αναστέλλοντας τη βιοσύνθεση και έκκριση ινσουλίνης, κυρίως μέσω καταστολής της έκφρασης του γονιδίου της προπροϊνσουλίνης.² Στους περιφερικούς ιστούς διεγείρει την πρόσληψη και κατανάλωση της γλυκόζης³ και την ηπατική γλυκονεογένεση, ενώ εμποδίζει τη γλυκογονόλυση.⁴ Θεωρείται, λοιπόν, ότι συμβάλλει στον μακροχρόνιο έλεγχο της έκκρισης ινσουλίνης, προσαρμόζοντάς την στα υπάρχοντα αποθέματα σωματικού λίπους.² Η ινσουλίνη διεγείρει τη βιοσύνθεση και έκκριση λεπτίνης από τον λιπώδη ιστό, ασκώντας με αυτόν τον τρόπο αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση («λιπο-ινσουλινικός άξονας»).

Τα επίπεδα λεπτίνης στους διαβητικούς ασθενείς ποικίλλουν, κυρίως ανάλογα με τον τύπο του διαβήτη, το φύλο και το σωματικό βάρος.⁵ Οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 παρουσιάζουν υπολεπτιναιμία,⁶ ενώ οι γυναίκες, ακόμη και μετά την εμμηνόπαυση, έχουν υψηλότερα επίπεδα της ορμόνης σε σχέση με τους άντρες.⁷ Η πλειονότητα των παχύσαρκων διαβητικών ατόμων παρουσιάζει υπερλεπτιναιμία λόγω αντίστασης στη δράση της. Ωστόσο, στους διαβητικούς τύπου 2 και η αντιδιαβητική θεραπεία επηρεάζει τα επίπεδα της ορμόνης, καθώς έχει βρεθεί ότι οι σουλφονουλιδίες⁸ και η ινσουλινοθεραπεία⁹ μπορεί να τα αυξήσουν.

Αδιπνεκτίνη

Η αδιπνεκτίνη κυκλοφορεί στο πλάσμα σε υψηλά επίπεδα και παρουσιάζει αρνητική συσχέτιση με την παχυσαρκία και την αντίσταση στην ινσουλίνη.¹⁰ Έχει παρατηρηθεί ότι αυξάνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη και διεγείρει την πρόσληψη γλυκόζης από το ήπαρ, τον καταβολισμό των λιπιδίων και την οξειδωσιών των λιπαρών οξέων.¹¹ Ακόμη θεωρείται προγνωστικός

παράγοντας εμφάνισης διαβήτη¹² και δείκτης καρδιαγγειακού κινδύνου στους διαβητικούς.¹³

Τα επίπεδα της ορμόνης στο πλάσμα των διαβητικών ασθενών είναι χαμηλά σε σχέση με των υγιών ατόμων¹⁴ και παρουσιάζουν αρνητική συσχέτιση με τα επίπεδα μεταγευματικής γλυκόζης και γλυκόζης νηστείας.¹⁵ Η θεραπεία με θειαζολιδινεδιόνες οδηγεί σε αύξηση της κυκλοφορούσας αδιπνεκτίνης,¹⁶ μηχανισμός που εν μέρει συμβάλλει στην ινσουλινευαισθητοποιό δράση αυτών των υπογλυκαιμικών παραγόντων.¹⁷

Γκρελίνη

Η επίδραση της γκρελίνης στην έκκριση ινσουλίνης δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως, καθώς σε ορισμένες μελέτες παρουσιάζει διεγερτική¹⁸ και σε άλλες ανασταλτική δράση.¹⁹ Αντίθετα, η ινσουλίνη δρα πάντα κατασταλτικά στην απελευθέρωση γκρελίνης στην περιφέρεια, όπως παρατηρείται σε άτομα που έχουν ΣΔ τύπου 1 και υποβάλλονται σε ινσουλινοθεραπεία.²⁰

Τα επίπεδα γκρελίνης στο πλάσμα είναι ελαττωμένα στους διαβητικούς ασθενείς τύπου 2 και ιδίως σε όσους είναι συγχρόνως υπέρβαροι ή παρουσιάζουν πτωχό γλυκαιμικό έλεγχο.²¹ Μάλιστα, έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι στους διαβητικούς ασθενείς η χαμηλή συγκέντρωση της ορμόνης αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη μικρο- και μακροαγγειακών επιπλοκών.²²

Νευροπεπτίδιο Υ (NPY)

Σε διαβητικά πειραματόζωα παρατηρείται υποθαλαμική δυσλειτουργία που σχετίζεται με την εμφάνιση υπογονιμότητας και υπερέκκρισης αυξητικής ορμόνης.²³ Επιπλέον, τα επίπεδα **NPY** στο πλάσμα διαβητικών ασθενών τύπου 2 είναι αυξημένα σε σχέση με τα επίπεδα που έχουν υγιείς μάρτυρες.²⁴ Πρόσφατα διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ του γονιδίου NPY2R και της εμφάνισης ΣΔ τύπου 2.²⁵

Παγκρεατικό πολυπεπτίδιο (PP)

Τα επίπεδα του PP στο πλάσμα διαβητικών ασθενών τόσο τύπου 1 όσο και τύπου 2 είναι χαμηλότερα σε σχέση με των υγιών ατόμων, ενώ και η έκκριση του πεπτιδίου ως απάντηση στη λήψη τροφής είναι μειωμένη.^{26,27} Η τελευταία χαρακτηρίζει κυρίως τη διαβητική νευροπάθεια και αποδίδεται στη δυσλειτουργία του παρασυμπαθητικού συστήματος.²⁸

Χολοκυστοκινίνη (CCK)

Τόσο η συγκέντρωση της CCK στο πλάσμα διαβητικών ασθενών τύπου 2 όσο και η έκκρισή της μεταγευμα-

τικά είναι ελαττωμένη.^{29,30} Η μεταγευματική απάντηση της ορμόνης φαίνεται να επηρεάζεται από την παρουσία διαβητικής νευροπάθειας του αυτόνομου νευρικού συστήματος, καθώς έχει βρεθεί αυξημένη σε διαβητικούς με αυτόνομη νευροπάθεια.²⁸

Μεταλλάξεις και πολυμορφισμοί στα γονίδια των υποδοχέων της CCK1 και CCK2 έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση διαβήτη τύπου 2 και παχυσαρκίας.^{31,32,33}

Έχει διαπιστωθεί ότι η χορήγηση χολοκυστοκινίνης σε διαβητικούς ασθενείς τύπου 2 προκαλεί άμεση διέγερση της μεταγευματικής έκκρισης ινσουλίνης, η οποία μειώνει τη μεταγευματική υπεργλυκαιμία, ενώ δεν επηρεάζει τα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας.³⁴ Ωστόσο, σε άλλες μελέτες δεν παρατηρήθηκε ανάλογη δράση της ορμόνης.³⁵

Σε πειραματικά μοντέλα διαβήτη τύπου 1, η χρόνια χορήγηση CCK αύξησε τον πολλαπλασιασμό των Β κυττάρων, ενώ δεν προκάλεσε αντίστοιχη επίδραση στα πειραματόζωα με ΣΔ τύπου 2.³⁶

Γλουκαγονόμορφο πεπτίδιο 1 (GLP-1)

Στα άτομα με ΣΔ τύπου 2 η μεταγευματική έκκριση του GLP-1 είναι ελαττωμένη ή μπορεί ακόμη και να απουσιάζει.^{37,38} Αλλά και οι ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 παρουσιάζουν διαταραχή στο φαινόμενο της ινκρετίνης.³⁹ Σε άτομα που εμφανίζουν διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη, η μεταγευματική έκκριση GLP-1 κυμαίνεται μεταξύ διαβητικών και υγιών ατόμων.³⁸

Έχει παρατηρηθεί ότι τόσο σε διαβητικούς ασθενείς τύπου 1 και 2 όσο και σε υγιή άτομα, η μεταγευματική έκκριση ινκρετίνων αυξάνεται σημαντικά μετά την κατανάλωση μεγάλων γευμάτων σε σχέση με μικρά.⁴⁰

Η ενδοφλέβια χορήγηση της ορμόνης σε διαβητικούς ασθενείς τύπου 2 διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης και ομαλοποιεί τόσο τη μεταγευματική όσο και τη γλυκόζη νηστείας.⁴¹ Τελευταία παρασκευάστηκαν αντιδιαβητικοί παράγοντες που είναι ανάλογα του GLP-1 και αναστολείς του ενζύμου DPP-IV σε μια προσπάθεια ενίσχυσης του φαινομένου της ινκρετίνης και βελτίωσης του γλυκαιμικού ελέγχου στους διαβητικούς ασθενείς τύπου 2.^{42,43} (βλέπε και κεφ. 1.4 και 6.2.1)

Τα περισσότερα άτομα με ΣΔ τύπου 2 (> 80%) είναι υπέρβαρα ήδη κατά τη διάγνωση της νόσου. Περαιτέρω αύξηση του σωματικού βάρους αποτελεί τον κανόνα, καθώς η χρήση των περισσότερων αντιδιαβητικών δισκίων (πλην της μετφορμίνης), αλλά και της ινσουλίνης, συνοδεύεται από μια τέτοια εξέλιξη.⁴⁵ Η αύξηση του βάρους των διαβητικών ατόμων με την καλύτερη ρύθμιση της γλυκαιμίας έχει μεν ορισμένες εύλογες εξηγήσεις, αλλά αξίζει και ερευνητικού ελέγχου για εξακρίβωση πιθανών μηχανισμών πέραν των οφθαλ-

μοφανών, που είναι η κατάργηση της αφυδάτωσης, η διακοπή της γλυκοζουρίας και η διακοπή του υπερκαταβολισμού λιπών και πρωτεϊνών.

Η σε βάθος κατανόηση των μηχανισμών ρύθμισης της πρόσληψης τροφής και των διαταραχών τους που παρατηρούνται στον σακχαρώδη διαβήτη δύναται να συμβάλει στην ανακάλυψη νέων, πιο αποτελεσματικών και εξειδικευμένων φαρμακευτικών παραγόντων για την αντιμετώπιση τόσο της υπεργλυκαιμίας όσο και της συχνά συνυπάρχουσας παχυσαρκίας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Ahima RS, Qi Y, Singhal NS. Adipokines that link obesity and diabetes to the hypothalamus. *Prog Brain Res* 2006;153:155-174.
- 2 Seufert J. Leptin effects on pancreatic β -cell gene expression and function. *Diabetes* 2004;53(Suppl 1):S152-S158.
- 3 Kamohara S, Burcelin R, Halaas JL, Friedman JM, Charron MJ. Acute stimulation of glucose metabolism in mice by leptin treatment. *Nature* 1997;389:374-377.
- 4 Gutierrez-Juarez R, Obici S, Rossetti L. Melanocortin-independent effects of leptin on hepatic glucose fluxes. *J Biol Chem* 2004;279:49704-49715.
- 5 Marita AR, Sarkar JA, Rane S. Type 2 diabetes in non-obese Indian subjects is associated with reduced leptin levels: Study from Mumbai, Western India. *Mol Cell Biochem* 2005;275:143-151.
- 6 Soliman AT, Omar M, Assem HM et al. Serum leptin concentration in children with type 1 diabetes: relationship to body mass index, insulin dose and glycemic control. *Metabolism* 2002;51:292-296.
- 7 Ahima RS, Flier JS. Leptin. *Annu Rev Physiol* 2000;62:413-437.
- 8 Sivitz WI, Wayson SM, Bayless ML et al. Leptin and body fat in type 2 diabetes and monodrug therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1543-1553.
- 9 Carey PE, Stewart MW, Ashworth L, Taylor R. Effect of insulin therapy on plasma leptin and body weight in patients with type 2 diabetes. *Hormone Metab Res* 2003;35:372-376.
- 10 Mantzoros CS, Li T, Manson JE, Meigs JB, Hu FB. Circulating adiponectin levels are associated with better glycemic control, more favorable lipid profile and reduced inflammation in women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4542-4548.
- 11 Ahima RS. Metabolic actions of adipocyte hormones: focus on adiponectin. *Obesity* 2006;14:S9-S15.
- 12 Spranger J, Kroke A, Mohlig M et al. Adiponectin and

- protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 2003;361:226-228.
- 13 Daimon M, Oizumi T, Saitoh T et al. Decreased serum levels of adiponectin are a risk factor for the protection to type 2 diabetes in the Japanese population: the Funagata study. *Diabetes Care* 2003;26:2015-2020.
 - 14 Hotta K, Funahashi T, Arita Y et al. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1595-1599.
 - 15 Weyer C, Funahashi T, Tanaka S et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1930-1935.
 - 16 Yu JG, Javorschi S, Hevener AL et al. The effect of thiazolidinediones on plasma adiponectin levels in normal, obese and type 2 diabetic subjects. *Diabetes* 2002;51:2968-2974.
 - 17 Haluzik M, Parizkova J, Haluzik MM. Adiponectin and its role in the obesity-induced insulin resistance and related complications. *Physiol Res* 2004;53:123-129.
 - 18 Date Y, Nakazato M, Hashiguchi S et al. Ghrelin is present in pancreatic alpha-cells of humans and rats and stimulates insulin secretion. *Diabetes* 2002;51:124-129.
 - 19 Broglio F, Arvat E, Benso A et al. Ghrelin, a natural GH secretagogue produced by the stomach, induces hyperglycemia and reduces insulin secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5083-5086.
 - 20 Griffen SC, Oostema K, Stanhope KL et al. Administration of Lispro insulin with meals improves glycemic control, increases circulating leptin and suppresses ghrelin compared with regular/NPH insulin in female patients with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:458-491.
 - 21 Katsuki A, Urakawa H, Gabazza EC et al. Circulating levels of active ghrelin is associated with abdominal adiposity, hyperinsulinemia and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 2004;151:573-577.
 - 22 Ueno H, Shiiya T, Mizuta M, Mondal MS, Nakazato M. Plasma ghrelin concentrations in different clinical stages of diabetic complications and glycemic control in Japanese diabetics. *Endocr J* 2007; [Epub ahead of print].
 - 23 Neuropeptide Y, the hypothalamus and diabetes: insights into the central control of metabolism. *Peptides* 1995;16:757-771.
 - 24 Milewicz A, Mikulski E, Bidzinska B. Plasma insulin, cholecystokinin, galanin, neuropeptide Y and leptin levels in obese women with and without type 2 diabetes mellitus. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24(Suppl 2): S152-S153.
 - 25 Campbell CD, Lyon HN, Nemes J et al. Association studies of BMI and type 2 diabetes in the neuropeptide Y pathway. A possible role for NPY2R as a candidate gene for type 2 diabetes in men. *Diabetes* 2007;56:1460-1467.
 - 26 Gaddipati KV, Simonian HP, Kresge KM, Boden GH, Parkman HP. Abnormal ghrelin and pancreatic polypeptide responses in gastroparesis. *Dig Dis Sci* 2006;51:1339-1346.
 - 27 Damholt MB, Arlien-Soeborg P, Hilsted L, Hilsted J. Is pancreatic polypeptide response to food ingestion a reliable index of vagal dysfunction in type 1 diabetes? *Scand J Clin Lab Invest* 2006;66:279-286.
 - 28 Glasbrenner B, Dominguez-Munoz E, Riepl RL, Vetsi A, Malfertheiner P. Cholecystokinin and pancreatic polypeptide release in diabetic patients with and without autonomic neuropathy. *Dig Dis Sci* 1995;40:406-411.
 - 29 Bucceri AM, Calogero AE, Brogna A. Gallbladder and gastric emptying: relationship to cholecystokininemia in diabetics. *Eur J Intern Med* 2002;13:123-128.
 - 30 Rushakoff RA, Goldfine ID, Beccaria LJ, Mathur A, Brand RJ, Liddle RA. Reduced postprandial cholecystokinin (CCK) secretion in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: evidence for a role for CCK in regulating postprandial hyperglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:489-493.
 - 31 Inoue H, Iannotti CA, Welling CM, Veile R, Donis-Keller H, Permutt MA. Human cholecystokinin type a receptor gene: cytogenetic localization, physical mapping and identification of two missense variants in patients with obesity and non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). *Genomics* 1997;42:331-335.
 - 32 Vionnet N, Hani EH, Lesage S et al. Genetics of NIDDM in France: studies with 19 candidate genes in affected sib pairs. *Diabetes* 1997;46:1062-1068.
 - 33 Marchal-Victorion S, Vionnet N, Escrieut C et al. Genetic, pharmacological and functional analysis of cholecystokinin-1 and cholecystokinin-2 receptor polymorphism in type 2 diabetes and obese patients. *Pharmacogenetics* 2002;12:23-30.
 - 34 Ahren B, Holst JJ, Efendic S. Antidiabetogenic action of cholecystokinin-8 in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1043-1048.
 - 35 Kim KH, Lee HS, Kim CD et al. Evaluation of pancreatic exocrine function using pure pancreatic juice in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Gastroenterol* 2000;31:51-54.
 - 36 Kuntz E, Pinget M, Damge C. Cholecystokinin octapeptide: a potential growth factor for pancreatic beta cells in diabetic rats. *J Pancreas* 2004;5:464-475.
 - 37 Vilsboll T, Krarup T, Deacon CF, Madsbad S, Holst JJ. Reduced postprandial concentrations of intact biologically active glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2001;50:609-613.
 - 38 Toft-Nielsen MB, Madsbad S, Holst JJ. Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3717-

- 3723.
- 39 Lugari R, Dell'Anna C, Ugolotti D et al. Effect of nutrient ingestion on glucagon-like peptide-1 (7-36 amide) secretion in human type 1 and type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2000;32:424-428.
- 40 Vilsboll T, Krarup T, Sonne J et al. Incretin secretion in relation to meal size and body weight in healthy subjects and people with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2706-2713.
- 41 Nauck MA, Sauerwald A, Ritzel R, Holst JJ, Schmiegel W. Influence of glucagon-like peptide-1 on fasting glycemia in type 2 diabetic patients treated with insulin after sulfonyleurea secondary failure. *Diabetes Care* 1998;21:1925-1931.
- 42 Gallwitz B. New therapeutic strategies for the treatment of type 2 diabetes mellitus based on incretins. *Rev Diabetic Stud* 2005;2:61-69.
- 43 Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006;368:1696-1705.

6.2

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

6.2.1 Φαρμακευτική θεραπεία με δισκία Φ. Ηλιάδης, Δ. Καραμήτσος

Τα από του στόματος υπογλυκαιμικά φάρμακα χρησιμοποιούνται στις περιπτώσεις ΣΔ τύπου 2. Μπορούν να διαιρεθούν σε αυτά που αυξάνουν την έκκριση της ινσουλίνης (εκκριταγωγά), σε αυτά που ελαττώνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη (ευαισθητοποιητές της ινσουλίνης) και, τέλος, σε αυτά που ελαττώνουν τον ρυθμό εισόδου της γλυκόζης από τον γαστρεντερικό σωλήνα (αναστολείς α-γλυκοσιδασών) (σχήμα 6.2.1.1).

➤ Εκκριταγωγά της ινσουλίνης

Στα εκκριταγωγά της ινσουλίνης ανήκουν οι σουλφονουλουρίες και τα μη σουλφονουλουρικά εκκριταγωγά (ρεπαγλινίδη και νατεγλινίδη).

➤ Σουλφονουλουρίες

Η υπογλυκαιμική δράση ορισμένων σουλφοναμιδικών παραγώγων είχε παρατηρηθεί από το 1930. Ο Jambon και συν. παρατήρησαν ότι ορισμένοι ασθενείς που θεραπεύονταν για τυφοειδή πυρετό με ένα παράγωγο της σουλφοδιαζίνης, το 254RP, εμφάνισαν υπογλυκαιμία.¹ Ανατέθηκε στον καθηγητή Φυσιολογίας του Montpellier, τον Auguste Loubatier να ερευνήσει τη

δράση του. Στη διάρκεια του Β΄ Παγκοσμίου πολέμου ο Loubatier εργαζόμενος σε μία σοφίτα της Ιατρικής σχολής του Montpellier, μελέτησε τις υπογλυκαιμικές ιδιότητες των σουλφονουλουριών σε πειραματόζωα και απέδειξε ότι δρουν μόνο όταν υπάρχει το πάγκρεας.² Από το 1955 άρχισε η κλινική χρησιμοποίηση των σουλφονουλουριών με πρώτη ουσία την καρβουταμίδη. Η καρβουταμίδη είχε σε σημαντικό ποσοστό αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες και αντικαταστάθηκε σύντομα από την τολβουταμίδη. Αργότερα κυκλοφόρησαν η χλωροπροπαμίδη, η ακετοεξαμίδη, η τολαζαμίδη καθώς και η γλιμειδίνη, που ανήκει στις σουλφαπυριμιδίνες. Οι παραπάνω σουλφονουλουρίες αναφέρονται ως σουλφονουλουρίες πρώτης γενεάς, σε αντιδιαστολή προς τις σουλφονουλουρίες δεύτερης γενεάς, στις οποίες υπάγονται η γλιβενκλαμίδη, η γλιπιζίδη, η γλικλαζίδη και η γλιμεπιρίδη. Οι τελευταίες, που κυκλοφόρησαν μετά το 1969, είναι δραστικές σε πολύ μικρότερες δόσεις, δεν έχουν ιδιαίτερα δραστικά μεταβολικά παράγωγα, δεν εμφανίζουν ισχυρές αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και έχουν μικρότερο ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών, εκτός από την υπογλυκαιμία. Χορηγούμενες πάντοτε στη μέγιστή τους δόση δεν εμφανίζουν ισχυρότερη δράση από τη χλωροπροπαμίδη στη μέγιστη δόση των 375 mg (ενάμισι δισκίο) το 24ωρο. Ωστόσο η χρήση της χλωροπροπαμίδης έχει περιοριστεί πολύ τα τελευταία χρόνια. Στην Ελλάδα, οι σουλφονουλουρίες που χρησιμοποιούνται σήμερα είναι η γλιβενκλαμίδη, η γλικλαζίδη και η γλιμεπιρίδη.

Χημική σύσταση

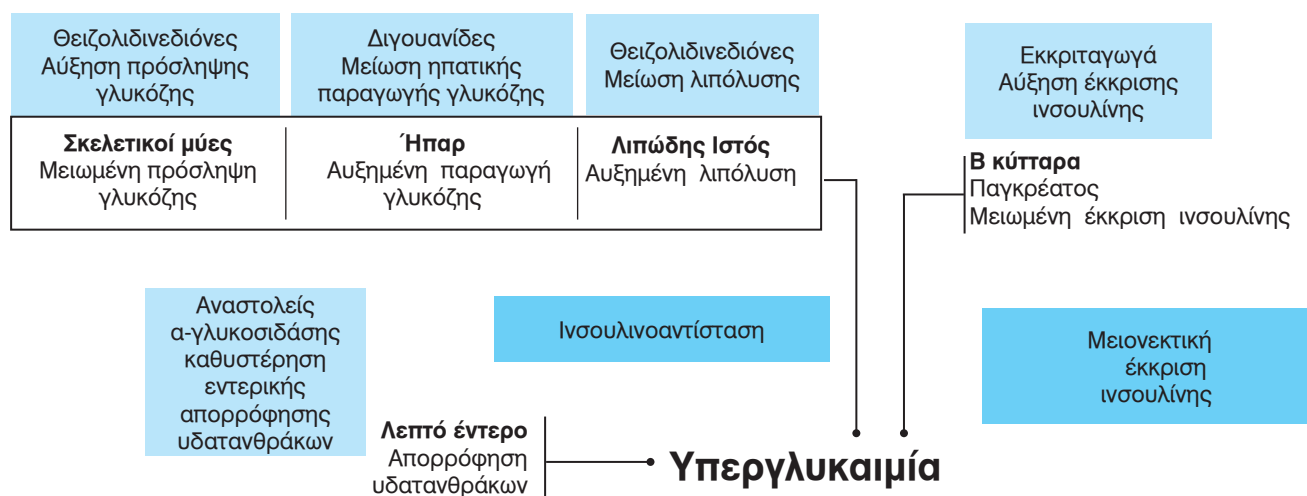
Η χημική σύσταση των κυριότερων σουλφονουλουριών φαίνεται στο σχήμα 6.2.1.2.

Το ενεργό υπογλυκαιμικό τμήμα των σουλφονουλουριών συνίσταται σε μία σουλφονουλική ομάδα συνδεδεμένη με ουρείδη, όπως φαίνεται στο σχήμα 6.2.1.3.

Απορρόφηση, μεταβολισμός, απέκκριση

Οι σουλφονουλουρίες απορροφώνται πλήρως ή εν μέρει από τον γαστρεντερικό σωλήνα και μεταβολίζονται στο ήπαρ σε διαφορετικές αναλογίες για κάθε σκεύασμα. Μετατρέπονται στο ήπαρ σε δραστικούς ή αδρανείς μεταβολίτες, από τους οποίους ορισμένοι αποβάλλονται με τη νεφρική λειτουργία. Σε ηπατική ανεπάρκεια καθυστερεί ο μεταβολισμός των σουλφονουλουριών και το ίδιο συμβαίνει και στη μεγάλη ηλικία. Σε νεφρική ανεπάρκεια αυξάνει η δραστηριότητα των σουλφονουλουριών, γιατί καθυστερεί η αποβολή τους ή η αποβολή δραστικών μεταβολιτών.^{3,4}

Ορισμένα σκευάσματα απορροφώνται καλύτερα όταν λαμβάνονται με άδειο στομάχι, π.χ. 30 min προ



σχήμα 6.2.1.1 Τα διαθέσιμα υπογλυκαιμικά δισκία μειώνουν την υπεργλυκαιμία δρώντας με διαφορετικό τρόπο.

φαγητού.⁵ Όλες οι σουλφονουριές δεσμεύονται από τις πρωτεΐνες του πλάσματος, και κυρίως από τις λευκωματίνες. Οι σουλφονουριές πρώτης γενεάς συνδέονται με τις λευκωματίνες με ιοντική δέσμευση, ενώ οι σουλφονουριές δεύτερης γενεάς συνδέονται με μη ιοντική δέσμευση.^{6,7}

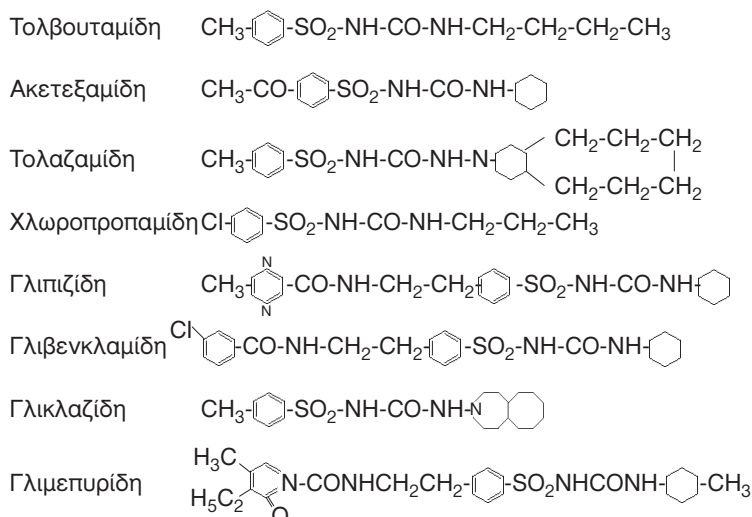
Οι σουλφονουριές πρώτης γενεάς επηρεάζονταν από τη συγχορήγηση άλλων φαρμάκων, και το αντίθετο, εφόσον δεσμεύονταν από τις λευκωματίνες στην ίδια θέση. Ωστόσο υπάρχουν και γενετικοί λόγοι που καθορίζουν τα επίπεδα των σουλφονουριών στο πλάσμα και τη δραστηριότητά τους. Η απορρόφησή τους επιβραδύνεται από την ηλικία, τη γαστροπάρεση, την υπεργλυκαιμία και την παρουσία τροφής.⁸⁻¹⁰

Ο μεταβολισμός των σουλφονουριών δεύτερης

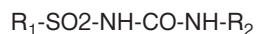
γενεάς συνοψίζεται στον πίνακα 6.2.1.1.

Ειδικότερα για την κάθε σουλφονουρία δεύτερης γενεάς ισχύουν τα παρακάτω.³

Γλιβενκλαμίδη. Απορροφάται ατελώς από τον γαστρεντερικό σωλήνα, αλλά ασκεί έντονη υπογλυκαιμική δράση. Η χορήγηση από το στόμα είναι περισσότερο δραστήρια από την ενδοφλέβια και υποστηρίζεται ότι διεγείρει τον γαστροδωδεκαδακτυλικό παράγοντα, ο οποίος αυξάνει την έκκριση της ινσουλίνης από τα Β κύτταρα του παγκρέατος. Μεταβολίζεται στο ήπαρ σε τρεις κυρίως μεταβολίτες, εκ των οποίων ο ένας (4-OHGlib) διατηρεί το 15% της δραστηριότητας του μητρικού φαρμάκου. Περίπου 50% της γλιβενκλαμίδης αποβάλλεται στα κόπρανα και το υπόλοιπο αποβάλλεται στα ούρα ως 4-OHGlib (36%), 3-OHGlib (9%), άλλοι



σχήμα 6.2.1.2 Οι χημικοί τύποι από διάφορες σουλφονουριές.



σχήμα 6.2.1.3 Χημικός τύπος των σουλφονουλουριών.

μεταβολίτες 2% και σε μικρό ποσοστό ως γλιβενκλαμίδη (3%).¹¹ Έχει χρόνο ημίσειας ζωής 2-3 ώρες και διάρκεια ζωής 12-24 ώρες. Χορηγείται σε μικρές δόσεις εφάπαξ, ενώ σε μεγάλες δόσεις δύο φορές το 24ωρο.

Γλιπιζίδη. Απορροφάται σχεδόν πλήρως από τον γαστρεντερικό σωλήνα και μεταβολίζεται στο ήπαρ σε αρκετά αδρανή προϊόντα που αποβάλλονται κυρίως με τα ούρα. Περίπου το 60%, της από του στόματος δόσης αποβάλλεται με τα ούρα ως 4-υδροξυ-γλιπιζίδη, 15% ως 3-υδροξυ-γλιπιζίδη, 2% ως N-BAAB-C και 5% ως αναλλοίωτο φάρμακο. Περίπου 12% αποβάλλεται με τα κόπρανα. Από τους παραπάνω μεταβολίτες, μόνο ο N-BAAB-C διατηρεί το 1/20 της υπογλυκαιμικής δράσης της γλιπιζίδης.¹¹ Έχει χρόνο ημίσειας ζωής 3-4 ώρες και διάρκεια δράσης 10-18 ώρες. Θεωρείται αρκετά ασφαλής σε ηλικιωμένους ασθενείς. Πιθανόν δεν είναι τόσο δραστική σουλφονουλουρία όσο η γλιβενκλαμίδη. Λόγω της φθηνής κοστολόγησής του, το φάρμακο δεν κυκλοφορεί πλέον στη χώρα μας.

Γλικλαζίδη. Απορροφάται πλήρως από τον γαστρεντερικό σωλήνα. Μεταβολίζεται στο ήπαρ σε τουλάχιστον επτά αδρανείς μεταβολίτες. Αποβάλλεται κατά 70% με τα ούρα και κατά 20% με τα κόπρανα.¹¹ Έχει χρόνο ημίσειας ζωής στο πλάσμα 10 ώρες. Έχει ασθενέστερη δράση από τη γλιβενκλαμίδη.

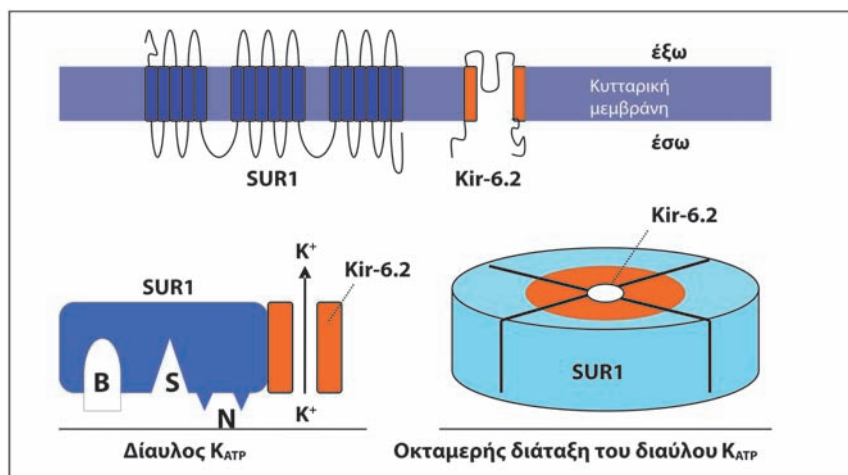
Επιπρόσθετες δράσεις της γλικλαζίδης αναφέρονται στον πηκτικό μηχανισμό του αίματος. Υποστηρίζεται ότι έχει αντιαιμοπεταλιακή δράση (παρεμποδίζει την προσκόλληση και τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων), αυξάνει την ελευθέρωση του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου από το τοίχωμα των αγγείων και ασκεί έτσι αντιθρομβωτική δράση σε διάφορα στάδια του σχηματισμού θρόμβου.¹²

Έχουν γίνει πολλές μελέτες in vitro και in vivo για την αντιθρομβωτική δράση της γλικλαζίδης και αρκετές κλινικές εργασίες.¹³⁻¹⁵ Στην κυριότερη από αυτές, χορηγήθηκε η γλικλαζίδη σε μία από δύο όμοιες ομάδες διαβητικών από άποψη ηλικίας και διάρκειας διαβήτη και διαπιστώθηκε, τρία χρόνια αργότερα, ότι παρά την ίδια μεταβολική κατάσταση των ασθενών των δύο ομάδων, η αμφιβληστροειδοπάθεια είχε χειροτερεύσει λιγότερο στην ομάδα της γλικλαζίδης. Οι παρατηρήσεις αυτές χρειάζονται επιβεβαίωση και δεν είναι απόλυτα αποδεκτές, γιατί είναι γνωστό ότι στον αρρυθμιστο διαβήτη υπάρχει αυξημένη συγκολλητικότητα των αιμοπεταλίων που επανέρχεται στο φυσιολογικό με τη ρύθμιση του διαβήτη, ασχέτως του τρόπου με τον οποίο επιτεύχθηκε η τελευταία.¹⁶

Γλιμεπιρίδη. Κυκλοφόρησε στην Ελλάδα το 1998 και είναι η νεότερη των σουλφονουλουριών. Μετά τη χορήγησή της από το στόμα απορροφάται πλήρως και ταχέως από τον γαστρεντερικό σωλήνα εντός μίας ώρας και η αιχμή συγκέντρωσής της στο πλάσμα επιτυγχάνεται μετά 2-3 ώρες.¹⁷ Η απορρόφησή της είναι δοσοεξαρτώμενη και δεν επηρεάζεται σημαντικά από το γεύμα. Συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε ποσοστό 99%. Μεταβολίζεται στο ήπαρ με οξειδωτικούς μηχανισμούς σε δύο μεταβολίτες, τον M₁ (ιδρού-γλιμεπιρίδη) και τον M₂ (καρβοξυ-γλιμεπιρίδη). Ο M₁ παρουσιάζει το 1/3 της υπογλυκαιμικής δράσης της γλιμεπιρίδης. Η απέκκρισή της γίνεται κατά 58% στα ούρα (κυρίως ο M₁) και κατά 42% στα κόπρανα (κυρίως ο M₂).¹⁸ Ο χρόνος ημίσειας ζωής της είναι 5-9 ώρες και η διάρκεια δράσης της διατηρείται για 24 ώρες.¹⁷ Έτσι συνιστάται να λαμβάνεται σε μία δόση το 24ωρο, αν και παρατηρήθηκε σε μία μελέτη καλύτερη δραστηριότητά της με χορήγηση ανά 12 ώρες.¹⁹ Οι συγγραφείς του παρόντος κεφαλαίου τη χρησιμοποιούν σε δύο δόσεις το 24ωρο.

πίνακας 6.2.1.1. Μεταβολισμός και στοιχεία φαρμακοκινητικής των σουλφονουλουριών δεύτερης γενιάς. (ΧΗΖ = Χρόνος Ημίσειας Ζωής).

	Γλιβενκλαμίδη	Γλιπιζίδη	Γλικλαζίδη	Γλιμεπιρίδη
Χ.Η.Ζ.	3-5 h	3-4 h	10 h	5-9 h
Διάρκεια δράσης	24 h	10-18 h	24 h	24 h
Μεταβολισμός	Ηπατικός	Ηπατικός	Ηπατικός	Ηπατικός
Μεταβολίτες	Αδρανείς και ασθενώς δραστικοί	Αδρανείς	Αδρανείς	Αδρανείς και ασθενώς δραστικοί
Απέκκριση	Νεφρά 50 % Χολή 50 %	Νεφρά 88 % Χολή 12 %	Νεφρά 70 % Χολή 30 %	Νεφρά 60 % Χολή 40 %



σχήμα 6.2.1.4. Δομή του ATP-ευαίσθητου διαύλου Καλίου (K_{ATP}).

Μηχανισμός δράσης σουλφονουριών

Οι σουλφονουριές διεγείρουν την έκκριση ινσουλίνης από τα Β κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος. Η ικανότητα αυτή των σουλφονουριών έχει δειχθεί τόσο *in vitro* όσο και *in vivo*.^{20,21} Θα πρέπει να τονιστεί ότι τα φάρμακα αυτά αυξάνουν την έκκριση της ήδη παραχθείσας ινσουλίνης και όχι τη σύνθεση νέας ινσουλίνης. Η κύρια δράση τους είναι η αύξηση της 2^{ης} φάσης της έκκρισης της ινσουλίνης, ενώ διεγείρουν την έκκριση ακόμη και σε επίπεδα γλυκόζης που φυσιολογικά δεν προκαλούν διέγερση της έκκρισης (< 90 mg/dl).²² Το γεγονός αυτό αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης καθυστερημένης μεταγευματικής υπογλυκαιμίας και υπογλυκαιμίας νηστείας. Δεν φαίνεται, όμως, να αποκαθιστούν τη χαρακτηριστική διαταραχή της 1^{ης} φάσης της έκκρισης,^{23,24} αν και υπάρχουν κάποιες μελέτες που συνηγορούν υπέρ του αντιθέτου.^{25,26}

Ο μηχανισμός δράσης των σουλφονουριών, με μικρές διαφορές, είναι κοινός για όλες τις φαρμακευτικές μορφές τους. Δρουν προκαλώντας το κλείσιμο των ATP-ευαίσθητων διαύλων Καλίου που βρίσκονται στην κυτταρική μεμβράνη του Β κυττάρου (σχήμα 6.2.1.4).²⁷⁻³⁰

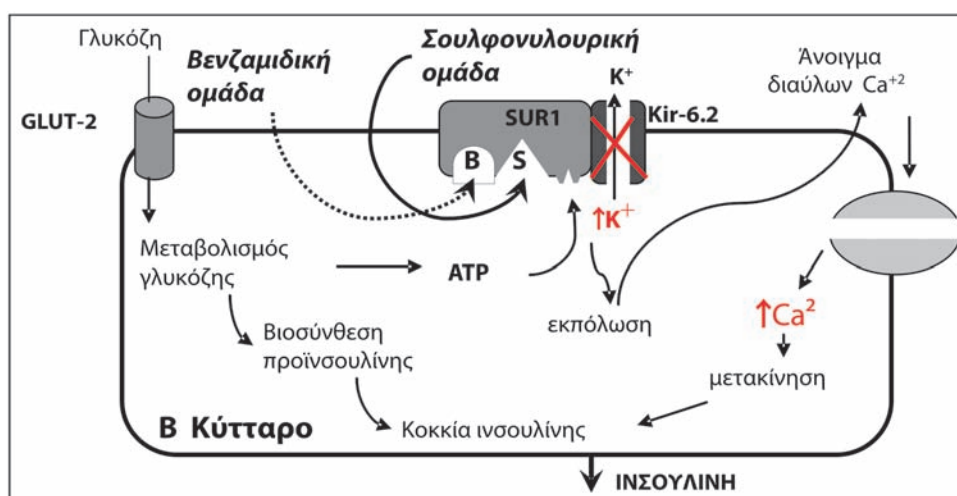
Ο ATP-ευαίσθητος διάυλος Καλίου (K_{ATP} διάυλος) είναι ένα οκταμερές σύμπλοκο που συγκροτείται από δύο διαφορετικούς τύπους υπομονάδων, τις Kir-6.2 και τις SUR-1 υπομονάδες. Κάθε διάυλος αποτελείται από τέσσερις υπομονάδες Kir-6.2 που σχηματίζουν τον εσωτερικό πόρο διαμέσου του οποίου το K^+ μεταφέρεται από το ενδοκυττάριο στο εξωκυττάριο διαμέρισμα και από τέσσερις υπομονάδες SUR-1, που βρίσκονται σε άμεση επαφή με τις Kir-6.2 και ρυθμίζουν το άνοιγμα και το κλείσιμο του διαύλου. Η κάθε υπομονάδα SUR-1, που αποτελείται από 17 διαμεμβρανικά τμήμα-

τα, έχει στην κυτταροπλασματική της επιφάνεια ξεχωριστές θέσεις σύνδεσης τόσο για σουλφονουριές (S) και μη σουλφονουρικά εκκριταγωγά (B), όσο και για ATP και ADP (N).³¹⁻³³ Η σύνδεση των σουλφονουριών με την υπομονάδα SUR-1 προκαλεί κλείσιμο των K_{ATP} διαύλων. Έτσι αποτρέπεται η απώλεια K^+ από το Β κύτταρο με αποτέλεσμα την εκπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης που, με τη σειρά της, προκαλεί το άνοιγμα μεμβρανικών διαύλων ασβεστίου και είσοδο Ca^{2+} μέσα στο κύτταρο. Η αύξηση του κυτταροπλασματικού ασβεστίου πυροδοτεί τη μετακίνηση και εξωκύττωση των εκκριτικών κοκκίων της ινσουλίνης (σχήμα 6.2.1.5).

Η οξεία διέγερση της έκκρισης της ινσουλίνης συνοδεύεται από μορφολογικές αλλοιώσεις των Β κυττάρων, όπως ελάττωση της κοκκίωσης και απώλεια του ψευδαργύρου. Ύστερα από λίγες ώρες, τα φαινόμενα αυτά ακολουθούνται από αυξητικές μεταβολές στο αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο και στη συσκευή Golgi.

Οι διάφορες σουλφονουριές, αν και έχουν τον ίδιο μηχανισμό δράσης, παρουσιάζουν επιμέρους διαφορές που αφορούν στο σημείο σύνδεσης με τον σουλφονουρικό υποδοχέα, την ταχύτητα σύνδεσης και αποσύνδεσης από τον σουλφονουρικό υποδοχέα αλλά και στη δραστηκότητά τους.^{27-29,34,35}

Οι περισσότερες σουλφονουριές συνδέονται με μία πρωτεΐνη 140-KDa του σουλφονουρικού υποδοχέα. Η γλιμεπιρίδη φαίνεται ότι συνδέεται σε διαφορετική θέση, που είναι μία πρωτεΐνη 65-KDa.³⁶ Διαφοροποιείται, λοιπόν, σε μοριακό επίπεδο και έτσι επιδρά διαφορετικά στον μηχανισμό έκκρισης της ινσουλίνης. Συνδέεται 2-3 φορές πιο γρήγορα και αποσυνδέεται 8-9 φορές ταχύτερα από τον υποδοχέα των σουλφονουριών, σε σχέση με τη γλιβενκλαμίδη, έχοντας ταυτόχρονα υψηλότερο ρυθμό σύνδεσης-αποσύνδεσης



σχήμα 6.2.1.5. Μηχανισμός έκκρισης ινσουλίνης με την επίδραση εκκριταγωγών.

με τον υποδοχέα.³⁷ Έτσι αναφέρεται ότι η γλιμεπιρίδη προκαλεί λιγότερη έκκριση ινσουλίνης και λιγότερα υπογλυκαιμικά επεισόδια.³⁵ Όμως, σχετικά πρόσφατες παρατηρήσεις αμφισβητούν την ύπαρξη διαφορετικής θέσης σύνδεσης της γλιμεπιρίδης.³⁸

Για να δράσουν οι σουλφονουλουρίες, απαραίτητη προϋπόθεση είναι να υπάρχουν λειτουργικώς ικανά Β κύτταρα. Γι' αυτό και οι ουσίες αυτές δεν δρουν όταν δεν υπάρχει πάγκρεας, καθώς και στον ΣΔ τύπου 1.³⁹

Ο μη θεραπευμένος ασθενής με ΣΔ τύπου 2 έχει αυξημένη την τιμή της γλυκόζης νηστείας καθώς και αυξημένη γλυκόζη μετά τα γεύματα, σε συνδυασμό με χαμηλά επίπεδα ινσουλίνης για το ύψος της γλυκαιμίας. Σύμφωνα με παλαιότερες παρατηρήσεις, η έναρξη της θεραπείας με σουλφονουλουρίες ελαττώνει τη γλυκόζη και αυξάνει την ινσουλίνη σε υψηλότερα επίπεδα από αυτά που υπήρχαν πριν από τη θεραπεία. Κατά τη διάρκεια μηνών παρακολούθησης και ενώ η αποτελεσματικότητα των σουλφονουλουριών στη μείωση της γλυκόζης αίματος διατηρείται, τα επίπεδα της ινσουλίνης βρίσκονται πλέον σε χαμηλότερα επίπεδα από αυτά που είχαν φτάσει αμέσως μετά την έναρξη της θεραπείας, αλλά σε υψηλότερα από αυτά που υπήρχαν πριν από τη θεραπεία. Η παρατήρηση αυτή αποδίδεται στο γεγονός ότι κατά τη διάρκεια χρόνιας αγωγής, η μείωση της έκκρισης της ινσουλίνης αντανακλά, μέσω της μείωσης της υπεργλυκαιμίας και της μείωσης του φαινομένου της γλυκοτοξικότητας, την αύξηση της ινσουλινοευαισθησίας. Έτσι, παρόλο που οι σουλφονουλουρίες δεν έχουν άμεση επίδραση στην αύξηση της ινσουλινοευαισθησίας,³⁹ προκαλώντας μείωση της γλυκόζης και απομάκρυνση του φαινομένου της γλυκοτοξικότητας,⁴⁰⁻⁴⁵ παρουσιάζουν ευεργετική επίδραση στη μείωση της ινσουλινοαντίστασης.

Ενώ όλοι συμφωνούν ότι οι σουλφονουλουρίες δρουν

κυρίως στο πάγκρεας, έχουν περιγραφεί και αρκετές εξωπαγκρεατικές επιδράσεις των σουλφονουλουριών που, ωστόσο, δεν είναι γενικά αποδεκτές. Άλλες αφορούν δράσεις στο ήπαρ, άλλες στην έκκριση γλυκαγόνης και άλλες στο έντερο.⁴⁶ Η υπογλυκαιμική δράση των σουλφονουλουριών δεν έχει καμία σχέση με επίδραση στην έκκριση της γλυκαγόνης σύμφωνα με εργασία του Lebonitz και συν.⁸ Κάποιες από τις επιδράσεις των σουλφονουλουριών, που έχουν περιγραφεί, είναι κατά πάσα πιθανότητα δευτεροπαθείς και οφείλονται στη βελτίωση της έκκρισης της ινσουλίνης. Η γλιπιζίδη και η γλικλαζίδη έχει δειχθεί ότι αυξάνουν την ινωδολυτική δραστηριότητα.⁴⁷

Ενδείξεις χορήγησης σουλφονουλουριών

Οι σουλφονουλουρίες χορηγούνται σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, όταν η δίαιτα μόνη της δεν επαρκεί για τη ρύθμιση του διαβήτη, ενώ δεν έχουν θέση στη θεραπεία του ΣΔ τύπου 1.

Μπορεί να χορηγηθούν, όμως, παράλληλα με ινσουλίνη σε ηλικιωμένους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2. Οι σουλφονουλουρίες συνήθως προκαλούν αύξηση του σωματικού βάρους, γι' αυτό δεν πρέπει να αποτελούν φάρμακο πρώτης επιλογής στους παχύσαρκους διαβητικούς. Είναι δυνατόν να χορηγηθούν δοκιμαστικά, για να αντικαταστήσουν την ινσουλίνη σε διαβητικούς τύπου 2, που κάνουν θεραπεία με δόσεις μικρότερες από 20 U, όχι όμως σε ασθενείς με χαρακτηριστικά ΣΔ τύπου 1. Σε πρώτη έναρξη αγωγής με σουλφονουλουρίες προτιμούμε τη γλικλαζίδη ή τη γλιμεπιρίδη, που προκαλούν σπανιότερα υπογλυκαιμία σε σύγκριση με τη γλιβενκλαμίδη. Σε διαβητικούς που δεν ρυθμίζονται με γλικλαζίδη ή γλιμεπιρίδη χορηγούμε τη μέγιστη δόση γλιβενκλαμίδης, η οποία είναι μία πολύ ισχυρή σουλφονουλουρία.

Αντενδείξεις χορήγησης σουλφονουριών

Οι σουλφονουρίες αντενδείκνυνται σε:

Γνωστή αλλεργία σε σουλφοναμίδες

Κοινό τμήμα στη χημική σύσταση των σουλφονουριών ευθύνεται για την αλλεργία αυτή. Στις μέρες μας το φαινόμενο είναι σπάνιο.

Ηπατική ανεπάρκεια

Όλες οι σουλφονουρίες έχουν ηπατικό μεταβολισμό με αποτέλεσμα αν υπάρχει ηπατική ανεπάρκεια να συσσωρεύονται, αυξάνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης υπογλυκαιμίας. Έχει βρεθεί ότι η σοβαρή ηπατική νόσος (κίρρωση, ηπατικές μεταστάσεις) αποτελεί τον κύριο αιτιολογικό παράγοντα για 6-7% των υπογλυκαιμικών επεισοδίων που εμφανίζονται στους ασθενείς που λαμβάνουν γλιβενκλαμίδα.⁴⁸

Νεφρική ανεπάρκεια

Αν και όλες οι σουλφονουρίες έχουν ηπατικό μεταβολισμό, η χορήγησή τους σε άτομα με νεφρική ανεπάρκεια είναι προβληματική. Τα φάρμακα αυτά μεταβολίζονται σε προϊόντα που εξακολουθούν να παρουσιάζουν μέτρια ή ασθενή υπογλυκαιμική δράση και τα οποία σε μεγάλο βαθμό αποβάλλονται από τους νεφρούς.^{11,18} Έτσι, σε νεφρική ανεπάρκεια συσσωρεύονται δραστικά παράγωγα προκαλώντας υπογλυκαιμίες. Ταυτόχρονα στη νεφρική ανεπάρκεια μειώνεται και ο μεταβολισμός της ενδογενούς παραγόμενης ινσουλίνης.

Από τους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 που λαμβάνουν γλιβενκλαμίδα και εμφανίζουν υπογλυκαιμία, 20-62% έχουν νεφρική δυσλειτουργία.^{49,50} Μάλιστα οι υπογλυκαιμίες μπορεί να είναι παρατεταμένες με διάρκεια που μερικές φορές ξεπερνά τις 256 ώρες, ενώ για την ανάταξή τους μπορεί να απαιτηθεί συνολικά χορήγηση 2Kg γλυκόζης.^{51,52}

Ακόμη και η γλιμεπιρίδη, που κατά γενική παραδοχή προκαλεί λιγότερες υπογλυκαιμίες από τη γλιβενκλαμίδα, όταν χορηγηθεί σε ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία, ακόμη και σε μικρές δόσεις (1 mg), μπορεί να προκαλέσει παρατεταμένη υπογλυκαιμία διάρκειας μεγαλύτερης των 64 ωρών.⁵³

Κατά συνέπεια, από τις σουλφονουρίες που είναι σήμερα διαθέσιμες στην Ελλάδα (γλιβενκλαμίδα, γλικλαζίδη, γλιμεπιρίδη) μόνο η γλικλαζίζη, που μεταβολίζεται σε αδρανή προϊόντα, μπορεί να δοθεί με σχετική ασφάλεια σε ήπια και μέτρια νεφρική ανεπάρκεια.¹¹ Ωστόσο, θεωρείται φρόνιμο να διακόπτεται η χορήγηση σουλφονουριών σε τιμές κρεατινίνης > 2 mg/dl.⁵⁴

Κύηση-Γαλουχία

Γενικά η χορήγηση αντιδιαβητικών δισκίων δεν συνιστάται σε κύηση και γαλουχία. Αν και στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν πολυάριθμες αναφορές για επιτυχή έκβαση κύησης με χορήγηση γλιβενκλαμίδης (περισσότερες από 1.260 αναφορές),⁵⁵⁻⁵⁷ η ασφάλεια αυτού του φαρμάκου ιδίως κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης δεν έχει τεκμηριωθεί εξαιτίας της αδυναμίας διενέργειας καλά σχεδιασμένων μελετών σε κυοφορούσες γυναίκες.

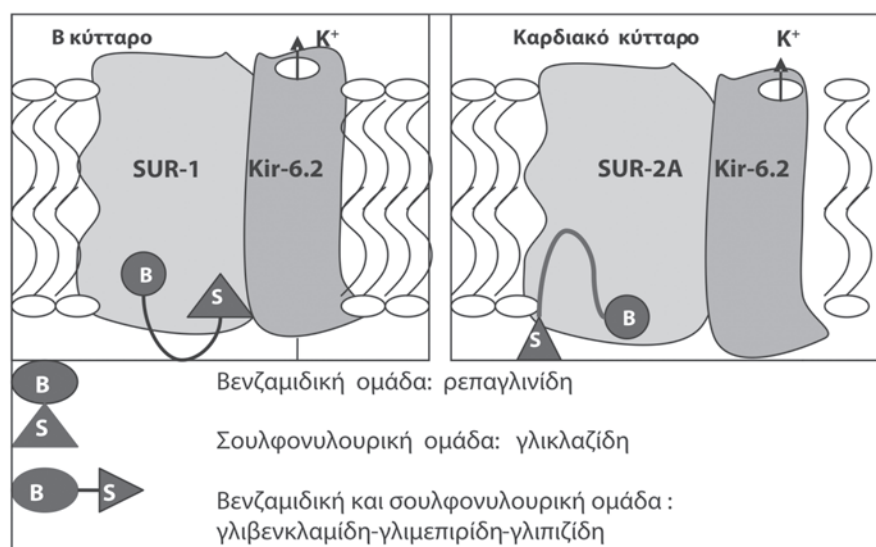
Για τις υπόλοιπες σουλφονουρίες δεύτερης γενεάς δεν υπάρχει ανάλογη εμπειρία. Κατά συνέπεια, από τις σουλφονουρίες, μόνο η γλιβενκλαμίδα χαρακτηρίζεται ως φάρμακο κλάσης Β, ενώ όλες οι υπόλοιπες ως φάρμακα κλάσης C* (στην κλάση C ανήκουν φάρμακα που δεν πρέπει να χορηγούνται σε κύηση, εκτός αν το προσδοκώμενο όφελος δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο).⁵⁸

Νοσηλεύόμενοι ασθενείς

Οι σουλφονουρίες μπορεί να προκαλέσουν παρατεταμένη υπογλυκαιμία σε νοσηλεύόμενους ασθενείς με μειωμένη πρόσληψη θερμίδων. Τα φάρμακα αυτά δεν πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς που δεν σιτίζονται ή λαμβάνουν εντερική ή παρεντερική διατροφή.^{59,60}

Σε ασθενείς με σοβαρές λοιμώξεις ή νοσήσεις, όπως, για παράδειγμα, εγκαύματα, παγκρεατίτιδα, εμφράγματα μυοκαρδίου, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, έχει φανεί ότι ο καλός γλυκαιμικός έλεγχος βελτιώνει σημαντικά την έκβασή τους.⁵⁹ Επιπλέον, πολλοί από αυτούς τους ασθενείς παρουσιάζουν σε άλλοτε άλλο βαθμό διαταραχές της νεφρικής, της ηπατικής ή και της καρδιακής λειτουργίας. Οι σουλφονουρίες, μη επιτρέποντας γρήγορες αναπροσαρμογές της δό-

* Η FDA έχει κατατάξει τα φάρμακα σε πέντε κλάσεις ανάλογα με το πόσο επικίνδυνα είναι για το έμβρυο. **Κλάση Α:** ασφαλή για το έμβρυο, όπως φάνηκε σε μελέτες με κυοφορούσες γυναίκες και η πιθανότητα για βλάβη του εμβρύου είναι ελάχιστη. **Κλάση Β:** δεν έχουν δυσμενή επίδραση στο έμβρυο σε μελέτες με πειραματόζωα, αλλά δεν υπάρχουν μελέτες σε κυοφορούσες γυναίκες, ή έχουν δυσμενή επίδραση στο έμβρυο σε μελέτες με πειραματόζωα αλλά όχι σε μελέτες με κυοφορούσες γυναίκες. **Κλάση C:** έχουν δυσμενή επίδραση στο έμβρυο σε μελέτες με πειραματόζωα, χωρίς όμως να υπάρχουν μελέτες σε κυοφορούσες γυναίκες, ή δεν υπάρχουν μελέτες ούτε με πειραματόζωα ούτε με εγκύους. Τα φάρμακα χορηγούνται μόνο όταν το προσδοκώμενο όφελος δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο. **Κλάση D:** υπάρχει αποδεδειγμένος κίνδυνος για το έμβρυο και η χρησιμοποίηση των φαρμάκων αυτών μπορεί να δικαιολογηθεί μόνο σε επικίνδυνη, για τη ζωή της εγκύου, νόσο, στην οποία τα ασφαλέστερα φάρμακα είτε δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν, είτε δεν είναι δραστικά. **Κλάση Χ:** μελέτες σε πειραματόζωα και άνθρωποι έχουν δείξει ότι προκαλούν εμβρυϊκές ανωμαλίες ή υπάρχει ανάλογη απόδειξη βάσει κλινικής εμπειρίας. Τα φάρμακα αυτά αντενδείκνυνται σε γυναίκες που είναι ή πρόκειται να μείνουν έγκυοι.



σχήμα 6.2.1.6. Η SUR-1 περιέχει δύο θέσεις σύνδεσης: μία για την ομάδα των σουλφονουριών και μία για τη βενζαμιδική ομάδα. Η SUR-2A περιέχει μία μόνο θέση σύνδεσης για τη βενζαμιδική ομάδα.

σης τους, δεν παρέχουν την κατάλληλη ευελιξία στην επαρκή ρύθμιση των νοσηλευόμενων σακχαροδιαβητικών ασθενών, που στη συντριπτική τους πλειοψηφία παρουσιάζουν αυξημένες μεταβολικές ανάγκες.^{59,61} Επίσης, πολλοί από τους νοσηλευόμενους ασθενείς παρουσιάζουν μία ή περισσότερες αντενδείξεις στη χορήγησή τους. Σε αυτές τις περιπτώσεις τα αντιδιαβητικά δισκία πρέπει να διακόπτονται και να αρχίζει ινσουλινοθεραπεία.

Ιδιαίτερη αναφορά έχει γίνει τα τελευταία χρόνια στην επιβλαβή επίδραση των σουλφονουριών σε ασθενείς με καρδιακή ή εγκεφαλική ισχαιμία. Είναι γνωστό ότι διάλυοι K_{ATP} υπάρχουν και σε άλλους ιστούς εκτός των Β κυττάρων του παγκρέατος.⁶² Στα καρδιακά κύτταρα οι διάλυοι έχουν τις ίδιες εσωτερικές υπομονάδες Kir-6.2, αλλά διαφορετικές SUR υπομονάδες που ονομάζονται SUR-2A, ενώ στα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων υπάρχουν οι SUR-2B (σχήμα 6.2.1.6).⁶³⁻⁶⁵

Ύστερα από μυοκαρδιακή ισχαιμία μικρής διάρκειας, παρατηρείται διάνοιξη αυτών των διαύλων με αποτέλεσμα αυξημένη έξοδο K^+ και μειωμένη είσοδο Ca^{2+} μέσα στα μυοκαρδιακά κύτταρα που οδηγεί σε μειωμένη διάρκεια του δυναμικού δράσης, μείωση της συσταλτικότητας, μειωμένη κατανάλωση ενέργειας από το μυοκάρδιο και αγγειοδιαστολή των στεφανιαίων αγγείων. Έτσι, το μυοκάρδιο μεταπίπτοντας σε κατάσταση μειωμένης λειτουργικότητας μειώνει τις μεταβολικές του ανάγκες και καθίσταται ανθεκτικότερο στις επιδράσεις μιας επερχόμενης σοβαρότερης ισχαιμίας. Το φαινόμενο αυτό, που ονομάζεται ισχαιμικό «preconditioning», μπορεί να αποτρέψει την εκτεταμένη νέκρωση μετά το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.⁶⁶ Τα εκκριταγωγά που περιέχουν βενζαμιδική

ομάδα (γλιβενκλαμίδη, γλιπιζίδη, γλιμεπιρίδη, ρεπαγλινίδη) και κυρίως η γλιβενκλαμίδη, επειδή συνδέονται τόσο με τις SUR-1 όσο και με τις SUR-2A και SUR-2B υπομονάδες προκαλώντας κλείσιμο των K_{ATP} διαύλων των καρδιακών κυττάρων, θεωρήθηκαν υπεύθυνες για την κατάργηση του ισχαιμικού «preconditioning».⁶⁷

Πράγματι, είναι γεγονός ότι σε πολύ υψηλές συγκεντρώσεις οι σουλφονουριές αυτής της ομάδας και κυρίως η γλιβενκλαμίδη, μπορεί να προκαλέσουν σύσπαση των λείων μυϊκών ινών τόσο της καρδιάς όσο και των αγγείων, αλλά θεωρείται απίθανο το γεγονός αυτό να έχει ιδιαίτερη κλινική σημασία, όταν τα φάρμακα αυτά χορηγούνται σε θεραπευτικές δόσεις. Διάφορες κλινικές μελέτες που έχουν γίνει με τη γλιβενκλαμίδη έχουν δώσει αντικρουόμενα αποτελέσματα⁶⁸⁻⁷⁵ και το θέμα αυτό εξακολουθεί να αποτελεί σημείο αντιπαράθεσης.²² Ωστόσο, θεωρείται φρόνιμο να αποφεύγεται η χορήγηση αυτών των εκκριταγωγών και κυρίως της γλιβενκλαμίδης σε ασθενείς με οξύ στεφανιαίο επεισόδιο. Εξάλλου στη στεφανιαία μονάδα είναι προτιμότερο να χρησιμοποιούνται ευέλικτα σχήματα ινσουλινοθεραπείας.

Τέλος, οι σουλφονουριές πρέπει να διακόπτονται το βράδυ πριν από εγχείρηση ή να μη χορηγούνται την ημέρα της χειρουργικής επέμβασης. Μετεγχειρητικά επαναχορηγούνται μόνο όταν ο ασθενής είναι σε θέση να σιτισθεί από το στόμα και δεν παρουσιάζει μετεγχειρητικές επιπλοκές.⁷⁶⁻⁷⁸

Δραστικότητα σουλφονουριών

Η δραστικότητα των σουλφονουριών διαφέρει από σκεύασμα σε σκεύασμα, όταν χορηγούνται σε μικρές δόσεις. Στις μέγιστες συνιστώμενες δόσεις δεν υπάρ-

χουν ιδιαίτερες διαφορές, αλλά ισχυρότερη θεωρείται η γλιβενκλαμίδα.⁷⁹

Κατά την εκτίμηση των συγγραφέων οι σουλφονουλουρίες προκαλούν μείωση της HbA1c κατά 1% ή και περισσότερο. Οι σουλφονουλουρίες ελαττώνουν κατά μέσο όρο την προγευματική τιμή γλυκόζης του πλάσματος κατά 50-70 mg και ελαττώνουν την HbA1c κατά 0,8-1,7% σύμφωνα με τους Feinglos & Bethel.⁷

Η δραστηριότητα των σουλφονουλουριών μειώνεται με την πάροδο των ετών διάρκειας του διαβήτη, ασχέτως του αν χρησιμοποιήθηκαν νωρίτερα ή όχι.^{4,80-82}

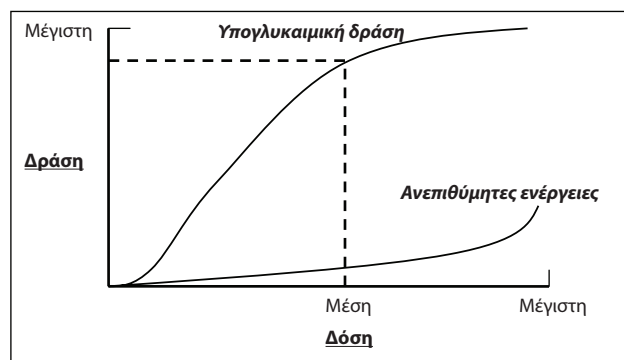
Οι σουλφονουλουρίες που κυκλοφορούν σήμερα στη χώρα μας σε δόση ανά δισκίο και μέγιστη δόση εμφανίζονται στον πίνακα 6.2.1.2.

Πάντως οι δόσεις της γλιβενκλαμίδης δεν έχουν ουσιωδώς καλύτερο αποτέλεσμα όταν αυξάνονται πάνω από τα 10 mg, της γλικλαζίδης όταν αυξάνονται πάνω από τα 240 mg, της γλικλαζίδης ελεγχόμενης αποδέσμευσης όταν αυξάνονται πάνω από τα 90 mg και της γλιμεπιρίδης όταν αυξάνονται πάνω από τα 4 mg. Ως γενικός κανόνας ισχύει ότι αύξηση της δόσης πάνω από το ήμισυ της μέγιστης συνιστώμενης έχει πολύ μικρή επίδραση στον γλυκαιμικό έλεγχο, ενώ ταυτόχρονα αυξάνει κατά πολύ τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών (σχήμα 6.2.1.7).⁸³

Οι φαρμακευτικές εταιρίες αναφέρουν συνήθως υψηλότερα όρια για τις μέγιστες δόσεις, χωρίς να έχει αποδειχθεί κανένα πλεονέκτημα ή πράγματι ισχυρότερη δράση με τις δόσεις αυτές. Γενικά μπορεί να λεχθεί ότι η διαφοροποίηση των τιμών της γλυκόζης στο πλάσμα είναι πολύ μεγαλύτερη, όταν αυξάνονται οι μικρές δόσεις των σουλφονουλουριών σε μέτριες, παρά όταν πρόκειται για την τελική αύξηση στη μέγιστη δόση που χρησιμοποιείται από τους συγγραφείς (15 mg για τη γλιβενκλαμίδα, 320 mg για τη γλικλαζίδα, 120 mg για τη γλικλαζίδα ελεγχόμενης αποδέσμευσης και 6 mg για τη γλιμεπιρίδη).

Αποτυχία σουλφονουλουριών

Η αποτυχία στην υπογλυκαιμική δράση των σουλφονουλουριών διακρίνεται σε πρωτοπαθή και δευτεροπαθή.



σχήμα 6.2.1.7. Σχέση δόσης και υπογλυκαιμικής δράσης αντιδιαβητικών δισκίων

Στην πρωτοπαθή αποτυχία οι σουλφονουλουρίες, χορηγούμενες ως αρχική θεραπεία, αποτυγχάνουν να ρυθμίσουν τον διαβήτη. Το ποσοστό της πρωτοπαθούς αποτυχίας αναφέρεται σε παλαιότερες εργασίες ότι είναι περίπου 20%, αλλά σύμφωνα με αδημοσίευτες παρατηρήσεις μας είναι κατά πολύ μικρότερο. Η επιλογή των κατάλληλων ασθενών για θεραπεία με σουλφονουλουρίες επηρεάζει, όπως είναι φυσικό, το αποτέλεσμα στις σχετικές στατιστικές. Αν, για παράδειγμα ένας ασθενής έχει πολλά χρόνια διαβήτη χωρίς θεραπεία και είναι για πολύ καιρό αρρυθμιστος, έχει πολύ μικρές πιθανότητες να απαντήσει καλά. Εξάλλου, πολλοί από αυτούς τους ασθενείς, που αρχικά θεωρούνταν ως σακχαροδιαβητικοί τύπου 2, έχουν τελικά Λανθάνοντα Αυτοάνοσο Διαβήτη Ενηλίκων (Latent Autoimmune Diabetes of Adults - LADA), όπως τεκμηριώνεται από την ύπαρξη αυτοαντισωμάτων.

Είναι γεγονός ότι κατά τη διάρκεια της θεραπείας με σουλφονουλουρίες παρουσιάζεται προοδευτική επιδείνωση του γλυκαιμικού ελέγχου με την πάροδο των ετών, φαινόμενο που χαρακτηρίζεται ως δευτεροπαθής αποτυχία των σουλφονουλουριών. Το φαινόμενο αυτό που ατυχώς ονομάζεται «αστοχία των σουλφονουλουριών» και εμφανίζεται σε 5-10 % των ασθενών ετησίως είναι αποτέλεσμα της προόδου της νόσου και όχι αποτυχία της συγκεκριμένης φαρμακευτικής ουσίας.^{22,84} Όπως, εξάλλου, φάνηκε από τη μελέτη UKPDS, ο ρυθμός απώλειας της λειτουργικότητας των Β κυτ-

πίνακας 6.2.1.2. Σουλφονουλουρίες που κυκλοφορούν σήμερα στην Ελλάδα

Όνομασία	Glimepiride	Glibenclamide	Gliclazide	Gliclazide
	Solosa	Daonil	Diamicron	DiamicronMR
	Dialosa	Derocyl		
Δόση δισκίου	1,2,3,4 mg	5 mg	80 mg	30 mg
Δοσολογία	1-6 mg	2,5-15 mg	40-320 mg	30-120 mg
Διάρκεια δράσης	24 h	18-24 h	18-24 h	24 h
Δόσεις/24ωρο	Μία ή δύο	Μία ή δύο	Δύο	Μία
Χορήγηση	Προ φαγητού	Προ φαγητού	Προ φαγητού	Προ φαγητού

τάρων ήταν ο ίδιος, ανεξαρτήτως του αν οι ασθενείς βρίσκονταν σε δίαιτα ή ελάμβαναν αγωγή με σουλφονουλουρίες ή ινσουλίνη.⁸⁵ Επίσης σε μία σουηδική μελέτη διάρκειας 12 ετών, 29% των ατόμων με διαταραχή στην ανοχή γλυκόζης που δεν πήραν θεραπεία και 13% εκείνων που υποβλήθηκαν σε δίαιτα εμφάνισαν ΣΔ τύπου 2. Αντίθετα, κανένα άτομο από εκείνα που πήραν σουλφονουλουρία δεν έγινε διαβητικό.⁸⁶

Το φαινόμενο της δευτεροπαθούς αποτυχίας των σουλφονουλουριών έχει κυρίως σχέση με τη χρονική διάρκεια του διαβήτη, με την ηλικία των ασθενών και με συμπαρομαρτούσες άλλες παθολογικές καταστάσεις.^{82,87,88} Στα 17 χρόνια διάρκειας διαβήτη οι περισσότεροι ασθενείς (85%) χρειάζονται ινσουλίνη και ο κυριότερος παράγοντας δευτεροπαθούς αποτυχίας είναι η διάρκεια του διαβήτη.⁸⁹ Με την πάροδο του χρόνου, λόγω της προοδευτικής έκπτωσης της λειτουργικότητας των Β κυττάρων, οι σουλφονουλουρίες παύουν να δρουν και οι ασθενείς χρειάζονται ινσουλίνη για την αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας (σχήμα 6.2.1.8).⁹⁰

Το ποσοστό της αποτυχίας των σουλφονουλουριών επηρεάζεται ενδεχομένως και από την ανεπαρκή συμμόρφωση των ασθενών στη δίαιτα, τη χορήγηση διαβητογόνων φαρμάκων, την ψυχολογική κατάστασή τους και άλλους παράγοντες. Επίσης, το ποσοστό αυτό είναι μεγαλύτερο σε ασθενείς με πολύ αυξημένο σάκχαρο κατά την έναρξη της θεραπείας.⁹¹

Οι ασθενείς που βρίσκονται σε δευτεροπαθή αστοχία διστάζουν να αρχίσουν ινσουλίνη, όσο δεν εμφανίζουν αισθητά κλινικά συμπτώματα. Σε εργασία μας διαπιστώθηκε ότι η αναγκαία ινσουλινοθεραπεία καθυστερεί να αρχίσει περί τα 1-2 χρόνια λόγω της άρνησης των ασθενών να δεχθούν ινσουλινοθεραπεία. Στο διάστημα αυτό οι ασθενείς χάνουν βάρος, το

οποίο ανακτούν μετά την έναρξη της ινσουλινοθεραπείας (σχήμα 6.2.1.8).⁸⁹

Η καταπολέμηση της παχυσαρκίας, η αύξηση της κινητικότητας και της μυϊκής δραστηριότητας και η βελτίωση της συμμόρφωσης στη δίαιτα είναι παράγοντες που πιθανόν αποτρέπουν ή τουλάχιστον καθυστερούν τη δευτεροπαθή αστοχία. Κάτι τέτοιο, όμως, προς το παρόν είναι κλινική εντύπωση και είναι δύσκολο να αποδειχθεί με κλινική μελέτη. Επίσης, φαίνεται πιθανό ότι μετά από κάθε απορρύθμιση του διαβήτη η επάνοδος στην προγενέστερη μεταβολική κατάσταση είναι μερική, λόγω της κινητοποίησης σειράς φαύλων κύκλων που επιδεινώνουν την κατάσταση (βλ. κεφ. 3.2).

Ανεπιθύμητες ενέργειες

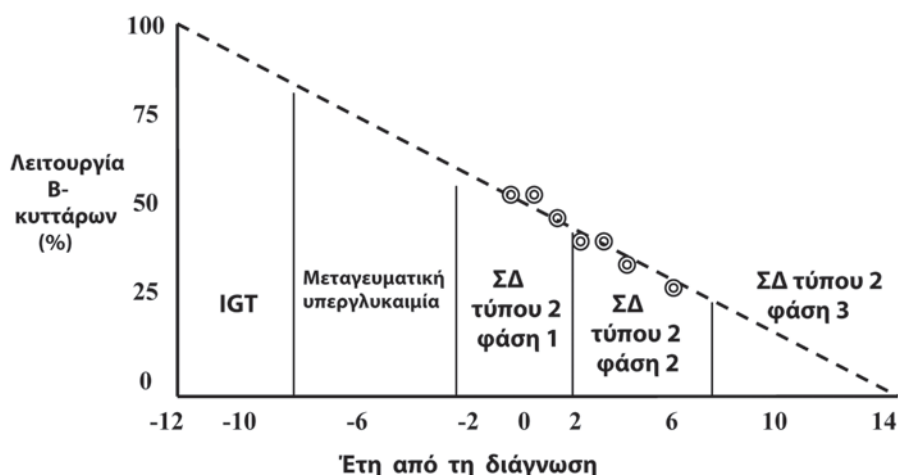
Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών είναι γενικά μικρή.

Υπογλυκαιμία

Αποτελεί τη σοβαρότερη ανεπιθύμητη ενέργεια των σουλφονουλουριών, γι' αυτό όλοι οι γιατροί θα πρέπει να είναι ευαισθητοποιημένοι σχετικά με τους παράγοντες που προδιαθέτουν στην εμφάνισή της (πίνακας 6.2.1.3).⁹²

Ήπια υπογλυκαιμία εμφανίζεται σε 2-4% των ασθενών, ενώ σοβαρή υπογλυκαιμία, που απαιτεί για την ανάταξή της τη βοήθεια άλλου προσώπου, εμφανίζεται με συχνότητα 0,02-0,04% ανά έτος.⁹³ Σε μελέτη 605 ασθενών με λήψη υπογλυκαιμικών φαρμάκων 34.052 ετών θεραπείας, ο ετήσιος κίνδυνος υπογλυκαιμίας υπολογίσθηκε 1,8%.⁹⁴

Από τις σουλφονουλουρίες που είναι σήμερα διαθέσιμες στην Ελλάδα, η γλιβενκλαμίδα προκαλεί τα



σχήμα 6.2.1.8. Λειτουργία Β κυττάρων σε σχέση με τον χρόνο διάγνωσης.

περισσότερα, σοβαρότερα και μεγαλύτερης διάρκειας υπογλυκαιμικά επεισόδια.⁹⁴ Ακολουθεί η γλιμεπιρίδη, ενώ τον μικρότερο κίνδυνο για εμφάνιση υπογλυκαιμίας φαίνεται ότι παρουσιάζει η γλικλαζίδη.

Συγκεκριμένα, σε μία 12μηνια συγκριτική μελέτη η γλιβενκλαμίδη προκάλεσε περισσότερα υπογλυκαιμικά επεισόδια σε σχέση με τη γλιμεπιρίδη (17% έναντι 12%).⁹⁵ Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα μιας άλλης μελέτης όπου στην ομάδα της γλιβενκλαμίδης παρατηρήθηκαν 150 υπογλυκαιμικά επεισόδια, ενώ στην ομάδα της γλιμεπιρίδης μόνο 105.⁹⁶ Επίσης, έχει φανεί ότι η γλιβενκλαμίδη προκαλεί πιο συχνά σοβαρές υπογλυκαιμίες σε σχέση με τη γλιμεπιρίδη.⁴⁹ Μάλιστα σε μία μελέτη του 1995 η θνητότητα των σοβαρών υπογλυκαιμιών από γλιβενκλαμίδη ήταν 10% επί του συνόλου των σοβαρών επεισοδίων.⁹⁷ Σε άλλη εργασία όπου έγινε σύγκριση γλιβενκλαμίδης και γλικλαζίδης, οι υπογλυκαιμίες ήταν επίσης συχνότερες στην ομάδα της γλιβενκλαμίδης (17 έναντι 4, $p < 0,01$).⁹⁸ Η γλιβενκλαμίδη προκαλεί περισσότερες υπογλυκαιμίες γιατί, εκτός των άλλων, μειώνει την έκκριση της γλυκαγόνης και της αυξητικής ορμόνης.⁴⁶

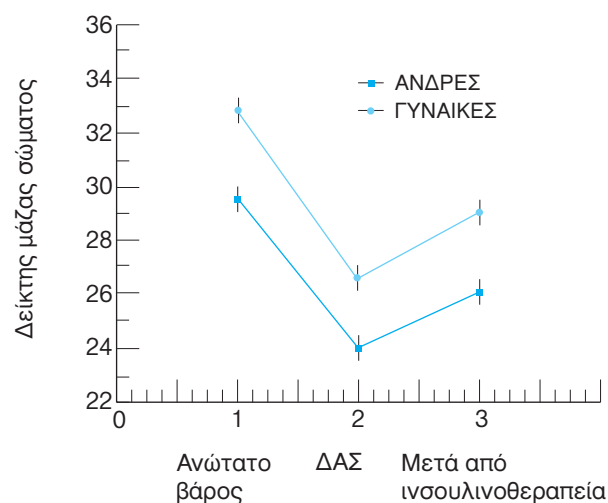
Επίσης φαίνεται ότι η γλικλαζίδη προκαλεί λιγότερες υπογλυκαιμίες σε σχέση με τη γλιμεπιρίδη. Στη μελέτη GUIDE η γλικλαζίδη προκάλεσε 22 υπογλυκαιμικά επεισόδια και η γλιμεπιρίδη 56 ($p = 0,007$).⁹⁹

Η υπογλυκαιμία από σουλφονουριές προκαλεί τα ίδια προειδοποιητικά συμπτώματα, όπως και η υπογλυκαιμία από ινσουλίνη, αλλά επειδή πολλοί ασθενείς είναι ηλικιωμένοι δεν την αναγνωρίζουν εύκολα, τουλάχιστον την πρώτη φορά που θα τους συμβεί.¹⁰⁰

Υπογλυκαιμίες συμβαίνουν και σε συνδυασμό με φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις, αλλά το συχνότερο αίτιο είναι η λήψη οιοπνεύματος το οποίο μεταβολιζόμενο ελαττώνει τη γλυκονογένεση.

Οι υπογλυκαιμίες από σουλφονουριές είναι σχετικά σπάνιο φαινόμενο, εφόσον τα φάρμακα αυτά χορηγούνται όταν πρέπει και στην κατάλληλη δόση. Για την αποφυγή τους, πρέπει να γίνεται έγκαιρη αναγνώριση όλων των προδιαθεσικών παραγόντων, ενημέρωση των ασθενών γι' αυτούς τους παράγοντες, έναρξη θεραπείας με μικρές δόσεις και σταδιακή τιτλοποίηση της δόσης με μεσοδιαστήματα μίας έως δύο ή και περισσότερων εβδομάδων.¹⁰¹ Σύμφωνα με την αντίληψη των συγγραφέων, οι περισσότερες υπογλυκαιμίες από σουλφονουριές παρατηρήθηκαν σε άτομα που πήραν κατά την έναρξη της θεραπείας- κακώς – μεγάλες δόσεις.

Όλοι επίσης οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τα προειδοποιητικά συμπτώματα της υπογλυκαιμίας, αλλά και για την αντιμετώπισή της. Σε περίπτωση βαριάς υπογλυκαιμίας από σουλφονουριές πρέπει



σχήμα 6.2.1.9 Ο δείκτης μάζας σώματος πριν και κατά τη δευτεροπαθή αστοχία των σουλφονουριών (ΔΑΣ) καθώς και μετά από την ινσουλινοθεραπεία έξι και πλέον μηνών ($p < 0,001$).

να νοσηλεύεται ο ασθενής με συνεχή χορήγηση διαλύματος γλυκόζης 10% για δύο-τρία 24ωρα, δεδομένου ότι οι υπογλυκαιμίες αυτές είναι μεγάλης διάρκειας και υποτροπιάζουν.

Αύξηση σωματικού βάρους

Η αύξηση του σωματικού βάρους είναι συχνή, ανεπιθύμητη ενέργεια των σουλφονουριών. Βάση πολυάριθμων μελετών η αύξηση του βάρους κυμαίνεται από 1-4 Kg.¹⁰² Στην 24η αναφορά της μελέτης UKPDS ασθενείς που έλαβαν σουλφονουριές (χλωροπροπαμίδη ή γλιβενκλαμίδη) για 6 έτη παρουσίασαν μέση αύξηση του σωματικού βάρους κατά 5,3 Kg ($p < 0,01$).¹⁰³ Στην 33η αναφορά της ίδιας μελέτης, η ομάδα των ασθενών

πίνακας 6.2.1.3. Παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση υπογλυκαιμίας σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2

- Προχωρημένη ηλικία
- Νεφρική-ηπατική ανεπάρκεια
- Μειωμένη πρόσληψη τροφής
- Λήψη αλκοόλ
- Γαστρεντερικές διαταραχές, κυρίως κινητικότητα
- Διαμονή σε ιδρύματα, άνοια
- Ανεπαρκής παρακολούθηση σακχάρου
- Ανεπαρκής εκπαίδευση ασθενών
- Κατά την έναρξη θεραπείας με εκκρηταγωγά
- Καρδιαγγειακή νοσηρότητα – προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο
- Πολυφαρμακία
- Αυξημένη σωματική δραστηριότητα, άσκηση

ών που πήρε γλιβενκλαμίδη για 10 έτη είχε αύξηση του βάρους κατά 1,7 Kg περισσότερο σε σχέση με την ομάδα της δίαιτας ($p < 0,01$).¹⁰⁴ Σε μία τυχαίοποιημένη διπλή-τυφλή μελέτη, οι ασθενείς που έλαβαν γλιμεπιρίδη παρουσίασαν μέση αύξηση του σωματικού βάρους κατά 2,3 Kg, ενώ οι ασθενείς που πήραν το εικονικό φάρμακο είχαν μέση μείωση του βάρους τους κατά 2,1 Kg ($p < 0,001$).¹⁰⁵ Στη μελέτη ADOPT, διάρκειας 5 ετών, το βάρος των ασθενών που πήραν γλιβενκλαμίδη αυξήθηκε κατά 1,6 Kg στο πρώτο έτος της μελέτης και στη συνέχεια παρέμεινε σταθερό.¹⁰⁶ Σε μία πρόσφατη, επίσης, μελέτη διάρκειας ενός έτους με 3.665 ασθενείς, η αύξηση του σωματικού βάρους από τη χορήγηση σουλφονουριών ήταν 1,8 Kg.¹⁰⁷

Γενικά, σε διάστημα 6-12 μηνών περίπου από την έναρξη της θεραπείας το σωματικό βάρος φαίνεται ότι σταθεροποιείται. Η αιτιολογία αυτής της αύξησης είναι γενικά αδιευκρίνιστη. Ενοχοποιούνται η αύξηση των επιπέδων ινσουλίνης και η μείωση της απώλειας υδατανθράκων από τα ούρα με τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου.¹⁰² Ωστόσο, υπάρχουν μερικές μελέτες που δείχνουν ότι οι σουλφονουρίες μπορεί να μειώσουν ή τουλάχιστον να μη μεταβάλλουν το σωματικό βάρος. Οι περισσότερες από αυτές αφορούν στη γλιμεπιρίδη.¹⁰⁷⁻¹¹¹ Ίσως τελικά η επίδραση των νεότερων σουλφονουριών δεύτερης γενεάς στο σωματικό βάρος να μην είναι τόσο μεγάλη όσο πιστευόταν παλαιότερα.

Άλλες σπανιότερες ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτές παρουσιάζονταν κυρίως από τη χορήγηση των παλαιότερων πρώτης γενεάς σουλφονουριών, ενώ είναι ιδιαίτερα σπάνιες με τα νέα εκκριταγωγά. Περιλαμβάνουν δερματικές αντιδράσεις (οζώδες ερύθημα, πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Steven-Johnson), αιματολογικές (μυελική απλασία μίας ή περισσότερων κυτταρικών σειρών), γαστρεντερικές (δυσπεψία, ναυτία, έμετοι, επιγαστραλγία) και ηπατικές διαταραχές (τρανσαμινασαιμία, χολόσταση).

Για ιστορικούς, κυρίως, λόγους να αναφέρουμε ότι η χλωροπροπαμίδη σε μεγάλες δόσεις μπορούσε να προκαλέσει χολοστατικό ίκτερο αλλά και υπονατριαιμία από κατακράτηση ύδατος λόγω αύξησης της έκκρισης της αντιδιουρητικής ορμόνης (ADH).^{112,113} Μάλιστα είχε χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία του άποιου διαβήτη.¹¹³ Τέλος, μετά τη λήψη οινόπνευματος, στα άτομα που έπαιρναν χλωροπροπαμίδη εμφανιζόταν ερύθημα προσώπου που θύμιζε την αντίδραση δισουλφιράμης στη διάρκεια θεραπείας απεξάρτησης από το οινόπνευμα.^{114,115}

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Αναφέρονται σε φαρμακευτικές ουσίες που όταν συγχορηγηθούν με αντιδιαβητικά δισκία είναι δυνατόν να μεταβάλουν τις φαρμακοκινητικές τους ιδιότητες, ενισχύοντας ή μειώνοντας την υπογλυκαιμική τους δράση.

Οι περισσότερες από τις φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις που αναφέρονταν μεταξύ των σουλφονουριών πρώτης γενεάς και διαφόρων φαρμάκων όπως σαλικυλικά, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, από του στόματος αντιπηκτικά, αλλοπουρινόλη κ.ά., δεν φαίνεται να υφίστανται με τις σουλφονουρίες δεύτερης γενεάς.^{116,117} Ωστόσο, φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις εμφανίζουν και οι σουλφονουρίες δεύτερης γενεάς, οι κυριότερες των οποίων αναφέρονται παρακάτω:

Μείωση υπογλυκαιμικής δράσης

Η ριφαμπικίνη και οι αναστολείς των HIV- πρωτεασών (ριτοναβίρη, νελφίναβίρη) προάγοντας τα ηπατικά CYP ένζυμα, αυξάνουν τον μεταβολισμό των σουλφονουριών και μειώνουν τις συγκεντρώσεις τους στο πλάσμα.¹¹⁶

Ενίσχυση υπογλυκαιμικής δράσης

Διάφορα αντιβιοτικά ενισχύουν την υπογλυκαιμική δράση των σουλφονουριών, αυξάνοντας τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας. Έτσι, η δοξυκυκλίνη ενισχύει τη δράση της γλιβενκλαμίδης, οι κινολόνες (σιπροφλοξασίνη, γκατιφλοξασίνη) τη δράση της γλιβενκλαμίδης και της γλιμεπιρίδης και η σουλφομεθοξαζόλη τη δράση της γλικλαζίδης.¹¹⁶

Οι ανταγωνιστές των H₂-υποδοχέων (ρανιτιδίνη) και τα αντιμυκητιασικά, παράγωγα των αζολών (φλουκοναζόλη, κετοκοναζόλη) αναστέλλοντας το CYP2C9 μειώνουν τον μεταβολισμό όλων των σουλφονουριών και αυξάνουν την υπογλυκαιμική τους δράση.¹¹⁶

Η φλουβοξαμίνη, εκλεκτικός αναστολέας επαναπρόσληψης σεροτονίνης, προκαλεί μικρή παράταση του χρόνου ημίσειας ζωής της γλιμεπιρίδης.¹¹⁶

Τέλος, η γλιβενκλαμίδη αναστέλλοντας το CYP3A4 μειώνει τον μεταβολισμό της κυκλοσπορίνης αυξάνοντας τις συγκεντρώσεις της στο πλάσμα. Έτσι, κατά τη συγχορήγηση των δύο φαρμάκων πρέπει να γίνεται τακτική παρακολούθηση των επιπέδων της κυκλοσπορίνης του πλάσματος.¹¹⁶

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Αναφέρονται σε φαρμακευτικές ουσίες που είναι ικανές, επηρεάζοντας είτε την έκκριση είτε τη δράση

της ινσουλίνης, να μεταβάλουν τα επίπεδα γλυκόζης αίματος ανεξάρτητα από τη λαμβανόμενη αντιδιαβητική αγωγή (πίνακας 6.2.1.4).¹¹⁷

Συνδυασμός ινσουλίνης με σουλφονουλουρίες

Ενώ επί σειρά ετών μετά την ανακάλυψη των σουλφονουλουριών δεν ήταν νοητό να συγχωρηγηθεί ινσουλίνη με δισκία, εμφανίστηκαν στη δεκαετία του 1980 μελέτες συγχωρήγησης ινσουλίνης με σουλφονουλουρίες. Για να δράσει επωφελώς η συγχωρήγηση ινσουλίνης με σουλφονουλουρίες πρέπει να υπάρχει κάποια υπολειμματική δυνατότητα έκκρισης της ινσουλίνης.

Στις περιπτώσεις αυτές χορηγείται η ινσουλίνη μία φορά το 24ωρο και κατά προτίμηση προ του ύπνου. Αρχικά είχε χρησιμοποιηθεί ημιβραδείας δράσης ινσουλίνη (Humulin NPH ή Protaphane), ενώ σήμερα προτιμώνται τα ανάλογα ινσουλίνης μακράς δράσης glargine και detemir τα οποία έχουν σχεδόν 24ωρη δράση, χωρίς να εμφανίζουν ιδιαίτερη αιχμή δράσης τουλάχιστον στις χαμηλές δόσεις. Η έναρξη χορήγησης γίνεται με χαμηλές δόσεις ινσουλίνης (10 U ημερησίως) και ακολουθεί σταδιακή αύξηση με βάση τις πρωινές τιμές του σακχάρου.

Η μέθοδος αυτή εφαρμόζεται κυρίως σε ηλικιωμένα άτομα, ιδίως όταν μένουν μόνα και δεν μπορούν να μάθουν να αυτοχορηγούν την ινσουλίνη ενώ το συγγενικό περιβάλλον αδυνατεί να εξυπηρετεί πρωί-βράδυ τον ασθενή. Ο συνδυασμός αυτός αποδίδει για μερικούς μήνες ή για 1-2 χρόνια. Όταν παύσει η ενδογενής παραγωγή ινσουλίνης, το σχήμα δεν μπορεί να αποδώσει, οπότε καθίσταται υποχρεωτικό το σχήμα των δύο ενέσεων χωρίς αντιδιαβητικά δισκία.^{7,118,119}

Μη σουλφονουλουρικά εκκριταγωγά

Αναπτύχθηκαν με στόχο τη μείωση της μεταγευματικής κυρίως υπεργλυκαιμίας ώστε να αποκαθιστούν το φυσιολογικό πρότυπο της γευματικής έκκρισης της ινσουλίνης, χωρίς να προκαλούν συνεχιζόμενη αύξηση της ινσουλίνης στη μεταπορροφητική φάση. Έτσι μειώνουν την υπεργλυκαιμία, χωρίς να αυξάνουν τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας. Σε αυτή την κατηγορία ανήκουν η ρεπαγλινίδη και η νατεγλινίδη.¹²⁰

Χημική σύσταση

Η χημική σύσταση των μη σουλφονουλουρικών εκκριταγωγών φαίνεται στο σχήμα 6.2.1.10.

Η νατεγλινίδη είναι παράγωγο της D-φαινυλαλανίνης, ενώ η ρεπαγλινίδη είναι παράγωγο του βενζοϊκού οξέος με χημική δομή που μοιάζει με το μη σουλφονουλουρικό τμήμα της γλιβενκλαμίδης.

πίνακας 6.2.1.4. Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Υπογλυκαιμική δράση	Υπεργλυκαιμική δράση
α-MEA Σαλικυλικά Φιμπράτες Αναστολείς MAO Αναβολικά στεροειδή Αλκοόλη	Κορτικοστεροειδή Διουρητικά β-αποκλειστές β-αδρενεργικοί διεγέρτες Ψυχοτρόπα (λίθιο, χλωροπρομαζίνη, άτυπα αντιψυχωσικά) Ανοσοκατασταλτικά (κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους) Ιντερφερόνη α Αναστολείς HIV-πρωτεασών Πενταμιδίνη Νικοτινικό οξύ Κλονιδίνη

Απορρόφηση, μεταβολισμός, απέκκριση

Νατεγλινίδη

Μετά από του στόματος χορήγηση, απορροφάται γρήγορα και εκτεταμένα (> 90%) από το λεπτό έντερο. Ακολουθεί δοσοεξαρτώμενη αύξηση των επιπέδων στο πλάσμα, η οποία είναι ταχεία αλλά παροδική, με μέγιστη συγκέντρωση μία ώρα μετά τη χορήγηση. Η απορρόφηση είναι καλύτερη όταν χορηγείται εντός 10 min πριν από τη λήψη τροφής, ενώ μειώνεται όταν χορηγείται μετά το γεύμα. Αντίθετα, η απορρόφηση δεν φαίνεται να επηρεάζεται σημαντικά από τη σύνθεση του γεύματος.¹²¹

Συνδέεται εκτεταμένα (> 98%) με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και κυρίως με τη λευκωματίνη. Υφίσταται εκτεταμένο ηπατικό μεταβολισμό πριν αποβληθεί και το ποσοστό του φαρμάκου που αποβάλλεται χωρίς να μεταβολισθεί είναι μικρότερο του 8%. Μεταβολίζεται μέσω του κυτοχρώματος P450 σε αρκετούς μεταβολίτες, εκ των οποίων οι πιο σημαντικοί παρουσιάζουν αντιδιαβητική δράση τρεις έως έξι φορές λιγότερο ισχυρή από τη μητρική ένωση.¹²²

Η κύρια οδός απέκκρισης τόσο του μητρικού φαρμάκου όσο και των μεταβολιτών του είναι η νεφρική (85%). Έχει χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 1,5 ώρα και διάρκεια δράσης 3-4 ώρες (πίνακας 5).

Ρεπαγλινίδη

Απορροφάται ταχέως και πλήρως από τον γαστρεντερικό σωλήνα και η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα επιτυγχάνεται εντός μίας ώρας από τη χορήγηση. Δεν έχουν παρατηρηθεί σημαντικές διαφορές στη φαρμακοκινητική του φαρμάκου σε σχέση με τα γεύματα. Η ρεπαγλινίδη παρουσιάζει υψηλό ποσοστό πρωτεΐνο-σύνδεσης (>98%).

Μεταβολίζεται στο ήπαρ από το ισοένζυμο κυ-

τόχρωμα P450 3A4. Ποσοστό 98% του φαρμάκου μεταβολίζεται σε μεταβολίτες οι οποίοι δεν έχουν υπογλυκαιμική δράση, ενώ λιγότερο από 2% αποβάλλεται αυτούσιο. Η ρεπαγλινίδη και οι μεταβολίτες της αποβάλλονται στη συντριπτική τους πλειοψηφία διά της χολής στα κόπρανα (92%) και μόνο το 8% διά των νεφρών στα ούρα.¹²³

Ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι 1 έως 1,5 ώρες και η διάρκεια δράσης 4 ώρες (πίνακας 6.2.1.5).

Μηχανισμός δράσης

Ο μηχανισμός δράσης των μη σουλφονουλουρικών εκκριταγωγών είναι παρόμοιος με τον μηχανισμό δράσης των σουλφονουλουριών, δηλαδή βασίζεται στο κλείσιμο των ATP ευαίσθητων διαύλων Καλίου (διάυλοι K_{ATP}) των Β κυττάρων του παγκρέατος (σχήμα 3).³⁰ Εντούτοις παρουσιάζει και κάποιες σημαντικές διαφορές: Τα φάρμακα αυτά συνδέονται με διαφορετικούς υποδοχείς της SUR-1 υπομονάδας των K_{ATP} διαύλων σε σχέση με τις σουλφονουλουρίες (σχήμα 6.2.1.5). Λόγω των διαφορετικών τους φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων (ταχεία επίτευξη, μέσα σε μία ώρα, των μέγιστων συγκεντρώσεων στο πλάσμα και μικρός χρόνος ημίσειας ζωής), παρουσιάζουν ταχύτερη έναρξη δράσης αλλά και μικρότερη διάρκεια δράσης από τις σουλφονουλουρίες. Ως αποτέλεσμα, τα φάρμακα αυτά προκαλούν μεγαλύτερη έκκριση ινσουλίνης αμέσως μετά το γεύμα, μειώνοντας τη μεταγευματική υπεργλυκαιμία, ενώ η έκκριση της ινσουλίνης αρκετές ώρες μετά το γεύμα είναι μειωμένη, με μειωμένο και τον κίνδυνο καθυστερημένης μεταγευματικής υπογλυκαιμίας.¹²⁴

Επίσης η νατεγλινίδη παρουσιάζει κάποια ιδιαίτερα χαρακτηριστικά στον μηχανισμό δράσης που τη διαφοροποιούν ακόμη και από τη ρεπαγλινίδη: 1) Η έναρξη δράσης πάνω στους διαύλους K_{ATP} είναι ταχεία (χρόνος επίτευξης του 50% της μέγιστης αναστολής των διαύλων K_{ATP} : 4,1 min), παρόμοια της γλιβενκλαμίδης και σαφώς μικρότερη της ρεπαγλινίδης. 2) Η χρονική διάρκεια της δράσης είναι ιδιαίτερα μικρή (χρόνος επίτευξης του 50% της άρσης της δράσης από τους διαύλους K_{ATP} : 35 min), μικρότερη από κάθε άλλο εκκριταγωγό (πίνακας 6.2.1.5).¹²⁵ 3) Η έκκριση ινσουλίνης που προκαλείται από τη νατεγλινίδη και σε πολύ μικρότερο βαθμό από τη ρεπαγλινίδη εξαρτάται

από τα επίπεδα του σακχάρου. Όταν τα επίπεδα του σακχάρου είναι αυξημένα, όπως συμβαίνει μετά τη λήψη γεύματος, η έκκριση ινσουλίνης είναι μεγάλη. Αντιθέτως, όταν τα επίπεδά του είναι χαμηλά, όπως συμβαίνει στο διάστημα μεταξύ των γευμάτων, η έκκριση της ινσουλίνης διακόπτεται (πίνακας 6.2.1.6).¹²⁶ 4) Η νατεγλινίδη παρουσιάζει υψηλό βαθμό εκλεκτικότητας προς τα Β κύτταρα και χαμηλή εκλεκτικότητα προς τα αγγειακά και τα καρδιακά κύτταρα (πίνακας 6.2.1.6) αλλά είναι το λιγότερο ισχυρό ινσουλινοεκκριτικό φάρμακο.^{30,127}

Ενδείξεις χορήγησης μη σουλφονουλουρικών εκκριταγωγών

Η αρχική άποψη ότι το κύριο πλεονέκτημα των μη σουλφονουλουρικών εκκριταγωγών είναι η καλύτερη ρύθμιση των μεταγευματικών επιπέδων γλυκόζης αμφισβητείται, τουλάχιστον σε σχέση με τις σουλφονουλουρίες δεύτερης γενεάς και ιδίως τη γλιπιζίδη.¹²⁸ Έτσι, ως κύρια ένδειξη αυτών των φαρμάκων παραμένει ο μειωμένος κίνδυνος υπογλυκαιμίας σε διαβητικούς ασθενείς, που ενώ χρειάζονται κάποιο εκκριταγωγό για τη ρύθμιση της μεταβολικής τους διαταραχής, εμφανίζουν υπογλυκαιμίες ακόμη και με χαμηλές δόσεις σουλφονουλουριών.¹²⁹

Κατά συνέπεια, μπορούν να χορηγηθούν ως εναλλακτική λύση σε ασθενείς με υψηλές μεταγευματικές τιμές σακχάρου και σχετικά χαμηλές τιμές γλυκόζης νηστείας, σε ηλικιωμένους ασθενείς, σε ασθενείς με ακατάστατα ωράρια γευμάτων και, τέλος, σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (κυρίως η ρεπαγλινίδη) που αρνούνται να λάβουν ινσουλινοθεραπεία.²²

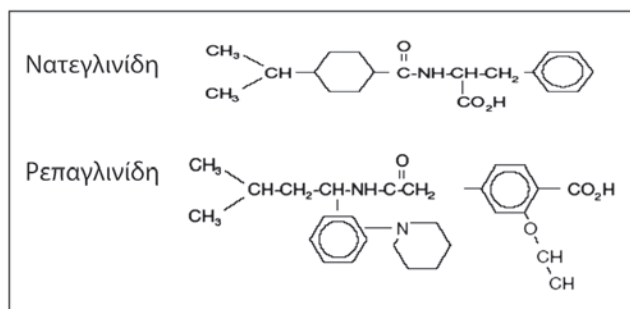
Το κύριο μειονέκτημά τους είναι το άβολο δοσολογικό σχήμα, καθώς πρέπει να λαμβάνονται 3 φορές την ημέρα πριν από κάθε κύριο γεύμα.

Αντενδείξεις χορήγησης μη σουλφονουλουρικών εκκριταγωγών

Είναι παρόμοιες με αυτές των σουλφονουλουριών. Μοναδική εξαίρεση η δυνατότητα χορήγησης της ρεπαγλινίδης, με σχετική ασφάλεια, σε ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια, καθώς το φάρμακο αυτό μεταβο-

πίνακας 6.2.1.5. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες των μη σουλφονουλουρικών εκκριταγωγών

Φαρμακευτική ουσία	Χρόνος T 1/2 (h)	Διάρκεια δράσης (h)	Μεταβολισμός	Μεταβολίτες	Απέκκριση
Νατεγλινίδη	1,5	3-4	ηπατικός	Αδρανείς και ασθενώς δραστικοί	Νεφροί 85% Χολή 15%
Ρεπαγλινίδη	1-1,5	4	ηπατικός	Αδρανείς	Νεφροί 8% Χολή 92%



σχήμα 6.2.1.10 Μη σουλφονουρικά εκκριταγωγά.

λίζεται σε αδρανείς μεταβολίτες που στη συντριπτική τους πλειοψηφία (92%) αποβάλλονται διά της χολής στα κόπρανα.^{130,131} Μάλιστα στη Γερμανία είναι το μόνο αντιδιαβητικό δισκίο που έχει πάρει έγκριση για ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου.

Δραστικότητα μη σουλφονουρικών εκκριταγωγών

Η δραστικότητα της ρεπαγλινίδης είναι παρόμοια με αυτή των σουλφονουριών.^{132,133} Η νατεγλινίδη παρουσιάζει μικρότερη δραστικότητα, τόσο έναντι των σουλφονουριών όσο και έναντι της ρεπαγλινίδης.^{134,135}

Τα φάρμακα αυτά χορηγούνται τρεις φορές την ημέρα, αμέσως πριν από κάθε κύριο γεύμα. Σε περίπτωση παράληψης κάποιου γεύματος, δεν λαμβάνεται και η αντίστοιχη δόση του φαρμάκου. Η έναρξη της θεραπείας γίνεται με μικρές δόσεις και σταδιακή τιτλοποίηση της δόσης με μεσοδιαστήματα μίας έως δύο ή και περισσότερων εβδομάδων, όπως και στην περίπτωση των σουλφονουριών (πίνακας 6.2.1.7).

Καθώς η υπογλυκαιμική δράση αυτών των φαρμάκων είναι υποδιεστέρα ή, στην καλύτερη περίπτωση, ισάξια των σουλφονουριών, δεν έχει νόημα και δεν πρέπει να γίνεται η αντικατάσταση των σουλφονουριών με μη σουλφονουρικά εκκριταγωγά σε ασθενείς που ενώ λαμβάνουν μεγάλες δόσεις σουλφονουριών δεν έχουν καλό γλυκαιμικό έλεγχο.

Η συγχορήγηση μη σουλφονουρικών εκκριταγω-

γών και σουλφονουριών δεν έχει κανένα πρόσθετο όφελος στη ρύθμιση του σακχάρου, γιατί και οι δύο κατηγορίες φαρμάκων έχουν τον ίδιο μηχανισμό δράσης που αφορά στο κλείσιμο των K_{ATP} διαύλων. Κατά συνέπεια, αυτός ο συνδυασμός αντιδιαβητικών δισκίων δεν είναι δόκιμος.²²

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι παρόμοιες με αυτές των σουλφονουριών, αλλά ηπιότερες.

Υπογλυκαιμία

Η νατεγλινίδη προκαλεί τις λιγότερες υπογλυκαιμίες από κάθε άλλο εκκριταγωγό. Σε μία μελέτη 12 εβδομάδων που περιελάμβανε 229 διαβητικούς ασθενείς, το ποσοστό βιοχημικά επιβεβαιωμένης υπογλυκαιμίας ήταν μόνο 1,3%.¹³⁶

Για τη ρεπαγλινίδη οι απόψεις διίστανται, καθώς κάποιες μελέτες αναφέρουν ότι ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας είναι παρόμοιος με των σουλφονουριών,^{137,138} ενώ κάποιες άλλες αναφέρουν μικρότερο κίνδυνο υπογλυκαιμίας σε σχέση με τις σουλφονουρίες.^{139,140} Φαίνεται ότι όσο ισχυρότερη δράση έχει ένα εκκριταγωγό φάρμακο τόσο μεγαλύτερη πιθανότητα έχει να προκαλεί υπογλυκαιμία.

Αύξηση σωματικού βάρους

Σε ασθενείς που λαμβάνουν ρεπαγλινίδη παρατηρείται μικρή αύξηση του σωματικού βάρους. Σε μία πρόσφατη μελέτη διάρκειας 18 εβδομάδων, η χορήγηση ρεπαγλινίδης συνδυάστηκε με αύξηση του σωματικού βάρους κατά 1,3 Kg σε σχέση με την ομάδα της δίαιτας.¹⁴¹ Γενικά η αύξηση του σωματικού βάρους φαίνεται ότι είναι παρόμοια με αυτήν που παρατηρείται μετά τη χορήγηση σουλφονουριών, καθώς ασθενείς που διακόπτουν τις σουλφονουρίες και λαμβάνουν ρεπαγλινίδη δεν παρουσιάζουν ιδιαίτερη μεταβολή του σωματικού βάρους.²²

Η νατεγλινίδη φαίνεται ότι προκαλεί μικρότερη αύ-

πίνακας 6.2.1.6. Διαφορές δράσης εκκριταγωγών.

	Νατεγλινίδη	Ρεπαγλινίδη	Γλιβενκλαμίδη
Έναρξη αναστολής διαύλων K_{ATP} ($t_{1/2}$ έναρξης σε min)	4,1	12	4,2
Διάρκεια αναστολής διαύλων K_{ATP} ($t_{1/2}$ παύσης σε min)	35	175	68
Μεταβολή δραστικότητας με αύξηση σακχάρου από 50 στα 300 mg/dl	16πλάσια αύξηση	4πλάσια αύξηση	μείωση
Επίδραση στα καρδιακά κύτταρα	Χαμηλή- μέτρια	Μέτρια- υψηλή	Μέτρια- υψηλή

πίνακας 6.2.1.7 Μη σουλφονουλικά εκκριταγωγά.		
Όνομασία	Νατεγλινίδη	Ρεπαγλινίδη
	Starlix	Novonorm
Δόση δισκίου	60, 120, 180 mg	0,5, 1, 2 mg
Δοσολογία	180-540 mg	1,5-12 mg
Διάρκεια δράσης	3-4 h	4 h
Δόσεις/24ωρο	Τρεις	Τρεις
Χορήγηση	Προ φαγητού	Προ φαγητού

ξηση του σωματικού βάρους σε σχέση με τη ρεπαγλινίδη (≤ 1 Kg).¹⁴²

Άλλες σπανιότερες ανεπιθύμητες ενέργειες

Σπανίως μπορεί να παρουσιαστούν γαστρεντερικές διαταραχές (δυσπεψία, ναυτία, έμετοι, κοιλιαλγία, διάρροιες, δυσκοιλιότητα), ήπιες αυξήσεις ηπατικών ενζύμων και δερματικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας (κνησμός, ερύθημα).

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Μείωση υπογλυκαιμικής δράσης

Προάγοντας τα CYP ένζυμα, η ριφαμπικίνη μειώνει την υπογλυκαιμική δράση της ρεπαγλινίδης και της νατεγλινίδης, ενώ η καρβαμαζεπίνη της ρεπαγλινίδης.¹¹⁶

Αύξηση υπογλυκαιμικής δράσης

Η κλαριθρομυκίνη (αναστέλλοντας το CYP3A4) και η τριμεθοπρίμη (αναστέλλοντας το CYP2C8) μειώνουν τον μεταβολισμό της ρεπαγλινίδης και αυξάνουν την υπογλυκαιμική της δράση.¹¹⁶

Η γκεμφιπροζίλη αναστέλλοντας το CYP2C8 μπορεί να προκαλέσει αύξηση της συγκέντρωσης της ρεπαγλινίδης κατά οκτώ φορές, γι' αυτό η συγχορήγηση αυτών των φαρμάκων πρέπει να αποφεύγεται.¹¹⁶

Η κετοконаζόλη και η ιτρακοναζόλη αναστέλλοντας το CYP3A4 αυξάνουν την υπογλυκαιμική δράση της ρεπαγλινίδης, ενώ η φλουκοναζόλη αναστέλλοντας τα CYP2C9, CYP2C19 και CYP3A4 της νατεγλινίδης.¹¹⁶

Η συγχορήγηση ρεπαγλινίδης και φαρμάκων που στον μεταβολισμό τους ενέχεται το CYP3A4, όπως η σιμβαστατίνη και η νιφεδιπίνη, μπορεί να αυξήσει την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών.¹¹⁶

Δεν υπάρχουν φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των μη σουλφονουλικών εκκριταγωγών και των από του στόματος αντιπηκτικών ή της διγοξίνης.¹¹⁶

Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις

Παρόμοιες με αυτές των σουλφονουριών.

Ευαισθητοποιητές της ινσουλίνης

Στους ευαισθητοποιητές της ινσουλίνης ανήκουν οι διγουανίδες (μετφορμίνη) και θειαζολιδινεδιόνες (ροζιλιταζόνη και πιογλιταζόνη).

Διγουανίδες

Η υπογλυκαιμική δράση της διγουανίδης έγινε γνωστή από το 1918, αλλά η τοξικότητά της οδήγησε σε δοκιμές διαφόρων παραγώγων από τα οποία η συνθάλινη χρησιμοποιήθηκε μέχρι το 1945. Το 1957 ανακινώθηκε η υπογλυκαιμική δράση της φαινορμίνης. Κυκλοφόρησαν από τότε πολλά σκευάσματα, αλλά μεγάλη διάδοση είχε η φαινορμίνη και στη συνέχεια η μετφορμίνη, η οποία επιφέρει σε μικρότερο ποσοστό ανεπιθύμητες ενέργειες και σπανίως τη γαλακτική οξέωση σε σύγκριση με τη φαινορμίνη, της οποίας η χρήση έχει πλέον σχεδόν εγκαταλειφθεί.

Χημική σύσταση

Η χημική σύσταση της διγουανίδης, της φαινορμίνης και της μετφορμίνης φαίνεται στο σχήμα 6.2.1.11.

Μετφορμίνη

Τα τελευταία χρόνια ιδιαίτερη δημοσιότητα με ανακοινώσεις και δημοσιεύσεις δόθηκε στη μετφορμίνη, πιθανώς επειδή εγκρίθηκε η κυκλοφορία της στις ΗΠΑ.

Απορρόφηση, μεταβολισμός, απέκκριση

Η μετφορμίνη απορροφάται κυρίως από το λεπτό έντερο.¹⁴³ Η απορρόφηση είναι βραδεία και ατελής. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της μετφορμίνης μετά την από του στόματος χορήγηση είναι περίπου 50-60%, ενώ το μη απορροφώμενο κλάσμα που ανακτάται στα κόπρανα είναι 20-30%.^{144,145} Ο μέγιστος χρόνος απορρόφησης είναι 2,5 ώρες. Μέσα σε μία έως δύο ώρες από τη χορήγηση 500-1.000 mg του φαρμάκου, οι

μέγιστες συγκεντώσεις στο πλάσμα κυμαίνονται από 1μg/ml έως 2μg/ml.¹⁴⁶ Η παρουσία τροφής μειώνει και καθυστερεί ελαφρώς την απορρόφηση του φαρμάκου.¹⁴⁶

Δεν συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, δεν μεταβολίζεται και αποβάλλεται αναλλοίωτη από τους νεφρούς, καθώς κανένας μεταβολίτης της δεν έχει ταυτοποιηθεί στον άνθρωπο.¹⁴⁷

Η αποβολή από τους νεφρούς γίνεται με συνδυασμό σπειραματικής διήθησης και σωληναριακής έκκρισης και μέσα σε 12 ώρες αποβάλλεται το 90% του φαρμάκου.¹⁴⁷ Έχει χρόνο ημίσειας ζωής 4-6 ώρες.¹⁴⁵

Μηχανισμός δράσης μετφορμίνης

Είναι περιέργο, αλλά ο ακριβής τρόπος δράσης της μετφορμίνης εξακολουθεί να είναι αντικείμενο έρευνας. Τα τελευταία χρόνια προτάθηκε ότι η μετφορμίνη δρα αυξάνοντας τη φωσφορυλίωση και την ενεργοποίηση της AMPKinase.^{148,149}

Το σύστημα της AMPKinase (AMP-activated protein kinase) δρα ως αισθητήρας της κυτταρικής ενεργειακής κατάστασης και είναι διαθέσιμο σε όλα τα ευκαρυωτικά κύτταρα. Ενεργοποιείται σε αύξηση του ενδοκυττάριου λόγου AMP/ATP από μεταβολικές διαταραχές που οδηγούν είτε σε μειωμένη παραγωγή ATP (π.χ. από έλλειψη γλυκόζης ή οξυγόνου) είτε σε αυξημένη κατανάλωση ATP (π.χ από μυϊκή σύσπαση). Μόλις η AMPKinase ενεργοποιηθεί, «ανοίγει» τους καταβολικούς δρόμους αναγέννησης του ATP (όπως την κυτταρική πρόσληψη της γλυκόζης και τη γλυκόλυση), ενώ ταυτόχρονα «κλειδώνει» τους αναβολικούς δρόμους κατανάλωσης του ATP όπως τη βιοσύνθεση (λιπαρών οξέων, χοληστερόλης, γλουκαγόνου, πρωτεϊνών), την κυτταρική αύξηση και τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Έτσι, η AMPKinase φαίνεται να κατέχει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση του ενεργειακού ισοζυγίου σε ολόκληρο τον οργανισμό (πίνακας 6.2.1.8).¹⁵⁰

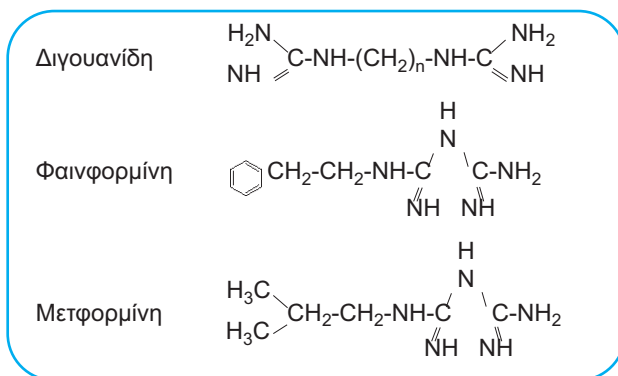
Έχει φανεί ότι η ενεργοποίηση αυτού του συστήμα-

τος από τη μετφορμίνη, κυρίως στο ήπαρ, προκαλεί φωσφορυλίωση και επακόλουθη κυτταροπλασματική καθήλωση ενός μεταγραφικού συνδιεγέρτη, του TORC2.¹⁵¹ Αυτό οδηγεί σε καταστολή της έκφρασης των γονιδίων που κωδικοποιούν τα ένζυμα της γλυκονεογένεσης, φωσφοενολπυρουβική καρβοξυκινάση (PEPCK) και γλυκοζο-6-φωσφατάση (G-6-P).¹⁵² Έτσι η καταστολή της γλυκονεογένεσης φαίνεται να αποτελεί την κύρια αιτία της υπογλυκαιμικής δράσης της μετφορμίνης.¹⁴⁹

Η ηπατική ενεργοποίηση του συστήματος της AMPKinase πιθανώς, επίσης, να αναστέλλει τη μεταγραφική δράση του πυρηνικού παράγοντα SREBP-1c (sterol response element binding protein-1c), με αποτέλεσμα τη μειωμένη έκφραση λιπογενετικών ενζύμων όπως η συνθετάση των λιπαρών οξέων (FAS-fatty acid synthase).^{148,153} Ταυτόχρονα μειώνει τη δραστηριότητα της ACC-1 (acetyl-CoA-carboxylase-1) που συμμετέχει στην ηπατική σύνθεση των λιπαρών οξέων,¹⁵⁴ της ACC-2 (acetyl-CoA-carboxylase-2) που καταστέλλει την οξειδωση των λιπαρών οξέων¹⁵⁵ και της HMG-CoA ρεδοουκτάσης που συμμετέχει στη σύνθεση της χοληστερόλης.^{156,157} Με τον τρόπο αυτό μειώνεται η ηπατική σύνθεση των λιπαρών οξέων και των λιποπρωτεϊνών πολύ χαμηλής πυκνότητας (VLDL), ενώ παράλληλα αυξάνεται και η οξειδωση των λιπαρών οξέων. Έτσι, παρουσιάζεται μείωση της ηπατικής στεάτωσης και αύξηση της ηπατικής ευαισθησίας στην ινσουλίνη. Συνέπεια όλων των παραπάνω είναι η μείωση τόσο της γλυκόζης όσο και των τριγλυκεριδίων του πλάσματος (σχήμα 6.2.1.12).

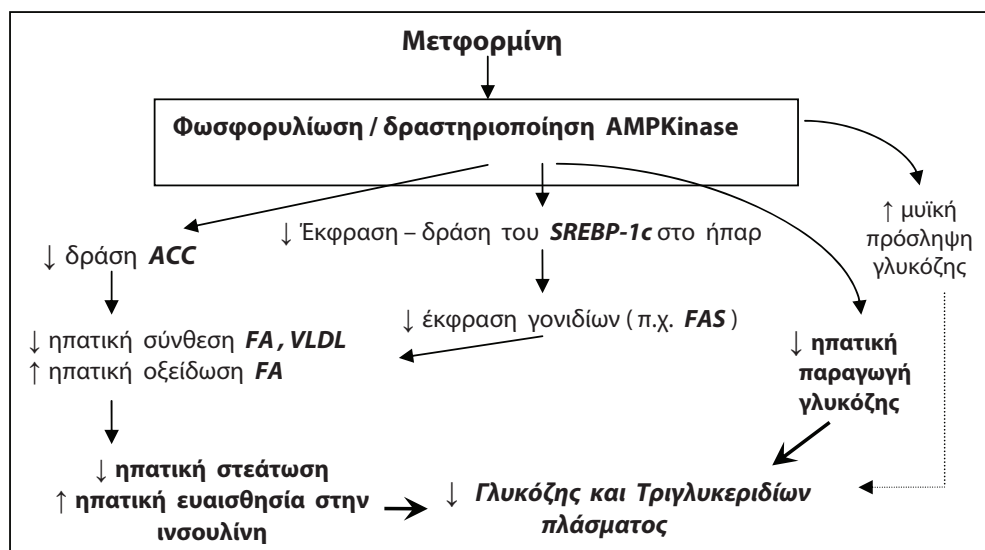
Η μετφορμίνη δρα κυρίως στο επίπεδο του ήπατος^{158,159}, ενώ περιέργως η δράση της στον μυϊκό και λιπώδη ιστό δεν φαίνεται να είναι ιδιαίτερα σημαντική.^{159,160} Θα περίμενε κανείς ότι η μετφορμίνη ενεργοποιώντας το σύστημα της AMPKinase θα προκαλούσε σημαντική διέγερση της πρόσληψης της γλυκόζης τόσο στους σκελετικούς μυς όσο και στους υπόλοιπους ιστούς. Αυτό όμως δεν συμβαίνει in vivo, γιατί οι συγκεντρώσεις του φαρμάκου που φτάνουν στην περιφερική κυκλοφορία (σε αντίθεση προς την πυλαία κυκλοφορία που τροφοδοτεί το ήπαρ απευθείας από το λεπτό έντερο) μπορεί να μην είναι αρκετά υψηλές για να προκαλέσουν σημαντική ενεργοποίηση της AMPKinase σε αυτούς τους ιστούς.¹⁵⁰

Πάντως ο ακριβής μηχανισμός της δράσης της μετφορμίνης είναι ακόμη υπό διερεύνηση, καθώς μία μελέτη έχει δείξει ότι το φάρμακο αυτό αναστέλλοντας το σύμπλεγμα I της αναπνευστικής αλυσίδας¹⁶¹ οδηγεί σε αύξηση του κυτταρικού λόγου AMP/ATP¹⁶² προκαλώντας έμμεση και όχι άμεση διέγερση της AMPKinase. Επίσης, πρόσφατα, ο Hue και συν. παρατήρησαν ότι η επίδραση της μετφορμίνης πάνω στη



σχήμα 6.2.1.11 Χημικοί τύποι διγουανίδης, φαινφορμίνης και μετφορμίνης.

Πίνακας 6.2.1.8 Μεταβολικές οδοί που ρυθμίζονται από την AMPKινάση.				
Μεταβολική οδός	Δράση	Άμεσος στόχος	Άμεση δράση	Ιστός
Πρόσληψη γλυκόζης	↑	AS160?	↑μετακίνηση GLUT4	Μυς
Πρόσληψη γλυκόζης	↑	?	↑έκφραση GLUT4	Μυς
Πρόσληψη γλυκόζης	↑	?	↑δράση GLUT1	Πολλά κύτταρα
Γλυκόλυση	↑	Cardiac 6-phospho-fructo-2-kinase	↑δράση, ↑fructose-2,6-bisphosphate	Καρδιακά μυοκύτταρα
Γλυκόλυση	↑	Inducible 6-phospho-fructo-2-kinase	↑δράση, ↑fructose-2,6-bisphosphate	Μονοκύτταρα,μακροφάγα
Οξειδωση ΛΟ	↑	ACC-2	↓δράση, ↓malonyl-CoA, ↑CPT1 δράση	Ήπαρ, μυς, άλλα
Σύθεση ΛΟ	↓	ACC-1	↓δράση	Όλα τα κύτταρα?
Σύθεση ΛΟ	↓	SREBP-1c?, HNF-4?	↓έκφραση ACC1, fatty acid synthase	Ήπαρ
Σύθεση χοληστερόλης	↓	HMG-CoA reductase	↓δράση	Ήπαρ
Σύθεση γλυκογόνου	↓	Μυϊκή συνθετάση γλυκογόνου	↓δράση	Μυς
Γλυκονεογένεση	↓	TORC2, άλλα?	↓έκφραση των PEPCK, glucose-6-phosphatase	Ήπαρ
Πρωτεϊνοσύνθεση	↓	Elongation factor-2 kinase	↓μεταφραστικής επιμήκυνσης	Όλα τα κύτταρα?
Πρωτεϊνοσύνθεση	↓	TSC2	↓TOR, ↓S6K1, ↓έναρξη μετάφρασης	Όλα τα κύτταρα?
Αυτοφαγία	↑	TSC2?	↓TOR	Όλα τα κύτταρα?
Πρόσληψη γλυκόζης	↓	GLUT4?	↓διέγερση ινσουλίνης	Λιποκύτταρα
Λιπόλυση	↓	Ορμονοευαίσθητη λιπάση (HSL)	↓αδρενεργική διέγερση λιπόλυσης	Λιποκύτταρα



σχήμα 6.2.1.12 Προτεινόμενος μηχανισμός δράσης της μετφορμίνης. AMPKinase: AMP-activated protein kinase, ACC: acetyl-CoA-carboxylase, SREBP-1c: sterol response element binding protein-1c, FAS: fatty acids synthase, FA: fatty acids.

λειτουργία της γλυκοκινάσης των ηπατοκυττάρων εξακολουθεί να υφίσταται ακόμη και σε απουσία των καταλυτικών υπομονάδων της AMPKinase.¹⁶³

Συνοψίζοντας μπορούμε να πούμε ότι η κύρια δράση της μετφορμίνης είναι η αναστολή της γλυκονογένεσης με αποτέλεσμα την ελάττωση της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης. Παράλληλα φαίνεται ότι αυξάνει την ηπατική ευαισθησία στην ινσουλίνη. Επίσης, σε μερικά πειραματικά μοντέλα φάνηκε να ελαττώνει την απορρόφηση της γλυκόζης από το έντερο, κάτι όμως που έχει μικρή σημασία στη ρύθμιση του σακχάρου.^{164,165}

Καθώς η αύξηση του σωματικού βάρους αποτελεί τον κύριο επίκτητο παράγοντα κινδύνου εμφάνισης ινσουλινοαντίστασης, σημαντικό ρόλο στη δράση του φαρμάκου φαίνεται ότι έχει η επίδρασή του στο σωματικό βάρος, καθώς είναι το μόνο υπογλυκαιμικό φάρμακο που σχετίζεται δυναμικά με απώλεια βάρους. Η μείωση του σωματικού βάρους κυμαίνεται από 2 έως 3 Kg.¹⁴⁶ Σε μία πρόσφατη μελέτη η χορήγηση μετφορμίνης σε 4.125 ασθενείς για 12 μήνες μείωσε το σωματικό βάρος κατά 2,4 Kg,¹⁰⁷ ενώ στη μελέτη ADOPT, διάρκειας 5 ετών, η μείωση του σωματικού βάρους που παρατηρήθηκε στην ομάδα της μετφορμίνης ήταν 2,9 Kg.¹⁰⁶ Η μείωση του σωματικού βάρους οφείλεται κυρίως σε απώλεια λιπώδους ιστού. Μάλιστα, η απώλεια του σπλαγχνικού λίπους φαίνεται να είναι μεγαλύτερη από του υποδορίου.^{166,167} Η αιτιολογία της μείωσης του σωματικού βάρους δεν είναι απόλυτα διευκρινισμένη. Ενοχοποιούνται η μεταλλική γεύση και η μείωση της όρεξης που προκαλεί συχνά το φάρμακο.¹⁶⁸ Πρόσφατα έχει φανεί ότι η προσθήκη μετφορμίνης σε καλλιέργειες υποθαλαμικών νευρώ-

νων ποντικών με χαμηλά επίπεδα γλυκόζης αναστέλλει τη φωσφορυλίωση της AMPK και καταστέλλει την έκφραση του ορεξιογόνου νευροπεπτιδίου Υ. Αυτή η παρατήρηση παρέχει έναν πιθανό μηχανισμό της ανορεκτικής δράσης της μετφορμίνης.¹⁶⁹

Επιπλέον, με τη χορήγηση της μετφορμίνης παρατηρήθηκε βελτίωση των λιπιδίων τόσο προγευματικά όσο και μεταγευματικά, με αύξηση της HDL και μείωση των τριγλυκεριδίων, της ολικής χοληστερόλης και της LDL.^{170,171} Επίσης υπάρχουν αναφορές για βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας, μείωση του PAI-1, του ινωδογόνου και της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, αλλά και μείωση της CRP (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη).^{170,172} Αν και υπάρχουν αναφορές για μείωση (κατά λίγα mmHg) της αρτηριακής πίεσης στα άτομα που τη χρησιμοποιούν¹⁷³, οι περισσότερες μελέτες δείχνουν ότι η επίδραση της μετφορμίνης στην αρτηριακή πίεση είναι μηδαμινή.¹⁷⁴⁻¹⁷⁷

Ενδείξεις χρήσης μετφορμίνης

Η μετφορμίνη δρα υπογλυκαιμικά στον ΣΔ τύπου 2 μειώνοντας την ηπατική παραγωγή γλυκόζης και την ηπατική ινσουλινοαντίσταση. Δεν έχει καμία θέση στη θεραπεία του ΣΔ τύπου 1, δεδομένου ότι για να ασκηθεί η δράση της απαιτείται η παρουσία ινσουλίνης. Μερικοί προτείνουν τη χρησιμοποίησή της παράλληλα με την ινσουλίνη στη θεραπεία του ασταθούς (Brittle) διαβήτη.¹⁷⁸ Γενικά, όμως, δεν συνιστάται η χρησιμοποίησή της στον ΣΔ τύπου 1 από τους περισσότερους συγγραφείς.

Είναι προτιμότερο να χρησιμοποιείται σε παχύσαρκους διαβητικούς που κατά κύριο λόγο παρουσιάζουν μεγαλύτερη ινσουλινοαντίσταση από τους

διαβητικούς ασθενείς φυσιολογικού βάρους, οι οποίοι συνήθως παρουσιάζουν μεγαλύτερη έλλειψη ινσουλίνης. Ωστόσο, σε μία πρόσφατη μελέτη φάνηκε ότι η μετφορμίνη διατηρεί την υπογλυκαιμική της δράση ακόμη και όταν χορηγηθεί σε μη παχύσαρκους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2.¹⁷⁹ Σε μία άλλη αναδρομική μελέτη παρατήρησης φάνηκε ότι η χρησιμοποίηση μετφορμίνης σε υπέρβαρους και φυσιολογικού βάρους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 είχε ως αποτέλεσμα παρόμοια γλυκαιμική ρύθμιση, παρόμοιο χρονικό διάστημα διατήρησης του γλυκαιμικού ελέγχου και παρόμοια εμφάνιση διαβητικών επιπλοκών, με μικρότερη επίδραση στο σωματικό βάρος, σε σχέση με τη χρησιμοποίηση της μετφορμίνης στους παχύσαρκους ασθενείς.¹⁸⁰

Η μετφορμίνη έχει συνεργική δράση με τις σουλφονουλουρίες, καθώς με τη συγχορήγησή τους αυξάνεται τόσο η ινσουλινοαισθησία όσο και η έκκριση της ινσουλίνης. Όταν οι ασθενείς δεν ελέγχονται μόνο με μετφορμίνη ή μόνο με σουλφονουλουρία, τότε τα φάρμακα αυτά μπορεί να συγχορηγηθούν, εφόσον δεν υπάρχουν αντενδείξεις για τη χορήγησή τους.

Επίσης η μετφορμίνη μπορεί να συγχορηγηθεί με θειαζολιδινεδιόνες, καθώς οι δύο κατηγορίες φαρμάκων μειώνουν την ινσουλινοαντίσταση δρώντας σε διαφορετικούς στόχους, που είναι το ήπαρ για τη μετφορμίνη και ο λιπώδης και ο μυϊκός ιστός για τις θειαζολιδινεδιόνες.

Αν ο συνδυασμός μετφορμίνης με σουλφονουλουρία στη μέγιστή τους δόση δεν ρυθμίσει τον διαβήτη, πρέπει να διακοπεί η χορήγηση δισκίων και να αρχίσει ινσουλινοθεραπεία.

Ενδιαφέρουσα είναι η δράση της μετφορμίνης σε σύνδρομο αντίστασης ινσουλίνης με πολυκυστικές ωθήκες. Η αγωγή με μετφορμίνη επανέφερε την έμμηνο ρύση στο 95% των περιπτώσεων (39 στις 43 γυναίκες).¹⁸¹

Στην Ελλάδα, η μετφορμίνη διατίθεται σε δισκία των 850 και 1.000 mg. Η μέγιστη ημερήσια δόση είναι 1.700 mg (κατά μερικούς έως και 2.550 mg). Χορηγείται δύο (κατά άλλους έως τρεις) φορές ημερησίως. Η μετφορμίνη χορηγείται στο μέσο του φαγητού ή μετά το φαγητό, γιατί σε κενό στομάχι προκαλεί γαστρικό ερεθισμό.

Κυκλοφορούν επίσης σκευάσματα μικτά με σουλφονουλουρίες (Normell) και με ροζιλιταζόνη (Avandamet).

Αντενδείξεις χορήγησης μετφορμίνης

Η μετφορμίνη αντενδείκνυται σε:

Νεφρική ανεπάρκεια

Επειδή η μετφορμίνη δεν μεταβολίζεται, αλλά απο-

βάλλεται αναλλοίωτη τόσο μέσω σωληναριακής έκκρισης όσο και μέσω πειραματικής διήθησης, σε νεφρική ανεπάρκεια συσσωρεύεται και έτσι αυξάνεται ο κίνδυνος εμφάνισης γαλακτικής οξέωσης. Κατά συνέπεια η χρησιμοποίησή της αντενδείκνυται σε Cr \geq 1,5 mg/dl πλάσματος στους άνδρες και \geq 1,4 mg/dl στις γυναίκες.^{170,182}

Σε ηλικιωμένους και σε παχύσαρκους ασθενείς η μυϊκή μάζα ενδέχεται να είναι ελαττωμένη, με αποτέλεσμα η τιμή της κρεατινίνης να υποεκτιμά την έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Σε αυτούς τους ασθενείς η εκτίμηση της νεφρικής λειτουργίας είναι προτιμότερο να γίνεται με τη μέτρηση του ρυθμού πειραματικής διήθησης (GFR) και αν ο GFR είναι < από 40 ml/min να μη χορηγείται μετφορμίνη.¹⁸²

Ηπατική ανεπάρκεια

Η χορήγηση μετφορμίνης σε ηπατική ανεπάρκεια καλό είναι να αποφεύγεται, γιατί υπάρχει αυξημένος κίνδυνος γαλακτικής οξέωσης λόγω διαταραχής του ηπατικού μεταβολισμού του γαλακτικού οξέος.¹⁸²

Καρδιακή ανεπάρκεια

Η χορήγηση μετφορμίνης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και μειωμένη ιστική οξυγόνωση αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης γαλακτικής οξέωσης και γ' αυτό τον λόγο αντενδείκνυται. Ωστόσο, φαίνεται ότι μπορεί να χορηγηθεί με ασφάλεια σε καλώς ρυθμιζόμενη καρδιακή ανεπάρκεια I και II σταδίου κατά NYHA.^{182,183}

Κύηση-Γαλουχία

Γενικά η χορήγηση αντιδιαβητικών δισκίων δεν συνιστάται. Αν και στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν αρκετές αναφορές για επιτυχή έκβαση κύησης με χορήγηση μετφορμίνης,¹⁸⁴⁻¹⁸⁶ η ασφάλεια αυτού του φαρμάκου, ιδίως κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης, δεν έχει τεκμηριωθεί εξαιτίας της αδυναμίας διενέργειας καλά σχεδιασμένων μελετών σε κυοφορούσες γυναίκες. Έτσι έχει χαρακτηριστεί ως φάρμακο κλάσης Β.⁵⁸ Εμείς είχαμε την εμπειρία δύο κύησης σε γυναίκες με πολυκυστικές ωθήκες που επιτεύχθηκαν μετά ομαλοποίηση του κύκλου τους με χορήγηση μετφορμίνης. Η μετφορμίνη συνεχίστηκε να λαμβάνεται κατά το κριτικό διάστημα των πρώτων 12 εβδομάδων της εγκυμοσύνης.

Νοσηλεύόμενοι ασθενείς

Πολλοί νοσηλεύόμενοι ασθενείς παρουσιάζουν τουλάχιστον μία αντένδειξη χορήγησης της μετφορμίνης, όπως νεφρική ανεπάρκεια, αναπνευστική ανεπάρκεια, καρδιακή ανεπάρκεια, σήψη και γενικά νοσήματα που

οδηγούν σε μειωμένη ιστική αιμάτωση και οξυγόνωση.⁵⁹ Σε μία σχετικά πρόσφατη μελέτη βρέθηκε ότι 27% των ασθενών που λαμβάνουν μετφορμίνη και νοσηλεύονται για οποιαδήποτε αιτία παρουσιάζουν τουλάχιστον μία αντένδειξη χορήγησης του φαρμάκου, χωρίς μάλιστα να συνυπολογίζεται η ύπαρξη καρδιακής ανεπάρκειας. Αν και η χρησιμοποίηση της μετφορμίνης σε αυτές τις περιπτώσεις αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης γαλακτικής οξέωσης, περίπου 40% των ασθενών συνεχίζουν την προϋπάρχουσα αγωγή τους παρά την ύπαρξη αντενδείξεων.¹⁸⁷

Κατά συνέπεια, κρίνεται φρόνιμο η χορήγηση της μετφορμίνης να διακόπτεται στους περισσότερους νοσηλευόμενους ασθενείς. Επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ναυτία, διάρροια και ανορεξία που μπορεί να εμφανιστούν από τη χορήγηση της μετφορμίνης δημιουργούν επιπρόσθετα προβλήματα σε μία οξεία νόσο.⁵⁹

Τέλος, η μετφορμίνη πρέπει να διακόπτεται το βράδυ πριν από εγχείρηση ή να μην χορηγείται την ημέρα της χειρουργικής επέμβασης. Μετεγχειρητικά επαναχορηγείται 2 ημέρες μετά την επέμβαση και μόνο εφόσον ο ασθενής δεν παρουσιάζει μετεγχειρητικές επιπλοκές ή νεφρική ανεπάρκεια.⁷⁶⁻⁷⁸

Άλλες αντενδείξεις χορήγησης της μετφορμίνης

Η χρόνια κατάχρηση οινόπνευματος, η σήψη ή οποιαδήποτε οξεία νόσος που συνοδεύεται από μειωμένη ιστική αιμάτωση, η αναπνευστική ανεπάρκεια με συνοδό υποξυγοναιμία και η ενδοφλέβια χορήγηση σκιαστικού αποτελούν αντενδείξεις χορήγησης της μετφορμίνης, γιατί αυξάνεται ο κίνδυνος εμφάνισης γαλακτικής οξέωσης. Σε ασθενείς που πρόκειται να λάβουν σκιαστικό ενδοφλεβίως, η μετφορμίνη πρέπει να διακόπτεται την ημέρα χορήγησης του σκιαστικού και να επαναχορηγείται ύστερα από 48 ώρες και μόνο εφόσον η νεφρική λειτουργία διατηρείται σε φυσιολογικά επίπεδα.¹⁸²

Δραστηκότητα μετφορμίνης

Σε διάφορες μελέτες με παχύσαρκους διαβητικούς, η μονοθεραπεία με μετφορμίνη μείωσε τη γλυκόζη νηστείας κατά 58 mg/dl και την HbA1c κατά 1,8%.¹⁶⁵ Επιπλέον, έχει φανεί ότι η υπογλυκαιμική της δράση είναι ανεξάρτητη από το σωματικό βάρος των ασθενών.^{165,179} Φαίνεται ότι μειώνει σταθερά την HbA1c κατά 1–2%, δηλαδή σε παρόμοιο βαθμό με τα περισσότερα εκκριταγωγά.¹⁸⁸⁻¹⁹⁰

Η χορήγησή της παρουσιάζει αρκετά πλεονεκτήματα, γι' αυτό οι περισσότεροι διαβητολόγοι εξακολουθούν να προτιμούν τη μετφορμίνη ως το ιδανικό πρώτης γραμμής φάρμακο, ειδικά σε παχύσαρκους

ασθενείς και εφόσον δεν υπάρχουν αντενδείξεις.

Είναι το μόνο φάρμακο που σχετίζεται με απώλεια βάρους ή, στη χειρότερη περίπτωση, δεν προκαλεί αύξηση του βάρους.

Επειδή δεν αυξάνει την έκκριση της ινσουλίνης, δεν προκαλεί υπογλυκαιμία εκτός αν συγχωρηθεί με κάποιο εκκριταγωγό της ινσουλίνης. Κατά συνέπεια, αποτελεί ελκυστική επιλογή σε ασθενείς των οποίων η ρύθμιση του σακχάρου προσεγγίζει τα ευγλυκαιμικά όρια. Επίσης, όπως έχει ήδη αναφερθεί, προκαλεί μέτρια μείωση των λιπιδίων και βελτιώνει την ινωδολύση, τους δείκτες φλεγμονής και την ενδοθηλιακή λειτουργία.

Όπως φάνηκε από την UKPDS, μία μεγάλη προοπτική μελέτη παρέμβασης, είναι το μόνο από του στόματος υπογλυκαιμικό φάρμακο που μειώνει τις μακροαγγειακές επιπλοκές σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2. Σύμφωνα με τη μελέτη, μία υποομάδα υπέρβαρων και παχύσαρκων διαβητικών που έλαβε μετφορμίνη παρουσίασε κατά 32% μείωση όλων των συμβαμάτων, κατά 42% μείωση των θανάτων των σχετιζόμενων με τον διαβήτη και κατά 36% μείωση της θνησιμότητας από κάθε αιτία. Ειδικά συγκρινόμενη με την ομάδα της συμβατικής θεραπείας (υπό δίαιτα) παρουσίασε μείωση κατά 39% του κινδύνου εμφάνισης εμφράγματος μυοκαρδίου και κατά 30% όλων των καρδιαγγειακών συμβαμάτων.¹⁸⁸

Η μελέτη UKPDS έχει επηρεάσει σε μεγάλο βαθμό τη συνταγογράφηση της μετφορμίνης. Στο Ηνωμένο Βασίλειο, σύμφωνα με στοιχεία του 2003, η μετφορμίνη ήταν το συχνότερα συνταγογραφούμενο αντιδιαβητικό φάρμακο (48%) και ακολουθούσαν οι σουλφονυλουρίες με κύριο εκπρόσωπο τη γλικλαζίδη (31%). Οι θειαζολιδινεδιόνες παρόλο που αποτελούσαν μόνο το 5% της συνταγογράφησης, κάλυπταν το 32% του συνολικού κόστους των αντιδιαβητικών δισκίων. Όλα τα υπόλοιπα δισκία εχορηγούντο σε ποσοστό μικρότερο του 5%.^{191,192}

Τέλος, η χορήγηση της μετφορμίνης σε ασθενείς με διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης εμπόδιζε ή καθυστέρησε την εμφάνιση ΣΔ τύπου 2 κατά 31%.¹⁹³ Πρέπει, βέβαια, να τονίσουμε ότι η αλλαγή του τρόπου ζωής μείωσε τον κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ σε μεγαλύτερο ποσοστό (58%). Εκτός των άλλων, η μετφορμίνη είναι ένα φθινό και δοκιμασμένο επί δεκαετίες φάρμακο, με κύριο μειονέκτημα τη δυσανεξία από το γαστρεντερικό σύστημα.

Ανεπιθύμητες ενέργειες μετφορμίνης

Γαστρεντερικές διαταραχές

Οι γαστρεντερικές διαταραχές αποτελούν τις συχνότε-

ρες ανεπιθύμητες ενέργειες της μετφορμίνης. Περίπου 20% των ασθενών εμφανίζουν κοιλιακό άλγος, ναυτία, ανορεξία, διάρροια και μεταλλική γεύση.¹⁷⁰ Ενώ τα συμπτώματα είναι εντονότερα κατά την έναρξη της αγωγής, υφίστανται με τη συνέχιση του φαρμάκου, με αποτέλεσμα τελικά μόνο 5% των ασθενών να διακόπτουν την αγωγή.^{170,194} Καθώς η εμφάνιση των γαστρεντερικών διαταραχών είναι δόσοεξαρτώμενη, είναι προτιμότερο η έναρξη της θεραπείας να αρχίζει με μικρή δόση μαζί ή μετά τα γεύματα και να ακολουθεί σταδιακή τιτλοποίηση της δόσης με μεσοδιαστήματα δύο ή και περισσότερων εβδομάδων.^{169,191} Επίσης, η αύξηση της δόσης πάνω από τα 1.700-2.000 mg όχι μόνο δεν βελτιώνει τον γλυκαιμικό έλεγχο, αλλά αντίθετα υπερδιπλασιάζει την εμφάνιση των γαστρεντερικών διαταραχών (σχήμα 6.2.1.13).¹⁹⁵

Γαλακτική οξέωση*

Αναμφισβήτητη η γαλακτική οξέωση αποτελεί τη σοβαρότερη ανεπιθύμητη ενέργεια των διγουανιδίων με θνητότητα που φτάνει στο 50%.¹⁹⁶ Πράγματι, η μετφορμίνη αυξάνει ελαφρώς τα επίπεδα του γαλακτικού οξέος (1,86 έναντι 1,58 mmol/L). Ωστόσο η αύξηση αυτή δεν είναι ικανή από μόνη της να οδηγήσει σε γαλακτική οξέωση (γαλακτικό οξύ > 5 mmol/L).¹⁹⁷ Αυτός είναι ο λόγος που η ανεπιθύμητη αυτή ενέργεια είναι εξαιρετικά σπάνια (3 περιπτώσεις ανά 100.000 έτη θεραπείας) και εμφανίζεται μόνο όταν η μετφορμίνη χορηγείται σε ασθενείς που παρουσιάζουν ήδη κάποια αντένδειξη χορήγησής της.^{147,182} Πρόσφατη μετανάλυση 206 συγκριτικών μελετών δεν αποκάλυψε κανένα επεισόδιο γαλακτικής οξέωσης σε 47.846 -έτη θεραπείας ασθενών με μετφορμίνη.¹⁹⁸ Επίσης, αν και στη Γαλλία, από το 1985-2005, αναφέρθηκαν 9 επεισόδια γαλακτικής οξέωσης από μετφορμίνη, εκ των οποίων τα 5 ήταν θανατηφόρα, σε όλες τις περιπτώσεις υπήρχε τουλάχιστον μία αντένδειξη χορήγησης της μετφορμίνης (νεφρική ανεπάρκεια, αφυδάτωση, μεγάλη κατανάλωση αλκοόλ, καρδιακή ανεπάρκεια, χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, χορήγηση ιωδιούχου σκιαστικού, εγχείρηση καρδιάς).¹⁹⁹

Ελάττωση βιταμίνης Β12

Το 30% των ασθενών που λαμβάνουν μετφορμίνη παρουσιάζουν μείωση των επιπέδων της βιταμίνης Β12.¹⁴⁶ Η αιτιολογία αυτής της μείωσης είναι αδιευκρίνιστη και ίσως να οφείλεται σε μειωμένη απορρόφηση της βιταμίνης.^{200,201} Σε μία πρόσφατη μελέτη φάνηκε ότι η ελάττωση της Β12 είναι ανάλογη της δόσης και του χρονικού διαστήματος που λαμβάνεται η μετφορμίνη, ενώ σε μεγαλύτερο κίνδυνο βρίσκονται

οι φυτοφάγοι ασθενείς (πίνακας 6.2.1.9).²⁰² Ωστόσο, όπως προκύπτει από τις ελάχιστες μεμονωμένες περιπτώσεις που αναφέρονται στη διεθνή βιβλιογραφία, η εμφάνιση μεγαλοβλαστικής αναιμίας είναι εξαιρετικά σπάνια.¹⁷⁰ Παρόλα αυτά πρέπει να αποφεύγεται η χορήγηση της μετφορμίνης σε ασθενείς με ήδη εγκατεστημένη μεγαλοβλαστική αναιμία.

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Οι φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις της μετφορμίνης είναι εξαιρετικά σπάνιες γιατί δεν μεταβολίζεται στο ήπαρ, δεν συνδέεται με λευκώματα και αποβάλλεται αναλλοίωτη από τα νεφρά, τόσο μέσω σπειραματικής διήθησης όσο και μέσω σωληναριακής έκκρισης. Ωστόσο, φάρμακα που αποβάλλονται επίσης μέσω σωληναριακής έκκρισης δυνητικά μπορεί να ανταγωνίζονται τη νεφρική αποβολή της μετφορμίνης, οδηγώντας σε αύξηση της συγκέντρωσής της και κατά συνέπεια του κινδύνου εμφάνισης γαλακτικής οξέωσης.¹¹⁶ Έτσι, η συγχορήγηση μετφορμίνης με σιμετιδίνη, ρανιτιδίνη, αμιλοριδία, τριαμερένη, κινίνη, κινιδίνη, προκαΐναμίδη, διγοξίνη, μορφίνη, τριμεθοπρίμη και βανκομυκίνη, όποτε είναι εφικτό, καλό είναι να αποφεύγεται, καθώς όλα τα παραπάνω φάρμακα αποβάλλονται μέσω σωληναριακής έκκρισης.¹¹⁶ Όποτε αυτό δεν είναι εφικτό, απαιτείται στενή παρακολούθηση του ασθενούς και αναπροσαρμογή της δόσης της μετφορμίνης.¹¹⁶

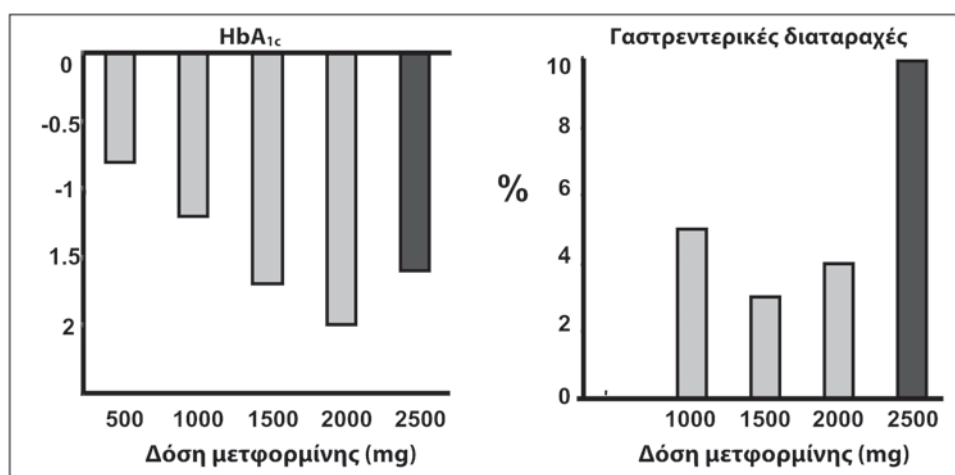
Συνδυασμός ινσουλίνης με μετφορμίνη

Συνδυασμός ινσουλίνης με μετφορμίνη εφαρμόζεται σε παχύσαρκους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 που δεν ρυθμίζονται ικανοποιητικά με ινσουλίνη ή πρόκειται να αρχίσουν ινσουλίνη. Θεωρείται ότι ο συνδυασμός αυτός έχει το πλεονέκτημα να εμποδίζει την αύξηση του σωματικού βάρους. Με την κυκλοφορία της μετφορμίνης στις ΗΠΑ, το σχήμα αυτού του συνδυασμού τείνει να καθιερωθεί. Στον συνδυασμό με μετφορμίνη η ινσουλίνη χορηγείται συνήθως σε μία ή δύο δόσεις το 24ωρο.²⁰³

Θειαζολιδινεδιόνες (TZDs)

Οι θειαζολιδινεδιόνες είναι συνθετικοί συνδέτες των πυρηνικών υποδοχέων PPARγ (peroxisome proliferator-activated receptor-γ) και φαίνεται ότι βελτιώνουν την ινσουλinoαντίσταση κυρίως λόγω της επίδρασης που έχουν στην έκφραση διαφόρων γονιδίων. Ανακαλύφθηκαν στα τέλη της δεκαετίας του

* Οι περιπτώσεις γαλακτικής οξέωσης ήταν περισσότερες σε άτομα που ελάμβαναν φαινορμίνη, η οποία σήμερα έχει παύσει να χρησιμοποιείται.



σχήμα 6.2.1.13. Συσχέτιση δόσης μετφορμίνης με HbA_{1c} και γαστρεντερικές διαταραχές.

1970 κατά τη διάρκεια μελετών για την παρασκευή νέων υπολιπιδαιμικών παραγόντων. Το 1997 άρχισε η κυκλοφορία του πρώτου εκπροσώπου της κατηγορίας, της τρογλιταζόνης, αλλά γρήγορα διακόπηκε η κυκλοφορία της στην Ευρώπη μετά τη γνωστοποίηση θανάτων από οξεία ηπατική ανεπάρκεια.²⁰⁴⁻²⁰⁶ Η βρετανική επιτροπή φαρμάκων, αντίστοιχη της FDA, διέταξε την απόσυρση του φαρμάκου στη Βρετανία λίγους μόνο μήνες μετά την πρώτη κυκλοφορία του. Στην Ελλάδα το φάρμακο δεν είχε προλάβει να κυκλοφορήσει. Παρόλο που στις ΗΠΑ είχαν ανακοινωθεί 18 θάνατοι, η FDA των ΗΠΑ εξακολούθησε να επιτρέπει την κυκλοφορία της τρογλιταζόνης μέχρι το 2000, με ένα απεριόριστο και ατεκμηρίωτο σκεπτικό θεωρώντας ότι τα μειονεκτήματα του φαρμάκου είναι λιγότερα από τα πλεονεκτήματα. Τελικά, στις 22/3/2000 η FDA αναγκάστηκε να αποσύρει την τρογλιταζόνη αλλά ταυτόχρονα, σχεδόν, δύο νέα μέλη αυτής της κατηγορίας φαρμάκων άρχισαν να κυκλοφορούν: η ροζιγλιταζόνη και η πιογλιταζόνη. Τα φάρμακα αυτά, όπως έχει φανερό μέχρι τώρα, δεν παρουσιάζουν ηπατοτοξικότητα, έχουν όμως διάφορες άλλες ανεπιθύμητες επιδράσεις.

Χημική σύσταση

Η χημική σύσταση της ροζιγλιταζόνης και της πιογλιταζόνης φαίνεται στο σχήμα 6.2.1.14.

Απορρόφηση, μεταβολισμός, απέκκριση

Η φαρμακοκινητική της ροζιγλιταζόνης και της πιογλιταζόνης συνοψίζεται στον πίνακα 6.2.1.10.^{207,208}

Ροζιγλιταζόνη

Η ροζιγλιταζόνη χορηγούμενη από του στόματος εφάπαξ, σε δόση 4-8 mg, απορροφάται ταχύτατα και εμφανίζει μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα ύστερα

από μία ώρα. Με τη λήψη γεύματος, η απορρόφησή της εμφανίζει μικρή καθυστέρηση, χωρίς όμως κλινική σημασία, γι' αυτό χορηγείται ανεξάρτητα από τη λήψη γεύματος.

Η ροζιγλιταζόνη εμφανίζει βιοδιαθεσιμότητα κατά 99% και δεσμεύεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, κυρίως με τη λευκωματίνη, επίσης κατά 99%. Μεταβολίζεται πλήρως στο ήπαρ, σε μη δραστικούς μεταβολίτες, μέσω των ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450, κυρίως μέσω του CYP2C8 και λιγότερο μέσω του CYP2C9. Αποβάλλεται στα ούρα κατά 65% και στα κόπρανα κατά 35%.

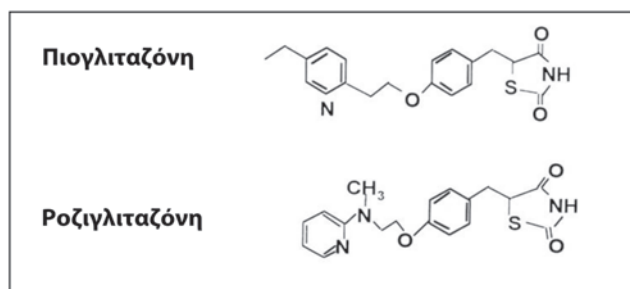
Έχει χρόνο ημίσειας ζωής 3-4 ώρες. Χορηγείται μία φορά την ημέρα, αλλά μπορεί να δοθεί και δύο φορές ημερησίως.

Πιογλιταζόνη

Η πιογλιταζόνη χορηγούμενη εφάπαξ από του στόματος, απορροφάται ταχύτατα και εμφανίζει μέγιστη συγκέντρωση απορρόφησης ύστερα από δύο ώρες. Η απορρόφηση δεν επηρεάζεται από τη λήψη τροφής.

Η βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου είναι > από 80%. Συνδέεται κατά 99% με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, κυρίως με τη λευκωματίνη. Μεταβολίζεται πλήρως στο ήπαρ, σε μεταβολίτες εκ των οποίων κάποιοι είναι δραστικοί, μέσω των ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450, κυρίως μέσω του CYP2C8 και λιγότερο μέσω του CYP3A4 αλλά και κάποιων άλλων. Από τους έξι γνωστούς μεταβολίτες της πιογλιταζόνης (MI-MVI) οι τρεις είναι δραστικοί (MII, MIII, MIV). Ο MIII έχει παραπλήσια δραστηριότητα και ο MIV έχει τριπλάσια δραστηριότητα σε σχέση με το πρωτογενές φάρμακο, ενώ η δραστηριότητα του MII είναι ασθενής. Η πιογλιταζόνη, σε αντίθεση με τη ροζιγλιταζόνη, αποβάλλεται κυρίως στα κόπρανα (55%) και λιγότερο στα ούρα (45%).

Ο χρόνος ημίσειας ζωής της μη μεταβολιζόμενης



σχήμα 6.2.1.14 Χημικοί τύποι πιογλιταζόνης και ροζιγλιταζόνης.

πιογλιταζόνης είναι περίπου 5-6 ώρες, αλλά αν συνηπολογίσουμε και τους ενεργούς μεταβολίτες της φτάνει τις 16-24 ώρες, γι' αυτό χορηγείται μία φορά ημερησίως.

Μηχανισμός δράσης θειαζολιδινεδιονών

Η διέγερση των πυρηνικών υποδοχέων PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptors γ) είναι ο κύριος μηχανισμός μέσω του οποίου οι θειαζολιδινεδιόνες προάγουν την ινσουλινοευαισθησία. Τα φάρμακα αυτά είναι εξωγενείς συνδέτες (ligands) των PPAR γ , δηλαδή συνδεόμενα σε ειδικές θέσεις τους προάγουν τη λειτουργία τους.²⁰⁹

Οι PPARs είναι μεταγραφικοί παράγοντες και ανήκουν στην ομάδα των πυρηνικών υποδοχέων μαζί με τους υποδοχείς των στεροειδών και των θυρεοειδικών ορμονών.²¹⁰ Η διέγερσή τους από κάποιο συνδέτη οδηγεί είτε σε ενεργοποίηση της μεταγραφής κάποιων γονιδίων είτε σε καταστολή της μεταγραφής κάποιων άλλων. Είναι, δηλαδή, μεταγραφικοί ρυθμιστές που διατηρούν τη μεταβολική ομοιόσταση λειτουργώντας κυρίως ως αισθητήρες των λιπιδίων (λιπαρά οξέα τροφής, κυρίως ακόρεστα και παράγωγά τους), τα οποία αποτελούν και τους φυσικούς συνδέτες (διεγέρτες) τους.^{210,211}

Υπάρχουν τρεις τύποι PPAR: οι PPAR α , οι PPAR β/δ και, τέλος, οι PPAR γ . Οι PPAR α εκφράζονται κυρίως στους ιστούς που επιδεικνύουν υψηλό ρυθμό μεταβολισμού των λιπαρών οξέων (φαιός λιπώδης ιστός, ήπαρ, νεφρά, καρδιά) και μέσω αυτών δρουν οι φιμπράτες.²¹¹ Οι PPAR β/δ εκφράζονται σε περισσότερους ιστούς, λίγα είναι γνωστά για τη λειτουργία

τους, αν και πρόσφατες μελέτες τους εμπλέκουν στη διακίνηση των λιπιδίων στα μακροφάγα, στην εμφύτευση βλαστοκύστεων, στη θεραπεία τραυμάτων και στη ρύθμιση του καταβολισμού των λιπαρών οξέων.²¹¹ Τέλος, οι PPAR γ εκφράζονται κυρίως στον λιπώδη ιστό και λιγότερο στους μυς και στο ήπαρ.²¹¹

Υπάρχουν δύο ισομορφές των PPAR γ : οι PPAR γ 1 και οι PPAR γ 2. Οι PPAR γ 1 βρίσκονται σε πολλούς ιστούς (λιπώδης ιστός, Β κύτταρα παγκρέατος, μακροφάγα, ενδοθήλιο), ενώ οι PPAR γ 2 βρίσκονται σχεδόν αποκλειστικά στον λιπώδη ιστό.²¹¹

Οι θειαζολιδινεδιόνες, λόγω της λιποφιλίας τους, εισέρχονται στον πυρήνα του κυττάρου και συνδέονται με τους PPAR γ με υψηλή συγγένεια. Αμέσως μετά τη σύνδεση αυτή, ο ενεργοποιημένος πλέον PPAR γ μεταβάλλοντας τη στερεοδομή του μπορεί να ενωθεί με τον υποδοχέα του 9-cis-ρετινοϊκού οξέος (RXR) και σχηματίζει μαζί του το ετεροδιμερές PPAR/RXR. Το ετεροδιμερές αυτό στη συνέχεια προσδένεται σε ειδικό τμήμα του DNA διαφόρων γονιδίων που ονομάζεται προαγωγός (promoter) και μάλιστα σε συγκεκριμένη θέση του προαγωγού, την PPER (PPAR response element). Η πρόσδεση αυτή ενεργοποιεί τη μεταγραφική δραστηριότητα διαφόρων γονιδίων που μετέχουν στην ομοιοστασία των λιπιδίων και της γλυκόζης (σχήμα 6.2.1.15).²¹⁰

Παράλληλα, η διέγερση των PPARs από τους συνδέτες τους μπορεί, είτε μέσω αλληλεπίδρασης με άλλους μεταγραφικούς παράγοντες είτε μέσω επιστράτευσης μεταγραφικών καταστολέων, να οδηγήσει σε καταστολή της μεταγραφικής δραστηριότητας διαφόρων γονιδίων που εμπλέκονται σε φλεγμονώδεις διαδικασίες (σχήμα 6.2.1.15).^{212,213} Οι μηχανισμοί καταστολής είναι υπεύθυνοι για τις αντιφλεγμονώδεις δράσεις των PPARs.

Συγκεκριμένα, οι θειαζολιδινεδιόνες προάγουν τη διαφοροποίηση των προλιποκυττάρων, ιδίως του υποδόριου λίπους, σε λιποκύτταρα.²¹⁴ Μειώνουν τα ελεύθερα λιπαρά οξέα (FFA) αυξάνοντας την έκφραση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, την πρόσληψη των λιπαρών οξέων από τον λιπώδη ιστό και την αποθήκευση των λιπαρών οξέων στον λιπώδη ιστό με τη μορφή τριγλυκεριδίων.^{215,216} Αναστέλλουν την έκφραση TNF α και της ρεζιστίνης και αυξάνουν την έκφραση

πίνακας 6.2.1.9. Παράγοντες κινδύνου έλλειψης B12 από χορήγηση μετφορμίνης.

Παράγοντες κινδύνου	OR (95% CI)	P Value
Ηλικία (ανά 10 έτη αύξηση)	1,36 (1,08-1,69)	0,01
Φυτοφάγοι	16,20 (1,69-154,00)	0,02
Ανταγωνιστές H2 υποδοχέων-PPIs	1,13 (0,58-2,17)	0,72
Δόση (ανά 1 g αύξηση)	2,88 (2,15-3,87)	<0,001
Χορήγηση μετφορμίνης > 3 έτη	1,99 (1,30-3,05)	0,001

πίνακας 6.2.1.10 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες θειαζολιδινεδιονών.					
Φαρμακευτική ουσία	Χρόνος T 1/2 (h)	Διάρκεια δράσης (h)	Μεταβολισμός	Μεταβολίτες	Απέκκριση
Ροζιλιταζόνη	3-4	<24	ηπατικός	Αδρανείς	Νεφροί 65% Χολή 35%
Πιογλιταζόνη	5-6	24	ηπατικός	Αδρανείς και δραστικοί	Νεφροί 45% Χολή 55%

ση του γονιδίου της αντιπνεκτίνης.²¹⁷⁻²¹⁹ Αυξάνουν την πρόσληψη γλυκόζης από τον λιπώδη ιστό μέσω διέγερσης των GLUT4. Παραμένει να διαπιστωθεί αν παρόμοια επίδραση παρατηρείται και στην πρόσληψη της γλυκόζης από τους σκελετικούς μυς, όπου τα επίπεδα των PPAR γ είναι χαμηλά. Τα μέχρι σήμερα ευρήματα είναι αντικρουόμενα.²²⁰⁻²²³ Τέλος, μειώνουν την έκφραση και τη δραστηριότητα της 11 β -HSDI (11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type I) του λιπώδους ιστού που φαίνεται να συμμετέχει στην πρόκληση ινσουλινοαντίστασης.²²⁴

Οι θειαζολιδινεδιόνες ίσως δρουν και έξω από τον πυρήνα του κυττάρου μέσω άμεσης ενεργοποίησης του συστήματος της AMPKινάσης.²²⁵

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι οι θειαζολιδινεδιόνες είναι ισχυρότεροι ευαισθητοποιητές της ινσουλίνης σε σχέση με τη μετφορμίνη.^{159,160,226,227} Ωστόσο, καθώς τα φάρμακα αυτά δρουν μέσα στο γονιδίωμα μεταβάλλοντας τη μεταγραφική δραστηριότητα πολλών γονιδίων, υπάρχουν αρκετά σημεία της δράσης τους τα οποία πρέπει να αποσαφηνιστούν.

Ενδείξεις χορήγησης θειαζολιδινεδιονών

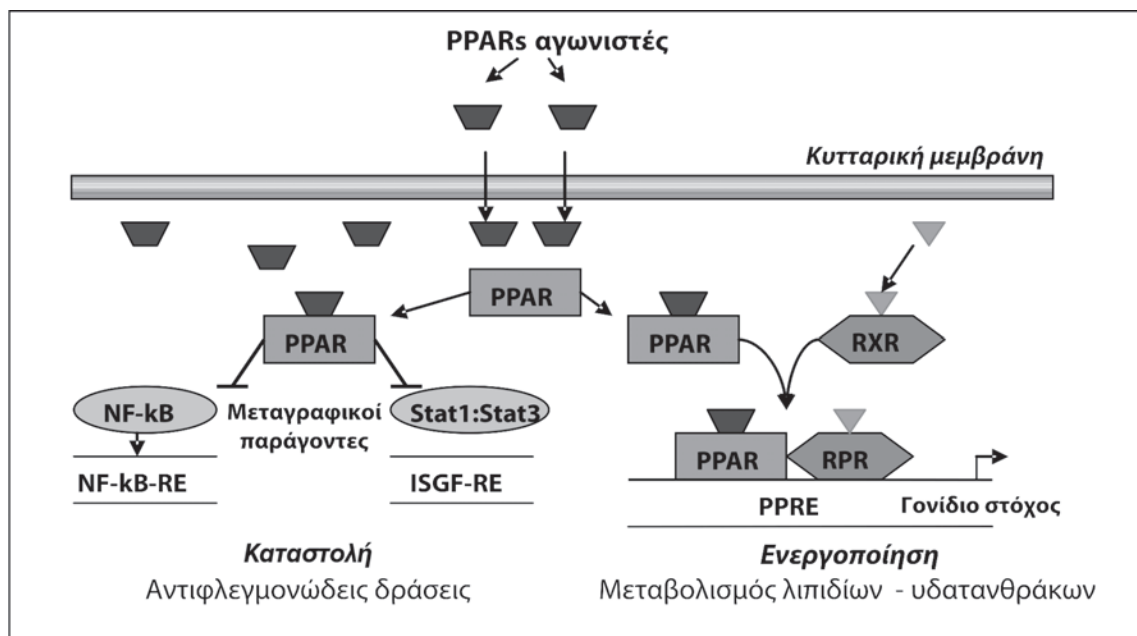
Οι θειαζολιδινεδιόνες ενδείκνυνται για την από του στόματος μονοθεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ιδιαίτερα σε παχύσαρκους ασθενείς, οι οποίοι δεν ρυθμίζονται ικανοποιητικά με δίαιτα και άσκηση.

Επίσης, μπορεί να δοθούν σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 που έχουν ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο, παρά τη χορήγηση της μέγιστης ανεκτής δόσης μετφορμίνης ή σουλφονουλουρίας.

Αντενδείξεις χορήγησης θειαζολιδινεδιονών

Νεφρική ανεπάρκεια

Τα φάρμακα αυτά έχοντας ηπατικό μεταβολισμό μπορεί να δοθούν με ασφάλεια σε ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία. Ωστόσο τα αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου καρδιακής ανεπάρκειας²²⁸ και σε νεφρική ανεπάρκεια με Cr > 2 mg/dl αυξάνεται κατά πολύ η πιθανότητα κατακράτησης υγρών και συνύπαρξης καρδιακής ανεπάρκειας, γεγονός που καθιστά επισφαλή τη χορήγηση αυτών των φαρμάκων.²²⁹



σχήμα 6.2.1.15 Μηχανισμός δράσης θειαζολιδινεδιονών.

Ηπατική ανεπάρκεια

Η χορήγηση θειαζολιδινεδιονών αντενδείκνυται γιατί αυξάνεται ο κίνδυνος ηπατοτοξικότητας.

Καρδιακή ανεπάρκεια

Δυστυχώς, πολλές φορές κατά την έναρξη της θεραπείας με κάποιο αντιδιαβητικό δισκίο η ύπαρξη καρδιακής ανεπάρκειας είτε υποεκτιμάται είτε δεν λαμβάνεται καθόλου υπόψη και λησμονείται το γεγονός ότι 20% περίπου των ασθενών με ΣΔ τύπου 2 έχει καρδιακή ανεπάρκεια.²²⁸

Η χορήγηση αυτών των φαρμάκων αντενδείκνυται σε καρδιακή ανεπάρκεια οποιουδήποτε σταδίου κατά NYHA, διότι προκαλούν κατακράτηση υγρών²²⁹ με πιθανή σύγχρονη αύξηση της διαπερατότητας της πνευμονικής μικροκυκλοφορίας, και οδηγούν σε επιβάρυνση της καρδιακής λειτουργίας.²³⁰ Στη μελέτη PROactive, παρόλο που είχαν αποκλειστεί οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια II, III και IV σταδίου κατά NYHA, στην ομάδα της πιογλιταζόνης παρουσιάστηκαν 115 περισσότερα επεισόδια καρδιακής ανεπάρκειας (11%) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (8%).²³¹

Κύηση-Γαλουχία

Στην κύηση και στη γαλουχία οι γλιταζόνες αντενδείκνυται.

Νοσηλεύόμενοι ασθενείς

Επειδή προκαλούν κατακράτηση υγρών και πιθανώς αυξάνουν τη διαπερατότητα της πνευμονικής μικροκυκλοφορίας, ενέχουν κίνδυνο για ασθενείς που νοσηλεύονται με αιμοδυναμικές διαταραχές και ειδικά με καρδιακή ανεπάρκεια ή οξύ στεφανιαίο επεισόδιο.⁵⁹ Ωστόσο, παρά τα παραπάνω δεδομένα, περίπου το 16% των ασθενών που νοσηλεύονται με ΣΔ τύπου 2 και καρδιακή ανεπάρκεια λαμβάνουν κατά την έξοδό τους από το νοσοκομείο –κακώς– κάποιο από τα φάρμακα αυτά.²³²

Επίσης, τα φάρμακα αυτά δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν με αισθητή απόδοση εντός νοσοκομείου για την επίτευξη του γλυκαιμικού ελέγχου λόγω της εξαιρετικά βραδείας έναρξης δράσης τους.⁵⁹

Άλλες αντενδείξεις χορήγησης των θειαζολιδινεδιονών

Ως συνέπεια της ενίσχυσης της δράσης της ινσουλίνης, η θεραπεία με θειαζολιδινεδιόνες σε ασθενείς με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών μπορεί να επιφέρει επαναφορά της ωορηξίας.²³³ Κατά συνέπεια, υπάρχει πιθανότητα ενδεχόμενης εγκυμοσύνης. Οι ασθενείς αυτές πρέπει να ενημερώνονται σχετικά και, αν επιθυμούν εγκυμοσύνη, η αγωγή πρέπει να διακόπτεται.

Η ινσουλινοθεραπεία δεν αποτελεί πλέον αντένδειξη για τη χορήγηση των θειαζολιδινεδιονών. Η συγχορήγηση όμως απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή, καθώς πολυάριθμες μελέτες δείχνουν ότι υπερδιπλασιάζει το ποσοστό εμφάνισης οιδημάτων (> 15%) ως απόρροια της ακόμη μεγαλύτερης κατακράτησης υγρών.²³⁴⁻²³⁶ Μάλιστα στη μελέτη PROactive όπου 36% των ασθενών ελάμβαναν ταυτόχρονα και ινσουλίνη, το ποσοστό εμφάνισης των οιδημάτων στην ομάδα της πιογλιταζόνης έφτασε στο 32%.²³¹

Δραστικότητα θειαζολιδινεδιονών

Η ροζιγλιταζόνη χορηγείται σε δόση 4 – 8 mg την ημέρα σε μία ή δύο δόσεις και η πιογλιταζόνη σε δόση 15 – 45 mg την ημέρα σε μία δόση. Παρουσιάζουν σχεδόν την ίδια υπογλυκαιμική δράση μειώνοντας την HbA1c κατά 0,5 – 1,5%.²³⁷

Η μέγιστη υπογλυκαιμική τους δράση εμφανίζεται αργά, 2–3 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Όταν χορηγούνται ως μονοθεραπεία, επειδή δεν αυξάνουν την έκκριση της ινσουλίνης, δεν προκαλούν υπογλυκαιμία, όπως και η μετφορμίνη. Φάνηκε ότι βελτιώνουν την ινσουλινοευαισθησία και μειώνουν τα επίπεδα ινσουλίνης πλάσματος. Για να δράσουν, απαιτείται η παρουσία ινσουλίνης και το υπογλυκαιμικό τους αποτέλεσμα είναι καλύτερο, όσο μεγαλύτερη είναι η λειτουργικότητα των Β κυττάρων.

Από μελέτες απευθείας σύγκρισης φάνηκε ότι οι θειαζολιδινεδιόνες παρουσιάζουν την ίδια περίπου υπογλυκαιμική δράση τόσο με τη μετφορμίνη όσο και με διάφορα εκκριταγωγά.^{227,238} Ωστόσο, υποστηρίζεται ότι τα φάρμακα αυτά, μειώνοντας τον ρυθμό έκπτωσης της λειτουργικότητας του Β κυττάρου,^{239,240} διατηρούν για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα τον γλυκαιμικό έλεγχο σε σχέση με τα υπόλοιπα αντιδιαβητικά δισκία. Μάλιστα στη μελέτη ADOPT,¹⁰⁶ μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν ροζιγλιταζόνη (85%) σε σχέση με αυτούς που έλαβαν μετφορμίνη (79%) ή γλιβενκλαμίδα (66%) διατήρησαν τον γλυκαιμικό έλεγχο μετά 5 έτη θεραπείας. Κατά περίεργο τρόπο, όμως, στη μελέτη αυτή ως δείκτης απώλειας του γλυκαιμικού ελέγχου χρησιμοποιήθηκε η τιμή γλυκόζης νηστείας (> 180 mg/dl) και όχι η τιμή της HbA1c (>7%). Όταν η ανάλυση των αποτελεσμάτων έγινε με βάση την τιμή της HbA1c, οι διαφορές, αν και διατηρήθηκαν σημαντικές, αμβλύθηκαν καθώς η μέση τιμή της HbA1c στην ομάδα της ροζιγλιταζόνης ήταν μικρότερη μόνο κατά 0,13% σε σχέση με την ομάδα της μετφορμίνης και κατά 0,42% σε σχέση με την ομάδα της γλιβενκλαμίδης. Επίσης, HbA1c <7%, μετά το τέλος της μελέτης, είχε το 40% των ασθενών που έλαβαν ροζιγλιταζόνη και το 36% των ασθενών που έλαβαν μετφορμίνη.²⁴¹ Επιπλέον, οι ασθενείς που έλαβαν ροζιγλιταζόνη πα-

ρουσίασαν μεγάλη αύξηση του σωματικού βάρους και έλαβαν σε μεγαλύτερο ποσοστό διουρητικά της αγκύλης και στατίνες. Ανέλπιστα, οι ασθενείς που έλαβαν γλιβενκλαμίδη είχαν μικρότερο ποσοστό εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβαμάτων.¹⁰⁶

Καθώς κάποιες παρατηρήσεις έδειξαν ότι ίσως οι θειαζολιδινεδιόνες μπορούν να προφυλάξουν και να διατηρήσουν τη λειτουργικότητα του Β κυττάρου σε μεγαλύτερο βαθμό από τα υπόλοιπα αντιδιαβητικά δισκία, διατυπώθηκε η άποψη ότι τα φάρμακα αυτά θα μπορούσαν να αποτρέψουν την εμφάνιση του ΣΔ τύπου 2 σε ασθενείς με διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης (IGT) ή με διαταραγμένη γλυκαιμία νηστείας (IFG).²⁴² Στη μελέτη DREAM με IGT ή/και IFG ασθενείς,²⁴³ η ροζιγλιταζόνη, αν και μείωσε την εμφάνιση του ΣΔ τύπου 2 κατά 60% περίπου, δεν είχε καλύτερα αποτελέσματα από ό,τι είχε η αλλαγή του τρόπου ζωής (δίαιτα και φυσική δραστηριότητα).^{193,244,245} Επίσης, στην ομάδα της ροζιγλιταζόνης παρουσιάστηκαν 5πλάσια επεισόδια καρδιακής ανεπάρκειας σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, παρόλο που κανείς από τους ασθενείς δεν είχε ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας.²⁴³

Αρκετές μελέτες υποστηρίζουν την ευεργετική επίδραση των TZDs σε διάφορους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, όπως κυτταροκίνες, δείκτες φλεγμονής,^{159,246,247} λιπίδια,²⁴⁸⁻²⁵⁰ αρτηριακή πίεση,²⁵¹⁻²⁵³ ενδοθηλιακή λειτουργία,²⁵⁴⁻²⁵⁶ και μηχανισμούς αθηροσκλήρωσης.²⁵⁷⁻²⁵⁹ Μάλιστα, η πιογλιταζόνη φαίνεται να έχει ευνοϊκότερη επίδραση στα λιπίδια σε σχέση με τη ροζιγλιταζόνη,²⁵⁰ ίσως γιατί σε κάποιο βαθμό παρουσιάζει και δραστηριότητα PPARα αγωνιστή (δραστηριότητα φιμπράτης).²⁶⁰ Πάντως, όπως φάνηκε από τη μελέτη PROactive,²³¹ που ήταν μελέτη δευτερογενούς πρόληψης και αφορούσε σακχαροδιαβητικούς ασθενείς τύπου 2 με εγκατεστημένη μακροαγγειακή νόσο, δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά (p=0,095) στο σύνολο των πρωτευόντων καταληκτικών σημείων (θάνατοι, εμφράγματα μυοκαρδίου, οξεία στεφανιαία σύνδρομα, στεφανιαία επαναιμάτωση, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, ακρωτηριασμός κάτω άκρων, επαναιμάτωση κάτω άκρων) ανάμεσα στην ομάδα

που έλαβε πιογλιταζόνη (15-45 mg) και στην ομάδα ελέγχου. Βέβαια, θα πρέπει να σημειωθεί ότι υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στο σύνολο των κύριων δευτερευόντων καταληκτικών σημείων (θάνατοι, εμφράγματα μυοκαρδίου-πλην σιωπηλών εμφραγμάτων και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια) που ήταν λιγότερα στην ομάδα της πιογλιταζόνης (p = 0,027).²³¹ Επίσης, ιδιαίτερη αίσθηση προκάλεσε μία πρόσφατη μετανάλυση μελετών διάρκειας μεγαλύτερης των 6 μηνών χορήγησης ροζιγλιταζόνης, όπου βρέθηκε ότι η λήψη της ροζιγλιταζόνης συνδυάστηκε με αύξηση των εμφραγμάτων μυοκαρδίου κατά 43% και των θανάτων από καρδιαγγειακά αίτια κατά 64%.²⁶¹

Οι θειαζολιδινεδιόνες μπορεί να συνδυαστούν με μετφορμίνη, καθώς τα φάρμακα αυτά μειώνουν την ινσουλινοαντίσταση κυρίως στους περιφερικούς ιστούς (λιπώδη και μυϊκό ιστό), ενώ η μετφορμίνη δρα κυρίως στο ήπαρ. Η συγχορήγηση επιφέρει επιπλέον μείωση της HbA1c που κυμαίνεται από 0,7-1,4%.²⁶²⁻²⁶⁴

Επίσης, η συγχορήγηση θειαζολιδινεδιόνων και εκκριταγωγών επιφέρει επιπλέον μείωση της HbA1c περίπου κατά 1,3%.²⁶⁵

Στον πίνακα 6.2.1.11. αναφέρονται τα υπάρχοντα σκευάσματα θειαζολιδινεδιόνων.

Ανεπιθύμητες ενέργειες θειαζολιδινεδιόνων

Αύξηση σωματικού βάρους

Οι θειαζολιδινεδιόνες, όπως και τα εκκριταγωγά, προκαλούν αύξηση του σωματικού βάρους κατά 1-4 Kg, με τη διαφορά ότι απαιτείται μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, ενός και πλέον ετών, για τη σταθεροποίηση του βάρους.¹⁰² Η αύξηση αυτή είναι απόρροια τόσο της κατακράτησης υγρών όσο και της αύξησης του υποδόριου λίπους λόγω διέγερσης της διαφοροποίησης των προλιποκυττάρων - κυρίως του υποδόριου - λίπους σε λιποκύτταρα.¹⁴⁶ Μάλιστα στη μελέτη ADOPT, η ροζιγλιταζόνη προκάλεσε τριπλάσια αύξηση βάρους σε σχέση με τη γλιβενκλαμίδη (4,8 έναντι 1,6 Kg).¹⁰⁶

πίνακας 6.2.1.11 Σκευάσματα θειαζολιδινεδιόνων.

Όνομασία	Πιογλιταζόνη	Ροζιγλιταζόνη	Ροζιγλιταζόνη + Μετφορμίνη	Ροζιγλιταζόνη + Γλιμεπιρίδη
	Actos	Avandia	Avandamet	Avaglim
Δόση δισκίου	15, 30, 45 mg	4, 8 mg	2/1000, 4/1000 mg	4/4, 8/4 mg
Δοσολογία	15-45 mg	4-8 mg	4/2000-8/2000 mg	4/4-8/4 mg
Δόσεις/24ωρο	1x1 24ωρο	1x1-1x2 24ωρο	1x2 24ωρο	1x1 24ωρο

Οιδήματα

Η συχνότητα εμφάνισης οιδημάτων στη μελέτη ADOPT ήταν 14%¹⁰⁶ και στη μελέτη PROactive 32%.²³¹ Η διαφορά αυτή οφείλεται στο γεγονός ότι στη μελέτη PROactive 36% των ασθενών ελάμβανε ταυτόχρονα και ινσουλίνη. Για την εμφάνιση των οιδημάτων ενοχοποιούνται διάφοροι παράγοντες όπως αυξημένη κατακράτηση υγρών, αγγειοδιαστολή ως επακόλουθο της βελτιωμένης ινσουλινοευαισθησίας, αυξημένη δραστηριότητα του αυτόνομου νευρικού συστήματος, αυξημένη ενδοθηλιακή διαπερατότητα ως συνέπεια της αυξημένης έκφρασης του γονιδίου του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα και, ίσως, διαταραγμένη μεταφορά ιόντων στον διάμεσο χώρο.²²⁹ Πρόσφατα διαπιστώθηκε, τόσο in vitro όσο και σε πειραματόζωα, ότι οι PPARγ αγωνιστές αυξάνουν την απορρόφηση του νατρίου από τον άπω νεφρώνα διεγείροντας την έκφραση και μετατόπιση του επιθηλιακού διαύλου νατρίου του αθροιστικού σωληναρίου (EnaCa).²⁶⁶ Συγχωρήγηση φαρμάκων που προκαλούν κατακράτηση υγρών, όπως τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, διευκολύνουν την εμφάνιση οιδημάτων.

Χαρακτηριστικά, τα οιδήματα από θειαζολιδινεδιόνες είναι ανθεκτικά στη χορήγηση διουρητικών της αγκύλης του Henle (φουροσεμίδα). Η μείωση της δόσης ή η διακοπή των θειαζολιδινεδιονών, λόγω της παρατεταμένης δράσης αυτών των φαρμάκων, πολλές φορές δεν αρκεί, γιατί καθυστερεί να επιφέρει το επιθυμητό αποτέλεσμα (τουλάχιστον για μία εβδομάδα), κάτι που είναι πολύ σημαντικό σε περιπτώσεις στις οποίες απαιτείται γρήγορη μείωση του εξωκυττάρου όγκου. Φαίνεται ότι καλύτερες επιλογές αποτελούν κυρίως οι ανταγωνιστές της αλδοστερόνης (σπιρονολακτόνη 50 mg ημερησίως) αλλά και τα θειαζιδικά διουρητικά κατά δεύτερο λόγο (υδροχλωροθειαζιδική 25 mg ημερησίως) που αναστέλλουν τη λειτουργία των διαύλων νατρίου του αθροιστικού σωληναρίου.²⁶⁷

Καρδιακή ανεπάρκεια

Όλες οι μεγάλες μελέτες των τελευταίων ετών^{106,231,243} που αφορούν στις θειαζολιδινεδιόνες δείχνουν ότι στις ομάδες των ασθενών που έλαβαν τα συγκεκριμένα φάρμακα το ποσοστό εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας ήταν αυξημένο. Μάλιστα, οι διαβητικοί ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με θειαζολιδινεδιόνες παρουσιάζουν αυξημένη, κατά 70%, την πιθανότητα να νοσηλευθούν λόγω καρδιακής ανεπάρκειας τις πρώτες 60 ημέρες από την έναρξη της αγωγής.²⁶⁸ Ωστόσο από καμία μελέτη δεν προκύπτει ότι οι θειαζολιδινεδιόνες προκαλούν καρδιακή ανεπάρκεια. Φαίνεται, όμως, ότι τα φάρμακα αυτά, προκαλώντας κατακράτηση υγρών²²⁹ αλλά και αυξάνοντας ίσως τη διαπερατότητα

της πνευμονικής μικροκυκλοφορίας,²³⁰ αναδεικνύουν προϋπάρχουσα καρδιακή δυσλειτουργία. Λαμβάνοντας υπόψη ότι 20% περίπου των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 έχει καρδιακή ανεπάρκεια,²²⁸ η χορήγηση αυτών των φαρμάκων δεν πρέπει να είναι αλόγιστη, ιδίως όταν συνυπάρχουν παράγοντες κινδύνου ύπαρξης καρδιακής δυσλειτουργίας (πίνακας 6.2.1.12).²²⁹

Αύξηση ηπατικών ενζύμων

Η ηπατοτοξικότητα δεν φαίνεται να αποτελεί πρόβλημα ούτε για τη ροζιλιταζόνη ούτε για την πιогλιταζόνη, τουλάχιστον μέχρι σήμερα.¹⁴⁶ Υπάρχουν, μάλιστα, αναφορές για ευνοϊκή επίδραση αυτών των φαρμάκων στη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος.²⁶⁹ Ωστόσο, κυρίως υπό το φως της απόσυρσης της τρογλιταζόνης λόγω ηπατοτοξικότητας, τα ηπατικά ένζυμα πρέπει να ελέγχονται σε όλους τους ασθενείς τόσο πριν από την έναρξη όσο και κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η συχνότητα επανελέγχου των ηπατικών ενζύμων καθορίζεται από τον θεράποντα γιατρό. Αν η SGPT βρεθεί 2,5 φορές μεγαλύτερη της φυσιολογικής τιμής, η χορήγηση του φαρμάκου διακόπτεται.

Αναιμία

Λόγω κατακράτησης υγρών και αύξησης του όγκου του πλάσματος^{229,270} μπορεί να παρατηρηθεί, ήπια συνήθως, μείωση του αιματοκρίτη και της αιμοσφαιρίνης (περίπου 3% και 1 g/dl αντίστοιχα). Επιπροσθέτως, υπάρχουν πρόσφατες αναφορές για κατασταλτική επίδραση των θειαζολιδινεδιονών στον μυελό των οστών,²⁷¹ όταν χορηγηθούν σε υψηλές δόσεις. Επειδή η μείωση της Hb, αν και συνήθως ήπια, μερικές φορές μπορεί να είναι > 1 g/dl, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ιδίως σε άτομα με οριακές τιμές Hb ή αναιμία. Έτσι,

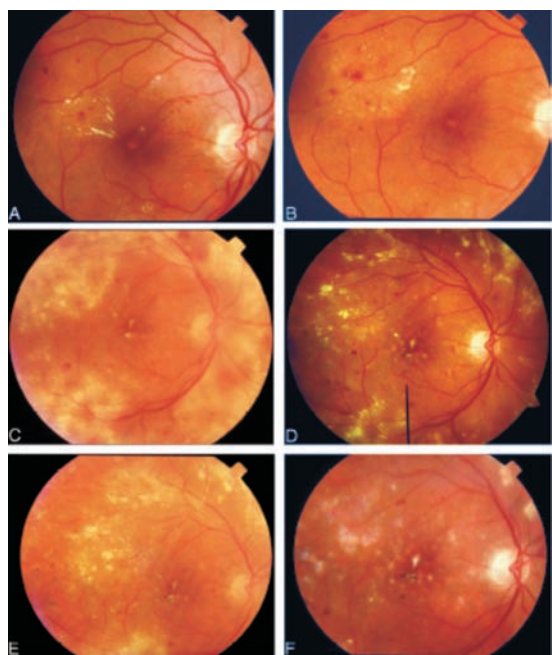
πίνακας 6.2.1.12. Παράγοντες κινδύνου καρδιακής ανεπάρκειας σε χορήγηση TZDs.

- Ιστορικό ΚΑ
- Ισχαιμική καρδιοπάθεια
- Υπέρταση
- Υπερτροφία αριστερής κοιλίας
- Αορτική ή μιτροειδική βαλβιδική νόσος
- Προχωρημένη ηλικία (> 70 ετών)
- Μεγάλη διάρκεια διαβήτη (> 10 έτη)
- Προϋπάρχον οίδημα ή χορήγηση διουρητικών
- Εμφάνιση οιδήματος ή αύξηση του βάρους από θειαζολιδινεδιόνες
- Συγχωρήγηση ινσουλίνης
- Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (κρεατινίνη > 2 mg/dl)

θεωρείται σκόπιμο να ελέγχεται το αιματολογικό προφίλ πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Οίδημα ωχράς κηλίδας

Μία σχετικά πρόσφατα ανακαλυφθείσα ανεπιθύμητη ενέργεια, της οποίας η ακριβής συχνότητα δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί, είναι το οίδημα της ωχράς κηλίδας. Εμφανίζεται κυρίως σε ασθενείς που ήδη έχουν εμφανίσει σημεία κατακράτησης υγρών από τη χορήγηση των θειαζολιδινεδιοδίων. Σε μία πρόσφατη μελέτη, η συχνότητα εμφάνισης κυμαινόταν από 2,4% έως 3,6% και μάλιστα το 60% αυτών των ασθενών παρουσίαζαν διάχυτο οίδημα με επιδείνωση της οπτικής οξύτητας (εικόνα 6.2.1.1).²⁷² Κατά συνέπεια, κρίνεται σκόπιμο πριν από την έναρξη της αγωγής όλοι οι ασθενείς να βυθοσκοποούνται για την πιθανότητα ύπαρξης οιδήματος ωχράς. Επίσης κατά τη διάρκεια της αγωγής, εφόσον παρατηρηθούν διαταραχές οπτικής οξύτητας, πρέπει να γίνεται σύντομα επαναληπτικός βυθοσκοπικός έλεγχος.



εικόνα 6.2.1.1 Εξέλιξη οιδήματος ωχράς κηλίδας σε γυναίκα 60 ετών που ελάμβανε ροζιγλιταζόνη.

- A. Οκτώβριος 19, 2000, όραση 20/60.
 B. Φεβρουάριος 8, 2001, όραση 20/80.
 C. Μάιος 23, 2001, όραση 20/100.
 D. Σεπτέμβριος 20, 2001, όραση 20/200 και έγινε διακοπή ροζιγλιταζόνης
 E. Απρίλιος 18, 2002, όραση 20/300.
 F. Αύγουστος 7, 2003, υποχώρηση οιδήματος με ουλοποίηση, όραση 20/150.

Αυξημένη επίπτωση καταγμάτων σε γυναίκες

Στη μελέτη ADOPT¹⁰⁶ οι γυναίκες ασθενείς που έλαβαν αγωγή με ροζιγλιταζόνη εμφάνισαν σημαντικά περισσότερα κατάγματα στους άκρους πόδας, στις άκρες χείρες και στα άνω άκρα, σε σχέση με τις γυναίκες ασθενείς που έλαβαν είτε μετφορμίνη είτε γλιβενκλαμίδα. Η παρατηρηθείσα επίπτωση καταγμάτων για τους άνδρες ήταν παρόμοια και στις τρεις θεραπευτικές ομάδες. Οι θέσεις κατάγματος ήταν διαφορετικές από εκείνες που σχετίζονται με τη μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση (ισχίο ή σπονδυλική στήλη). Ο μηχανισμός της παρατηρούμενης αύξησης των καταγμάτων δεν έχει εξακριβωθεί και η περαιτέρω εκτίμηση των παραπάνω παρατηρήσεων βρίσκεται υπό εξέλιξη. Ωστόσο, καλό είναι ο κίνδυνος κατάγματος να λαμβάνεται υπόψη σε γυναίκες που θεραπεύονται ή εξετάζεται το ενδεχόμενο έναρξης θεραπείας τους με ροζιγλιταζόνη, και να δίδεται προσοχή στην αξιολόγηση και στη διατήρηση της υγείας των οστών.

Μεταβολές κυτταρικής διαίρεσης και διαφοροποίησης

Σε πειραματόζωα με οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση (FAP), η θεραπεία με θειαζολιδινεδιόνη προκάλεσε αύξηση της έκτασης του καρκίνου του παχέος εντέρου. Η αιτιολογική συσχέτιση του ευρήματος αυτού δεν έχει εξακριβωθεί. Καθώς, όμως, τα φάρμακα αυτά δρουν πάνω στο γονιδίωμα μεταβάλλοντας τη μεταγραφή κάποιων γονιδίων και προκαλούν ανάλογες μεταβολές στην κυτταρική διαίρεση και διαφοροποίηση, ίσως είναι φρόνιμο να αποφεύγονται τουλάχιστον σε ασθενείς με οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση.²²

Γενικά, οι ανεπιθύμητες επιδράσεις των TZDs είναι πολυάριθμες και σοβαρές, ώστε να εγείρονται σκέψεις για πιθανή διακοπή της κυκλοφορίας τους.

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Η πιогλιταζόνη προκαλεί μικρή μείωση των συγκεντρώσεων της νιφεδιπίνης (10-30%).¹¹⁶

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ροζιγλιταζόνης μπορεί να επηρεαστούν από επαγωγείς ή ανασταλτές του CYP2C9. Έτσι, η ριφαμπικίνη μειώνει, ενώ η γκεμφιπροζίλη και η τριμεθοπρίμη αυξάνουν τις συγκεντρώσεις της ροζιγλιταζόνης και της πιогλιταζόνης.¹¹⁶

Η συγχορήγηση θειαζολιδινεδιοδίων και στατινών είναι γενικά ασφαλής. Ωστόσο σε μία σχετικά πρόσφατη μελέτη, η συγχορήγηση με ατορβαστατίνη παρουσίασε τριπλάσια εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών, κυρίως μυοπάθειας, σε σχέση με σιμβαστατίνη.²⁷³

Αναστολείς α-γλυκοσιδασών

Οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 δεν χαρακτηρίζονται από σπουδαία συμμόρφωση στη διαίτα. Απεναντίας, συνηθίζουν να καταναλώνουν περισσότερες θερμίδες και υδατάνθρακες απ' ό,τι περιλαμβάνει το καθορισμένο διαιτολόγιό τους.²⁷⁴ Η ιδέα να βρεθεί ένα φάρμακο που να εμποδίζει την απορρόφηση των υδατανθράκων, ενώ ο ασθενής δεν θα είναι υποχρεωμένος να κάνει διαίτα, γεννιέται αυτόματα στο μυαλό κάθε ανθρώπου που βρίσκεται αντιμέτωπος με την ανάγκη να υποβάλλεται σε όλη του τη ζωή σε διαίτα. Έτσι προέκυψε η κατηγορία αυτή των φαρμάκων που εμποδίζουν τη διάσπαση των δισακχαριτών. Επειδή η απορρόφηση των υδατανθράκων γίνεται με τη μορφή των μονοσακχαριτών, η παρεμπόδιση της διάσπασης των δισακχαριτών έχει ως αποτέλεσμα την παρεμπόδιση της απορρόφησης των υδατανθράκων (σχήμα 6.2.1.16).²² Ο κύριος εκπρόσωπος της κατηγορίας αυτής και ο πλέον μελετημένος είναι η ακαρβόζη.

Ακαρβόζη

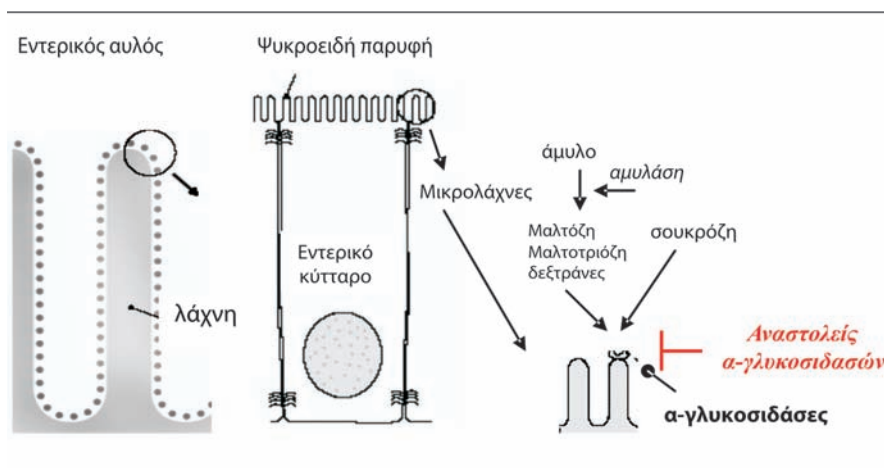
Η ακαρβόζη παρεμποδίζει την απορρόφηση της μαλτόζης, της σακχαρόζης και του αμύλου, αλλά δεν έχει επίδραση στην απορρόφηση της γλυκόζης και της λακτόζης. Απορροφάται σε μηδαμινές ποσότητες και δρα αποκλειστικά στο έντερο προκαλώντας σύνδρομο μικρής δυσαπορρόφησης υδατανθράκων. Αυτή η δράση έχει ως αποτέλεσμα μία μικρή ελάττωση των μεταγευματικών αυξήσεων της γλυκόζης του πλάσματος, αλλά καμία ή πολύ μικρή επίδραση στις προγευματικές τιμές της γλυκόζης. Είναι γνωστό ότι μεγάλο μέρος της κυκλοφορούσας γλυκόζης στον ΣΔ τύπου 2 προέρχεται από ηπατική γλυκογονόλυση και γλυκονεογένεση. Έτσι, παρά τη λήψη ακαρβόζης, οι τιμές γλυκόζης νηστείας παραμένουν υψηλές.

Δραστικότητα ακαρβόζης

Η περιγραφόμενη μείωση της HbA1c με λήψη ακαρβόζης, από τους θιασώτες του φαρμάκου, αναφέρεται ότι είναι περίπου 1% (απόλυτων μονάδων μέτρησης). Ωστόσο σε άρθρο του Berger αναφέρεται μείωση μόνο 0,6-0,7% και σε άλλες δημοσιεύσεις ελάττωση κατά 0,4-0,7%.²⁷⁵ Η πτώση της γλυκόζης νηστείας αναφέρεται 30-45 mg/dl.^{276,277} Σε ορισμένες εργασίες αναφέρεται μεγαλύτερη μείωση της HbA1c.²⁷⁸ Αλλά είναι ερώτημα κατά πόσο οι ασθενείς είχαν σταθεροποιηθεί με τη διαίτα και τη σταθερή δόση υπογλυκαιμικών φαρμάκων πριν από την έναρξη της ακαρβόζης. Πολλοί δεν βρίσκουν αξιόλογη την πτώση της γλυκόζης νηστείας, αλλά μόνο των μεταγευματικών τιμών. Όπως αναφέρει ο Berger, οι ευνοϊκές, για την ακαρβόζη, εργασίες έχουν χρηματοδοτηθεί από την κατασκευαστρια εταιρεία και αυτό ελαττώνει την αξιοπιστία των παρατηρήσεων.²⁷⁵

Για να δράσει ικανοποιητικά η ακαρβόζη, πρέπει να υπάρχουν αρκετοί υδατάνθρακες στο έντερο. Τότε, όμως, εμφανίζονται σε σημαντικό ποσοστό και ένταση οι ανεπιθύμητες επιδράσεις. Όταν στο έντερο υπάρχει μικρή ποσότητα υδατανθράκων, η ακαρβόζη δεν έχει σημαντική επίδραση και βέβαια ούτε προκαλεί ανεπιθύμητες επιδράσεις.²⁷⁹

Στη μελέτη STOP-NIDDM, η χορήγηση ακαρβόζης σε ασθενείς με διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης (IGT) μείωσε κατά 25% τον κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη.²⁸⁰ Ωστόσο παρόμοια ή και καλύτερα αποτελέσματα είχαν και άλλες φαρμακευτικές παρεμβάσεις και κυρίως η αλλαγή του τρόπου ζωής με συνδυασμό διαίτας με άσκηση.



σχήμα 6.2.1.16 Μηχανισμός δράσης αναστολέων α-γλυκοσιδασών.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Μειονέκτημα του φαρμάκου είναι το μεγάλο ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών και το υψηλό, σχετικά, κόστος σε σύγκριση, για παράδειγμα, με τη μετφορμίνη. Περίπου 40-50% των ασθενών που λαμβάνουν ακαρβόζη εμφανίζουν γαστρεντερικές διαταραχές που οφείλονται στην παραμονή δισακχαριτών σε μεγάλο μήκος του εντέρου, γεγονός που οδηγεί σε διάσπασή τους με μικροβιακή δράση και τελικό αποτέλεσμα τη συσσώρευση αερίων. Έτσι οι ασθενείς εμφανίζουν συνήθως μεγάλο μετεωρισμό και αποβολή δύσσομων αερίων. Σε μικρότερο ποσοστό ασθενών εμφανίζονται διαρροϊκές κενώσεις.²⁸¹ Μερικές φορές ο μετεωρισμός είναι πολύ μεγάλος και προκαλεί έντονους κοιλιακούς πόνους. Ανάγκη νοσηλείας ασθενών επειγόντως για ανυπόφορο μετεωρισμό και πόνο είναι κάτι που σπάνια συμβαίνει. Έχει περιγραφεί ακόμη και εικόνα ειλεού.^{282,283} Για την αποφυγή της εμφάνισης ενοχλητικών παρενεργειών συνιστάται έναρξη από δόση 100-150 mg και η βαθμιαία αύξηση της δόσης σε 300 mg μετά 15-20 ημέρες, οπότε και αναμένεται προσαρμογή στον μετεωρισμό. Πολλοί περιγράφουν ότι τα ενοχλήματα του μετεωρισμού βαθμιαία γίνονται ηπιότερα και καλύτερα ανεκτά με το πέρασμα του χρόνου. Σύμφωνα με αδημοσίευτες παρατηρήσεις μας, η ακαρβόζη διακόπτεται από το 25% των ασθενών χωρίς να ερωτηθεί ο γιατρός και σε ένα 25% από τον γιατρό, λόγω παραπόνων των ασθενών για τα αέρια, τον μετεωρισμό και τα κοιλιακά άλγη.

Όταν χορηγηθεί σε υψηλές δόσεις, μπορεί να προκαλέσει αύξηση των ηπατικών ενζύμων.

Αντενδείξεις χορήγησης

Η ακαρβόζη αντενδείκνυται σε φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου, σε μερική ή ύποπτη εντερική απόφραξη και γενικώς σε καταστάσεις που ενδέχεται να επιδεινωθούν από τον σχηματισμό αερίων στο έντερο (π.χ. κήλες), σε κύηση και γαλουχία, σε ηπατική ανεπάρκεια και σε νεφρική ανεπάρκεια.

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Η ακαρβόζη μειώνει την απορρόφηση της διγοξίνης και αυξάνει την απορρόφηση της βαρφαρίνης.¹¹⁶ Τα αντιόξινα και η χολεστυραμίνη μειώνουν τη δράση της ακαρβόζης.

Το τελικό συμπέρασμα είναι ότι η χρήση της ακαρβόζης δεν είχε τα επιθυμητά αποτελέσματα αλλά συχνές ανεπιθύμητες επιδράσεις, γι' αυτό και δεν ευδοκίμησε η χρησιμοποίησή της.

Συνδυασμοί υπογλυκαιμικών φαρμάκων

Τα εκκριταγωγά συνδυαζόμενα με μετφορμίνη εμφανίζουν επίταση του υπογλυκαιμικού αποτελέσματος επηρεάζοντας ταυτόχρονα τις δύο κύριες παθολογικές διαταραχές του ΣΔ τύπου 2, δηλαδή τη μειωμένη λειτουργικότητα των Β κυττάρων του παγκρέατος και την αυξημένη ινσουλινοαντίσταση. Ο συνδυασμός αυτός ίσως έχει τη μεγαλύτερη αθροιστική επίδραση από οποιονδήποτε άλλο συνδυασμό.

Ωστόσο, αρκετές τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν δείξει ότι και ο συνδυασμός σουλφονουλourίας και θειαζολιδινεδιόνης είναι παρόμοιας περίπου δραστηριότητας με τον συνδυασμό σουλφονουλourίας και μετφορμίνης.²⁸⁴⁻²⁸⁶

Ελάχιστες μελέτες έχουν συγκρίνει τη δραστηριότητα των συνδυασμών σουλφονουλourίας-μετφορμίνης και θειαζολιδινεδιόνης-μετφορμίνης. Αυτό είναι λογικό, καθώς ο συνδυασμός των ευαισθητοποιητών της ινσουλίνης έχει άμεση ευνοϊκή επίδραση μόνο στην ινσουλινοαντίσταση, ενώ δεν επιδρά άμεσα στην έκκριση της ινσουλίνης. Εξάλλου, και οι δύο κατηγορίες των ευαισθητοποιητών της ινσουλίνης (θειαζολιδινεδιόνες, μετφορμίνη) δρουν κυρίως σε παχύσαρκους ασθενείς, γιατί η παχυσαρκία αποτελεί τον κύριο επίκτητο παράγοντα ινσουλινοαντίστασης. Επίσης δρουν κυρίως σε αρχόμενα στάδια του ΣΔ τύπου 2, όταν δηλαδή υπάρχει αρκετή έκκριση ινσουλίνης, ενώ η δραστηριότητά τους μειώνεται με την πάροδο του χρόνου, καθώς μειώνεται και η έκκριση της ινσουλίνης. Τότε η προσθήκη ενός εκκριταγωγού στο θεραπευτικό σχήμα είναι απαραίτητη.

Η χορήγηση τριπλής αγωγής με αντιδιαβητικά δισκία (συνδυασμός σουλφονουλourίας, μετφορμίνης και θειαζολιδινεδιόνης) έχει προταθεί από μερικούς διαβητολόγους ως εναλλακτική επιλογή αντί της ινσουλινοθεραπείας, σε ασθενείς που δεν ρυθμίζονται επαρκώς με διπλή αγωγή αντιδιαβητικών δισκίων (εκ των οποίων το ένα σίγουρα είναι σουλφονουλourία).²⁸⁷ Προς το παρόν, το σχήμα αυτό δεν τυγχάνει ευρείας αποδοχής λόγω της αμφίβολης αποτελεσματικότητάς του.

Σύμφωνα με την πείρα των συγγραφέων, δεν υπάρχει κανένα πλεονέκτημα από την προσθήκη ακαρβόζης ως τρίτου φαρμάκου σε προηγούμενη αγωγή σουλφονουλourιών και μετφορμίνης, όταν ο συνδυασμός των δύο πρώτων φαρμάκων έχει πάψει να αποδίδει. Επίσης, δεν έχει νόημα ο συνδυασμός διαφόρου τύπου εκκριταγωγών, δεδομένου ότι δρουν με τον ίδιο μηχανισμό.

Υπογλυκαιμικά δισκία και καρδιαγγειακές επιπλοκές

Η μελέτη UGDP. Δώδεκα πανεπιστημιακά κέντρα των ΗΠΑ έκαναν μία μελέτη των καρδιαγγειακών επιπλοκών του ΣΔ σε συσχέτιση με το είδος της θεραπείας. Η μελέτη σχεδιάστηκε το 1961, ανακοινώθηκε το 1970 και έκτοτε συνεχώς μέχρι τις αρχές του 1980 απασχολούσε τη βιβλιογραφία. Η μελέτη αυτή, αποκαλούμενη εν συντομία UGDP από τα αρχικά του University Group Diabetes Program, περιελάμβανε 223 ασθενείς με πρόσφατη έναρξη ΣΔ τύπου 2. Οι ασθενείς κατανεμήθηκαν σε τέσσερις ομάδες. Ομάδα placebo, ομάδα τολβουταμίδης (δόση 1,5 g/24ωρο), ομάδα σταθερής δόσης ινσουλίνης 10-16 μονάδες ινσουλίνης Lente και ομάδα κυμαινόμενης δόσης ινσουλίνης για την επίτευξη ικανοποιητικής ρύθμισης. Τελικά παρατηρήθηκαν 89 θάνατοι, εκ των οποίων οι 61 από καρδιαγγειακά αίτια. Οι θάνατοι κατανεμήθηκαν ως εξής: 4,9% στην ομάδα placebo, 12,7% στην ομάδα τολβουταμίδης, 6,2% στην ομάδα σταθερής δόσης ινσουλίνης και 5,9% στην ομάδα κυμαινόμενης δόσης ινσουλίνης.

Στη μελέτη UGDP περιελήφθηκε αργότερα και η φαινορμίνη με 204 ασθενείς. Οι θάνατοι στην ομάδα της φαινορμίνης ανήλθαν στο 12,7%, ενώ ήταν μόνο 3,1% στην ομάδα placebo. Η κυριότερη κριτική εναντίον της UGDP μελέτης ήταν ότι δεν ελήφθησαν υπόψη οι διάφοροι παράγοντες κινδύνου για στεφανιαία νόσο, όπως το κάπνισμα, η ύπαρξη υπερλιπιδαιμίας, η ηλικία, το φύλο, η παχυσαρκία και το ατομικό αναμνηστικό. Επιπλέον, οι περισσότεροι θάνατοι της UGDP παρατηρήθηκαν σε τρία κέντρα στα οποία όλοι οι ασθενείς έπαιρναν τολβουταμίδη, αλλά η ρύθμιση του ΣΔ τους ήταν πτωχή και ήταν οι περισσότεροι έγχρωμοι. Γενικά μπορεί να λεχθεί ότι η μελέτη UGDP, αφού προκάλεσε μεγάλη αναστάτωση στις ΗΠΑ, τελικά περιέπεσε σε σχετική ανυποληψία, επειδή δεν είχε σωστό σχεδιασμό. Ωστόσο, χώρισε τη Διαβητολογική Κοινότητα σε δύο ομάδες ακόμη και σήμερα μερικοί διαβητολόγοι στις ΗΠΑ δεν αναγράφουν καθόλου σουλφονουλουρίες ή διγουανίδες, αλλά συνιστούν μόνο ινσουλινοθεραπεία, όταν ο διαβήτης δεν ελέγχεται μόνο με δίαιτα.²⁸⁸

Πολλές μελέτες που ακολούθησαν στην Αγγλία, στις Σκανδιναβικές χώρες και στην Joslin Clinic των ΗΠΑ έδειξαν διαφορετικά αποτελέσματα από αυτά της UGDP.

Η μελέτη Paasakivi. Χορηγήθηκε 1 g τολβουταμίδης ή placebo σε 175 εμφραγματίες μη διαβητικούς. Οι λήπτες τολβουταμίδης δεν εμφάνισαν αυξημένο ποσοστό επιπλέον καρδιαγγειακών συμβαμάτων έναντι της ομάδας ελέγχου (14% έναντι 19%).²⁸⁹

Η μελέτη των Tzagournis και Reynertson. Σε 104 ασθενείς με πρώιμη εκδήλωση στεφανιαίας νόσου

δόθηκε φαινορμίνη 50-100 mg ή μόνο δίαιτα. Η μελέτη δεν συμπεριέλαβε διαβητικούς ή παχύσαρκους ασθενείς. Δεν βρέθηκαν στατιστικές διαφορές στη μακροχρόνια έκβαση, αλλά, βέβαια, ο αριθμός των ασθενών ήταν σχετικά μικρός.²⁹⁰

Η μελέτη Feldman. Τριακόσιοι πενήντα διαβητικοί ασθενείς ηλικίας 15-59 ετών τυχαιοποιήθηκαν σε ομάδα τολβουταμίδης 1 g, φαινορμίνης 100 mg και placebo. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στη θνητότητα και στα καρδιαγγειακά συμβαμάτων στο διάστημα της παρακολούθησης.²⁹¹

Η μελέτη Keen. Σε 248 ασθενείς με οριακό διαβήτη χορηγήθηκαν τολβουταμίδη 1 g ή placebo σε δύο ομάδες συγκρίσιμης ηλικίας και φύλου. Οι ασθενείς που έπαιρναν τολβουταμίδη είχαν παρόμοιο ποσοστό θανάτων από καρδιαγγειακά προβλήματα (16,6% έναντι 15,2%). Σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου για στεφανιαία νόσο, η ομάδα της τολβουταμίδης είχε μικρότερο ποσοστό μη θανατηφόρων καρδιαγγειακών επεισοδίων.²⁹²

Θεραπεία με τολβουταμίδη ατόμων με IGT (μειωμένη ανοχή γλυκόζης). Θεραπεία ατόμων με IGT για διάστημα 10-12 ετών με δίαιτα και τολβουταμίδη έδειξε ότι απομακρύνει την εμφάνιση κλινικού ΣΔ²⁹³ και ελαττώνει την καρδιαγγειακή νοσηρότητα.²⁹⁴

Η βρετανική μελέτη, UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study). Συμμετείχαν 23 κέντρα, αφορούσε 5.102 πρωτοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, εκ των οποίων 1.704 ήταν παχύσαρκοι. Αρχικά περιέλαβε 753 ασθενείς μέσης ηλικίας 53 ετών, από το σύνολο των ασθενών που αποτελούσαν το βασικό υλικό. Οι ασθενείς είχαν αυξημένη γλυκόζη νηστείας από 110-270mg/dl, χωρίς υπεργλυκαιμικά συμπτώματα ύστερα από ένα τρίμηνο διάστημα δίαιτας. Η μέση διάρκεια της μελέτης ήταν 10,7 έτη. Οι ερευνητές τυχαιοποίησαν τους ασθενείς σε ομάδα δίαιτας (441 άτομα), με στόχο γλυκόζη <270 mg/dl και σε εντατική ελεγχόμενη θεραπεία με μετφορμίνη (342 άτομα) που απέβλεπε σε τιμές γλυκόζης κάτω των 6 mMol/L (108 mg/dl). Μία αναδρομική μελέτη συνέκρινε τους 342 ασθενείς υπό μετφορμίνη με 951 ασθενείς σε εντατική θεραπεία, από τους οποίους έπαιρναν χλωροπροπαμίδη 265 άτομα, γλιβενκλαμίδη 277 άτομα και ινσουλίνη 409 άτομα. Καταγράφηκαν όλα τα κλινικά επεισόδια τα σχετιζόμενα με τον διαβήτη, οι θάνατοι και η ολική θνητότητα. Σε μία συμπληρωματική τυχαιοποιημένη μελέτη σε 537 μη υπέρβαρους και υπέρβαρους ασθενείς, μέσης ηλικίας 59 ετών, που ήδη έπαιρναν το μέγιστο της αγωγής με σουλφονουλουρίες, αλλά είχαν γλυκόζη πλάσματος νηστείας αυξημένη (110mg/dl-270mg/dl), εφαρμόστηκε συνεχιζόμενη αγωγή με σουλφονουλουρίες σε 269 άτομα ή με προσθήκη

μετφορμίνης σε 268 άτομα σε δόσεις 850-2.550 mg. Η μέση HbA1c ήταν 7,4% στην ομάδα της μετφορμίνης και 8,4% στην ομάδα της συμβατικής θεραπείας.

Οι ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε μετφορμίνη, σε σύγκριση με τους ασθενείς της συμβατικής θεραπείας, είχαν μειώσεις κινδύνου της τάξης του 32% για κάθε σχετιζόμενο με τον διαβήτη σύμβαμα, 42% για σχετιζόμενο με τον διαβήτη θάνατο και 36% για θνησιμότητα από κάθε αιτία.¹⁰⁴

Στους ασθενείς στους οποίους εφαρμόστηκε εντατικοποιημένος έλεγχος του διαβήτη, η μετφορμίνη έδειξε μεγαλύτερη επίδραση απ' ό,τι η χλωροπροπαμίδη, η γλιβενκλαμίδα ή η ινσουλίνη για κάθε σχετιζόμενο με τον διαβήτη σύμβαμα ή θνησιμότητα από κάθε αίτιο και εγκεφαλικό επεισόδιο. Όμως, η προσθήκη μετφορμίνης σε ασθενείς υπό αγωγή με σουλφονουλourίες συνδυάστηκε με αυξημένο κίνδυνο θανάτου σχετιζόμενο με τον διαβήτη, σε σύγκριση με συνεχιζόμενη θεραπεία μόνο με σουλφονουλourίες. Μια συνδυασμένη ανάλυση της κύριας και των συμπληρωματικών μελετών έδειξε ότι λιγότεροι ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε μετφορμίνη εμφάνισαν συμβάματα σχετιζόμενα με τον διαβήτη (ελάττωση κινδύνου 19%). Επιδημιολογική εκτίμηση της πιθανής σχέσης του θανάτου από αιτίες σχετιζόμενες με τον διαβήτη με την εφαρμοζόμενη θεραπεία του διαβήτη σε 4.416 ασθενείς, δεν έδειξε αυξημένο κίνδυνο για θάνατο σχετιζόμενο με τον διαβήτη σε ασθενείς που έπαιρναν συνδυασμό σουλφονουλourιών και μετφορμίνης (ελάττωση κινδύνου 5% αλλά $p=0,78$).¹⁸⁸

Ερμηνεία. Καθώς ο εντατικοποιημένος έλεγχος της γλυκόζης με μετφορμίνη φαίνεται να ελαττώνει τον κίνδυνο των συμβαμάτων που σχετίζονται με τον διαβήτη σε υπέρβαρους διαβητικούς ασθενείς και σχετίζεται με μικρότερη αύξηση του βάρους και λιγότερα υπογλυκαιμικά επεισόδια απ' ό,τι η ινσουλίνη και οι σουλφονουλourίες, πρέπει να είναι η μετφορμίνη πρώτο φάρμακο στη γραμμή επιλογής φαρμακευτικής θεραπείας γι' αυτούς τους ασθενείς.¹⁸⁸

Η ινσουλινοθεραπεία δεν σχετίζεται με αύξηση των καρδιαγγειακών επεισοδίων και κατά συνέπεια δεν υπάρχει καμία υποστήριξη στη διαδιδόμενη άποψη της αθηρωματογένεσης που δήθεν προκαλεί η ινσουλίνη.¹⁰⁴ Επιπρόσθετο εύρημα της ανωτέρω μελέτης ήταν ότι η αυστηρή ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης ελάττωσε τη συχνότητα των μικροαγγειακών και μεγαλοαγγειακών επιπλοκών.²⁹⁵

Πάντως η συνολική ερμηνεία των ευρημάτων, ιδίως αυτών που σχετίζονται με τη μετφορμίνη ± σουλφονουλourίες, είναι αρκετά δύσκολη και προκάλεσε ενδιαφέρον άρθρο που δημοσίευσε ο Nathan.²⁹⁶ Στο άρθρο αυτό αναφέρονται παρατηρήσεις που αφορούν στο

σχεδιασμό της μελέτης και τη δυσκολία εξαγωγής συμπερασμάτων. Θα αναφερθούν παρακάτω μερικά από αυτά.

1. Ο στόχος της παραμονής σε φυσιολογικά επίπεδα της γλυκόζης του πλάσματος της ομάδας εντατικής παρέμβασης απαιτεί σταδιακή προσθήκη φαρμάκων και αύξηση των δόσεων τους και, τελικά, την προσθήκη ινσουλίνης. Ωστόσο, και στην ομάδα της διαιτητικής μόνο παρέμβασης το πρωτόκολλο της μελέτης περιελάμβανε χορήγηση φαρμάκων, αν η γλυκόζη του πλάσματος υπερέβαινε τα 15 mMol/L (270 mg/dl). Η αποτυχία της δίαιτας και η αποτυχία των φαρμάκων να διατηρήσουν τα επίπεδα της γλυκόζης μέσα στους τεθέντες στόχους δημιούργησαν αλληλεπίδραση των δύο ομάδων και μείωσαν τη δυνατότητα καθαρών συγκρίσεων.

2. Η εντατική παρέμβαση είχε επωφελές αποτέλεσμα στη μείωση των μικροαγγειακών επιπλοκών, αλλά δεν επηρέασε τη θνητότητα τη μη σχετιζόμενη με τον ΣΔ και τη συνολική θνητότητα. Φαίνεται πιθανόν ότι στον ΣΔ τύπου 2 η μεγαλοαρτηριοπάθεια, η οποία είναι υπεύθυνη για τη θνητότητα σε μεγάλο ποσοστό, δεν είναι εύκολο να επηρεαστεί σημαντικά και σε μακροχρόνια βάση. Επιπροσθέτως, η αιτιολογία αυτής είναι πολυπαραγοντική.

3. Οι συγκρίσεις της έκβασης μεταξύ των επιμέρους φαρμάκων στην ομάδα εντατικής παρέμβασης αποδυναμώνονται στατιστικά, γιατί με την υπερβολική κατάτμηση μικραίνει ο αριθμός των ατόμων των συγκρινόμενων ομάδων.

4. Το πιο περίεργο εύρημα είναι το σχετιζόμενο με τη μετφορμίνη. Η τελευταία επέφερε καλύτερη έκβαση σε προβλήματα σχετικά με τον ΣΔ, στη θνητότητα του διαβήτη και στη συνολική θνητότητα. Όμως, σε περίπτωση που οι ασθενείς έπαιρναν τη μετφορμίνη ως δεύτερο, στη χρονική σειρά, φάρμακο, όταν οι σουλφονουλourίες αποτύγχαναν να διατηρήσουν τον γλυκαιμικό έλεγχο, παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση των θανάτων των σχετιζόμενων με τον ΣΔ και του συνόλου των θανάτων. Ακόμη πιο περίεργο είναι ότι η ανάλυση και η επιδημιολογική μελέτη που έγιναν για το ίδιο ζήτημα δεν πρόσφεραν υποστήριξη στα ευρήματα τα σχετικά με την επιβλαβή επίδραση της μετφορμίνης στα άτομα που παίρνουν σουλφονουλourίες.²⁹⁶

Ως προς τις παρατηρήσεις της UKPDS, σε σχέση με την προσθήκη της μετφορμίνης στην ομάδα των σουλφονουλourιών, θα μπορούσαμε να υποθέσουμε ερμηνευτικά ότι ίσως τα παραπάνω ευρήματα είναι αποτέλεσμα βαρύτερης μορφής ΣΔ ή πτωχότερης συμμόρφωσης στη δίαιτα.

Το ερώτημα αν η εντατική θεραπεία του ΣΔ μπορεί

να ελαττώσει τη νοσηρότητα ή τη θνητότητα από μεγαλοαρτηριοπάθεια είναι δύσκολο να απαντηθεί λόγω της πολυπαραγοντικότητας που διέπει τη μεγαλοαγγειοπάθεια και την καρδιαγγειακή νόσο. Ωστόσο, από τη μελέτη UKPDS έχει φανεί ότι για κάθε αύξηση της HbA1c κατά 1 μονάδα, ο κίνδυνος για στεφανιαία νόσο αυξάνεται κατά 16%, για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο κατά 14% και για περιφερική αρτηριακή νόσο κατά 28%.^{297,298}

Τα πλέον βέβαια συμπεράσματα της UKPDS είναι ότι:

1. Με όλες τις θεραπευτικές επιλογές αρχικής θεραπείας (δίαιτα μόνη, per os φάρμακα, ινσουλίνη) υπάρχει προοδευτική αύξηση των επιπέδων γλυκαιμίας με την πάροδο των ετών.

2. Η φαρμακευτική θεραπεία και η ινσουλινοθεραπεία έχουν επωφελή αποτελέσματα στη μικροαγγειοπάθεια.

3. Η φαρμακευτική θεραπεία και η ινσουλινοθεραπεία επηρεάζουν θετικά την μεγαλοαρτηριοπάθεια, αλλά σε μικρότερο βαθμό απ' ό,τι τη μικροαγγειοπάθεια. Η μεγαλοαρτηριοπάθεια ως εκδήλωση αθηρωμάτωσης είναι πολυπαραγοντική και αρχίζει πολύ πριν από την κλινική εκδήλωση του ΣΔ τύπου 2.

4. Η ινσουλινοθεραπεία δεν αυξάνει τη συχνότητα της μεγαλοαρτηριοπάθειας.

Η μελέτη PROactive.²³¹ Από το 2000 και μετά την κυκλοφορία των νέων θειαζολιδινεδιονών (ροζιλιταζόνη, πιογλιταζόνη), δημοσιεύθηκαν πολλές μελέτες που έδειχναν ότι οι PPAR-γ αγωνιστές φαίνεται να επιδρούν ευνοϊκά σε διάφορους δείκτες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως και στην ενδοθηλιακή λειτουργία. Στηριζόμενο σε αυτές τις μελέτες και με την κατάλληλη προώθηση από τις παρασκευάστριες εταιρίες, ένα μεγάλο μέρος της Διαβητολογικής Κοινότητας κατέληξε στο αυθαίρετο συμπέρασμα ότι οι θειαζολιδινεδιόνες μειώνουν τη μεγαλοαρτηριοπάθεια. Μάλιστα πολλοί διαβητολόγοι εξέφρασαν την άποψη ότι τα φάρμακα αυτά πρέπει να αποτελούν την πρώτη γραμμή θεραπείας του ΣΔ τύπου 2, χωρίς μέχρι τότε να υπάρχουν προοπτικές μελέτες παρέμβασης που να επιβεβαιώνουν αυτό τον ισχυρισμό.²⁹⁹

Τελικά τον Σεπτέμβριο του 2005 ανακοινώθηκε η μελέτη PROactive, η πρώτη μεγάλη προοπτική μελέτη παρέμβασης που αφορούσε τις θειαζολιδινεδιόνες και ειδικότερα την πιογλιταζόνη, τα αποτελέσματα της οποίας αναμένονταν να δώσουν απάντηση στο παραπάνω ερώτημα. Επρόκειτο για μία τυχαίοποιημένη διπλή-τυφλή μελέτη με 5.238 διαβητικούς ασθενείς τύπου 2 που ήδη ελάμβαναν αντιδιαβητική αγωγή και είχαν ιστορικό μεγαλοαρτηριοπάθειας και διενεργήθηκε από 320 ερευνητικά κέντρα 19 ευρωπαϊκών χωρών. Ήταν, δηλαδή, μελέτη δευτερογενούς πρόληψης.

Ασθενείς ηλικίας 35-75 ετών τυχαίοποιήθηκαν για να λάβουν είτε εικονικό φάρμακο είτε πιογλιταζόνη στη μέγιστη εγκεκριμένη δόση των 45 mg ημερησίως. Η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη, επειδή είχαν προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο και μακράς διάρκειας διαβήτη (8 έτη κατά μέσο όρο), ελάμβαναν ήδη αντιδιαβητική αγωγή, καθώς και άλλα φάρμακα που βοηθούν στη μείωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων (αντιαιμοπεταλιακά, υπολιπιδαιμικά, αντιυπερτασικά). Η μελέτη διήρκεσε 3 έτη και είχε ως στόχο να διερευνήσει αν η προσθήκη πιογλιταζόνης στην ήδη υπάρχουσα αγωγή θα οδηγούσε στη μείωση εμφάνισης νέων καρδιαγγειακών επεισοδίων (θάνατοι, εμφράγματα μυοκαρδίου, οξεία στεφανιαία σύνδρομο, στεφανιαία επαναιμάτωση, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, ακρωτηριασμός κάτω άκρων, επαναιμάτωση κάτω άκρων).

Τα αποτελέσματα της PROactive συνοψίζονται στα εξής:

1. Η πιογλιταζόνη απέτυχε να επιφέρει στατιστικά σημαντική μείωση στο πρωτεύον καταληκτικό σημείο (θάνατοι, εμφράγματα μυοκαρδίου, οξεία στεφανιαία σύνδρομο, στεφανιαία επαναιμάτωση, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, ακρωτηριασμός κάτω άκρων, επαναιμάτωση κάτω άκρων).

2. Η πιογλιταζόνη μείωσε κατά 16% ($p=0,027$) το δευτερεύον καταληκτικό σημείο (θάνατοι, εμφράγματα μυοκαρδίου-πλην σιωπηλών, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια). Αυτό σημαίνει ότι περίπου 50 ασθενείς πρέπει να θεραπεύονται για τρία έτη για να αποφευχθεί ένα από τα παραπάνω συμβάματα.

3. Στην ομάδα της πιογλιταζόνης υπήρξε μεγαλύτερη μείωση της HbA1c (κατά 0,6%) και των τριγλυκεριδίων (κατά 13%) και μεγαλύτερη αύξηση της HDL (κατά 9%) και της LDL (κατά 2%), με αποτέλεσμα ο λόγος HDL/ LDL να μειωθεί περισσότερο σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Επιπροσθέτως, υπήρξε μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης κατά 3 mmHg σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.

Δυστυχώς η μελέτη αυτή άφησε πολλά αναπάντητα ερωτήματα με αποτέλεσμα να δεχθεί και την ανάλογη κριτική.

1. Ουσιαστικά ήταν μία αρνητική μελέτη, δηλαδή απέτυχε στο πρωτεύον καταληκτικό σημείο, να δείξει δηλαδή μείωση του συνόλου των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, όπως αυτό ορίστηκε από τους ίδιους τους σχεδιαστές της μελέτης,³⁰⁰ και ως τέτοια πρέπει να αντιμετωπιστεί.³⁰¹

2. Μήπως τα οφέλη που υπήρξαν σε σχέση με το δευτερεύον καταληκτικό σημείο ήταν απόρροια του καλύτερου γλυκαιμικού ελέγχου στην ομάδα της πιογλιταζόνης;³⁰¹

3. Μήπως τα οφέλη που υπήρξαν σε σχέση με το δευτερεύον καταληκτικό σημείο ήταν απόρροια του καλύτερου λιπιδαιμικού προφίλ στην ομάδα της πιογλιταζόνης;

4. Μπορεί η πιογλιταζόνη να μειώσει τα καρδιαγγειακά επεισόδια, όταν υπάρχει ιδανική ρύθμιση του σακχάρου, των λιπιδίων και της αρτηριακής πίεσης;³⁰²

5. Μπορεί η πιογλιταζόνη να μειώσει τα καρδιαγγειακά επεισόδια, όταν χορηγηθεί ως μονοθεραπεία, δεδομένου ότι στη μελέτη PROactive οι ασθενείς ελάμβαναν και πλήθος άλλων φαρμάκων που έχουν ευεργετική επίδραση στον καρδιαγγειακό κίνδυνο;³⁰² Χαρακτηριστικά φάνηκε από μία παράπλευρη ανάλυση ότι τα ευνοϊκά αποτελέσματα της πιογλιταζόνης ήταν εμφανή μόνο στους ασθενείς που δεν ελάμβαναν στατίνες και όχι σε αυτούς που ελάμβαναν τα συγκριμένα φάρμακα.³⁰¹

6. Μπορεί η πιογλιταζόνη να αποτρέψει την εμφάνιση ενός καρδιαγγειακού επεισοδίου, όταν χορηγηθεί σε ασθενείς χωρίς προηγούμενο ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου;³⁰²

Τέλος, ανεξάρτητα από τα παραπάνω αναπάντητα ερωτήματα, το σημαντικότερο στοιχείο ίσως ήταν ότι η μελέτη αυτή έθεσε υπό αμφισβήτηση την ασφάλεια χορήγησης αυτών των φαρμάκων. Συγκεκριμένα, τα επεισόδια καρδιακής ανεπάρκειας ήταν σημαντικά αυξημένα στην ομάδα της πιογλιταζόνης (11% έναντι 8% της ομάδας του εικονικού φαρμάκου, $p < 0,0001$) παρόλο που από τη μελέτη είχαν αποκλειστεί οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια II, III και IV σταδίου κατά NYHA. Έτσι, η Yki-Järvinen εξέφρασε την απορία αν είναι προτιμότερο για έναν ασθενή να έχει φυσιολογικές αρτηρίες ή ανεπαρκούσα καρδιά,³⁰³ ενώ ο Ceriello παρατήρησε ότι το να παρουσιάζεται υψηλό ποσοστό καρδιακής ανεπάρκειας με ένα φάρμακο που υποτίθεται ότι μειώνει την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα δεν ακούγεται λογικό.³⁰⁴

Μετα-ανάλυση των Nissen και Wolski. Στα μέσα του 2007, μεγάλη αίσθηση προκάλεσε η δημοσίευση στο New England Journal of Medicine μιας μετα-ανάλυσης προηγούμενων μελετών που είχε ως στόχο την εκτίμηση της επίδρασης της ροζιγλιταζόνης στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα.³⁰⁵ Στη μετα-ανάλυση αυτή συμπεριελήφθησαν 42 τυχαίοποιημένες μελέτες, στις οποίες υπήρχε και ομάδα εικονικού φαρμάκου, διάρκειας > 24 εβδομάδων και εκτιμήθηκε η πιθανότητα εμφάνισης εμφράγματος μυοκαρδίου και θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια κατά τη διάρκεια χορήγησης της ροζιγλιταζόνης. Η μετα-ανάλυση έδειξε ότι η ροζιγλιταζόνη όχι μόνο δεν μείωσε, αλλά, αντίθετα, αύξησε την πιθανότητα εμφράγματος μυοκαρδίου κατά 43% ($p=0,03$) και του θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια

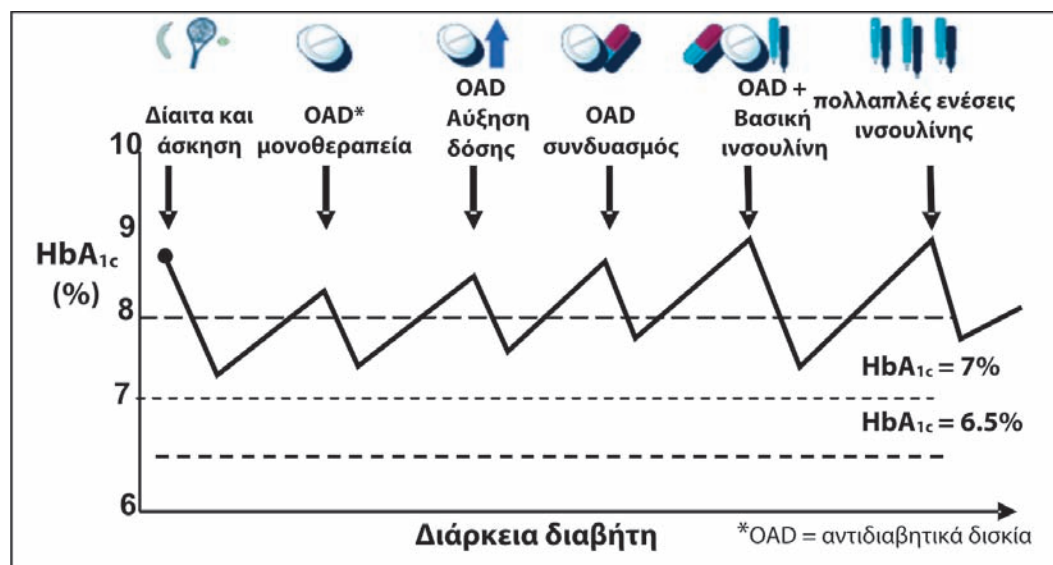
κατά 64% ($p=0,06$) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Αν και η μετα-ανάλυση παρουσιάζει αρκετές αδυναμίες, το συμπέρασμά της δεν μπορεί να αγνοηθεί. Μάλιστα οι Psaty και Furberg σχολιάζοντας τα αποτελέσματα αυτής της μετα-ανάλυσης αναφέρουν ότι προς το παρόν η χορήγηση της ροζιγλιταζόνης, υπό την υποψία του αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου και καθώς δεν παρουσιάζει κανένα άλλο πρόσθετο όφελος σε σχέση με τα υπόλοιπα αντιδιαβητικά δισκία, τίθεται υπό κριτική συζήτηση.³⁰⁶

Μελέτη RECORD. Η μελέτη αυτή, διάρκειας 6 ετών, είναι ήδη σε εξέλιξη και έχει ως στόχο την εκτίμηση της επίδρασης των συνδυασμών ροζιγλιταζόνη + σουλφονουλουρία και ροζιγλιταζόνη + μετφορμίνη, σε σχέση με τον συνδυασμό σουλφονουλουρίας + μετφορμίνης, στον γλυκαιμικό έλεγχο και στον καρδιαγγειακό κίνδυνο.³⁰⁷ Μετά την ανησυχία που προέκυψε από τη δημοσίευση της μετα-ανάλυσης των Nissen και Wolski έγινε μία πρόωρη ανάλυση (στα 3,75 έτη) των μέχρι τώρα αποτελεσμάτων της μελέτης RECORD.³⁰⁸ Σε αυτή την ανάλυση ο συνολικός κίνδυνος νοσηλείας ή θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια ήταν ελαφρώς μεγαλύτερος στην ομάδα της ροζιγλιταζόνης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (σχέση 1,08), χωρίς όμως στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0,43$). Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες όσον αφορά στα εμφράγματα μυοκαρδίου και στους θανάτους από καρδιαγγειακά και άλλα αίτια. Ωστόσο, στην ομάδα της ροζιγλιταζόνης παρατηρήθηκε υπερδιπλασιασμός των επεισοδίων καρδιακής ανεπάρκειας σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (σχέση 2,15, $p=0,006$). Η παραπάνω ανάλυση, που στερούνταν ισχυρής στατιστικής εγκυρότητας, όχι μόνο δεν κατόρθωσε να αμβλύνει τις δυσμενείς εντυπώσεις που δημιουργήθηκαν από τη μετα-ανάλυση των Nissen και Wolski σχετικά με τη χορήγηση της ροζιγλιταζόνης, αλλά ίσως και να τις ενίσχυσε.^{309,310}

Τρόπος χορήγησης υπογλυκαιμικών δισκίων

Ο ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας του ΣΔ τύπου 2 εξακολουθεί να είναι η αλλαγή του τρόπου ζωής με τη δίαιτα, την απώλεια βάρους και την άσκηση να αποτελούν το κέντρο κάθε θεραπευτικού προγράμματος. Δυστυχώς, καθώς η νόσος εξελίσσεται, τα ευεργετικά αποτελέσματα της αλλαγής του τρόπου ζωής δεν διατηρούνται σε βάθος χρόνου, με αποτέλεσμα την ανάγκη έναρξης φαρμακευτικής αγωγής.

Ωστόσο αυτός ο τρόπος θεραπευτικής προσέγγισης παρουσιάζει σημαντικά μειονεκτήματα. Κατ' αρχάς, η αύξηση της δόσης ενός αντιδιαβητικού δισκίου στη μέγιστη συνιστώμενη όχι μόνο δεν βελτιώνει τον γλυκαιμικό έλεγχο, αλλά αυξάνει σημαντικά και τις



σχήμα 6.2.1.17 Παραδοσιακή βήμα προς βήμα προσέγγιση της θεραπείας του ΣΔ τύπου 2. (OAD = Αντιδιαβητικά δισκία).

ανεπιθύμητες ενέργειες (σχήματα 6.2.1.7).¹⁹⁵ Επίσης έχει παρατηρηθεί ότι υπάρχει αδικαιολόγητη καθυστέρηση, που μπορεί να φτάσει περίπου τα δύο έτη, κατά τη μετάβαση από μονοθεραπεία σε συνδυασμένη

Τέλος, έχει διαπιστωθεί ότι η συνδυασμένη χορήγηση δύο αντιδιαβητικών δισκίων με διαφορετικό τρόπο δράσης, σε μικρές δόσεις, επιτυγχάνει καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο από τη μεμονωμένη χορήγηση των παραπάνω φαρμάκων σε διπλάσια δόση (σχήμα 6.2.1.19).³¹²

Κατά συνέπεια, για την καλύτερη επίτευξη των θεραπευτικών μας στόχων πρέπει:

1) Να μην καθυστερεί η έναρξη της φαρμακευτικής αγωγής, όταν μέσα σε μικρό χρονικό διάστημα δεν επιτυγχάνεται ο γλυκαιμικός έλεγχος μόνο με την αλλαγή του τρόπου ζωής.

2) Να μην επιμένουμε στο στάδιο της μονοθεραπείας, αυξάνοντας τη δόση του αντιδιαβητικού δισκίου στη μέγιστη συνιστώμενη, αλλά γρήγορα να περνάμε στο στάδιο της συνδυασμένης αγωγής, εφόσον δεν επιτυγχάνονται οι θεραπευτικοί στόχοι. Με αυτόν τον τρόπο μειώνονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες και λόγω της συνεργικής δράσης των συνδυαζόμενων αντιδιαβητικών δισκίων έχουμε γρήγορη επίτευξη γλυκαιμικού ελέγχου.

3) Να γίνεται προσπάθεια για γρήγορη επίτευξη του γλυκαιμικού στόχου. Το σημείο δράσης για τη μετάβαση από το ένα στάδιο στο επόμενο είναι η τιμή της $HbA_{1c} > 7\%$.³¹³ Ωστόσο για κάθε ασθενή ξεχωριστά πρέπει να γίνεται προσπάθεια, ώστε η HbA_{1c} να προσεγγίζει όσο το δυνατόν τη φυσιολογική τιμή (περίπου 6%).³¹³ Η HbA_{1c} πρέπει να ελέγχεται κάθε δύο έως τρεις μήνες, με ανάλογες προσαρμογές της φαρμα-

κευτικής αγωγής, με τελικό σκοπό την επίτευξη του γλυκαιμικού στόχου μέσα σε έξι μήνες από την έναρξη της αγωγής (σχήμα 6.2.1.20).³¹⁴

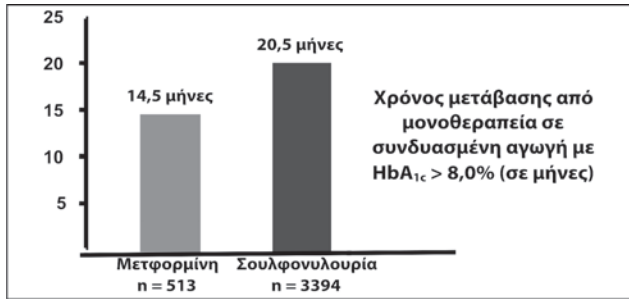
Επιλογή της αρχικής φαρμακευτικής αγωγής

Η επιλογή της αρχικής φαρμακευτικής αγωγής του ΣΔ τύπου 2 αποτελεί σημείο αντιπαράθεσης τόσο στην Ελλάδα όσο και διεθνώς. Αυτός είναι και ο λόγος έλλειψης ειδικών κατευθυντήριων οδηγιών. Κατά καιρούς, βέβαια, δημοσιεύονται διάφορες απόψεις ειδικών για το πώς πρέπει να επιλέγεται η αρχική φαρμακοθεραπεία, χωρίς όμως να γίνονται αποδεκτές από το σύνολο της Διαβητολογικής Κοινότητας. Ωστόσο, παράγοντες που θα μπορούσαν να επηρεάσουν την απόφασή μας είναι η ασφάλεια, η αποτελεσματικότητα, η επίδραση στον καρδιαγγειακό κίνδυνο και το κόστος κάθε αντιδιαβητικού δισκίου.

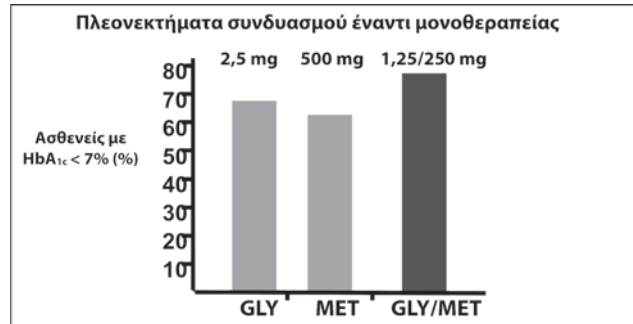
Ασφάλεια αντιδιαβητικών δισκίων

Αναμφισβήτητη η ασφάλεια και οι αντενδείξεις χορήγησης πρέπει να αποτελούν τον καθοριστικότερο παράγοντα της αρχικής φαρμακευτικής επιλογής. Κατά συνέπεια, έχοντας ως βασική προτεραιότητα την ασφάλεια του ασθενούς, πριν από τη χορήγηση οποιουδήποτε αντιδιαβητικού δισκίου πρέπει οπωσδήποτε να λαμβάνεται λεπτομερές ιστορικό και να πραγματοποιείται έλεγχος της νεφρικής, ηπατικής και καρδιακής λειτουργίας.

Εξάλλου, τα τελευταία έτη, με την προσθήκη νέων εκκρηταγωγών και ευαίσθητοποιητών της ινσουλίνης, ο αριθμός των διαθέσιμων αντιδιαβητικών δισκίων έχει αυξηθεί σημαντικά. Καθώς, μάλιστα, η επίπτωση του ΣΔ τύπου 2 συνεχώς αυξάνεται με αποτέλεσμα



σχήμα 6.2.1.18. Καθυστέρηση μετάβασης από μονοθεραπεία σε συνδυασμένη αγωγή σε ασθενείς με HbA_{1c}>8%.



σχήμα 6.2.1.19. Επίδραση συνδυασμού αντιδιαβητικών δισκίων έναντι μονοθεραπείας στη γλυκαιμική ρύθμιση

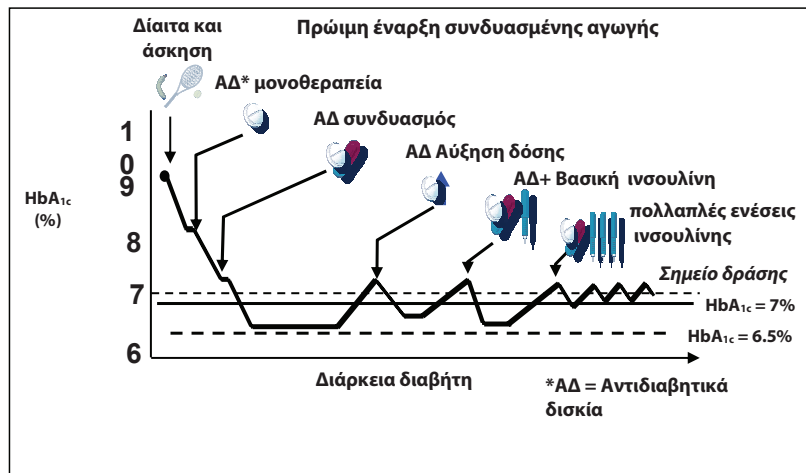
όλο και περισσότεροι ασθενείς να είναι αναγκασμένοι να λάβουν κάποιο από αυτά τα αντιδιαβητικά δισκία, είναι επιτακτική ανάγκη όλοι οι γιατροί να είναι ενήμεροι για τις αντενδείξεις, τις ανεπιθύμητες ενέργειες και τις φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις που μπορεί να προκύψουν από τη χρησιμοποίηση αυτών των φαρμάκων.

Αποτελεσματικότητα αντιδιαβητικών δισκίων

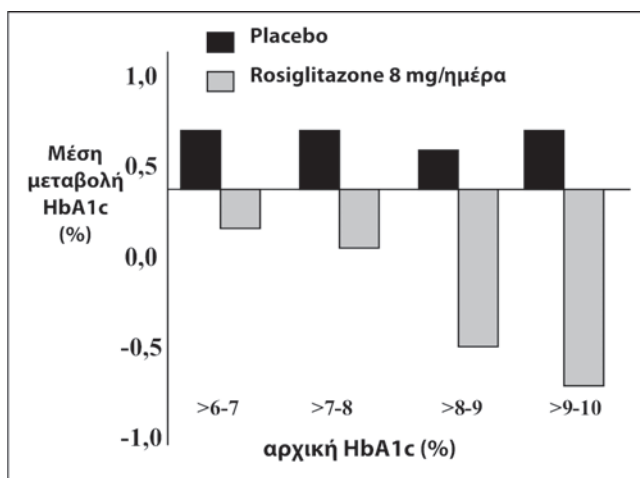
Στη διεθνή βιβλιογραφία συχνά αναφέρονται μεγάλες διαφορές στη μείωση της HbA_{1c} ακόμη και με τη χρησιμοποίηση του ίδιου αντιδιαβητικού δισκίου, στην ίδια δόση. Τα αποτελέσματα αυτά προκύπτουν κυρίως από τυχαιοποιημένες πολυκεντρικές μελέτες στις οποίες το υπό εξέταση φάρμακο συγκρίνεται με εικονικό φάρμακο. Στις μελέτες αυτές, σε μεγάλο ποσοστό χρησιμοποιούνται ασθενείς που προηγουμένως ελάμβαναν κάποιο υπογλυκαιμικό δισκίο το οποίο έχουν διακόψει. Οι ασθενείς αυτοί, όταν λάβουν εικονικό φάρμακο, παρουσιάζουν μεγάλη επιδείνωση του γλυκαιμικού ελέγχου, ενώ η ομάδα που λαμβάνει το υπό μελέτη φάρμακο διατηρεί ή και βελτιώνει τον γλυκαιμικό έλεγχο. Τα αποτελέσματα ανακοινώνονται είτε ως «δράση θεραπείας», που είναι η διαφορά μετα-

ξύ δραστηκής και εικονικής θεραπείας, είτε ως «μεταβολή από τα επίπεδα έναρξης», που είναι η διαφορά του γλυκαιμικού ελέγχου πριν και μετά τη θεραπεία. Στους ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγουμένως κανένα αντιδιαβητικό δισκίο, η διαφορά της «δράσης της θεραπείας» από τη «μεταβολή από τα επίπεδα έναρξης» είναι σημαντικά μικρότερη.¹⁴⁶ Επίσης, πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η μείωση της HbA_{1c} ανεξάρτητα από την εφαρμοζόμενη θεραπεία, είναι ευθέως ανάλογη της αρχικής τιμής της HbA_{1c} (σχήμα 6.2.1.21).³¹⁵

Η επίδραση της ετερογένειας του υπό μελέτη πληθυσμού αλλά και των αρχικών τιμών της HbA_{1c} πάνω στον γλυκαιμικό έλεγχο καθιστά αδύνατη τη σύγκριση της υπογλυκαιμικής δράσης των διαφόρων δισκίων, εκτός αν η σύγκριση προέρχεται από δεδομένα που προκύπτουν από την ίδια τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή μελέτη. Στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν αρκετές τέτοιες μελέτες που δείχνουν ότι, με εξαίρεση τη νατεγλινίδη και τις α-γλυκοσιδάσες που είναι ασθενέστερα φάρμακα, όλα τα υπόλοιπα αντιδιαβητικά δισκία παρουσιάζουν παρόμοια υπογλυκαιμική δράση.^{135,316} Κατά συνέπεια, η αποτελεσματικότητα ενός αντιδιαβητικού δισκίου δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί



σχήμα 6.2.1.20 Πρώιμη έναρξη συνδυασμένης αγωγής για γρήγορη επίτευξη θεραπευτικών στόχων.



σχήμα 6.2.1.21. Μεταβολή HbA1c με βάση την αρχική τιμή της.

ως παράγοντας επιλογής της αρχικής φαρμακευτικής θεραπείας.

Επίδραση στον καρδιαγγειακό κίνδυνο

Καθώς 75% των ασθενών με ΣΔ τύπου 2 πεθαίνουν από κάποιο καρδιαγγειακό νόσημα³¹⁷ και η θνητότητα από στεφανιαία νόσο στους διαβητικούς ασθενείς είναι δύο έως τέσσερις φορές μεγαλύτερη σε σχέση με τους μη διαβητικούς,³¹⁸ η ευνοϊκή επίδραση κάποιων αντιδιαβητικών δισκίων στον καρδιαγγειακό κίνδυνο, αν υπάρχει, αποκτά ιδιαίτερη σημασία και μπορεί να αποτελέσει παράγοντα επιλογής.

Πράγματι, έχει φανεί η ευνοϊκή επίδραση των ευαισθητοποιητών της ινσουλίνης και ιδίως των θειαζολιδινεδιονών σε αρκετούς παράγοντες κινδύνου που ενοχοποιούνται για εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου (πίνακας 6.2.1.13).³¹⁹⁻³²¹

Ωστόσο, μόνο η μετφορμίνη, όπως έχει φανεί από τη μελέτη UKPDS, μειώνει τις μακροαγγειακές επιπλοκές, ενώ η επίδραση των θειαζολιδινεδιονών είναι ακόμη υπό έρευνα.³²² Επίσης η μετφορμίνη είναι το μόνο αντιδιαβητικό δισκίο που έχει ευνοϊκή επίδραση στο σωματικό βάρος, γεγονός σημαντικό αν αναλογιστούμε ότι το 90% των ασθενών με ΣΔ τύπου 2 είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι.³²³ Επιπλέον, τα αποτελέσματα της μετανάλυσης των Nissen και Wolski που δημοσιεύθηκαν πρόσφατα είναι λογικό να επηρεάσουν αρνητικά τη χρήση της ροζιγλιταζόνης και ενδεχομένως των TZDs γενικότερα.³⁰⁵

Κόστος αντιδιαβητικών δισκίων

Το μηνιαίο κόστος της μετφορμίνης είναι 4,60 €, της γλιμεπιρίδης κυμαίνεται από 5,22 έως 16,37 €, της

ρεπαγλινίδης είναι 17 € και των θειαζολιδινεδιονών 40 έως 60 €.*

Με βάση τα παραπάνω, οι περισσότεροι διαβητολόγοι εξακολουθούν να προτιμούν τη μετφορμίνη ως αρχική φαρμακευτική επιλογή σε παχύσαρκους και υπέρβαρους ασθενείς, εφόσον βέβαια δεν υπάρχουν αντενδείξεις για τη χορήγησή της.³²⁴ Στη μειονότητα των ασθενών (~ 10%) με φυσιολογικό ή μειωμένο σωματικό βάρος (με BMI<26), στους οποίους η κυρίαρχη διαταραχή πιθανόν να είναι η έλλειψη ινσουλίνης και όχι η ινσουλινοαντίσταση, η χορήγηση εκκριταγωγών ως αρχική θεραπεία κρίνεται λογική επιλογή.

Νέες φαρμακευτικές θεραπείες ΣΔ τύπου 2

Τελευταία, η ανακάλυψη των γλυκορρυθμιστικών ορμονών GLP-1 (glucagon like peptide-1), GIP (glucose dependent insulinotropic polypeptide) και αμυλίνης βελτίωσαν τις γνώσεις μας σχετικά με την ομοίωση της γλυκόζης και οδήγησαν στην ανάπτυξη νέων θεραπευτικών επιλογών για τη θεραπεία του ΣΔ τύπου 2.

Ινκρετίνες

Ιστορική αναδρομή

Το 1902, ο Bayliss και ο Starling παρατήρησαν ότι ένας παράγοντας που παράγεται από το έντερο, ως απάντηση στη λήψη τροφής, ίσως μπορούσε να διεγείρει τη παγκρεατική έκκριση³²⁵ και το 1906 ο Moore και οι συνεργάτες του επιχειρήσαν να θεραπεύσουν διαβητικούς ασθενείς με εκχυλίσματα δωδεκαδακτυλικού βλεννογόνου.³²⁶ Το 1930, οι La Barre και Still εισήγαγαν τον όρο «ινκρετίνη» για να περιγράψουν την ορμονική δραστηριότητα που προερχόταν από το έντερο και η οποία μπορούσε να αυξήσει την ενδοκρινή έκκριση του παγκρέατος.³²⁷ Το 1964, δύο ανεξάρτητες ερευνητικές ομάδες, των McIntyre και Erlick, κοινοποίησαν ταυτόχρονα την ανακάλυψη ότι η από του στόματος χορήγηση γλυκόζης προκαλούσε μεγαλύτερη έκκριση ινσουλίνης από την ενδοφλέβια έγχυση ισογλυκαιμικού φορτίου γλυκόζης. Η διαφορά στην έκκριση της ινσουλίνης μεταξύ της από του στόματος και της ενδοφλέβιας χορήγησης γλυκόζης ονομάστηκε «φαινόμενο ινκρετίνης» (σχήμα 6.2.1.22).^{328,329}

Για να χαρακτηριστεί μία ορμόνη ως ινκρετίνη πρέπει να εκκρίνεται από το έντερο μετά την από του στόματος λήψη υδατανθράκων και να διεγείρει την έκκριση της ινσουλίνης μόνο επί υπάρξεως αυξημένων επιπέδων γλυκόζης. Η πρώτη ορμόνη που βρέθηκε ότι έχει ιδιότητες ινκρετίνης ήταν το GIP, το οποίο ενώ αρχικά είχε ονομαστεί γαστρικό ανασταλτικό πεπτιδίο (Gastric Inhibitory Polypeptide), στη συνέχεια, γι' αυτές

* τιμές 2008

πίνακας 6.2.1.13. Επίδραση αντιδιαβητικών δισκίων σε παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.

Παράγοντες κινδύνου	Σουλφονουλουρίες	Γλινίδες	Μετφορμίνη	TZDs	Ακαρβόζη	DPP-IV αναστολείς
Τριγλυκερίδια	↔	↔	↓	↓	↔ / ↓	↔
Χοληστερόλη	↔	↔	↓	↓ / ↑	↓	↔
HDL	↔	↔	↑	↔ / ↑	↔ / ↑	↔
LDL	↔	↔	↔ / ↓	↓	↔	↔
Ελεύθερα λιπαρά οξέα	↔	↔	↓	↓	↔	-
Αρτηριακή πίεση	↔ / ↑	↔	↔ / ↓	↔ / ↓	↔	↔
Σωματικό βάρος/ λιπώδης ιστός	↑	↑	↓	↑	↓ / ↔	↔
Σπλαγχνικό λίπος	↑ / ↔	↑ / ↔	↓	↓	↔	↔
PAI-I	↔	↓	↓	↓	↔	-
TPA	↔	↑	↑	↑	↔	-
Συσσώρευση αιμοπεταλίων	↔	↔ / ↓	↓	↔ / ↓	↔	-
Ενδοθηλιακή λειτουργία	↔	↑	↑	↑	↔	-
Οξειδωτικό στρες	↔	↔	↓	↓	↓	-
hs-CRP	↔	↔	↓	↓	↓	↔
Ινωδογόνο	↔	↔	↓	↓	↓	↔
Πάχυνση έσω χιτώνα	↔	↔	↓ / ↔	↓	↓	-
Μόρια αγγειακής προσκόλλησης	↔	↔	↓	↓	-	-
Υπερινσουλιναιμία	↑	↑	↓	↓	↔	↔

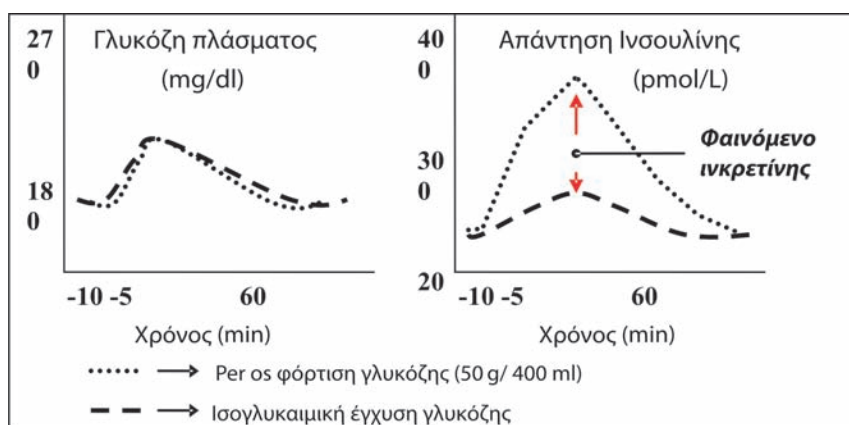
ακριβώς τις ιδιότητές του, ονομάστηκε εξαρτώμενο από τη γλυκόζη ινσουλινοτρόπο πεπτίδιο (Glucose dependent Insulinotropic Polypeptide).³³⁰ Το 1983 διαπιστώθηκε ότι το GIP δεν ήταν τελικά η μόνη ινκρετίνη που υπήρχε.³³¹ Την ίδια μάστιγα εποχή ανακαλύπτεται μία νέα ορμόνη, το GLP-1 (Glucagon Like Peptide),³³² για το οποίο μετά από τέσσερα χρόνια διαπιστώνεται ότι παρουσιάζει επίσης ιδιότητες ινκρετίνης, όπως και το GIP.³³³ Ήδη από το 1986 είχε φανεί ότι το φαινόμενο ινκρετίνης ήταν μειωμένο σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2.³³⁴ Τέλος, το 1995 βρέθηκε ότι τα GLP-1 και GIP αποδομούνται από το ένζυμο διπεπτιδυλική πεπτιδάση (DPP-IV).³³⁵

GLP-1 και GIP: οι κυριότερες ινκρετίνες

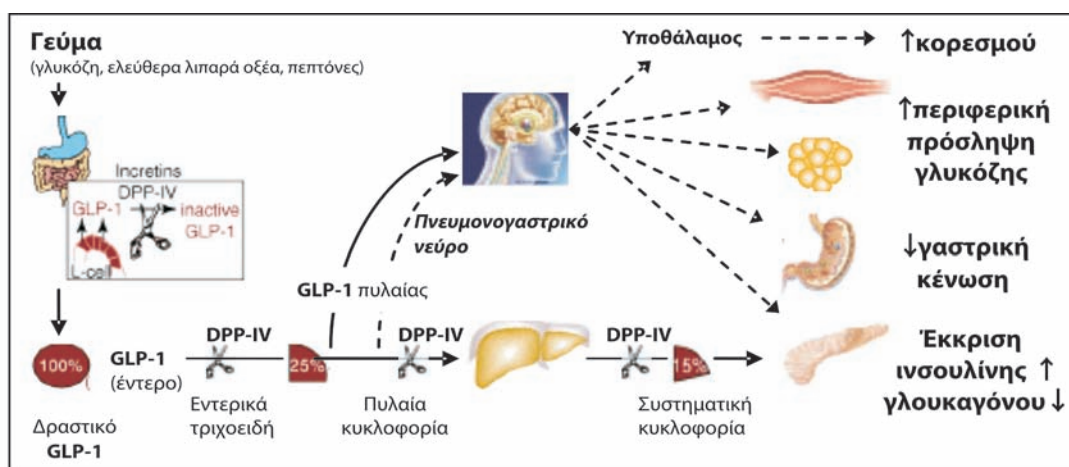
Το GIP είναι ένα πεπτίδιο 42 αμινοξέων που προέρχεται από μία μεγαλύτερη πρωτεΐνη (ProGIP) και εκκρίνεται από τα ενδοκρινικά K κύτταρα που βρίσκονται κυρίως στον δωδεκαδάκτυλο και στο εγγύς τμήμα της νήστιδας.³³⁶

Το GLP-1 είναι ένα πεπτίδιο 30 ή 31 αμινοξέων που προέρχεται από μία επίσης μεγαλύτερη πρωτεΐνη (προγλουκαγόνη) και εκκρίνεται από τα L κύτταρα που βρίσκονται κατά κύριο λόγο στον ειλεό και στο κόλον.³³⁶ Ωστόσο, πρόσφατη μελέτη έχει δείξει ότι L κύτταρα σε ικανό αριθμό υπάρχουν και στο δωδεκαδάκτυλο και έτσι ίσως εξηγείται η πρώιμη έκκριση GLP-1 μετά τη λήψη γεύματος.³³⁷

Ενώ σε κατάσταση νηστείας τα επίπεδα των δύο ινκρετινών είναι χαμηλά, αυξάνονται ταχέως μετά τη λήψη γεύματος που περιέχει υδατάνθρακες, ελεύθερα λιπαρά οξέα ή πεπτόνες.³³⁶ Μετά την έκκρισή τους, οι δύο ινκρετίνες μεταβολίζονται ταχέως από το ένζυμο DPP-IV με αποτέλεσμα ο χρόνος ημίσειας ζωής τους να είναι εξαιρετικά βραχύς (περίπου 1-2 min για το GLP-1 και ως 5 min για το GIP).³³⁸ Το ένζυμο αυτό είναι μία πεπτιδάση που μεσολαβεί στον διαχωρισμό των δύο πρώτων αμινοξέων από τα μόρια των ινκρετινών, οι οποίες χάνουν έτσι τη δραστηριότητά τους. Βρίσκεται στην ψηκτροειδή παρυφή του εντερικού βλεννογό-



σχήμα 6.2.1.22 Φαινόμενο ινκρετίνης: η ινσουλινική απάντηση είναι μεγαλύτερη σε από του στόματος χορήγηση γλυκόζης συγκριτικά με την ενδοφλέβια, παρά τις ίδιες συγκεντρώσεις γλυκόζης στο πλάσμα.



σχήμα 6.2.1.23 Ενδοκρινικές (συνεχή βέλη) και νευρικές (διακεκομμένα βέλη) οδοί της δράσης του GLP-1.

νου, στους νεφρούς, στο ήπαρ, στον εγκέφαλο αλλά και σε διαλυτή μορφή στη συστηματική κυκλοφορία.³³⁸ Μετά την ταχεία αποδόμηση, οι μεταβολίτες των ινκρετινών αποβάλλονται μέσω των νεφρών.³³⁹ Τελικά, μόνο 10-15% του εκκρινόμενου GLP-1 εισέρχεται στη συστηματική κυκλοφορία.³⁴⁰

Οι δύο ινκρετίνες, στη συνέχεια, συνδεόμενες με αντίστοιχους υποδοχείς των Β κυττάρων του παγκρέατος (GLP-1R και GIPR) αυξάνουν την έκκριση ινσουλίνης και είναι υπεύθυνες για το 70% της μεταγευματικής έκκρισης ινσουλίνης (φαινόμενο ινκρετίνης).³⁴⁰ Η έκκριση ινσουλίνης που προκαλείται από τις ινκρετίνες είναι γλυκοζοεξαρτώμενη και αναστέλλεται σε χαμηλά επίπεδα γλυκόζης. Έτσι η ινσουλινολιπτική δράση του GLP-1 διατηρείται σε επίπεδα γλυκόζης >4 mMol (~75 mg), ενώ αναστέλλεται σε χαμηλότερα επίπεδα.³⁴¹

Το GLP-1 επιπλέον προκαλεί γλυκοζοεξαρτώμενη καταστολή της έκκρισης του γλουκαγόνου μειώνοντας την ηπατική παραγωγή γλυκόζης,^{340,342} επιβραδύνει τη

γαστρική κένωση,³⁴³ αυξάνει το αίσθημα κορεσμού, μειώνει το σωματικό βάρος³⁴⁴ και βελτιώνει την περιφερική διάθεση της γλυκόζης (σχήμα 6.2.1.23).³⁴⁰

Εξίσου ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν μελέτες σε πειραματόζωα που έχουν δείξει ότι το GLP-1 αναστέλλει την απόπτωση, διεγείρει τον πολλαπλασιασμό και προάγει τη νεογένεση των Β κυττάρων.^{341,345,346} Ενδιαφέρουσες είναι και οι ενδείξεις που υπάρχουν για τη δράση του GLP-1 στον εγκέφαλο και στο καρδιαγγειακό σύστημα. Έτσι, έχει διατυπωθεί η άποψη ότι καταστέλλει τους νευροεκφυλιστικούς μηχανισμούς και προάγει τη μάθηση και τη μνήμη, οπότε μπορεί δυνητικά να χρησιμοποιηθεί ως θεραπεία της νόσου Alzheimer.^{347,348} Επίσης υποστηρίζεται ότι παρουσιάζει αντιυπερτασική δράση και προκαλεί αγγειοχάλαση, τόσο σε υπερτασικά ποντίκια όσο και σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2.^{349,350} Επιπλέον, σε πειραματικά μοντέλα με διατακτική μυοκαρδιοπάθεια έχει αυξήσει τη συστατικότητα της αριστερής κοιλίας.³⁵¹

Ινκρετίνες και ΣΔ τύπου 2

Σε διαβητικούς ασθενείς μειώνεται η έκκριση του GLP-1.^{352,353} Το GIP εκκρίνεται σε σχεδόν φυσιολογικές ποσότητες, αλλά παρουσιάζει μειωμένη ικανότητα διέγερσης της έκκρισης της ινσουλίνης.^{352,353} Το τελικό αποτέλεσμα είναι η μείωση του φαινομένου ινκρετίνης σε 30%.³⁴⁰ Το GIP παρουσιάζει παρόμοια ινσουλινοτρόπο δράση με το GLP-1 σε συγκεντρώσεις γλυκόζης μεταξύ 5,5 mM και 7,8 mM, αλλά δεν καταστέλλει την έκκριση της γλουκαγόνης, ενώ η δράση του στην διατροφική συμπεριφορά, αν υπάρχει, δεν είναι γνωστή. Τα παραπάνω χαρακτηριστικά αναδεικνύουν το GLP-1 πιο ελκυστικό στόχο για τη θεραπεία του ΣΔ τύπου 2, σε σύγκριση με το GIP.

Χρήση ινκρετινών στη θεραπεία του ΣΔ τύπου 2

Η χρήση κυρίως του GLP-1 στη θεραπεία του ΣΔ τύπου 2 ίσως προσφέρει αρκετά οφέλη (πίνακας 6.2.1.14).

Ωστόσο, η χρήση του GLP-1 στην κλινική πράξη είναι δύσκολη λόγω του ταχύτατου καταβολισμού του από το ένζυμο DPP-IV. Επομένως η θεραπευτική χρήση του GLP-1 προϋποθέτει τη χορήγησή του σε συνεχή ενδοφλέβια έγχυση. Για να αντιμετωπιστεί αυτό το μεγάλο μειονέκτημα του ενδογενούς GLP-1, η φαρμακευτική βιομηχανία ανέπτυξε φάρμακα με δράση GLP-1 τα οποία όμως είναι ανθεκτικά στη δράση του DPP-IV (ινκρετινομιμητικά) και φάρμακα που αναστέλλουν το ένζυμο DPP-IV (DPP-IV αναστολείς).

Ινκρετινομιμητικά

Εξενατίδη (Exenatide)

Είναι το μοναδικό ινκρετινομιμητικό που κυκλοφόρησε πρώτα στις ΗΠΑ από τον Απρίλιο του 2005 με την εμπορική ονομασία Byetta. Είναι συνθετική exendin-4

πίνακας 6.2.1.14. Ιδιότητες του GLP-1

- Αύξηση της γλυκοζοεξαρτώμενης έκκρισης ινσουλίνης, αποκατάσταση της 1ης φάσης της έκκρισης της ινσουλίνης, αύξηση της μεταγευματικής ώσης ινσουλίνης.
- Μείωση της υπεργλυκαινοαιμίας που χαρακτηρίζει τον ΣΔ τύπου 2.
- Μείωση της πρόσληψης τροφής.
- Μείωση του σωματικού βάρους.
- Ενδείξεις για αναστολή απόπτωσης και για διέγερση πολλαπλασιασμού και νεογένεσης των Β κυττάρων παγκρέατος που αν επιβεβαιωθούν ίσως να καθυστερείται ή να αποτρέπεται η πορεία του διαβήτη προς επιδείνωση.
- Ενδείξεις για ευνοϊκή επίδραση στο καρδιαγγειακό και νευρικό σύστημα.

που απομονώθηκε αρχικά στο σάλιο της μεγάλης σαύρας *Heloderma suspectum*. Οι ερευνητές έδωσαν το όνομα exendin-4 στην ορμόνη αυτή, για να περιγράψουν μία εξωκρινή ορμόνη με ενδοκρινείς ιδιότητες. Είναι ένα πεπτίδιο 39 αμινοξέων με δομική ομοιότητα (στη σειρά των αμινοξέων) κατά 53% με το ανθρώπινο GLP-1.

Απορρόφηση, μεταβολισμός, απέκκριση εξενατίδης

Τα υψηλότερα επίπεδα του φαρμάκου εμφανίζονται 2-3 ώρες μετά την υποδόρια χορήγηση. Ο χρόνος ημίσειας ζωής κυμαίνεται από 3,3-4 ώρες. Ο όγκος κατανομής του φαρμάκου είναι περίπου 28,3 L. Για υποδόρια και ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση σε ποντίκια, η βιοδιαθεσιμότητα κυμαίνεται από 65% έως 76%. Η αποβολή της εξενατίδης γίνεται κυρίως μέσω σπειραματικής διήθησης και κατά δεύτερο λόγο μέσω πρωτεολυτικής αποδόμησης. Έτσι η χορήγηση εξενατίδης αντενδείκνυται σε ασθενείς με κάθαρση κρετινίνης < 30 mL/min.

Μηχανισμός δράσης εξενατίδης

Η εξενατίδη, παρόλο που ο μηχανισμός δράσης της είναι παρόμοιος με του GLP-1, όταν ασκεί τη δράση της συνδεόμενη με τον ίδιο παγκρεατικό υποδοχέα, διαφοροποιείται σε ορισμένα σημεία. Έτσι, σε αντίθεση με το GLP-1, δεν καταστέλλει την έκκριση του γαστρικού οξέος,³⁵⁴ ενώ η έγχυσή της στην πυλαία κυκλοφορία δεν διεγείρει τις ηπατικές κεντρομόλους ίνες του πνευμονογαστρικού.³⁵⁵ Τέλος, η in vivo δραστηριότητά της είναι μεγαλύτερη από του GLP-1, καθώς παρουσιάζει αντίσταση στην πρωτεολυτική δράση της DPP-IV.

Οι αντιδιαβητικές ιδιότητες της εξενατίδης περιλαμβάνουν τη γλυκοζοεξαρτώμενη αύξηση της έκκρισης της ινσουλίνης, τη γλυκοζοεξαρτώμενη καταστολή της έκκρισης της γλουκαγόνης, την επιβράδυνση της γαστρικής κένωσης και τη μείωση της πρόσληψης τροφής.³⁵⁶ Σε μία εργασία με πειραματόζωα φαίνεται ότι αυξάνει τη μάζα των Β κυττάρων.³⁵⁶

Ενδείξεις-τρόπος χορήγησης εξενατίδης

Η εξενατίδη ενδείκνυται ως πρόσθετη θεραπεία σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, που ενώ λαμβάνουν σουλφονυλουρία ή μετφορμίνη ή συνδυασμό των δύο φαρμάκων, δεν επιτυγχάνουν επαρκή γλυκαιμική ρύθμιση. Επειδή φαίνεται να προκαλεί μέτρια απώλεια βάρους, ίσως είναι πλέον χρήσιμη σε παχύσαρκους ασθενείς.³⁵⁶

Η εξενατίδη δεν ενδείκνυται σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 ή στην αντιμετώπιση διαβητικής κετοξέωσης.³⁵⁶ Επίσης δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να υποστηρίζουν την ασφαλή χορήγησή της σε ασθενείς με καρδιακή ή νεφρική ανεπάρκεια, σε ασθενείς με

γαστρεντερικά νοσήματα ή σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν θειαζολιδινεδιόνες.³⁵⁶

Χορηγούνται αρχικά 5 μg δύο φορές την ημέρα, 60 min πριν από το πρωινό και το βραδινό γεύμα, με υποδόρια ένεση στον μηρό, την κοιλιά ή στον βραχίονα. Μετά από ένα μήνα θεραπείας η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 10 μg δύο φορές την ημέρα. Ήδη δοκιμάζονται μορφές παρατεταμένης αποδέσμευσης που θα χορηγούνται μία φορά την εβδομάδα με στόχο την ευκολότερη συμμόρφωση των ασθενών (Exanitide-LAR).³⁵⁶

Λόγω των παραπάνω περιορισμών και του μεγάλου σχετικού κόστους, η εξενατίδη προς το παρόν δεν γνωρίζεται ευρεία εφαρμογή.³⁵⁶

Δραστικότητα εξενατίδης

Η εξενατίδη όταν χορηγήθηκε σε δόση 20 μg ημερησίως σε ασθενείς που ήδη ελάμβαναν σουλφονουρία προκάλεσε μείωση της HbA1c κατά μία μονάδα και του σωματικού βάρους κατά ένα Kg σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Τελικά στην ομάδα της εξενατίδης, HbA1c ≤ 7% είχε το 34,2% των ασθενών.³⁵⁷

Όταν χορηγήθηκε σε ασθενείς που ήδη ελάμβαναν μετφορμίνη, προκάλεσε μείωση της HbA1c κατά 0,9% και του σωματικού βάρους κατά 2,5 Kg σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Τελικά, στην ομάδα της εξενατίδης HbA1c ≤ 7% είχαν 40% των ασθενών.³⁵⁸

Όταν η εξενατίδη χορηγήθηκε σε ασθενείς που ήδη ελάμβαναν συνδυασμό σουλφονουρίας και μετφορμίνης προκάλεσε μείωση HbA1c κατά μία μονάδα και μείωση του σωματικού βάρους κατά 0,7 Kg σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Τελικά, στην ομάδα της εξενατίδης HbA1c ≤ 7% είχε το 30% των ασθενών.³⁵⁹

Τέλος, όταν χορηγήθηκε σε ασθενείς που ήδη ελάμβαναν συνδυασμό σουλφονουρίας και μετφορμίνης, συγκρινόμενη με την ινσουλίνη Glargine, είχε ευνοϊκότερη επίδραση στο σωματικό βάρος (-4,1 Kg σε σχέση με την ομάδα των ασθενών που έλαβαν Glargine), ενώ η γλυκαιμική ρύθμιση ήταν παρόμοια.³⁶⁰

Ανεπιθύμητες ενέργειες εξενατίδης

Η ναυτία είναι η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια (44% έναντι 18% με το εικονικό φάρμακο). Αν και είναι ήπιας έως μέτριας βαρύτητας, 2-4% των ασθενών διακόπτουν τη θεραπεία εξαιτίας της.³⁵⁷⁻³⁶⁰ Παρουσιάζεται σε μεγαλύτερη συχνότητα με τις μεγαλύτερες δόσεις του φαρμάκου, όπως κατά τη διάρκεια των πρώτων εβδομάδων της θεραπείας (εβδομάδες 0-8), ενώ στη συνέχεια μειώνεται.³⁵⁷⁻³⁶⁰ Επίσης έχει περιγραφτεί εμφάνιση οξείας παγκρεατίτιδας.^{360β}

Η δεύτερη συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια είναι

η υπογλυκαιμία· η συχνότητά της εξαρτάται από τα συγχρηγούμενα υπογλυκαιμικά φάρμακα. Έτσι, σε μία μελέτη στην οποία η εξενατίδη συγχρηγήθηκε με σουλφονουρία, η συχνότητα εμφάνισης ήπιας-μέτριας υπογλυκαιμίας ήταν 12πλάσια σε σχέση με την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο και σουλφονουρία.³⁵⁷ Αντίθετα, όταν συγχρηγήθηκε με μετφορμίνη, δεν παρουσιάστηκε αυξημένος κίνδυνος υπογλυκαιμίας.³⁵⁸

Σε 40% των ασθενών αναπτύσσονται αντισώματα έναντι της εξενατίδης. Ο τίτλος των αντισωμάτων στις περισσότερες περιπτώσεις είναι χαμηλός και δεν φαίνεται να σχετίζεται με απώλεια του γλυκαιμικού ελέγχου ή με κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες.³⁵⁶

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Η χορήγηση εξενατίδης μειώνει κατά 17% την C_{max} και αυξάνει κατά 2,5 ώρες την t_{max} της διγοξίνης, χωρίς, όμως, οι μεταβολές αυτές να έχουν ιδιαίτερη κλινική σημασία, γι' αυτό και δεν απαιτείται αναπροσαρμογή της δόσης της διγοξίνης.³⁵⁶ Επίσης, καθυστερεί την t_{max} της λιανοπρίλης κατά 2 ώρες περίπου, χωρίς, όμως, σημαντικές μεταβολές στη μέση συστολική και διαστολική πίεση.³⁵⁶ Τέλος, έχει φανεί ότι μειώνει κατά 28% την C_{max} και καθυστερεί κατά 4 ώρες την t_{max} της λοβαστατίνης, χωρίς, όμως, να προκαλεί σταθερές μεταβολές στις τιμές των λιπιδίων.³⁵⁶ Γενικά, διάφορα φάρμακα παρουσιάζουν καθυστέρηση στην απορρόφησή τους όταν χορηγούνται ταυτόχρονα ή μέσα σε δύο ώρες από τη χορήγηση της εξενατίδης. Κατά συνέπεια, η εξενατίδη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα για τα οποία απαιτείται γρήγορη απορρόφηση από το γαστρεντερικό σύστημα.³⁶¹

Λιραγλουτίδη (Liraglutide)

Δημιουργήθηκε με την προσθήκη ακυλομάδας στο μόριο του GLP-1 και έχει ιδιότητες αγωνιστή των GLP-1 υποδοχέων. Βρίσκεται σε κλινική φάση III. Η κύρια διαφορά της από την εξενατίδη είναι ότι έχει μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής (11-15 ώρες) και έτσι χορηγείται υποδορίως μία φορά την ημέρα.³⁶² Επίσης, μικρότερο φαίνεται ότι είναι και το ποσοστό των ανεπιθύμητων ενεργειών και κυρίως εκείνο της ναυτίας.³⁶² Τέλος, η χορήγησή της δεν φαίνεται να συνοδεύεται από ανάπτυξη αντισωμάτων.³⁶²

Άλλα GLP-1 μιμητικά

Σε κλινική φάση II βρίσκονται οι μελέτες για τα πεπτιδια CJC-1131, BIM-51077 και ZIP10.

Αναστολείς Διπεπτιδυλ-πεπτιδάσης IV (DPP-IV)

Η διπεπτιδυλ-πεπτιδάση IV (DPP-IV) είναι ένα ένζυμο γνωστό επίσης και ως CD26, που ανήκει στην οικογένεια των πεπτιδασών, στην οποία εκτός αυτής, ανήκουν η FAPa (fibroblast activation protein a), η DPPII, η DPP8 και η DPP9.³⁶³ Είναι μία γλυκοπρωτεΐνη η οποία αποτελείται από 766 αμινοξέα και διασπά κυρίως διπεπτίδια ή ολιγοπεπτίδια που έχουν μία ρίζα προλίνης ή αλανίνης στη θέση 2. Έτσι είναι το υπεύθυνο ένζυμο για την αποδόμηση των GLP-1 και GIP σε αδρανείς μεταβολίτες in vivo. Εκτός, όμως, από τις παραπάνω ινκρετίνες, η DPP-IV μπορεί να αποδομήσει διάφορα νευροπεπτίδια (παράγοντας P, νευροπεπτίδιο Υ, PACAP, GRP), ανοσοπεπτίδια (MCP, χυμοκίνες παραγόμενες από τα μακροφάγα) και πεπτίδια του πεπτικού (πεπτίδιο ΥΥ, εντεροστατίνη, GLP-2), πολλά εκ των οποίων μετατρέπονται σε αδρανή προϊόντα.³⁶⁴

Η DPP-IV φαίνεται επίσης να αποτελεί αναπόσπαστο στοιχείο του ανοσολογικού συστήματος. Συνδέει την αδενοσινιοδεαμινάση, η οποία είναι απαραίτητη για τη φυσιολογική ανάπτυξη και λειτουργία του ανοσολογικού συστήματος.³⁶⁵ Εκφράζεται στην κυτταρική μεμβράνη των ενεργοποιημένων Τ λεμφοκυττάρων ως CD26. Φαίνεται ότι λειτουργεί ως συνδιεγέρτης στη διέγερση των Τ λεμφοκυττάρων.

Οι υψηλότερες συγκεντρώσεις του ενζύμου βρίσκονται στους νεφρούς, στο έντερο και στον μυελό των οστών, ενώ χαμηλότερες συγκεντρώσεις του ενζύμου υπάρχουν στο ήπαρ, στο πάγκρεας, στον πλακούντα, στον θύμο, στον σπλήνα, στα επιθηλιακά κύτταρα, στο αγγειακό ενδοθήλιο, στα λεμφικά και στα μυελικά κύτταρα.³⁶⁶

Οι αναστολείς της DPP-IV αναστέλλουν την ταχεία in vivo αδρανοποίηση των GLP-1 και GIP σε αδρανείς μεταβολίτες και έτσι επιτυγχάνουν τη διατήρηση της ινκρετινικής δράσης των ορμονών αυτών. Χαρακτηριστικό των αναστολέων αυτών είναι η per os (ως χάπια) χορήγησή τους. Οι κυριότεροι εκπρόσωποι της ομάδας αυτής είναι η σιταγλιπτίνη, η βιλνταγλιπτίνη και η σαχαγλιπτίνη.

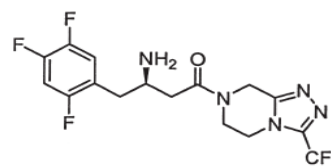
Σιταγλιπτίνη (Januvia)

Τον Οκτώβριο του 2006 εγκρίθηκε η κυκλοφορία της σιταγλιπτίνης στις ΗΠΑ. Πρόσφατα κυκλοφόρησε και στη χώρα μας.

Η Χημική σύσταση σιταγλιπτίνης φαίνεται στο σχήμα 6.2.1.24.

Απορρόφηση, μεταβολισμός, απέκκριση

Απορροφάται σχετικά γρήγορα (1-4 ώρες) και η απορρόφησή της δεν επηρεάζεται από την πρόσληψη τροφής. Έχει χρόνο ημίσειας ζωής 11,8-14,4 ώρες και



σχήμα 6.2.1.24. Χημική σύσταση σιταγλιπτίνης

βιοδιαθεσιμότητα 87%. Συνδέεται σε μικρό βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (38%) και η σύνδεση αυτή είναι αναστρέψιμη. Σε ποσοστό περίπου 80% αποβάλλεται αναλλοίωτη στα ούρα. Μόνο το 16% του φαρμάκου μεταβολίζεται κυρίως μέσω του κυτοχρώματος P 450 (CYP 3A4) και CYP2C8. Όταν η κάθαρση κρεατινίνης είναι 30-50 ml/min, η συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα διπλασιάζεται, ενώ όταν η κάθαρση κρεατινίνης είναι <30 ml/min, η συγκέντρωση του φαρμάκου τετραπλασιάζεται. Επομένως, σε μέτρια νεφρική ανεπάρκεια πρέπει να χορηγείται η μισή δόση και σε σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια το ¼ της δόσης. Σταθερή συγκέντρωση επιτυγχάνεται μέσα σε τρεις ημέρες από την έναρξη χορήγησης του φαρμάκου.^{367,368}

Ενδείξεις-τρόπος χορήγησης σιταγλιπτίνης

Μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με ευαισθητοποιητές της ινσουλίνης (μετφορμίνη ή πιογλιταζόνη) σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2.^{367,368} Δεν έχει προς το παρόν ένδειξη ως μονοθεραπεία.

Χορηγείται per os, σε δόση 100 mg μία φορά ημερησίως.

Δραστηκότητα σιταγλιπτίνης

Προκαλεί παρατεταμένη και δοσοεξαρτώμενη αναστολή του DPP-IV. Έτσι, σε δόση 50 mg την ημέρα προκαλεί 24ωρη αναστολή της δράσης του DPP-IV σε ποσοστό >80%. Υπερδιπλασιάζει τα επίπεδα των δραστικών GLP-1 και GIP.^{367,368}

Ως μονοθεραπεία, η σιταγλιπτίνη μειώνει τόσο τη μεταγευματική όσο και τη γλυκαιμία νηστείας. Σε δόση 100 mg ημερησίως προκαλεί μείωση της HbA1c κατά 0,79% και της γλυκόζης πλάσματος κατά 17,1 mg/dl, χωρίς ουσιαστική μεταβολή του σωματικού βάρους.^{369,370}

Όταν χορηγείται σε ασθενείς που ήδη λαμβάνουν μετφορμίνη και έχουν ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο, σε δόση 100 mg ημερησίως προκαλεί μείωση της HbA1c κατά 0,65%, της γλυκόζης πλάσματος νηστείας κατά 25,4 mg/dl και της μεταγευματικής γλυκόζης κατά 50,6 mg/dl, χωρίς ουσιαστική, επίσης, μεταβολή του σωματικού βάρους.³⁷¹

Παρομοίως, όταν χορηγηθεί στην ίδια δόση σε

ασθενείς που ήδη λαμβάνουν πιογλιταζόνη, προκαλεί μείωση της HbA1c κατά 0,70% και της γλυκόζης πλάσματος νηστείας κατά 17,7 mg/dl.³⁷²

Μελέτη σε πειραματόζωα έδειξε ότι τα φάρμακα αυτά, επιβραδύνουν την απώλεια της μάζας και της λειτουργικότητας των Β κυττάρων, οπότε ίσως βελτιώσουν τη φυσική εξέλιξη του ΣΔ τύπου 2.³⁶⁸ Ωστόσο πρέπει η απόψη αυτή να επιβεβαιωθεί στην κλινική πράξη μέσα από κλινικές μελέτες μακράς διάρκειας.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι DPP-IV αναστολείς έχει φανεί ότι αναστέλλουν τη λειτουργία των Τ λεμφοκυττάρων in vitro. Ωστόσο οι συγκεντρώσεις που απαιτούνται γι' αυτή την αναστολή είναι πολύ υψηλές και πολύ μεγαλύτερες από αυτές που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη για τη θεραπεία του ΣΔ τύπου 2. Μέχρι τώρα, από τη χορήγηση της σιταγλιπτίνης στους ανθρώπους δεν έχει αναφερθεί καμία ανεπιθύμητη ενέργεια που να σχετίζεται με τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος.³⁶⁷

Επειδή οι DPP-IV αναστολείς, εκτός της αύξησης των συγκεντρώσεων των GLP-1 και GIP, μπορεί να αυξήσουν τη συγκέντρωση και άλλων ουσιών που αποδομούνται από το ένζυμο DPP-IV, δυνητικά μπορούν να προαγάγουν τη φλεγμονή (δράση παράγοντα Ρ), να αυξήσουν την αρτηριακή πίεση (δράση νευροπεπτιδίου Υ) και να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις (δράση χυμοκινών).³⁶⁷

Θεωρητικά, άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να προκύψουν από την ταυτόχρονη αδρανοποίηση και άλλων ενζύμων που μοιάζουν με το DPP-IV και ανήκουν στην ίδια οικογένεια των πεπτιδασών (FAPa, DPPII, DPP8 και DPP9). Το ένζυμο DPP8 βρίσκεται στα ενεργοποιημένα Τ λεμφοκύτταρα και το DPP9 στους σκελετικούς μυς, την καρδιά και το ήπαρ.³⁷³ Η αναστολή των παραπάνω ενζύμων είχε τοξικές επιδράσεις σε πειραματόζωα όπως σπληνομεγαλία, θρομβοκυτοπενία, αναιμία και άλλες ιστολογικές ανωμαλίες. Ωστόσο η σιταγλιπτίνη φαίνεται ότι παρουσιάζει ιδιαίτερα υψηλή εκλεκτικότητα για το ένζυμο DPP-IV σε σχέση με τις υπόλοιπες πεπτιδάσες.³⁷⁴ Αυτό ίσως εξηγεί και το γεγονός ότι μέχρι τώρα από τη χορήγηση της σιταγλιπτίνης δεν έχουν αναφερθεί σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Από τις μέχρι τώρα κλινικές μελέτες φαίνεται ότι δεν προκαλεί υπογλυκαιμίες, ενώ έχει ουδέτερη επίδραση στο σωματικό βάρος.³⁷⁴ Σε αντίθεση με τα ινκρετινομιμητικά, δεν προκαλεί ναυτία.

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Δεν έχουν αναφερθεί μέχρι σήμερα σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις.

Βιλταγλιπτίνη (Galvus)

Αυξάνει το GLP-1 και μειώνει τη γλυκαγόνη, με αποτέλεσμα να μειώνει το σάκχαρο νηστείας, το μεταγευματικό σάκχαρο και την HbA1c.³⁷⁵ Όταν χορηγήθηκε δόση 50 mg σε ασθενείς που ήδη ελάμβαναν μετφορμίνη, μείωσε την HbA1c κατά 0,7%. Επίσης έχει φανεί ότι αυξάνει τη μεταγευματική ινσουλινοευαισθησία και τη λειτουργία των Β κυττάρων σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2. Δεν προκαλεί μεταβολές του σωματικού βάρους.³⁷⁵

Σαξαγλιπτίνη

Βρίσκεται σε κλινική φάση III. Παρουσιάζει την πλέον ειδική και ισχυρότερη αναστολή του DPP-IV.³⁷⁶

Διαφορές μεταξύ ινκρετινομιμητικών και αναστολέων DPP-IV

Οι DPP-IV αναστολείς προκαλούν μέτρια μόνο αύξηση (διπλασιασμό) των επιπέδων του ενδογενούς GLP-1. Έτσι, σε αντίθεση με τα ινκρετινομιμητικά, δεν προκαλούν απώλεια σωματικού βάρους, επιβράδυνση της γαστρικής κένωσης και ναυτία ή εμέτους. Δεν προκαλούν παραγωγή αντισωμάτων και χορηγούνται per os. Επειδή στον μηχανισμό δράσης τους εμπλέκονται και άλλες ουσίες, υπάρχουν κάποιες επιφυλάξεις σχετικά με την ασφαλή χορήγησή τους σε μακροχρόνια βάση.

Η δραστηριότητα, η ασφάλεια όπως και η πιθανή προστατευτική, πολλαπλασιαστική και νεογενετική δράση στα Β κύτταρα τόσο των ινκρετινομιμητικών φαρμάκων όσο και των DPP-IV αναστολέων, πρέπει να επιβεβαιωθεί μέσα από καλά σχεδιασμένες μακροχρόνιες προοπτικές μελέτες παρέμβασης.³⁷⁷

Ανάλογα παγκρεατικής αμυλίνης

Πραμλιντίδη (Symlin)

Η πραμλιντίδη είναι ανάλογο της παγκρεατικής αμυλίνης και μειώνει κυρίως τα μεταγευματικά επίπεδα της γλυκόζης με διάφορους μηχανισμούς, όπως καταστολή της απελευθέρωσης της γλυκαγόνης, καθυστέρηση της κένωσης του στομάχου και αύξηση του αισθήματος κορεσμού. Έχει εγκριθεί για ασθενείς που λαμβάνουν ινσουλίνη. Παρουσιάζει μέτρια υπογλυκαιμική ικανότητα. Στα αρνητικά του φαρμάκου συγκαταλέγεται το ότι απαιτούνται τρεις επιπλέον ενέσεις ημερησίως, ενώ είναι αναγκαίο να γίνεται συχνότερα αυτοέλεγχος του σακχάρου, γιατί αυξάνεται ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας.³⁷⁸ Η πραμλιντίδη δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα.

Γενικό σχόλιο για τα υπογλυκαιμικά φάρμακα

Η τάση για επιδείνωση που εμφανίζει σχεδόν πάντοτε ο ΣΔ τύπου 2 περιορίζει τη χρησιμότητα των υπογλυκαιμικών φαρμάκων για κάποιο χρονικό διάστημα στη ζωή κάθε διαβητικού ατόμου που σπάνια υπερβαίνει τη δεκαετία. Τα ινσουλινοεκκριτικά φάρμακα- και ιδίως οι σουλφονουλουρίες- καθώς και η μετορμίνη παραμένουν τα πλέον χρησιμοποιούμενα φάρμακα, λόγω της μεγαλύτερης πείρας στη χρησιμοποίησή τους, της γνωστής και γρήγορης αποτελεσματικότητας, του χαμηλού κόστους και των μη σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι γλιτιδές, με σαφώς υψηλότερο κόστος, έχουν αποτελεσματική εφαρμογή στα πρώτα λίγα χρόνια διάρκειας του σακχαρώδη διαβήτη. Οι γλιταζόνες παραμένουν ένα ερωτηματικό, καθώς αυξάνουν το σωματικό βάρος και συχνά προκαλούν κατακράτηση υγρών με σοβαρές συνέπειες στην καρδιακή λειτουργία των ασθενών- που ως ομάδα ήδη εμφανίζουν πολύ συχνά νόσο των στεφανιαίων αρτηριών και καρδιακή ανεπάρκεια. Η ακαρβόζη έχει σχετικά ασθενή δράση, ενώ το μειονέκτημα του μετεωρισμού που προκαλεί περιορίζει σημαντικά τη χρήση της. Τέλος, τα νεότερα φάρμακα που υπάγονται στις ινκρετίνες εμφανίζουν ενδιαφέροντες μηχανισμούς δράσης, αλλά ως νέες ουσίες απαιτούν την προσοχή που πρέπει να δίδεται σε κάθε νέο φάρμακο και δεν υπάρχει προς το παρόν πείρα των συγγραφέων, ώστε να εκφραστεί προσωπική γνώμη για την αξία τους στην κλινική πράξη. Δρούν κυρίως τα πρώτα χρόνια του ΣΔ τύπου 2.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Janbon M, Chaptal J, Vedel A, Schaap J. Accidents hypoglycémiques graves par un sulfamidothiazol. *Montpell Med* 1942;441:21-22.
- Loubatieres A. These Doctorat Sciences Naturelles, no. 86. Montpellier, 1946. Montpellier: Causse, Graille et Castelnau, 1956.
- Gerich JE. Oral hypoglycemic agents. *N Engl J Med* 1989;321:1231-1245.
- Jackson JE, Bressler R. Clinical pharmacology of sulfonylurea hypoglycemic agents, I and II. *Drugs* 1981;22:211-245,295-320.
- Leahy JL, Cooper HE, Deal DA et al. Chronic hyperglycemia is associated with impaired glucose influence on insulin secretion: a study in normal rats using chronic in vivo glucose infusions. *J Clin Invest* 1986;77:908-915.
- Tanaka M, Asahi Y, Masuda S, Minagawa K. Binding position of tolbutamide to human serum albumin. *Chem Pharm Bull* 1998;46:817-821.
- Feinglos MN, Bethel MA. Oral agent therapy in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:61-64.
- Lebovitz HE, Melander A. Sulfonylureas basic and clinical aspects. In: Alberti KGMM, DeFronzo RA, Keen H, Zimmet P, eds, *International Textbook of Diabetes Mellitus*. London, England Wiley Bros 1992:745-772.
- Sartor G, Melander A, Schersten B et al. Influence of food and age on the singledose kinetics and effects of tolbutamide and chlorpropamide. *Eur J Clin Pharmacol* 1980;17:285-293.
- Antal EJ, Gillespie WR, Phillips JP et al. The effect of food on the bioavailability and pharmacodynamics of tolbutamide in diabetic patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1982;22:459-462.
- Harrower DBA. Pharmacokinetics of oral antihyperglycemic agents in patients with renal insufficiency. *Clin Pharmacokinetics* 1996;31:111-119.
- Drouin P, Ziegler O, Gross P. *Hemobiology activity of gliclazide in diabetes mellitus*. *IDF Bull* 1987;32:41.
- Cabral BV, Fernando R, Villegas-Cinco A et al. *Gliclazide in treatment of early diabetic retinal microvascular changes*. *IDF Bull* 1987;32:43.
- Minami N, Ikeda Y, Abe M. Preventive and therapeutic effects of gliclazide on diabetic retinopathy: comparison with glibenclamide treatment. *Tohoku J Exp Med* 1983;141:707-711.
- Akanuma Y, Kosaka K, Kanazawa Y et al. Long-term comparative clinical study on therapeutic effects of oral hypoglycemic agents in patients with diabetic retinopathy: comparison with gliclazide, other sulfonylurea, and diet therapy only. *IDF Bull* 1987;32:46.
- Krall LO. Sulfonylurea therapy. In Alberti KGMM & Krall LP, eds, *Diabetes Annual* Elsevier SP Amsterdam N York Oxford 1990;110-124.
- Lebovitz HE. Insulin secretagogues: old and new. *Diabetes Rev* 1999;7:139-153.
- Badian M, Korn A, Lehr K-H, Malerczyk V, Waldhausl W. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the hydroxymetabolite of glimepiride (Amaryl) after intravenous administration. *Drug Metab Drug Interact* 1996;13:69-85.
- Veneman TF, Tack CJ, van Haeften TW. The newly developed sulfonylurea glimepiride: a new ingredient, an old recipe. *Neth J Med* 1998;52:179-186.
- Malaisse WJ, Lebrun P. Mechanism of sulfonylurea induced insulin release. *Diabetes Care* 1990;13(suppl 3):9-17.
- Pfeifer MA, Halter JB, Judzewitsch RG et al. Acute and chronic effect of sulfonylurea drugs on pancreas islet function in man. *Diabetes Care* 1984;7(suppl 1):25-34.
- Krentz JA, Bailey JC. Oral antidiabetic agents. Current role in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2005;65:385-411.

- 23 Shapiro ET, Van Cauter E, Tillil H, et al. Glyburide enhances the responsiveness of the beta cell to glucose but does not correct the abnormal patterns of insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:571-576.
- 24 Van der Wal PS, Draeger KE, Van Iperen AM, et al. Beta cell response to oral glimepiride administration during and following a hyperglycaemic clamp in NIDDM patients. *Diabet Med* 1997;14:556-663.
- 25 Korytkowski M, Thomas A, Reid L et al. Glimepiride improves both first and second phase of insulin secretion in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:1607-1611.
- 26 Hosker JP, Rudenski AS, Burnett MA, Matthews DR, Turner RC. Similar reduction of first- and second -phase b-cell responses at three different glucose levels in type 2 diabetes and the effect of gliclazide therapy. *Metabolism* 1989;38:767-772.
- 27 Ashcroft FM. Mechanisms of the glycemic effects of sulfonylureas. *Horm Metab Res* 1996;28:456-463.
- 28 Fuhlendorff J, Rorsman P, Kofod H, et al. Stimulation of insulin release by repaglinide and glibenclamide involves both common and distinct processes. *Diabetes* 1998;47:345-351.
- 29 Hu S, Wang S, Fanelli B, et al. Pancreatic β -cell KATP channel activity and membrane-binding studies with nateglinide: a comparison with sulfonylureas and repaglinide. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;293:444-452.
- 30 Proks P, Lippiat JD. Membrane ion channels and diabetes. *Current Pharmaceutical Design* 2006;12:485-501.
- 31 Ashcroft FM, Gribble FM. ATP-sensitive K⁺ channels and insulin secretion: their role in health and disease. *Diabetologia* 1999;42:903-919.
- 32 Aguilar-Bryan L, Bryan J, Nakazaki M. Of mice and men: KATP channels and insulin secretion. *Recent Prog Horm Res* 2001;56:47-68.
- 33 Miki T, Nagashima K, Seino S. The structure and function of the ATP-sensitive K⁺ channel in insulin-secreting pancreatic B-cells. *J Moll Endocrinol* 1999;22:113-123.
- 34 Bell DSH. Type 2 diabetes mellitus: What is the optimal treatment regimen? *Am J Med* 2004;116:235-295.
- 35 Davis SN. The role of glimepiride in the effective management of type 2 diabetes. *J Diabet Complications* 2004;18:367-376.
- 36 Kramer W, Muller G, Geisen K. Characterization of the molecular mode of action of the sulfonylurea, glimepiride, at adipocytes. *Horm Metab Res* 1996;28:469-487.
- 37 Mueller G, Hartz D, Punter J, Okonomopolos R, Kramer W. Differential interaction of glimepiride and glibenclamide with the beta cell sulfonylurea receptor. Binding characteristics. *Biochim Biophys Acta* 1994;1191:267-277.
- 38 Song DK, Ashcroft FM. Glimepiride block of cloned beta-cell, cardiac, and smooth muscle K(ATP) channels. *Br J Pharmacol* 2001;133:193-199.
- 39 Grunberger G, Ryan J, Gorgen P. Sulfonylureas do not affect insulin binding or glycemic control in insulin-dependent diabetics. *Diabetes* 1982;31:890-896.
- 40 Rossetti L, Giaccari A, DeFronzo RA. Glucose toxicity. *Diabetes Care* 1990;13:610-630.
- 41 Patti ME, Virkamaki A, Landaker EJ et al. Activation of the hexosamine pathway by glucosamine in vivo induces insulin resistance of early postreceptor insulin signalling events in skeletal muscle. *Diabetes* 1999;48:1562-1571.
- 42 Leahy JL, Cooper HE, Deal DA et al. Chronic hyperglycemia is associated with impaired glucose influence on insulin secretion: a study in normal rats using chronic in vivo glucose infusions. *J Clin Invest* 1986;77:908-915.
- 43 Robertson RP, Harmon J, Oanh Tran P et al. Glucose toxicity in B-cells : type 2 diabetes, good radicals gone bad and the glutathione connection. *Diabetes* 2003;52:581-586.
- 44 Robertson RP, Zhang HJ, Pyzdrowski KL, Walseth TF. Preservation of insulin mRNA levels and insulin secretion in HIT cells by avoidance of chronic exposure to high glucose concentrations. *J Clin Invest* 1992;90:320-325.
- 45 Robertson RP, Tanaka Y, Sacchi G, Tran POT, Gleason C, Poitut V. Glucose toxicity in B-cell: cellular and molecular mechanisms. In Diabetes Mellitus. LeRoith D, Olefsky JM, Taylor S, eds. New York, Lippincott Williams & Williams, 2000:125-132.
- 46 ter Braak EW, Appelman AM, van der Tweel I, et al. The sulfonylurea glyburide induces impairment of glucagons and growth hormone responses during mild insulin-induced hypoglycaemia. *Diabetes Care* 2002;25:107-112.
- 47 Almer LO. Vascular fibrinolytic activity in long term treatment with second generation sulfonylurea compounds. *Acta Endocrinologica* 1980;(Suppl. 239):53-55.
- 48 Ben-Ami H, Nagachandran P, Mendelson A, Edoute Y. Glibenclamide-induced hypoglycemic coma in 51 older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAGS* 1999;47:631-633.
- 49 Holstein A, Plaschke A, Egberts E-H. Lower incidence of severe hypoglycemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide. *Diabetes Metab Res Rev* 2001;17:467-473.
- 50 Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Individual sulfonylureas and serious hypoglycemia in older people. *JAGS* 1997;44:751-755.
- 51 Krepinsky J, Ingram AJ, Clase CM. Prolonged sulfonylurea-induced hypoglycemia in diabetic patients with end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 2000;35:500-505.
- 52 Sills MN, Ogu CC, Maxa J. Prolonged hypoglycemic crisis associated with glyburide. *Pharmacotherapy* 1997;17:1338-1340.
- 53 Holstein A, Plaschke A, Egberts E-H. Risk factors for

- prolonged and non-prolonged hypoglycemia in sulfonylurea-treated patients. *Diabetes* 2002a;51(Suppl 2): A491-492.
- 54 Yale JF. Oral Antihyperglycemic Agents and Renal Disease: New Agents, New Concepts. *J Am Soc Nephrol* 2005;16: S7-S10.
- 55 Langer O, Conway DL, Berkus MD, et al. A comparison of glyburide and insulin in woman with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000;343:1134-1138.
- 56 Conway DL, Gonzales O, Skiver D. Use of glyburide for the treatment of gestational diabetes: the San Antonio experience. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004;15:51-55.
- 57 Jacobson GF, Ramos GA, Ching JY, et al. Comparison of glyburide and insulin for the management of gestational diabetes in a large managed care organization. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:118-124.
- 58 Langer O. Management of gestational diabetes: Pharmacologic treatment options and glycemic control. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2006;35:53-78.
- 59 Clement S, Braithwaite S, Magee M, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG, Hirsh IB. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care* 2004;27:553-591.
- 60 Miller C, Phillips L, Ziemer D, Gallina D, Cook C, El-Kebbi I. Hypoglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2001;161:1653-1659.
- 61 Harrower A. Comparative tolerability of sulphonylureas in diabetes mellitus. *Drug Safety* 2000;22:313-320.
- 62 Ashcroft FM, Ashcroft SJH. Properties and functions of ATP-sensitive K-channels. *Cell Signal* 1990;2:197-214.
- 63 Inagaki N, Gonoi T, Clement JP et al. A family of sulfonylurea receptors determines the properties of ATP-sensitive K⁺ channels. *Neuron* 16 1996;16:1011-1017.
- 64 Chutkow WA, Simon MC, Le Beau MM, Burant CF. Cloning, tissue expression, and chromosomal localization of SUR2, the putative drug-binding subunit of cardiac, skeletal muscle, and vascular KATP channels. *Diabetes* 1996;45:1439-1445.
- 65 Isomoto S, Kondo C, Yamada M et al. A novel sulfonylurea receptor forms with BIR (Kir6.2) a smooth muscle type of ATP-sensitive K⁺ channel. *J Biol Chem* 1996;271:24321-24325.
- 66 Daut J, Maier-Rudolfph W, vonBeckerath N et al. Hypoxic dilatation of coronary arteries is mediated by ATP-sensitive potassium channels. *Science* 1990;247:1341-1344.
- 67 Gribble FM, Reimann F. Pharmacological modulation of KATP channels. *Biochem Soc Trans* 2002;30:333-339.
- 68 Garratt KN, Brady PA, Hassinger NL, et al. Sulfonylurea drugs increase early mortality in patients with diabetes mellitus after direct angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:119-124.
- 69 Aronow W, Ahn C. Incidence of new coronary events in older persons with diabetes mellitus and prior myocardial infarction treated with sulfonylureas, insulin metformin and diet alone. *Am J Cardiol* 2001;88:556-557.
- 70 Klamann A, Sarfert P, Launhardt V, Schulte G, Schmiegel W, Nauck M. Myocardial infarction in diabetic vs non-diabetic subjects: survival and infarct size following therapy with sulfonylureas (glibenclamide). *Eur Heart J* 2000;21:220-229.
- 71 Brady P, Al-Suwaidi J, Kopecky S, Terzic A. Sulfonylureas and mortality in diabetic patients after myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:709-710.
- 72 Davis T, Parsons R, Broadhurst R, Hobbs M, Jamrozik K. Arrhythmias and mortality after myocardial infarction in diabetic patients: relationship to diabetes treatment. *Diabetes Care* 1998;21:637-640.
- 73 Halkin A, Roth A, Jonas M, Behar S. Sulfonylureas are not associated with increased mortality in diabetics treated with thrombolysis for acute myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis* 2001;12:177-184.
- 74 Jollis J, Simpson R, Cascio W, Chowdhury M, Crouse J, Smith S. Relation between sulfonylurea therapy, complications, and outcome for elderly patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1999;128:S376-S380.
- 75 Weih M, Amberger N, Wegener S, Dirnagl U, Reuter T, Einhaupl K. Sulfonylurea drugs do not influenced initial stroke severity and in-hospital outcome in stroke patients with diabetes. *Stroke* 2001;32:2029-2032.
- 76 Tamai D, Awad AA, Chaudhry HJ, Shelley KH. Optimizing the medical management of diabetic patients undergoing surgery. *Conn Med* 2006;70:621-630.
- 77 Marks JB. Perioperative management of diabetes. *Am Fam Physician* 2003;67:93-100.
- 78 Hoogwerf BJ. Postoperative management of the diabetic patient. *Med Clin N Am* 2001;85:1213-1228.
- 79 Melander A, Lebovitz HE, Faber OK. Sulfonylureas: why, which, and how? *Diabetes Care* 1990;13(suppl 3):18-25.
- 80 Melander A, Bitzen P-O, Faber O et al. Sulfonylurea antidiabetic drugs: an update of their clinical pharmacology and rational therapeutic use. *Drugs* 1989;37:58-72.
- 81 Snehalatha C, Ramachandran A, Mohan V et al. Beta cell function in long term NIDDM (type 2) patients and its relation to treatment. *Horm Metab Res* 1986;18:391-394.
- 82 Groop LC, Pelkonen R, Koskimies S, et al. Secondary failure to treatment with oral antidiabetic agents in non-insulin dependent-diabetes. *Diabetes Care* 1986;9:129-133.
- 83 Riddle M. Combining sulfonylureas and other oral agents. *Am J Med* 2000;108:155-225.
- 84 Inzucchi ES. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes. *JAMA* 2002;287:360-372.
- 85 UK Prospective Diabetes Study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. UK

- Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes* 1995;44:1249-1258.
- 86 Melander A, Bitzen P-O, Sartor G et al. Will sulfonylurea treatment of impaired glucose tolerance delay development complication of NIDDM? *Diabetes Care* 1990;13(Suppl 3):53-58.
- 87 Pontiroli AE, Calderara A, Pozza G. Secondary failure of oral hypoglycaemic agents: frequently, possible causes and management. *Diabetes Metab Rev* 1994;10:31-43.
- 88 Turner RC, Holman RR, Matthews DR. Sulfonylurea failure and inadequacy. In: Cameron D, Colagiuri S, Heding L et al, eds, *Non-insulin dependent diabetes mellitus*. Belle Mead, NJ Excerpta Medica-Princeton 1989:52-55.
- 89 Καραμήτσος Δ, Ανθιμίδης Γ, Μπακατσέλος Σ, Τιμοσίδης Μ. Κλινικές παρατηρήσεις για την δευτεροπαθή αστοχία των σουλφονυλουριών. *Ελλ Διαβ Χρον* 1990;3:87-91.
- 90 Coorpan R. General approach to the treatment of diabetes mellitus. In: Kahn CR, Weir GC, eds. *Joslin's Diabetes Mellitus*, 14th ed. Malvern, PA: Lea & Febiger 2005:587-596.
- 91 Watkins PJ. Editorial. UKPDS: a message of hope and a need for change. United Kingdom Prospective Diabetes Study. *Diabet Med* 1998;15:895-896.
- 92 Holstein A, Egberts E-H. Risk of hypoglycaemia with oral antidiabetic agents in patients with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003;111:405-414.
- 93 DeFronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1999;131:281-303.
- 94 van Staa T, Abenhaim L, Monette J. Rates of hypoglycemia in users of sulfonylurea. *J Clin Epidemiol* 1997;50:735-774.
- 95 Dills D, Schneider J. Clinical evaluation of glimepiride versus glyburide in NIDDM in a double-blind comparative study. Glimepiride/Glyburide Research Group. *Horm Metab Res* 1996;28:426-429.
- 96 Draeger KE, Wernicke-Panten K, Lomp H-J, Schüler E, Roßkamp R. Long-term treatment of type 2 diabetic patients with the new oral antidiabetic agent glimepiride (Amaryl®): a double-blind comparison with glibenclamide. *Horm Metab Res* 1996;28:419-425.
- 97 Bachmann W, Löbe A, Lacher F. Medikamendös bedingte hypoglykämien bei Typ-II-Diabetes. *Diabetes und Stoffwechsel* 1995;4:83-89.
- 98 Tessier D, Dawson K, Tetrault JP, Bravo G, Meneilly GS. Glibenclamide vs gliclazide in type 2 diabetes of the elderly. *Diabet Med* 1994;11:974-980.
- 99 Scherthaner G, Grimaldi A, Di Mario U, Drzewoski J, Kempler P, Kvapil M, et al. GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest* 2004;34:535-542.
- 100 Peacey SR, George E, Rostami-Hodjegan A, Bedford C, Harris N, Hardisty CA, Tucker GT, Macdonald IA, Heller SR. Similar physiological and symptomatic responses to sulfonylurea and insulin induced hypoglycemia in normal subjects. *Diabet Med* 1996;13:634-641.
- 101 Bell DSH. Practical considerations and guidelines for dosing sulfonylureas as monotherapy or combination therapy. *Clin Ther* 2004;26:1714-1727.
- 102 Krentz AJ. Comparative safety of newer oral antidiabetic drugs. *Expert Opin Drug Saf* 2006;5:827-834.
- 103 United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. United Kingdom Prospective Diabetes Study 24: A 6-year, randomized, controlled trial comparing sulfonylurea, insulin, and metformin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy. *Ann Intern Med* 1998;128:165-175.
- 104 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-853.
- 105 Luis Batista J, Bugos C, Dimberger G, Atherton T. Efficacy and safety profile of glimepiride in Mexican American patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2003;25:194-209.
- 106 Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B, Viberti G. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:2427-2443.
- 107 Nichols GA, Gomez-Camirero A. Weight changes following the initiation of new anti-hyperglycaemic therapies. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2007;9:96-102.
- 108 Martin S, Kolb H, Beuth J, et al. Change in patients' body weight after 12 months of treatment with glimepiride or glibenclamide in type 2 diabetes: A multicentre retrospective cohort study. *Diabetologia* 2003;46:1611-1617.
- 109 Ito T, Morita H, Kawai K, et al. Glimepiride has antihyperglycemic effects without increasing body weight in patients with type 2 diabetes in Japan. *Diabetes* 2004;53(Suppl 2):A477.
- 110 Weitgasser R, Lechleitner M, Luger A, Klinder A. Effects of glimepiride on HbA1c and body weight in type 2 diabetes: Results of a 1.5-year follow-up study. *Diabetes Res Clin Pract* 2003;61:13-19.
- 111 Cefalu WT, Schneider DJ, Carlson HE, et al. Effect of combination glipizide GITS/metformin on fibrinolytic and metabolic parameters in poorly controlled type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2002;25:2123-2128.
- 112 Hirokawa CA, Gray DR. Chlorpropamide-induced hyponatremia in the veteran population. *Ann Pharmacother* 1992;26:1243-1244.
- 113 Kadowaki T, Hagura R, Kajinuma H et al. Chlorpropamide-induced hyponatremia: incidence and risk factors. *Diabetes Care* 1983;6:468-471.
- 114 Pyke. The genetic connections. *Diabetologia* 1979;17:333-

- 343.
- 115 Jerntorp P, Almer LO, Ohlin H et al. Plasma chlorpropamide: a critical factor in chlorpropamide-alcohol flush. *Eur J Clin Pharmacol* 1983;24:237-242.
- 116 Scheen AJ. Drug interactions of clinical importance with antihyperglycemic agents. *Drug Safety* 2005;28:601-631.
- 117 Scheen AJ, Lefebvre PJ. Antihyperglycaemic agents. Drug interactions of clinical importance. *Drug Safety* 1995;12:32-45.
- 118 Casner PR. Insulin-glyburide combination therapy for non-insulin-dependent diabetes mellitus: a long-term double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Pharmacol Ther* 1988;44:594-603.
- 119 Schade DS, Mitchell WJ, Griego G. Addition of sulfonyleurea to insulin treatment in poorly controlled type 2 diabetes. A double-blind randomized clinical trial. *JAMA* 1987;257:2441-2445.
- 120 Wallace MT, Matthews RD. The drug treatment of type 2 diabetes. In: Pickup JC, Williams G, eds. *Textbook of Diabetes* 3rd ed 2003;45:1-45.18.
- 121 Karara AH, Dunning BE, McLeod JF. The effect of food on the oral bioavailability and the pharmacodynamic actions of the insulinotropic agent nateglinide in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 1999;39:172-179.
- 122 Takesada H, Matsuda K, Ohtake R, et al. Structure determination of metabolites isolated from urine and bile after administration of AY4166, a novel D-phenylalanine-derivative hypoglycemic agent. *Bioorg & Med Chem* 1996;4:1771-1781.
- 123 Owens DR. Repaglinide: a new short-acting insulinotropic agent for the treatment of type 2 diabetes. *Eur J Clin Invest* 1999;29:30-37.
- 124 Natrass M, Lauritzen T. Review of prandial glucose regulation with repaglinide: a solution to the problem of hypoglycaemia in the treatment of type 2 diabetes? *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24(suppl 3):S21-S31.
- 125 Hu S, Wang S, Fanelli B et al. Pancreatic beta-cell K(ATP) channel activity and membrane-binding studies with nateglinide: a comparison with sulfonyleureas and repaglinide. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;293:444-452.
- 126 Foley J, Wang S, Hu S. Glucose-dependent and glucose-sensitizing insulinotropic effects of nateglinide: comparison to glyburide and repaglinide. *Diabetologia* 2000;43(suppl 1):A491.
- 127 Hu S, Wang S, Dunning BE. Tissue selectivity of nateglinide: study on cardiovascular and beta cell KATP channels. *Diabetes* 1999;48 (Suppl 1):A1090.
- 128 Carroll MF, Gutierrez A, Castro M, et al. Targeting postprandial hyperglycemia: a comparative study of insulinotropic agents in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5248-5254.
- 129 Dailey G. Insulin secretagogues: Who, what, when, and how? *Curr Diabetes Rep* 2005;5:329-332.
- 130 Marbury T, Ruckle JL, Hartop V, Andersen MP, Kramer Nielsen K, Huang WC, Strange P. Pharmacokinetics of repaglinide in subjects with renal impairment. *Clin Pharmacol Therap* 2000;67:7-15.
- 131 Hasslacher C, Koselj M, Gall M, Sieber J, Leyck Dieken M. Safety and efficacy of repaglinide in 281 type 2 diabetic patients with or without renal impairment. *Diabetes* 2001;50(Suppl 2):A116.
- 132 Derosa G, Mugellini A, Ciccarelli L, Crescenzi G, Fogari R. Comparison between repaglinide and glimepiride in patients with type 2 diabetes mellitus: a one-year, randomized, double-blind assessment of metabolic parameters and cardiovascular risk factors. *Clin Ther* 2003;25:472-484.
- 133 Madsbad S, Kilhøvd B, Lager I, Mustajoki P, Dejgaard A, the Scandinavian Repaglinide Group: comparison between repaglinide and glipizide in type 2 diabetes mellitus: a 1-year multicentre study. *Diabet Med* 2001;18:395-401.
- 134 Saloranta C, Hershon K, Ball M, Dickinson S, Holmes D. Efficacy and safety of nateglinide in type 2 diabetic patients with modest fasting hyperglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4171-4176.
- 135 Kimmel B, Inzucchi SE. Oral agents for type 2 diabetes: An up date. *Clin Diabetes* 2005;23:64-76.
- 136 Hanefeld M, Bouter KP, Dickinson S, Guitard C. Rapid and short-acting mealtime insulin secretion with nateglinide controls both prandial and mealtime glycemia. *Diabetes Care* 2000;23:202-207.
- 137 Landgraf R, Bilo HJ, Muller PG. A comparison of repaglinide and glibenclamide in the treatment of type 2 diabetic patients previously treated with sulfonyleureas. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;55:165-171.
- 138 Marbury T, Huang WC, Strange P, Lebovitz H. Repaglinide versus glyburide: a one year comparison trial. *Diab Res Clin Pract* 1999;43:155-166.
- 139 Damsbo P, Clauson P, Marbury TC, Windfeld K. A double-blind randomized comparison of meal-related glycemic control by repaglinide and glyburide in well-controlled type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1999;22:789-794.
- 140 Mafauzy M. Repaglinide versus glibenclamide treatment of type 2 diabetes during Ramadan fasting. *Diabetes Res Clin Pract* 2002;58:45-53.
- 141 Ηλιάδης Φ, Αλεβίζος Μ, Μπαλατατζή Μ, Σαββόπουλος Χ, Χατζητόλιος Α, Καραμήτσος Δ. Μεταβολικές επιδράσεις γλιμεπιρίδης και ρεπαγλινίδης σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 πρόσφατης διάγνωσης. *Ελλ Διαβ Χρον* 2006;19:295-299.
- 142 Horton ES, Glinkingbeard C, Gatlin M, Foley J, Mallows S, Shen S. Nateglinide alone and in combination with metformin improves glycemic control by reducing mealtime glucose levels in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1660-1665.
- 143 Vidon N, Chaussade S, Noel M et al. Metformin in the

- digestive tract. *Diabetes Res Clin Pract* 1988;4:223-229.
- 144 Pentikainen PJ, Neuvonen PJ, Penttilä A. Pharmacokinetics of metformin after intravenous and oral administration to man. *Eur J Clin Pharmacol* 1979;16:195-202.
- 145 Tucker GT, Casey C, Phillips PJ et al. Metformin kinetics in healthy subjects and in patients with diabetes mellitus. *Br J Clin Pharmacol* 1981;12:235-246.
- 146 Lebovitz EH. Management of hyperglycemia with oral antihyperglycemic agents in type 2 diabetes. In: Kahn CR, Weir GC, eds. *Joslin's Diabetes Mellitus*, 14th ed. Malvern, PA: Lea & Febiger, 2005:687-710.
- 147 Bailey C, Turner R. Metformin. *N Engl J Med* 1996;334:574-579.
- 148 Zhou G, Myers R, Li Y, Chen Y, Shen X, Fenyk-Melody J, Wu M, Ventre J, Doebber T, Fujii N, Musi N, Hirshman MF, Goodyear LJ, Moller DE. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest* 2001;108:1167-1174.
- 149 Shaw RJ, Lamia KA, Vasquez D, Koo SH, Bardeesy N, Depinho RA, Montminy M, Cantley LC. The kinase LKB1 mediates glucose homeostasis in liver and therapeutic effects of metformin. *Science* 2005;310:1642-1646.
- 150 Towler MC, Hardie DG. AMP-activated protein kinase in metabolic control and insulin signaling. *Circ Res* 2007;100:328-341.
- 151 Koo SH, Flechner L, Qi L, Zhang X, Srean RA, Jeffries S, Hedrick S, Xu W, Boussoar F, Brindle P, Takemori H, Montminy M. The CREB coactivator TORC2 is a key regulator of fasting glucose metabolism. *Nature* 2005;437:1109-1011.
- 152 Lochhead PA, Salt IP, Walker KS, Hardie DG, Sutherland C. 5-Aminoimidazole-4-carboxamide riboside mimics the effects of insulin on the expression of the 2 key gluconeogenic genes PEPCK and glucose-6-phosphatase. *Diabetes* 2000;49:896-903.
- 153 Foretz M, Carling D, Guichard C, Ferre P, Foufelle F. AMP-activated protein kinase inhibits the glucose-activated expression of fatty acid synthase gene in rat hepatocytes. *J Biol Chem* 1998;273:14767-14771.
- 154 Davies SP, Carling D, Munday MR, Hardie DG. Diurnal rhythm of phosphorylation of rat liver acetyl-CoA carboxylase by the AMP-activated protein kinase, demonstrated using freeze-clamping. Effects of high fat diets. *Eur J Biochem* 1992;203:615-623.
- 155 Winder WW, Wilson HA, Hardie DG, Rasmussen BB, Hutber CA, Call GB, Clayton RD, Conley LM, Yoon S, Zhou B. Phosphorylation of rat muscle acetyl-CoA carboxylase by AMP-activated protein kinase and cAMP-dependent protein kinase. *J App Physiol* 1997;82:219-225.
- 156 Sato R, Goldstein JL, Brown MS. Replacement of serine-871 of hamster 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase prevents phosphorylation by AMP-activated kinase and blocks inhibition of sterol synthesis induced by ATP depletion. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:9261-9265.
- 157 Clarke PR, Hardie DG. Regulation of HMG-CoA reductase: identification of the site phosphorylated by the AMP-activated protein kinase in vitro and in intact rat liver. *EMBO J* 1990;9:2439-2446.
- 158 Iozzo P, Hallsten K, Oikonen V, Virtanen K, Parkkola R, Kempainen J, Solin O, Lonqvist F, Ferrannini E, Knuuti J, Nuutila P. Effects of metformin and rosiglitazone monotherapy on insulin-mediated hepatic glucose uptake and their relation to visceral fat in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2069-2074.
- 159 Tiikkainen M, Hakkinen AM, Korshennikova E, Nyman T, Makimattila S, Yki-Jarvinen H. Effects of rosiglitazone and metformin on liver fat content, hepatic insulin resistance, insulin clearance and gene expression in adipose tissue in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2004;53:2169-2176.
- 160 Virtanen AK, Hallsten K, Parkkola R, Janatuinen T, Lonqvist F, Viljanen T, Ronnema T, Knuuti J, Huupponen R, Lonnroth P, Nuutila P. Differential effects of rosiglitazone and metformin on adipose tissue distribution and glucose uptake in type 2 diabetic subjects. *Diabetes* 2003;52:283-290.
- 161 Owen MR, Doran E, Halestrap AP. Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex 1 of the mitochondrial respiratory chain. *Biochem J* 2000;348:607-614.
- 162 Hawley SA, Pan DA, Mustard KJ, Ross L, Bain J, Edelman AM, Frenguelli BG, Hardie DG. Calmodulin-dependent protein kinase kinase-beta is an alternative upstream kinase for AMP-activated protein kinase. *Cell Metab* 2005;2:9-19.
- 163 Guigas B, Bertrand L, Taleux N, Foretz M, Wiernsperger N, Vertommen D, Andreelli F, Viollet B, Hue L. 5-Aminoimidazole-4-carboxamide-1-beta-D-ribofuranoside and metformin inhibit hepatic glucose phosphorylation by an AMP-activated protein kinase-independent effect on glucokinase translocation. *Diabetes* 2006;55:865-874.
- 164 Garber AJ. Metformin therapy for type 2 diabetes mellitus. *Pharmacol Ther* 1995;20:568-583.
- 165 DeFronzo RA, Goodman AM, and the Multicenter Metformin Study Group. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995;333:541-549.
- 166 Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G, Dailey G, Gerich JE. Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995; 333:550-554.
- 167 Kurukulasuriya R, Banerji MA, Chaiden R, et al. Selective decrease in visceral fat associated with weight loss during metformin treatment in African Americans with type 2 diabetes. *Diabetes* 1999;48(Suppl 1):A315.
- 168 Makimattila S, Nikkila K, Yki-Jarvinen H. Causes of weight

- gain during insulin therapy with and without metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999;42:406-412.
- 169 C Chau-Van, M Gamba, R Salvi, RC Gaillard, FP Pralong. Metformin inhibits adenosine 5_-monophosphate-activated kinase activation and prevents increases in neuropeptide y expression in cultured hypothalamic neurons. *Endocrinology* 2007;148:507-511.
- 170 Goodarzi OM, Bryer-Ash M. Metformin revisited: re-evaluation of its properties and role in the pharmacopoeia of modern antidiabetic agents. *Diabet Obes Metab* 2005;7:654-665.
- 171 Jeppenson J, Zhou MY, Chen YDI et al. Effect of metformin on postprandial lipemia in patients with fairly to poorly controlled NIDDM. *Diabetes Care* 1994;17:1093-1098.
- 172 Mather KJ, Verma S, Anderson TJ. Improved endothelial function with metformin in type 2 diabetes mellitus. *J Am Col Cardiol* 2001;37:1344-1350.
- 173 Landin-Wilhelmsen K. Metformin and blood pressure. *J Clin Pharm Ther* 1992;17:75-79.
- 174 Granberry MC, Fonseca VA. Cardiovascular risk factors associated with insulin resistance: effects of oral antidiabetic agents. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005;5:201-209.
- 175 Manzella D, Grella R, Esposito K, Giugliano D, Barbagallo M, Paolisso G. Blood pressure and cardiac autonomic nervous system in obese type 2 diabetic patients: effect of metformin administration. *Am J Hypertens* 2004;17:223-227.
- 176 Wulffele MG, Kooy A, de Zeeuw D, Stehouwer CD, Gansevoort RT. The effect of metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglyceride in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *J Intern Med* 2004;256:1-14.
- 177 Schafers RF. Do effects on blood pressure contribute to improved clinical outcome with metformin? *Diabetes Metab* 2003;29:6562-70.
- 178 Bloom A, Kolbe RJ. Phenformin in insulin-dependent diabetes. *British Medical Journal* 1970;i:660-662.
- 179 Donnelly LA, Doney AS, Hattersley AT, Morris AD, Pearson ER. The effect of obesity on glycemic response to metformin or sulfonylureas in type 2 diabetes. *Diabet Med* 2006;23:128-133.
- 180 CR Ong, LM Molyneaux, MI Constantino, SM Twigg, DK Yue. Long-term efficacy of metformin therapy in nonobese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:2361-2364.
- 181 Glueck CJ, Wang P, Fontaine R, Tracy T, Sieve-Smith L. Metformin-induced resumption of normal menses in 39 of 43 (91%) previously amenorrheic women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1999;48:511-519.
- 182 Holstein A. Stumvoll M. Contraindications can damage your health—is metformin a case in point? *Diabetologia* 2005;48:2454-2459.
- 183 F Roberts, GJ Ryan. The safety of metformin in heart failure. *Ann Pharmacother* 2007;41:642-646.
- 184 Coetzee EJ, Jackson WP. The management of non-insulin-dependent diabetes during pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract* 1985;86:281-287.
- 185 Glueck CJ, Goldenberg N, Wang P, et al. Metformin during pregnancy reduces insulin, insulin resistance, insulin secretion, weight, testosterone and development of gestational diabetes: prospective longitudinal assessment of women with polycystic ovary syndrome from preconception throughout pregnancy. *Hum Reprod* 2004;19:510-521.
- 186 Moore L, Briery C, Martin R, et al. Metformin vs insulin in A2 diabetics: a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191(Suppl):S8.
- 187 Calabrese A, Coley K, DaPos S, Swanson D, Rao R. Evaluation of prescribing practices: risk of lactic acidosis with metformin therapy. *Arch Intern Med* 2002;162:434-437.
- 188 UK Prospective Diabetes Study Group: Effects of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-865.
- 189 Hoffmann J, Spengler M: Efficacy of 24-week monotherapy with acarbose, metformin or placebo in dietary-treated NIDDM patients: Essen-II Study. *Am J Med* 1997;103:483-490.
- 190 Chiasson JL, Naditch L, the Miglitol Canadian University Investigator Group: The synergistic effect of miglitol plus metformin combination therapy in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:989-994.
- 191 Kendall H. Trends in prescribing of drugs used to treat diabetes. *Prescriber* 2003;14:38-39.
- 192 Cuthbertson D, Leese G. Managing type 2 diabetes: oral antidiabetic drugs. *Prescriber* 2003;14:47-53.
- 193 Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE et al, the DPP Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403.
- 194 Campbell IW, Duncan C, Patton NW et al. The effect of metformin on glycaemic control, intermediary metabolism and blood pressure in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet Med* 1987;4:337-341.
- 195 Garber AJ, Duncan TG, Goodman AM, Mills DJ, Rohlf JL. Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, doseresponse trial. *Am J Med* 1997;103:491-497.
- 196 Sirtori CR, Pasik C () Re-evaluation of a biguanide metformin: mechanism of action and tolerability. *Pharmacol Res* 1994;30:187-228.
- 197 Davis TM, Jackson D, Davis WA, Bruce DG, Chubb P. The relationship between metformin therapy and the fasting plasma lactate in type 2 diabetes: The Fremantle Diabetes

- Study. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:137-144.
- 198 Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, Salpeter E. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD002967.
- 199 Metformin: preventable lactic acidosis. *Prescrire International* 2007;16:19.
- 200 Andrés E, Noel E, Goichot B. Metformin-associated vitamin B12 deficiency. *Arch Intern Med* 2002;162:2251-2252.
- 201 Gilligan MA. Metformin and vitamin B12 deficiency. *Arch Intern Med* 2002;162:484-485.
- 202 Ting RZ, Szeto CC, Chan MH, Ma KK, Chow KM. Risk factors of vitamin B12 deficiency in patients receiving metformin. *Arch Intern Med* 2006;166:1975-1979.
- 203 Vanamo R. Metformin as adjuvant to insulin therapy in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1999;22:528.
- 204 Misbin RI. Troglitazone-associated hepatic failure. *Ann Intern Med* 1999;130:330.
- 205 Herrine SK, Choudhary C. Severe hepatotoxicity associated with troglitazone. *Ann Intern Med* 1999;130:163-164.
- 206 Vella A, de Groen PC, Dinneen SF. Fatal hepatotoxicity associated with troglitazone. *Ann Intern Med* 1998;129:1080.
- 207 Balfour JA, Plosker GL. Rosiglitazone. *Drugs* 1999;57:921-930.
- 208 Gillies PS, Dunn CJ. Pioglitazone. *Drugs* 2000;60:333-343.
- 209 Wilson TM, Brown PJ, Sternbach DD et al. The PPARs: from orphan receptors to drug discovery. *J Med Chem* 2000;43:527-550.
- 210 Marx N, Duez H, Fruchart J-C, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptors regulators of gene expression in vascular cells and atherogenesis. *Circ Res* 2004;94:1168-1178.
- 211 Gurmell M. Peroxisome proliferator-activated receptor γ and the regulation of adipocyte function: lesson from human genetic studies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005;19:501-523.
- 212 Lee CH, Chawla A, Urbiztondo N, Liao D, Boisvert WA, Evans RM. Transcriptional repression of atherogenic inflammation: modulation by PPAR δ . *Science* 2003;302:453-457.
- 213 Xu HE, Stanley TB, Montana VG, Lambert MH, Shearer BG, Cobb JE, McKee DD, Galardi CM, Plunket KD, Nolte RT, Parks DJ, Moore JT, Kliewer SA, Willson TM, Stimmel JB. Structural basis for antagonist mediated recruitment of nuclear co-repressors by PPAR α . *Nature* 2002;415:813-817.
- 214 Bays H, Mandarino L, DeFronzo RA. Role of the adipocyte, free fatty acids and ectopic fat in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: peroxisomal proliferator-activated receptor agonists provide a rational therapeutic approach. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:463-478.
- 215 Guan HP, Li Y, Jensen MV et al. Futile metabolic cycle activated in adipocytes by antidiabetic agents. *Nature Medicine* 2002;8:1122-1128.
- 216 Tardjman J, Chauvet G, Quette J et al. Thiazolidinediones block fatty acids release by inducing glyceroneogenesis in fat cells. *J Biol Chem* 2003;278:18785-18790.
- 217 Peraldi P, Xu M, Spiegelman BM. Thiazolidinediones block tumor necrosis factor- α -induced inhibition of insulin signaling. *J Clin Invest* 1997;100:1863-1869.
- 218 Steppen CM, Bailey ST, Bhat S et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001;409:307-312.
- 219 Maeda N, Takahashi M, Funahoshi T et al. PPAR γ ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipocyte-derived protein. *Diabetes* 2001;50:2094-2099.
- 220 Smith U, Gogg S, Johansson A et al. Thiazolidinediones (PPAR γ agonists) but not PPAR α agonists increase IRS-2 gene expression in 3T3-L1 and human adipocytes. *The FASEB Journal* 2001;15:215-220.
- 221 Rieusset J, Chambrier C, Bouzakri K et al. The expression of the p85 α subunit of phosphatidylinositol 3-kinase is induced by activation of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma in human adipocytes. *Diabetologia* 2001;44:544-554.
- 222 Norris AW, Chen L, Fisher SJ et al. Muscle-specific PPAR γ deficient mice develop increased adiposity and insulin resistance but respond to thiazolidinediones. *J Clin Invest* 2003;112:608-618.
- 223 Honever AL, He W, Barak Y et al. Muscle-specific Pparg deletion causes insulin resistance. *Nature Medicine* 2003;9:1491-1497.
- 224 Berger J, Tanen M, Elbrecht A et al. Peroxisome proliferator-activated receptor ligands inhibit 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type I expression and activity. *J Biol Chem* 2001;276:12629-12635.
- 225 Lebrasseur NK, Kelly M, Tsao TS et al. Thiazolidinediones can rapidly activate AMP-activated protein kinase in mammalian tissues. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;291:E175-E181.
- 226 Lebovitz EH. Treating hyperglycemia in type 2 diabetes: New goals and strategies. *Clev Clin J Med* 2002;69:809-820.
- 227 Pavo I, Jermendy G, Varkonyi TT, Kerenyi Z, Gyimesi A, Shoustov S, Shestakova M, Herz M, Johns D, Schluchter JB, Festa A, Tan HM. Effect of pioglitazone compared with metformin on glycemic control and indicators of insulin sensitivity in recently diagnosed patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1637-1645.
- 228 Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, Brown JB. Congestive heart failure in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:1614-1619.
- 229 Nesto WR, Bell D, Bonow OR, Fonseca V, Grundy MS, Horton SE, Le Winter M, Porte D, Semenkovich FC, Smith S, Young HL, Kahn R. Thiazolidinediones use, fluid retention and congestive heart failure: A consensus statement from

- the American Heart Association and American Diabetes Association. *Circulation* 2003;108:2941-2948.
- 230 Idris I, Gray S, Donnelly R. Rosiglitazone and pulmonary oedema: an acute dose-dependent effect on human endothelial cell permeability. *Diabetologia* 2003;46:488-490.
- 231 Dormandy AJ, Charbonnel B, Eckland JAD et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial in macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-1289.
- 232 Masoudi FA, Wang Y, Inzucchi SE, Setaro JF, Havranek EP, Foody JM, Krumholz HM. Metformin and thiazolidinedione use in Medicare patients with heart failure. *JAMA* 2003;290:81-85.
- 233 Iuorno MJ, Nestler J. Insulin-lowering drugs in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001;28:153-164.
- 234 Rosenstock J, Einhorn D, Hershon K et al and the Pioglitazone 014 Study Group. Efficacy and safety of pioglitazone in type 2 diabetes: a randomised, placebo controlled study in patients receiving stable insulin therapy. *Int J Clin Pract* 2002;56:251-257.
- 235 Raskin P, Rendell M, Riddle MC et al for the Rosiglitazone Clinical Trials Study Group. A randomised trial of rosiglitazone therapy in patients with inadequately controlled insulin treated type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:1226-1232.
- 236 Scheen AJ. Combined thiazolidinedione-insulin therapy. Should we be concerned about safety? *Drug Safety* 2004;27:841-856.
- 237 Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004;351:1106-1118.
- 238 Jovanovic L, Hassman DR, Gooch B et al. Treatment of type 2 diabetes with a combination regimen of repaglinide plus pioglitazone. *Diabetes Res Clin Pract* 2004;63:127-134.
- 239 Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, et al. Preservation of pancreatic β -cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. *Diabetes* 2002;51:2796-803.
- 240 Wajchenberg BL. B-cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment. *Endocrine Reviews* 2007;28:187-218.
- 241 Nathan DM. Thiazolidinediones for initial treatment of type 2 diabetes? *N Engl J Med* 2006;355:2477-2480.
- 242 Goldstein BJ. Closing the gap between clinical research and clinical practice: can outcome studies with thiazolidinediones improve our understanding of type 2 diabetes? *Clin Pract* 2006;60:873-883.
- 243 Dream Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1096-105.
- 244 Kosaka K, Noda M, Kuzuya T. Prevention of type 2 diabetes by lifestyle intervention: a Japanese trial in IGT males. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;67:152-162.
- 245 Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijay V. The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia* 2006;49:289-297.
- 246 Esposito K, Ciotola M, Carleo D, Schisano B, Saccomanno F, Sasso FC, Cozzolino D. Effect of Rosiglitazone on Endothelial Function and Inflammatory Markers in Patients With the Metabolic Syndrome. *Diabetes Care* 2006;29:1071-1076.
- 247 Haffner SM, Greengerg AS, Weston WM, Chen H, Williams K, Freed MI. Effect of rosiglitazone treatment on nontraditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2002;106:679-684.
- 248 Lawrence JM, Reid J, Taylor GJ, Stirling C, Reckless J. Favorable effects of pioglitazone and metformin compared with gliclazide on lipoprotein subfractions in overweight patients with early type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:41-46.
- 249 Parulkar AA, Pendergrass ML, Granda-Ayala R, Lee TR, Fonseca VA. Nonhypoglycemic effects of thiazolidinediones. *Ann Intern Med* 2001;134:61-71.
- 250 Goldberg RB, Kendall DM, Deeg MA, Buse JB, Zagar AJ, Pinaire JA, Tan MH, Khan MH, Perez AT, Jacober SJ. A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care* 2005;28:1547-1554.
- 251 Granberry MC, Fonseca VA. Cardiovascular risk factors associated with insulin resistance: effects of oral antidiabetic agents. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005;5:201-209.
- 252 Qayyum R, Adomaityte J. A meta-analysis of the effect of thiazolidinediones on blood pressure. *J Clin Hypertens* 2006;8:19-28.
- 253 Basu A, Jensen DM, McCann F, Mukhopadhyay D, Joyner JM, Rizza AR. Effects of Pioglitazone Versus Glipizide on Body Fat Distribution, Body Water Content, and Hemodynamics in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:510-514.
- 254 Calnek DS, Mazzella L, Roser S, Roman J, Hart CM. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands increase release of nitric oxide from endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:52-57.
- 255 Staels B, Fruchart JC. Therapeutic Roles of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Agonists. *Diabetes* 2005;54:2460-2470.

- 256 Sidhu JS, Cowan D, Kaski JC. The effects of rosiglitazone, a peroxisome proliferators-activated receptor-gamma agonist, on markers of endothelial cell activation, C-reactive protein and fibrinogen levels in non-diabetic coronary artery disease patients. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1757-1763.
- 257 Marfella R, D'Amico M, Esposito K, Baldi A, Di Filippo C, Siniscalchi Mario, Sasso FC, Portoghese M, Cirillo F, Cacciapuoti F, Carbonara O, Crescenzi B, Baldi F, Ceriello A, Nicoletti G F, D'Andrea F, Verza M, Coppola L, Rossi F, Giugliano D. The Ubiquitin-Proteasome System and Inflammatory Activity in Diabetic Atherosclerotic Plaques: Effects of Rosiglitazone Treatment. *Diabetes* 2006;55:622-632.
- 258 de Dios ST, Bruemmer D, Dilley RJ, Ivey ME, Jennings GL, Law RE, Little PJ. Inhibitory activity of clinical thiazolidinedione peroxisome proliferators activating receptor-gamma ligands toward internal mammary artery, radial artery, and saphenous vein smooth muscle cell proliferation. *Circulation* 2003;107:2548-2550.
- 259 Nishio K, Sakurai M, Kusuyama T, Shigemitsu M, Fukui T, Kawamura K, Itoh S, Konno N, Katagiri T. A randomized comparison of pioglitazone to inhibit restenosis after coronary stenting in patients with type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:101-106.
- 260 Sakamoto J, Kimura H, Moriyama S, Odaka H, Momose Y, Sugiyama Y, Sawada H. Activation of human peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) subtypes by pioglitazone. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;278:704-711.
- 261 Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356:1-15.
- 262 Einhorn D, Rendell M, Rosenzweig J et al. Pioglitazone hydrochloride in combination with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a randomised, placebo-controlled study. *Clin Ther* 2000;22:1395-1409.
- 263 Fonseca V, Rosenstock J, Patwardhan R et al. Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomised controlled trial. *JAMA* 2000;283:1695-1702.
- 264 Gomez-Perez FJ, Fanghanel-Salmon G, Barbosa AJ et al. Efficacy and safety of rosiglitazone plus metformin in Mexicans with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2002;18:127-134.
- 265 Derosa G, Cicero AFG, Gaddi A et al. Metabolic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with diabetes and metabolic syndrome treated with glimepiride: a twelve-month, multicenter, double-blind, randomized, controlled, parallel-group trial. *Clin Ther* 2004;26:744-754.
- 266 Guan Y, Hao C, Eha DR, Rao R, Lu W, Kohan DE, Magnuson MA, Redha R Zhang Y, Breyer MD. Thiazolidinediones expand body fluid volume through PPARgamma stimulation of ENaC-mediated renal salt absorption. *Nat Med* 2005;11:861-866.
- 267 Karalliedde J, Buckingham R, Starkie M, Lorand D, Stewart M, Viberti G. Effect of various diuretic treatments on rosiglitazone induced fluid retention. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:3482-3490.
- 268 Hartung DM, Touchette DR, Bultemeier NC, Haxby DG. Risk of hospitalization for heart failure associated with thiazolidinedione therapy: A Medicaid Claims-based case-control study. *Pharmacotherapy* 2005;25:1329-1336.
- 269 Chavez-Tapia NC, Barrientos-Gutierrez T, Tellez-Ávila FI, Sánchez-Ávila F, Montaño-Reyes MA, Uribe M. Insulin sensitizers in treatment of nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review. *World J Gastroenterol* 2006;12:7826-7831.
- 270 Rennings A, Smits P, Stewart M, Tack C. Fluid retention and vascular effects of rosiglitazone in obese, insulin-resistant, nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 2006;29:581-587.
- 271 Maaravi Y, Stessman J. Mild, Reversible Pancytopenia Induced by Rosiglitazone. *Diabetes Care* 2005;28:1536.
- 272 Ryan EH, Han DP, Ramsay RC, Cantrill HL, Bennett SR, Dev S, Williams DF. Diabetic macular edema associated with glitazone use. *RETINA* 2006;26:562-570.
- 273 Alsheikh-Ali AA, Karas RH. Adverse events with concomitant use of simvastatin or atorvastatin and thiazolidinediones. *Am J Cardiol* 2004;93:1417-1418.
- 274 Καραμήτσος Δ, Μπακατσέλος Σ, Τιμοσίδης Μ, Ανθιμίδης Γ. Η συμμόρφωση στη δίαιτα ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. *Ελλ Διαβ Χρον* 1991;4:47-51.
- 275 Workshop Report. Appraisal of effectiveness and potential therapeutic benefit of acarbose: a non-consensus conference. *Diabetologia* 1996;39:873-874.
- 276 Chiasson JL, Josse RG, Hunt JA et al. The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. A multicenter controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1994;121:928-935.
- 277 Rodger NW, Chiasson JL, Josse RG et al. Clinical experience with acarbose: results of a Canadian multicentre study. *Clin Invest Med* 1995;18:318-324.
- 278 Πάγκαλος Ε, Παχατουρίδου Β, Τζουνάς Κ και συν. Μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης και της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας με ακαρβόζη σε ασθενείς με τύπου 2 σακχαρώδη διαβήτη. Συγκριτική τυχαίοποιημένη μελέτη. *Ελλ Διαβ Χρον* 1999;12:77-82.
- 279 Hara T, Nakamura J, Koh N, Sakakibara F, Takeuchi N, Hotta N. An importance of carbohydrate ingestion for the expression of the effect of α-glucosidase inhibitor in NIDDM. *Diabetes Care* 1996;19:642-647.
- 280 Chiasson JL. Acarbose for the prevention of diabetes, hypertension, and cardiovascular disease in subjects with impaired glucose tolerance: the study to prevent non-insulin-dependent diabetes mellitus (STOP-NIDDM) trial.

- Endocr Pract* 2006;12:25-30.
- 281 Santeusanio F, Compagnucci P. A risk-benefit appraisal of acarbose in the management of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Drug Saf* 1994;11:432-444.
- 282 Odawara M, Bannai C, Saitoh T, Kawakami Y, Yamashita K. Potentially lethal ileus associated with acarbose treatment for NIDDM. *Diabetes Care* 1997;20:1210-1211.
- 283 Nishii Y, Aizawa T, Hashizume K. Ileus: a rare side effect of acarbose. *Diabetes Care* 1996;19:1033.
- 284 Yang J, Di F, He R, Zhu X, Wang D, Yang M, Wang Y, Yuan S, Chen J. Effect of addition of low-dose rosiglitazone to sulfonylurea therapy on glycemic control in type 2 diabetic patients. *Clin Med J* 2003;116:785-787.
- 285 Hanefeld M, Brunetti P, Schernthaner GH, Matthews DR, Charbonnel BH, the QUARTET Study Group. One-year glycemic control with a sulfonylurea plus pioglitazone versus a sulfonylurea plus metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:141-147.
- 286 Nagasaka S, Aiso Y, Yoshizawa K, Ishibashi S. Comparison of pioglitazone and metformin efficacy using homeostasis model assessment. *Diabet Med* 2004;21:136-141.
- 287 Ahmann AJ, Riddle MC. What to do when two oral agents fail to control type 2 diabetes: a matter of opinion or a matter of fact? *Am J Med* 2004;116:276-278.
- 288 The University Group Diabetes Program. *Diabetes* 1975;24: suppl 1.
- 289 Paasikivi J. Long-term tolbutamide treatment after myocardial infarction. *Acta Med Scand* 1970;[Suppl] 507:1-82.
- 290 Tzagournis M, Reynertson R. Mortality from coronary heart disease during phenformin therapy. *Ann Intern Med* 1972;76:587-592.
- 291 O'Donovan CJ. Analysis of long-term experience with tolbutamide (Orinase) in the management of diabetes. *Curr Ther Res* 1959;1:69.
- 292 Keen H. Factors influencing the progress of atherosclerosis in the diabetic. *Acta Diabetol Lat* 1971;[Suppl]1:444-462.
- 293 Sartor G, Schersten B, Carlstrom S, Melander A, Norden A, Persson G. Ten-year follow-up of subjects with impaired glucose tolerance: prevention of diabetes by tolbutamide and diet regulation. *Diabetes* 1980;29:41-49.
- 294 Persson G. Cardiovascular complications in diabetes and subjects with reduced glucose tolerance. *Acta Medica Scandinavica* 1977;(Suppl. 605).
- 295 UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *British Medical Journal* 1998;317:703-713.
- 296 Nathan MD. Some answers, more controversy from UKPDS. *Lancet* 1998;352:832-833.
- 297 Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-412.
- 298 Adler AI, Stevens RJ, Neil A, Stratton IM, Boulton AJ, Holman RR. UKPDS 59: hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:894-899.
- 299 Bell DH. Type 2 diabetes mellitus: What is the optimal treatment regimen? *Am J Med* 2004;116:235-295.
- 300 Charbonnel B, Dormandy J, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Skene A. The Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events (PROactive): can pioglitazone reduce cardiovascular events in diabetes? Study design and baseline characteristics of 5.238 patients. *Diabetes Care* 2004;27:1647-1653.
- 301 Skyler JS. PROactive: A sad tale of inappropriate analysis and unjustified interpretation. *Clinical Diabetes* 2006;24:63-65.
- 302 Rizza R, Henry R, Kahn R. Commentary on the results and clinical implications of the PROactive study. *Diabetes Care* 2005;28:2965-2967.
- 303 Yki-Järvinen H. Comment: the PROactive study: some answers, many questions. *Lancet* 2005;366:1241-1242.
- 304 Ceriello A. PROactive study: (r)evolution in the therapy of diabetes? *Diabet Med* 2005;22:1463-1464.
- 305 Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356:2457-2471.
- 306 Psaty BM, Furberg CD. Rosiglitazone and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2007;356:2522-2524.
- 307 Home PD, Jones NP, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Komajda M, Curtis P. Rosiglitazone RECORD study: glucose control outcomes at 18 months. *Diabet Med* 2007;24:626-634.
- 308 Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, Komajda M, McMurray JJV. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes — an interim analysis. *N Engl J Med* 2007;357:28-38.
- 309 Drazen JM, Morrissey S, Curfman GD. Rosiglitazone - continued uncertainty about safety. *N Engl J Med* 2007;357:63-64.
- 310 Nathan DM. Rosiglitazone and cardiotoxicity - weighing the evidence. *N Engl J Med* 2007;357:64-66.
- 311 Brown JB, Nichols GA, Perry A. The burden of treatment failure in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:1535-1540.
- 312 Garber AJ, Donovan DS, Dandona P, Bruce S, Park JS. Efficacy of glyburide/metformin tablets compared with initial monotherapy in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3598-3604.
- 313 American Diabetes Association (2006). Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2006;29(Suppl 1): S4-S42.

- 314 Del Prato SM, Felton AM, Munro N, Nesto R, Zimmet P, Zinman B. Improving glucose management: ten steps to get more patients with type 2 diabetes to glycemic control. *Int J Clin Pract* 2005;59:1345-1355.
- 315 Lebovitz HE. Oral therapies for diabetic hyperglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001;30:909-933.
- 316 Ηλιάδης Φ, Αλεβίζος Μ, Μπαλατζή Μ, Μαργαριτίδης Χ, Αδαμίδου Α, Ζιούτας Γ, Καραμήτσος Δ. Η επίδραση της μονοθεραπείας με διάφορες κατηγορίες αντιδιαβητικών δισκίων στη ρύθμιση ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 πρόσφατης διάγνωσης. *Ελλην Διαβητ Χρον* 2007;20:66-70.
- 317 Grant PJ, Davies JA. Cardiovascular diseases and diabetes. In: Pickup JC, Williams G, eds. *Textbook of Diabetes* 3rd ed 2003;56:1-24.
- 318 Haffner SM, Miettinen H. Insulin resistance implications for type II diabetes mellitus and coronary heart disease. *Am J Med* 1997;103:152-162.
- 319 Uwaifo GI, Ratner RE. Differential effects of oral hypoglycemic agents on glucose control and cardiovascular risk. *Am J Cardiol* 2007;99[suppl]:51B-67B.
- 320 Macfarlane DP, Paterson KR, Fisher M. Oral antidiabetic agents as cardiovascular drugs. *Diabetes Obesity and Metabolism* 2007;9:23-30.
- 321 Stocker DJ, Taylor AJ, Langley RW, Jezior MR, Vigersky RA. A randomized trial of the effects of rosiglitazone and metformin on inflammation and subclinical atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *Am Heart J* 2007;153:445.e1-445.e6.
- 322 Balakumar P, Rose M, Singh M. PPAR ligands: are they potential agents for cardiovascular disorders? *Pharmacology* 2007;80:1-10.
- 323 World Health Organization, 2005. http://www.who.int/diet_physical_activity/publications/facts/obesity.
- 324 Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetologia* 2006;49:1711-1721.
- 325 Bayliss WM, Starling EH. Mechanism of pancreatic secretion. *J Physiol* 1902;28:235-334.
- 326 Moore B, Edie ES, Abram JH. On the treatment of diabetes mellitus by acid extract of duodenal mucous membrane. *Biochem J* 1906;1:28-38.
- 327 La Barre J, Still EU. Studies on the physiology of secretin. *Am J Physiol* 1930;91:649-653.
- 328 McIntyre N, Holdsworth CD, Turner DS. New interpretation of oral glucose tolerance. *Lancet* 1964;2:20-21.
- 329 Elrick H. Plasma insulin response to oral and intravenous glucose administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1964;1076-1082.
- 330 Dupre J, Ross SA, Watson D et al. Stimulation of insulin secretion by gastric inhibitory polypeptide in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1973;37:826-828.
- 331 Ebert R, Unger RH, Creutzfeldt W. Preservation of incretin activity after removal of gastric inhibitory polypeptide (GIP) from rat gut extracts by immunoabsorption. *Diabetologia* 1983;24:449-454.
- 332 Lund PE, Goodman RH, Dee PC et al. Pancreatic preproglucagon cDNA contains two glucagon-related coding sequences arranged in tandem. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982;79:345-349.
- 333 Mojsov S, Weir GC, Habener JF. Insulintropin: glucagon-like-peptide-I(7-37) co-encoded in the glucagon gene is a potent stimulator of insulin release in the perfused rat pancreas. *J Clin Invest* 1987;79:616-619.
- 334 Nauck M, Stockmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1986;29:46-52.
- 335 Kieffer TJ, McIntoch CH, Pederson RA. Degradation of glucose-dependent insulinotropic polypeptide and truncated glucagons-like peptide 1 in vitro and in vivo by dipeptidyl peptidase IV. *Endocrinology* 1995;136:3585-3596.
- 336 Gautier JF, Fetita S, Sobngwi E, Salaun-Martin C. Biological actions of the incretins GIP and GLP-1 and therapeutic perspectives in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2005;31:233-242.
- 337 Theodorakis MJ, Carlson O, Michopoulos S, Doyle ME, Juhaszovz M, Petraki K, Egan JM. Human duodenal enteroendocrine cells: source of both incretin peptides, GLP-1 and GIP. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;290:550-559.
- 338 Demuth H-U, McIntosh CHS, Pederson RA. Type 2 diabetes therapy with dipeptidyl peptidase IV inhibitors. *Biochim Biophys Acta* 2005;1751:33-45.
- 339 Meier JJ, Nauck MA, Kranz D et al. Secretion, degradation, and elimination of glucagon-like peptide 1 and gastric inhibitory polypeptide in patients with chronic renal insufficiency and healthy control subjects. *Diabetes* 2004;53:654-662.
- 340 Combettes MMJ. GLP-1 and type 2 diabetes: physiology and new clinical advances. *Current Opinion in Pharmacology* 2006;6:598-605.
- 341 Ahren B. Incretins and islet function. *Cur Mol Med* 2006;13:154-161.
- 342 Franklin I, Gromada J, Gjinovci A, Theander S, Wollheim CB. B-cell-secretory products activate a-cell ATP dependent potassium channels to inhibit glucagons release. *Diabetes* 2005;54:1808-1815.
- 343 Imeryuz N, Yegen BC, Bozkurt A et al. Glucagon-like peptide-1 inhibits gastric emptying via vagal afferent-mediated central mechanisms. *Am J Physiol* 1997;273:G920-927.
- 344 Turton MD, O'Shea D, Gunn I et al. A role for glucagon-

- like peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature* 1996;379:69-72.
- 345 Baggio LL, Drucker DJ. Therapeutic approaches to preserve islet mass in type 2 diabetes. *Annu Rev Med* 2006;57:267-281.
- 346 Woods MJ, Zhou YP, Roy RS, Li Z, Zycband E, Feng Y, Zhu L, Li C, Howard AD, Moller DE et al. Chronic inhibition of dipeptidyl peptidase-4 with a sitagliptin analog preserves pancreatic beta-cell mass and function in a rodent model of type 2 diabetes. *Diabetes* 2006;55:1695-1704.
- 347 Cheung AT, Dayanandan B, Lewis JT, Korbitt GS, Rajotte RV, Daring MJ, Cao L, Zuzga DS, Francis JS, Fitzsimons HL, Jiao X, Bland RJ, Klugmann M, Banks WA, Drucker DJ, Haile CN. Glucagon like peptide-1 receptor is involved in learning and neuroprotection. *Nat Med* 2003;9:1173-1179.
- 348 Perry T, Greig NH. Enhancing central nervous system endogenous GLP-1 receptor pathways for intervention in alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 2005;2:377-385.
- 349 Yu M, Moreno C, Hoagland KM, Dahly A, Ditter K, Mistry M, Roman RJ. Antihypertensive effect of glucagon-like peptide 1 in Dahl salt-sensitive rats. *J Hypertens* 2003;21:1125-1135.
- 350 Nystrom T, Gutniak MK, Zhang Q, Zhang F, Holst JJ, Ahren B, Sjöholm A. Effects of glucagon-like peptide-1 on endothelial function in type 2 diabetes patients with stable coronary artery disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;287:E1209-E1215.
- 351 Nikolaidis LA, Elahi D, Hentosz T, Doverspike A, Huerbin R, Zourelis L, Stolarski C, Shen YT, Shannon RP: Recombinant glucagon-like peptide-1 increases myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with pacing-induced dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2004;110:955-961.
- 352 Toft-Nielsen M-B, Damholt MB, Madsbad S et al. Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3717-3723.
- 353 Nauck MA, Heimesaat MM, Ørkov C et al. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1993;91:301-307.
- 354 Joy SV, Rodgers PT, Scates AC. Incretin mimetics as emerging treatments for type 2 diabetes. *Ann Pharmacother* 2005;39:110-118.
- 355 Nishizawa M, Nakabayashi H, Kawai K, et al. The hepatic vagal reception of intraportal GLP-1 is via receptors different from the pancreatic GLP-1 receptor. *J Auton Nerv Syst* 2000;80:14-21.
- 356 Yoo BK, Triller DM, Yoo DJ. Exenatide: A new option for the treatment of type 2 diabetes. *Ann Pharmacother* 2006;40:1777-1784.
- 357 Buse J, Henry R, Han J, et al. Effects of exenatide (exenatide-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2628-2635.
- 358 DeFronzo R, Ratner R, Han J, Kim D, Fineman M, Baron A. Effects of exenatide (exenatide-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1092-1100.
- 359 Kendall D, Riddle M, Rosenstock J, et al. Effects of exenatide (exenatide-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care* 2005;28:1083-1091.
- 360 Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;143:559-569.
- 360β Ahmad SR, Swann J. Exenatide and rare adverse events. *N Engl J Med* 2008;358:1970-1971.
- 361 Blase E, Taylor K, Gao H, Wintle M, Fineman M. Pharmacokinetics of an oral drug (acetaminophen) administered at various times in relation to subcutaneous injection of exenatide (exenatide-4) in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2005;45:570-577.
- 362 Madsbad S, Schmitz O, Ranstam J et al. Improved glycemic control with no weight increase in patients with type 2 diabetes after once-daily treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 analog liraglutide (NN2211): a 12-week, double-blind, randomised, controlled trial. *Diabetes Care* 2004;27:1355-1342.
- 363 Lambeir AM, Durinx C, Scharpe S, De Meester I: Dipeptidyl peptidase IV from bench to bedside. An update on structural properties, functions, and clinical aspects of the enzyme DPP IV. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2003;40:209-294.
- 364 Mentlein R. Dipeptidyl-peptidase IV (CD26)—role in the inactivation of regulatory peptides. *Regul Pept* 1999;85:9-24.
- 365 Mest HJ, Mentlein R. Dipeptidyl peptidase inhibitors as new drugs for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2005;48:616-620.
- 366 McIntosh C, Demuth H, Pospisilik J, Pederson R. Dipeptidyl peptidase IV inhibitors: how do they work as new antidiabetic agents? *Regulatory Peptides* 2005;128:159-165.
- 367 Miller SA, St. Onge EL. Sitagliptin: A Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitor for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Ann Pharmacother* 2006;40:1336-1343.
- 368 Gallwitz B. Sitagliptin: profile of a novel dpp-4 inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Drugs of Today* 2007;43:13-25.
- 369 Aschner P, Kipnes M.S, Lunceford J.K, Sanchez M, Mickel C, Williams-Herman DE. Sitagliptin Study 021 Group. Effect of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:2632-2637.
- 370 Raz I, Hanefeld M, Xu L, Caria C, Williams-Herman

- D, Khatami H. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2006;49:2564-2571.
- 371 Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Wu M, Meininger G. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care* 2006;29:2638-2643.
- 372 Rosenstock J, Brazg R, Andryuk PJ, Lu K, Stein P. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: A 24-week, multicenter, randomized, doubleblind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther* 2006;28:1556-1568.
- 373 Weber A. Dipeptidyl peptidase IV inhibitors for the treatment of diabetes. *J Med Chem* 2004;47:4135-4141
- 374 Herman GA, Stein PP, Thornberry NA, Wagner JA. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes: focus on sitagliptin. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2007;81:761-767.
- 375 Ristic S, Bates PC. Vildagliptin: a novel DPP-4 inhibitor with pancreatic islet enhancement activity for treatment of patients with type 2 diabetes. *Drugs of Today* 2006;42:519-531.
- 376 Kim YB, Kopcho LM, Kirby MS et al. Mechanism of gly-pro-pNA cleavage catalyzed by dipeptidyl peptidase-IV and its inhibition by saxagliptin (BMS-477118). *Arch Biophys* 2006;445:9-18.
- 377 Nathan DM. Finding new treatments for diabetes —How Many, How Fast . . . How Good? *N Engl J Med* 2007;356:437-440.
- 378 Sakharova VO, Inzucchi ES. Treatment of diabetes in the elderly. *Postgrad Med* 2005;118:19-29.

6.2.2 Ιστορία της ινσουλίνης*

Δ.Καραμήτσος

Τα προηγμένα της ανακάλυψης

1869. Ο Langerhans, φοιτητής ιατρικής, παρατηρεί τα νησίδια του παγκρέατος. Δεν γνωρίζει τίποτε για τη λειτουργία τους. Ο Γάλλος Lagnesse αργότερα καθιερώνει την ονομασία “νησίδια του Langerhans”.

1889. Οι von Mering και Minkowski διενεργούν παγκρεατεκτομές στην αναζήτησή τους για το αν το πάγκρεας είναι απαραίτητο για την απορρόφηση του λίπους στο έντερο. Ο Minkowski παρατηρεί πρώτος ότι τα παγκρεατεκτομηθέντα σκυλιά διαρκώς ουρούν

και λερώνουν το εργαστήριο παρά το ότι τα έβγαλαν συχνά έξω για τις ανάγκες τους. Θυμάται τότε το δάσκαλό του Naunyn ο οποίος του έδιδε να ξεετάζει τα ούρα για σάκχαρο σε περιπτώσεις πολυουρίας. Η εξέταση των ούρων αυτών των σκυλιών έδειξε σακχαρουρία. Αποδείχθηκε, έτσι, ότι χωρίς τη λειτουργία του παγκρέατος δημιουργείται διαβήτης.¹

1893. Ο Γάλλος Hedon κάνει ολική παγκρεατεκτομή σε σκύλο και μεταμοσχεύει μικρό τμήμα του παγκρέατος κάτω από το δέρμα. Το σκυλί δεν έγινε διαβητικό. Μετά την εξαγωγή του μοσχεύματος, όμως, αναπτύχθηκε σακχαρώδης διαβήτης. Επιβεβαιώνεται έτσι η έσω έκκριση του παγκρέατος.¹

1880-1902. Είναι η εποχή της αποκάλυψης των ορμονών. Ο Brown-Seguard αυτοθεραπεύεται με εκχύλισμα όρχεων και αισθάνεται αναζωογονημένος. Και ο Starling το 1902 ανακαλύπτει τη σεκρετίνη και χρησιμοποιεί πρώτος τον όρο “ορμόνη”.¹

Μετά την ανακάλυψη των Mering και Minkowski παρατηρείται μια έξαρση ερευνών γύρω από την έσω έκκριση του παγκρέατος. Ανάλογη αύξηση εμφανίζουν και οι δημοσιεύσεις. Το 1910 ο Orrie παραπονείται ότι η βιβλιογραφία είναι πολύ ογκώδης. Πολλοί δοκιμάζουν εκχυλίσματα παγκρέατος για να θεραπεύσουν τον διαβήτη. Οι δημοσιεύσεις όμως είναι ελάχιστες, γιατί τα αποτελέσματα δεν είναι ενθαρρυντικά. Υπολογίζεται ότι περί τους 400 ερευνητές από το 1890 έως το 1910 έχουν ασχοληθεί με το θέμα αυτό. Ο Lagnesse συνιστά να γίνει δοκιμή με πάγκρεας εμβρύων στα οποία η εξωκρινής μοίρα δεν είναι ιδιαίτερα ανεπτυγμένη. Άλλοι ερευνητές χρησιμοποιούν ψάρια στα οποία η ενδοκρινής μοίρα είναι ανατομικά ξεχωριστή. Μεταξύ 1902-1904 οι Σκώτοι ερευνητές Rennie και Fraser δίνουν per os εκχύλισμα παγκρέατος ψαριού ανεπιτυχώς. Σε ένεση το εκχύλισμά τους προκάλεσε τοξικές αντιδράσεις.¹

Οι πρώτες επιτυχίες με πολλές αμφιβολίες

Από τους ερευνητές των εκχυλισμάτων του παγκρέατος ξεχωρίζει ο Γερμανός G. L. Zulzer. Περί το 1900, ως νεαρός εσωτερικός γιατρός, πειραματίζεται με εκχυλίσματα παγκρέατος σε κουνέλια και σκυλιά. Χρησιμοποιεί για το εκχύλισμα αλκοόλη. Ύστερα από μερικά ενθαρρυντικά αποτελέσματα, ο Zulzer κάνει ένεση εκχυλίσματος σε διαβητικό ασθενή που βρισκόταν στο χείλος του τάφου, σε ιδιωτική κλινική στο Βερολίνο. Επαναλαμβάνει την ένεση σε 12 ώρες. Ο ασθενής παρουσιάζει σαφή κλινική βελτίωση, αλλά δεν υπάρχει άλλο εκχύλισμα. Ο Zulzer ονομάζει τη θεραπευτική ουσία “Acomatol” και καταφέρνει να πάρει χρηματοδότηση από την εταιρία Schering για τις μελέτες του. Στις επόμενες εφαρμογές σε ανθρώπους, εκτός από

* Δημοσιεύτηκε στα Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά, 1996;9(2):79-93

την εξάλειψη της διαβητικής συμπτωματολογίας, παρουσιάζονται ανεπιθύμητες αντιδράσεις όπως έμετοι, πυρετός και, σε μερικές περιπτώσεις, σπασμοί.¹ (Τι αιτιολογίας άραγε; Ήταν πυρετικοί σπασμοί ή υπογλυκαιμία;). Ο Zulzer έκανε τρεις δημοσιεύσεις με τα αποτελέσματά του τα έτη 1907-1908. Συμπέρανε ότι “είναι δυνατόν με τις ενέσεις παγκρεατικού εκχυλίσματος να σταματήσει η γλυκοζουρία και η κετονουρία σε έναν διαβητικό ασθενή, χωρίς να έχει μεταβληθεί η διαίτά του”. Ο ερευνητής Forschbach στην κλινική του Minkowski στο Breslau δοκίμασε το εκχύλισμα του Zulzer και η κρίση του ήταν αρνητική. Ναι μεν προκαλούσε πτώση του σακχάρου στο αίμα, αλλά ταυτόχρονα και σοβαρές, τοξικές ανεπιθύμητες επιδράσεις που πιθανώς θα σκότωναν τους ασθενείς παρά το παροδικό ευνοϊκό αποτέλεσμα.² Ο Forschbach με το κύρος του Minkowski στην πλάτη του κατακεραύνωσε τον Zulzer. Η εταιρία Schering απέσυρε τη χρηματοδότηση. Ο Γερμανός ερευνητής συνέχισε μέσω οικονομικών δυσκολιών. Το 1911 η εταιρία Hoffman-La Roche υποστήριξε οικονομικά τις έρευνές του. Το 1912 ο Zulzer πήρε πατέντα για τη χρήση του εκχυλίσματός του. Παρασκεύασε εκχύλισμα από 100 Kg παγκρέατος ζώων που προμηθεύτηκε από σφαγεία. Όμως όλα τα πειραματόζωα που δέχθηκαν ενέσεις εκχυλίσματος εμφάνισαν σπασμούς. Ο Zulzer υπέθεσε τότε ότι έφταιγε η χρήση χάλκινων δοχείων. Συνέχισε πειραματιζόμενος μέχρι το 1914, οπότε και στρατεύτηκε λόγω του πολέμου.^{1,2}

Στην άλλη πλευρά του Ατλαντικού, στο Σικάγο, το 1911-1912, ο φοιτητής ιατρικής E.L.Scott επηρεασμένος βαθιά από τον θάνατο ενός φίλου του από σακχαρώδη διαβήτη, κάνει εργασία για το Master του με θέμα την έσω έκκριση του παγκρέατος. Σκέπτεται ότι τα πρωτεολυτικά ένζυμα της έσω έκκρισης είναι υπεύθυνα για τις μέχρι τότε αποτυχίες των εκχυλισμάτων. Εφαρμόζει την απολίνωση του πόρου του παγκρέατος, ώστε να ατροφήσουν τα κύτταρα της έσω έκκρισης. Η ατροφία όμως απαιτεί πολύ χρόνο αναμονής και ίσως δεν είναι πλήρης. Ο Scott στρέφεται τότε στη χρήση αλκοόλης, όπως και ο Zulzer. Ύστερα από πολλές δοκιμές καταλήγει σε μία διαδικασία παραλαβής της έσω έκκρισης. Η δοκιμή του εκχυλίσματος σε τέσσερα σκυλιά είναι πολύ ενθαρρυντική. Τα συμπεράσματα στη διατριβή του Scott είναι:

α) Υπάρχει έσω έκκριση παγκρέατος που ρυθμίζει τον μεταβολισμό του σακχάρου.

β) Με κατάλληλες μεθόδους η έκκριση αυτή μπορεί να παραληφθεί, ενώ διατηρείται η δραστηριότητά της. Ο επιβλέπων καθηγητής της διατριβής, φυσιολόγος A. Carlson, δεν συμμερίζεται απόλυτα τις απόψεις του Scott. Τροποποιεί τα συμπεράσματα του Scott επί

το συντηρητικότερο και θέτει ερωτηματικά για τον μηχανισμό πτώσης του σακχάρου. Συνιστά περαιτέρω έρευνα για να δοθούν οριστικές απαντήσεις. Τα αποτελέσματα της συνέχειας της έρευνας σε γάτες ήταν αντίστροφα του αναμενόμενου. Το σάκχαρο αίματος ανέβαινε με τη χορήγηση εκχυλίσματος. Εξάλλου η ακρίβεια των μετρήσεων σακχάρου ήταν μάλλον προβληματική. Ο Scott πριν σταματήσει τις έρευνές του συζήτησε το θέμα με τον καθηγητή φυσιολογίας του Toronto J.R.Macleod. Ο Macleod είχε τότε την άποψη ότι είναι ακατόρθωτη η απομόνωση της έσω έκκρισης για μια σειρά από λόγους. Κατ’ αυτόν:

1. Η έξω έκκριση καταστρέφει in vitro την έσω έκκριση.

2. Δεν υπάρχουν πιθανόν εφεδρείες έσω έκκρισης, ώστε να απομονωθούν.

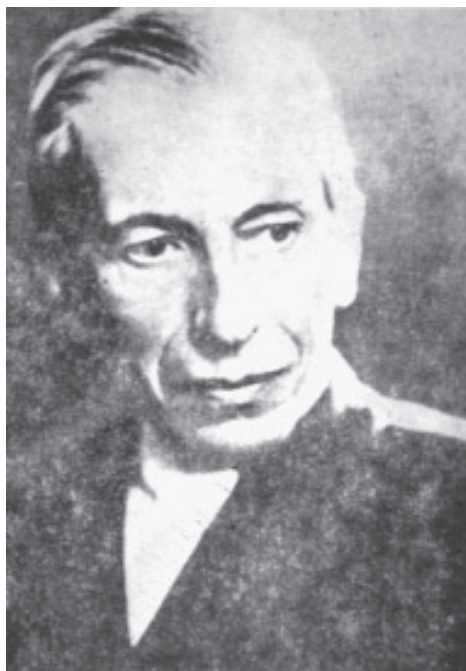
3. Η έσω έκκριση στο πάγκρεας υφίσταται σε ανεργό μορφή και ενεργοποιείται ίσως στο αίμα.

Ο Scott απογοητεύτηκε μετά τη συζήτηση με τον Macleod και στράφηκε ερευνητικά σε άλλο τομέα.¹

Το 1913 ο γνωστός διαβητολόγος της δίαιτας πείνας F.Allen έδωσε με τις δημοσιεύσεις του άλλο ένα καίριο χτύπημα στην ιδέα της χρησιμοποίησης εκχυλισμάτων του παγκρέατος.

Ένας άλλος Αμερικανός, ο I.Kleiner, εργάστηκε και δημοσίευσε το 1915 τα ευρήματά του από τη χρήση εκχυλίσματος παγκρέατος. Μετά το τέλος του πολέμου επανήλθε στο προσκήνιο, το 1919, με ενθουσιαστικά σχόλια για τη θεραπευτική αξία του εκχυλίσματος του παγκρέατος. Οι μετρήσεις σακχάρου στο αίμα ήταν αποδεικτικές. Μικρές πυρετικές αντιδράσεις, πιθανώς οφειλόμενες σε πρωτεϊνικές προσμείξεις, μπορούσαν στο μέλλον να αντιμετωπιστούν με καλύτερες μεθόδους χημικού καθαρισμού της έσω έκκρισης από ξένες προσμείξεις. Ωστόσο, ο Kleiner δεν συνέχισε τις έρευνές του, πιθανόν γιατί δεν είχε χρηματοδότηση. Ερωτηθείς για τους λόγους διακοπής αργότερα απάντησε λακωνικά: “This is a long story”¹

Ο N.Paulesco (εικόνα 6.2.2.1), καθηγητής φυσιολογίας στην ιατρική σχολή στο Βουκουρέστι, είχε από φοιτητής (1890) ενδιαφερθεί στο Παρίσι για την έσω έκκριση του παγκρέατος. Το 1916 άρχισε πειράματα με εκχυλίσματα παγκρέατος. Δημοσίευσε σε γαλλόφωνα περιοδικά τα ευρήματά του και υποστήριξε ότι “θα αποτελέσει το εκχύλισμα παγκρέατος μέθοδο θεραπείας του σακχαρώδη διαβήτη των παχύσαρκων, αλλά και των οξεωτικών διαβητικών”. Οι δημοσιεύσεις του Paulesco έγιναν το 1921, αλλά ήταν γαλλόφωνες και εκείνος Βαλκάνιος, έτσι δεν έτυχαν ιδιαίτερης προσοχής. Εξάλλου, η ίδια η Ευρώπη είχε τότε άλλες προτεραιότητες με πρόσφατο έναν καταστροφικό παγκόσμιο πόλεμο. Τα αποτελέσματα των ερευνών



εικόνα 6.2.2.1 N. Paulesco, ο άνθρωπος που ανακάλυψε την ινσουλίνη σχεδόν ταυτόχρονα με τους Banting και Best. Δεν μπόρεσε να τη βιομηχανοποιήσει για ευρεία εφαρμογή.

του Paulesco είναι καλύτερα από τα αντίστοιχα άλλων ερευνητών που δοκίμασαν εκχυλίσματα παγκρέατος. Ωστόσο, η ανακάλυψή του δεν είχε συνέχεια και πλήρη εξέλιξη μέχρι την ευρεία κλινική εφαρμογή. Ο Paulesco χρειάζονταν 20 cc αίματος για μία μέτρηση σακχάρου στο αίμα. Ήδη, όμως, στην άλλη πλευρά του Ατλαντικού είχε βρεθεί μέθοδος στην οποία απαιτούνταν μόλις 0,2 cc αίματος. Η έρευνα είχε πλέον μεγαλύτερες ευκολίες.¹

Η ανακάλυψη στο Τορόντο

Όλοι σήμερα γνωρίζουμε ότι η ινσουλίνη ανακαλύφθηκε από τους Banting και Best το 1922 στο Τορόντο του Καναδά. Η ευρεία εφαρμογή της ινσουλινοθεραπείας που ακολούθησε άλλαξε την πρόγνωση των διαβητικών. Ο νεανικός διαβήτης (σήμερα τύπος 1 ή ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης) έπαψε να είναι βραχυχρόνια θανατηφόρα νόσος. Αξίζει, λοιπόν, τον κόπο να εξετάσουμε πιο διεξοδικά τι έγινε τις μέρες εκείνες και να παρακολουθήσουμε από κοντά τον πρωτεργάτη της ανακάλυψης, που αναμφίβολα είναι ο Frederic Banting (εικόνα 6.2.2.2). Ο Banting (1891) ήταν γιος εύπορων αγροτών και ο μικρότερος μεταξύ πέντε αδελφών. Τελείωσε την ιατρική σχολή του Τορόντο με περικοπές λόγω του πολέμου.³ Τον πέμπτο και τελευταίο χρόνο των σπουδών του τον έκανε σε ένα τρίμηνο του 1916. Το 1917 αρραβωνιάστηκε, αλλά δεν πρόλαβε να χαρεί πολύ, γιατί στρατεύτηκε και στάλθη-



εικόνα 6.2.2.2 F. Banting, ο άνθρωπος που με αδάμαστη θέληση και εργατικότητα κατόρθωσε ό,τι δεν είχαν κατορθώσει πολλοί ερευνητές πριν από αυτόν. Συνέδεσε το όνομά του, όχι άδικα, με την ανακάλυψη της ινσουλίνης.

κε στην Αγγλία. Αφού δούλεψε έναν χρόνο σε νοσοκομείο της Αγγλίας, ο λοχαγός, πλέον, Banting στάλθηκε στο μέτωπο. Παρασημοφορήθηκε για το θάρρος του με τον στρατιωτικό σταυρό. Στη διάρκεια των μαχών τραυματίστηκε στο χέρι από βλήμα. Επέστρεψε στο Τορόντο τον Μάρτιο του 1919 και υπηρέτησε σε στρατιωτικό νοσοκομείο για λίγο διάστημα. Τις ελεύθερες ώρες του τις εκμεταλλεύτηκε για μελέτη και έδωσε εξετάσεις για να γίνει μέλος του Royal College of Physicians του Λονδίνου και του Royal College of Surgeons. Για αρκετό καιρό εργάστηκε υπό την καθοδήγηση του φημισμένου χειρουργού της εποχής C.L. Starr στο παιδιατρικό νοσοκομείο. Ασχολήθηκε εκεί με την ορθοπεδική και τη γενική χειρουργική. Δεν μπόρεσε όμως να διοριστεί σε μόνιμη θέση. Αποφάσισε τότε να ανοίξει ιδιωτικό ιατρείο στην πόλη London, 180 km μακριά από το Τορόντο. Εκεί κοντά θα εργαζόταν και η μνηστή του Edith. Ήθελε να παντρευτούν, αλλά, προηγουμένως, έπρεπε να αποκτήσει τις οικονομικές προϋποθέσεις. Ήταν τότε 28 ετών. Παρόλο που το ιατρείο που αγόρασε ήταν γωνιακό, ο Banting, άγνωστος νέος γιατρός στην πόλη, δεν είχε δουλειά. Στις πρώτες 28 ημέρες δεν εξέτασε ούτε έναν ασθενή. Στη συνέχεια οι ασθενείς ήταν λίγοι και η δουλειά μέτρια. Η μνηστή του κέρδιζε ως δασκάλα τετραπλάσια χρήματα. Ο Banting βρήκε ευτυχώς λίγο αργότερα μία θέση μερικής απασχόλησης στο London Western University ως βοηθός του καθηγητή της Ανατομικής



εικόνα 6.2.2.3 Ο καθηγητής Macleod, παρά τις αρχικές επιφυλάξεις του για την έρευνα του Banting, όταν είδε ότι η προσπάθεια πέτυχε αποδείχθηκε πολύ καλός οργανωτής και έδωσε ώθηση σε πολλές σχετικές έρευνες.



εικόνα 6.2.2.4 C. Best, ο πολύτιμος σύντροφος του Banting στις ιστορικές ημέρες του 1921-22 στο Toronto.

και της Χειρουργικής, Miller.

Στις 30 Οκτωβρίου του 1920 ο Banting, προετοιμαζόμενος να κάνει μια διάλεξη στους φοιτητές για τον μεταβολισμό των υδατανθράκων, διάβασε το άρθρο του M. Barron σχετικά με τη λιθίαση του παγκρέατος που οδηγεί στην ατροφία των κυττάρων της εξωκρινούς μοίρας. Στις 2 π.μ. δεν είχε κοιμηθεί ακόμη, όταν του γεννήθηκε η ιδέα ότι αν απολίνωνε πειραματικά τον παγκρεατικό πόρο, η εξωκρινής μοίρα θα ατροφούσε και εύκολα θα μπορούσε κάποιος να παραλάβει την έσω έκκριση του παγκρέατος χωρίς προσμείξεις. Την επομένη το πρωί ανέφερε την ιδέα του στον καθηγητή του ο οποίος του συνέστησε να συζητήσει με τον καθηγητή Macleod στο Οντέριο, που εθεωρείτο βαθύς γνώστης του μεταβολισμού των υδατανθράκων. Ο Banting βρήκε καλή την πρόταση του καθηγητή του, αλλά και μια ευκαιρία να ξεφύγει από τη μιζέρια του γιατρού χωρίς ασθενείς.

Στις 7 Νοεμβρίου συζήτησε με τον Macleod (εικόνα 6.2.2.3) ο οποίος, μετά από αρκετούς δισταγμούς, δέχθηκε να υιοθετήσει την προτεινόμενη έρευνα, γιατί, όπως είπε, ακόμη και “αρνητικά αποτελέσματα θα είχαν μεγάλη σημασία στη φυσιολογία”. Εξάλλου “οι μετρήσεις σακχάρου τώρα είχαν μεγαλύτερη ακρίβεια. Αξίζει τον κόπο να γίνουν τα πειράματα έστω και ως επανάληψη παλαιότερων”.¹ Έγινε τότε μια αρχική συμφωνία. Ο Banting θα επανερχόταν σύντομα για

περισσότερες συζητήσεις, διευκρινήσεις και λεπτομέρειες του ερευνητικού πρωτοκόλλου. Ο Banting επέστρεψε στο Λόντον όπου συζήτησε το θέμα και με τον καθηγητή Starr. Τον Δεκέμβριο ο Starr συζήτησε με τον Macleod και του είπε ότι ο Banting ήταν ένας καλά εκπαιδευμένος χειρουργός και θα πλεονεκτούσε εκεί που προγενέστεροι ερευνητές μειονεκτούσαν. Ο Starr σύστησε στον Banting να μην αφήσει τη θέση του στο London University και να κάνει την πειραματική του δουλειά στο Τορόντο στη διάρκεια των θερινών διακοπών, πράγμα που τελικά έγινε.¹

Ο Banting αφού πέρασε και το στρες της αναπόφευκτης διάλυσης των αρραβώνων του, άρχισε το πρώτο πείραμα στις 17 Μαΐου του 1921. Είχαν μεσολαβήσει αρκετές συζητήσεις με τον Macleod, ο οποίος τελικά του παραχώρησε δύο φοιτητές του για βοηθούς. Ο ένας φοιτητής όμως έφυγε για διακοπές και έμεινε ο δεύτερος, που δεν ήταν άλλος από τον Charles Best (εικόνα 6.2.2.4). Λέγεται ότι το ποιος από τους δύο φοιτητές θα έμενε να δουλέψει πρώτος με τον Banting αποφασίστηκε με τη μέθοδο του νομίσματος, κορώνα ή γράμματα. Ο Best ήταν ο “χαμένος” και έμεινε να δουλέψει. Ο Best, μεταξύ των άλλων, θα έκανε και τους προσδιορισμούς σακχάρου στα ούρα και στο αίμα των πειραματόζων. Ο Best ήταν 22 ετών, γιος οικογενειακού γιατρού και μόλις είχε περάσει τις εξετάσεις φυσιολογίας.³ Ο χώρος των πειραμάτων ήταν

ένα μικρό δωμάτιο, παλιό πειραματικό χειρουργείο, που είχε να χρησιμοποιηθεί πολλά χρόνια. Ο Macleod είχε μιλήσει στους δύο φοιτητές για το ότι “δεν ήταν καθόλου αισιόδοξος για την έκβαση των πειραμάτων. Αλλά ας γινόταν μια ακόμη προσπάθεια”. Στο πρώτο πειραματικό χειρουργείο συμμετείχε και ο Macleod.¹ Στην τεχνική της παγκρεατεκτομής χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος του Hedon. Έτσι ένα τμήμα του παγκρέατος μεταμοσχευόταν κάτω από το δέρμα. Αυτό βοηθούσε ώστε το πειραματόζωο να επιβιώσει. Αργότερα, με μικρή τομή του αφαιρούσαν το μόσχευμα και το καθιστούσαν διαβητικό σε φάση που είχε καλή γενική κατάσταση.

Η πρώτη επέμβαση κράτησε 80 λεπτά. Το σκυλί πέθανε από υπερδοσολογία αναισθητικού. Ο Banting και ο Best συνέχισαν μια σειρά από πειραματικά χειρουργεία. Έπρεπε να μάθουν από τα λάθη τους και να γίνουν πιο “έξυπνοι όσο μάθαιναν καλύτερα το αντικείμενο της έρευνάς τους.” Το δεύτερο σκυλί πέθανε από αιμορραγία. Πέθαναν τα 4 πρώτα σκυλιά. Το πέμπτο επέζησε με το μόσχευμα σε λειτουργία. Οι ερευνητές συνέχισαν χωρίς διακοπή τις εγχειρήσεις για απολίνωση του παγκρεατικού πόρου. Το ένα σκυλί διαδεχόταν το άλλο. Ο Banting και ο Best έκαναν μια υπερπροσπάθεια εκείνο το καλοκαίρι. Καθάριζαν οι ίδιοι τα αίματα και τον χώρο του πειραματικού χειρουργείου. Ήταν ζωοκόμοι, καθαρίστριες, νοσηλεύτριες, γιατροί, ερευνητές. Το κυριότερο, ήταν αποφασισμένοι. Ο στόχος ήταν εκεί ψηλά και έπρεπε να τον φτάσουν. Αρχισαν να έχουν προβλήματα με τη διάθεση σκύλων από το Πανεπιστήμιο. Βρήκαν τη λύση της αγοράς σκύλων στους δρόμους του Τορόντο. Ο Best περιέγραψε αργότερα τον Banting να σέρνει έναν σκύλο στο εργαστήριο δεμένο στη γραβάτα του. Η κατάσταση ήταν μάλλον κωμικοτραγική. Ο διευθυντής του τμήματος έλειπε στη Σκωτία για διακοπές. Τα πρώτα αποτελέσματα ήταν μάλλον απογοητευτικά. Υπήρχε όμως αποφασιστικότητα. Σε κάποια φάση ο Best διέκοψε για να κάνει ολιγοήμερες διακοπές. Ο Banting έκανε τότε τα πάντα μόνος του και διαπίστωσε ότι τα διαλύματα των χημικών προσδιορισμών δεν ήταν σε καλή κατάσταση, τα γυαλικά ήταν ακάθαρτα και οι μετρήσεις του Best σχετικά αναξιόπιστες. Όταν γύρισε ο Best φρέσκος από τις διακοπές, συνάντησε έναν σκυθρωπό Banting αποφασισμένο να του τα πει έξω από τα δόντια. Και του τα είπε. Στο σημείο αυτό ο Best θα μπορούσε να έχει αποχωρήσει προσβεβλημένος. Δεν το έκανε. Έπλυσε όλα τα γυαλικά και έκανε νέα διαλύματα. Και από τότε έγιναν ένα αχώριστο δίδυμο. Επιπλέον ο Best αποφάσισε να συνεχίσει αυτός στη θέση του άλλου φοιτητή. Και συνέχισε να είναι ο σύντροφος του Banting για πολύ. Στις αρχές Ιουλίου οι Banting και Best άνοιξαν 7 σκυλιά με απολινωμένο

παγκρεατικό πόρο. Τα δύο έδειχναν σημεία ατροφικού παγκρέατος. Προφανώς η απολίνωση του πόρου δεν ήταν επιτυχής στα 5 σκυλιά. Είχαν ήδη χειρουργήσει συνολικά 19 σκυλιά. Τα 12 είχαν πεθάνει από μετεγχειρητικές επιπλοκές.¹

Στις 30 Ιουλίου ο Banting αφαίρεσε το πάγκρεας από ένα σκυλί που είχε απολινωμένο πόρο 53 ημέρες. Έβαλε το πάγκρεας σε παγόλουτρο με διάλυμα Ringer. Μισοπάγωσε το σύνολο σε πυκνό διάλυμα χλωριούχου νατρίου. Έκανε μικρά κομματάκια το μισοπαγωμένο πάγκρεας. Το υλικό αυτό δουλεύτηκε με άμμο στο γουδί. Το πέρασε μετά από φίλτρο υφάσματος και χαρτιού για να απομακρύνει τα στερεά συστατικά. Επανέφερε το διήθημα σε θερμοκρασία 37°C. Το πρωί της 30ής Ιουλίου ο Banting έκανε ένεση 4 cc αυτού του υγρού στη φλέβα ενός σκύλου. Παρατηρήθηκε σημαντική πτώση του σακχάρου στο αίμα. Ο Banting έδωσε στη συνέχεια ζάχαρη στον σκύλο μέσω ρινογαστρικού καθετήρα. Ύστερα από μια ανεπιτυχή προσπάθεια, κατά την οποία έβαλε τον καθετήρα στους βρόγχους, το πέτυχε. Το σάκχαρο του αίματος ανέβηκε, παρά τις ενέσεις εκχυλίσματος παγκρέατος, αλλά όχι όσο ανέβαινε σε άλλα σκυλιά χωρίς τη χορήγηση εκχυλίσματος. Ήταν Σάββατο 6.15 μ.μ. όταν οι Banting και Best έφυγαν από το εργαστήριο. Την επομένη το πρωί το σκυλί ήταν σε κώμα. Πέθανε χωρίς πολύ υψηλό σάκχαρο. Κάτι έδειχνε αυτό. Τη Δευτέρα 1ης Αυγούστου παρασκεύασαν νέο εκχύλισμα. Έκαναν ένεση 8 cc εκχυλίσματος σε ένα μισοπεθαμένο σκυλί. Το σάκχαρο του σκύλου έπεσε και το σκυλί στάθηκε στα πόδια του και περπάτησε. Έγινε και άλλη ένεση εκχυλίσματος. Ωστόσο το σκυλί έπεσε πάλι σε κώμα και πέθανε στις 3.30 μ.μ.¹ Οι Banting και Best δεν είχαν το κουράγιο να κάνουν νεκροτομές στα δύο αυτά σκυλιά, αλλά είχαν εντυπωσιαστεί ιδιαίτερος από την ανάνηψη από το κώμα. Εντωμεταξύ δεν είχαν άλλα παγκρεατεκτομηθέντα σκυλιά διαθέσιμα. Ο Best παρότρυνε να κάνουν «σε έναν χρόνο» την παγκρεατεκτομή. Να εγκαταλείψουν, δηλαδή, τη μέθοδο του Hedon. Στις 3 Αυγούστου έγινε η επέμβαση αυτή και ήταν απόλυτα επιτυχής. Το σκυλί επέζησε αρκετά με τη βοήθεια του εκχυλίσματος. Έδωσαν στο εκχύλισμα την ονομασία Isletin. Δοκίμασαν την επίδραση εκχυλίσματος ήπατος και σπληνός. Φυσικά δεν είχε καμιά επίδραση. Μόνο η Isletin κατέβασε το σάκχαρο. Δοκίμασαν τότε και έκαναν ένεση 25 cc εκχυλίσματος. Το σκυλί αιφνιδίως έπεσε αναισθητο και σύντομα πέθανε. Η νεκροτομή έδειξε διάσπαρτη λοίμωξη. Αυτή θεωρήθηκε η αιτία θανάτου. Την υπογλυκαιμία, αν ήταν αιτία θανάτου, κανείς δεν πρόλαβε να την αποδείξει.

Το ηθικό της ερευνητικής ομάδας που αποτελούσαν μόνο δύο ερευνητές ήταν πλέον πολύ υψηλό. Ο

Best έγραψε γράμμα στη μνηστή του Margaret και ο Banting στον καθηγητή Macleod. Του έγραψε ότι τον απασχολούν 15 ερωτήματα. Μεταξύ αυτών ήταν και η εφαρμογή του εκχυλίσματος σε άνθρωπο. Ζητούσε παράλληλα περισσότερες ευκολίες στο πειραματικό χειρουργείο και ανθρώπινη βοήθεια. Επίσης έγραψε κολακευτικά σχόλια για τον Best.¹

Στο διάστημα αυτό η οικονομική κατάσταση του Banting ήταν τραγική. Κέρδισε λίγα δολάρια κάνοντας αμυγδαλεκτομή για λογαριασμό ενός φίλου του και αργότερα πούλησε κάποια εργαλεία του για 25 δολάρια.¹

Στις αρχές του Σεπτεμβρίου, μετά τις πρώτες επιτυχίες της Isletin και, ενώ ο Macleod ήταν στο εξωτερικό, ο Banting εγκατέλειψε το Λόντον και εγκαταστάθηκε στο Τορόντο. Αυτό δείχνει ότι ήταν σίγουρος για την επιτυχία της έρευνάς του και για το ότι το μέλλον του το έβλεπε στο Τορόντο. Πούλησε τα πάντα. Σπίτι και εργαλεία. Ανέπνευσε λίγο οικονομικά και τράβηξε προς τη δόξα.

Στις 6 Σεπτεμβρίου ο Banting πήρε γράμμα από τον Macleod ο οποίος εύρισκε τα ευρήματά τους πολύ ενθαρρυντικά και οριστικά θετικά (“certainly very encouraging... definitely positive”). Επίσης του έγραψε ότι με τα πειράματά του πρέπει να πείσει όχι μόνο τον εαυτό του για την αξία του εκχυλίσματος στη θεραπεία του διαβήτη, αλλά και την επιστημονική κοινότητα. Ζητούσε πιο επιτυχημένα πειράματα και περισσότερα. Ζητούσε, επίσης, να ληφθεί υπόψη ο παράγοντας αραιώσεως του αίματος από τα χορηγούμενα υγρά.¹

Οι Banting και Best συνέχισαν με περισσότερα πειράματα θυσιάζοντας και χειρουργώντας και άλλα σκυλιά. Εξακολουθούσαν να έχουν μερικές φορές κακή τύχη. Φλεγμονές, αιμορραγίες, θάνατοι. Δοκίμασαν χορήγηση της Isletin από το απευθυσμένο. Δεν είχε αποτέλεσμα. Ανακάτεψαν θρυψίνη με το εκχύλισμα και απέδειξαν ότι καταστρέφει την έσω έκκριση. Στις 17 Σεπτεμβρίου χορήγησαν για πρώτη φορά την Isletin υποδορίως. Το αποτέλεσμα δεν ήταν εντυπωσιακό. Ο Best σημείωνε τότε ότι “μέχρι να αποκτήσουμε καθαρό από θρυψίνη εκχύλισμα δεν πρέπει να χορηγούμε την Isletin υποδορίως.” Στις 21 Σεπτεμβρίου ο Macleod γύρισε στο Τορόντο.

Όταν γύρισε ο Macleod στα τέλη Σεπτεμβρίου, οι Banting και Best είχαν κάνει και άλλα πειράματα. Το σκυλί που χειρουργήθηκε στις 11 Αυγούστου έζησε με ενέσεις Isletin 20 ημέρες. Πέθανε από έλλειψη Isletin. Το τελευταίο εκχύλισμα από πάγκρεας γάτας δεν είχε επιτυχία. Ωστόσο το ζητούμενο είχε σχεδόν αποδειχθεί. Έμενε να γίνει λεπτομερέστερη μελέτη και καθαρισμός του εκχυλίσματος για να μην προκαλείται άσηπτη φλεγμονή στα σημεία των ενέσεων. Παράλλη-

λα δοκίμαζαν διάφορες ιδέες τους στα πειραματόζωα. Μεταξύ των άλλων δοκίμασαν να εξαντλήσουν το εξωκρινές πάγκρεας με χορήγηση σεκρετίνης.¹

Στις μεγάλες ανακαλύψεις υπάρχει πάντοτε η λεγόμενη μικρή ιστορία. Ανθρώπινες στιγμές, συναισθήματα, συγκρούσεις, συμβιβασμοί. Κάτι τέτοιο υπάρχει και στην περίπτωση της ανακάλυψης της ινσουλίνης. Στη συνάντησή του με τον Macleod, ο Banting ζήτησε να βελτιωθούν οι συνθήκες δουλειάς τους, έναν ζωκόμο να φροντίζει τα σκυλιά, να επιδιορθωθεί το δάπεδο του πειραματικού χειρουργείου και βεβαίως να έχει μισθό. Ο Macleod είχε αντιρρήσεις. Δεν υπήρχαν χρήματα για επιδιορθώσεις, εξάλλου επρόκειτο να μεταφερθούν σε νέο κτίριο. Η έρευνά τους δεν είχε τίποτε το εξαιρετικό σε σχέση με τις άλλες έρευνες του Πανεπιστημίου. Πώς θα απαιτούσε από το διοικητικό συμβούλιο της Ιατρικής σχολής αυτά που ζητούσε ο Banting; Ο Banting τότε απείλησε ότι αν σε 24 ώρες δεν του παρασχεθούν οι διευκολύνσεις που γύρευε θα έφευγε και θα εργαζόταν σε άλλο Πανεπιστήμιο. Ο Best ήταν έκπληκτος. Κανείς δεν είχε μιλήσει έτσι στον σοφό καθηγητή. Η συζήτηση μεταξύ των δύο ανδρών είχε πολλή ένταση και προφανώς γέμιζε τον Banting με οργή.

Βγαίνοντας από το γραφείο του Macleod, ο Banting είπε στον Best “I’ll show that little son of a bitch that he is not the University of Toronto!”¹

Δύο μέρες μετά τη σύγκρουση του Banting με τον Macleod άρχισαν οι βελτιώσεις. Βρέθηκε πιο ευρύχωρο δωμάτιο για τη διαμονή των σκυλιών, παραχωρήθηκε ζωκόμος μερικής απασχόλησης, διορθώθηκε το δάπεδο του χειρουργείου. Από την 1η Οκτωβρίου ο Banting διορίστηκε ως ειδικός λέκτορας της Φαρμακολογίας με 250 δολάρια τον μήνα. Επίσης δόθηκε αναδρομικό επίδομα 150 δολάρια στον Banting και 170 δολάρια στον Best. Ο Banting ανέπνευσε!

Στις αρχές Οκτωβρίου ο Banting ζήτησε από τον Macleod να ενισχυθεί η ομάδα τους με μια καλή μεταγραφή. Ζήτησε συγκεκριμένα τον βιοχημικό James B. Collip. Ο Collip ήταν ενήμερος της έρευνας και είχε ενδιαφερθεί να συμμετάσχει σε αυτήν. Ο Macleod στη φάση αυτή το αρνήθηκε, επιφυλασσόμενος για το μέλλον.¹

Στις 14 Νοεμβρίου ο Banting παρουσίασε τα ευρήματά τους σε επιστημονική συγκέντρωση της έδρας παρουσία φοιτητών. Ο Macleod έκανε με ευφράδεια μια μακρά εισαγωγή στο θέμα της έρευνάς τους. Χρησιμοποιούσε συχνά το “εμείς” και δεν άφησε πολλά περιθώρια στον Banting να διακριθεί. Το τρακ και η έλλειψη πείρας έκανε τον Banting να χάσει τη μάχη των εντυπώσεων. Από την εκδήλωση αυτή όμως βγήκε το συμπέρασμα ότι έπρεπε να επιχειρηθεί πείραμα



εικόνα 6.2.2.5 J. B. Collip. Ο ερευνητής που με πολύ παρατηρητικότητα και γνώσεις χημείας κατόρθωσε να απαλλάξει τα πρώτα εκχυλίσματα ινσουλίνης από πυρετογόνους ουσίες.

μακράς επιβίωσης διαβητικού σκυλιού.¹

Στις 2 π.μ. της 16ης Νοεμβρίου ο Banting σκέφτηκε να χρησιμοποιήσει πάγκρεας εμβρύων αγελάδας για την παραλαβή εκχυλίσματος. Το έκανε χωρίς καθυστέρηση την επόμενη μέρα και δοκίμασε το εκχύλισμα σε παγκρεατεκτομηθέντα σκυλιά. Το εκχύλισμα αυτό αποδείχθηκε ιδιαίτερα δραστικό. Στη συνέχεια, δοκιμάστηκε ένα νέο φίλτρο πορώδους πορσελάνης (φίλτρο Berkefeld), που συγκρατεί τα μικρόβια και το εκχύλισμα καθίσταται στείρο, χωρίς να απαιτηθεί βρασμός, που είχε δείχθει πως καταστρέφει την έσω έκκριση. Από τέτοιο εκχύλισμα έκανε ο Banting ένεση 1,5 cc υποδορίως στον εαυτό του και είδε ότι δεν προκαλούσε αντίδραση. Τα πειράματα συνεχίστηκαν και παράλληλα ετοιμαζόταν η πρώτη δημοσίευση που στάλθηκε στο *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*.⁵ (Δημοσιεύθηκε στο τεύχος Φεβρουαρίου 1922. Οι συγγραφείς ήταν δύο: F.G. Banting και C.H. Best. Ο Macleod δεν δέχθηκε να μπει και το δικό του όνομα). Στις 2 Δεκεμβρίου η ένεση εκχυλίσματος σκότωσε ένα σκυλί 90 min μετά. Οι Banting και Best θεώρησαν ότι επρόκειτο για αναφυλακτική αντίδραση. Στις 6 Δεκεμβρίου οι δύο ερευνητές αποφάσισαν να χρησιμοποιήσουν αλκοόλη στη διαδικασία παραλαβής του εκχυλίσματος. Δοκίμασαν και σε πάγκρεας που έβγαλαν από σκύλο. Το εκχύλισμα είχε δραστικό-

τητα. Δεν χρειαζόταν πλέον τα παγκρέατα εμβρύων.¹

Ο J. B. Collip (εικόνα 6.2.2.5) μπαίνει και αυτός στην ερευνητική ομάδα στα μέσα Δεκεμβρίου του 1921. Ήταν τότε ηλικίας 29 ετών, κάτοχος PhD από το 1916 και καθηγητής βιοχημείας από το 1920. Είχε κάνει πολλές δημοσιεύσεις και είχε εργασίες σε θέματα έσω έκκρισης. Ο Collip άρχισε αμέσως να δουλεύει σε εκχυλίσματα παγκρέατος με κουνέλια. Βρήκε ότι το εκχύλισμα ήταν δραστικό και στα κουνέλια. Πρότεινε να μετρούν τη δραστικότητα του εκχυλίσματος από την ισχύ του στα υγιή κουνέλια. Παράλληλα με τον Collip, οι Banting και Best έκαναν τις δικές τους δοκιμές και παρατηρήσεις. Έδωσαν ανεπιτυχώς εκχύλισμα per os σε διαβητικό συμμαθητή του Banting. Είχαν σειρά από κακοτυχίες με την παρασκευή αδρανών εκχυλισμάτων. Την ίδια εποχή ο Collip βρήκε μέθοδο παρασκευής βελτιωμένου εκχυλίσματος με πολύ καλή δραστικότητα. Βρήκε επίσης ότι το εκχύλισμα ανέστελλε την κετογένεση και γέμιζε πάλι το ήπαρ με γλυκογόνο.¹

Στις 20 Δεκεμβρίου έγινε από τον Banting παρουσίαση της έρευνάς τους σε συνεδρίαση της Αμερικανικής Εταιρίας Φυσιολογίας στο Yale University του New Haven. Παρόντες ήταν οι Allen, Joslin, Kleiner, Scott, Carlson κ.ά. Ο Banting παρουσίασε το θέμα με πολύ τρακ και κακή ομιλία. Ο Macleod απάντησε με ευφράδεια σε ερωτήσεις των συνέδρων. Οι περισσότερες ερωτήσεις αφορούσαν στην τοξικότητα του εκχυλίσματος. Επιπλέον, οι ανακοινούντες ερωτήθηκαν τι περισσότερο έδειξαν οι Banting και Best απ' ό,τι οι προγενέστερες έρευνες των Zulzer, Scott, Kleiner, Paulesco. Η κυριότερη απάντηση ήταν "η μακρά επιβίωση δύο διαβητικών σκυλιών. Από αυτά το ένα -η Μάρτζορη- έζησε 70 ημέρες με τις ενέσεις εκχυλίσματος" (εικόνα 6.2.2.6). Ο Banting πάντως ήταν απογοητευμένος από την κακή παρουσίαση. Ο Macleod με την ακαδημαϊκή του πείρα έκλεψε την παράσταση. Ο Banting τότε άρχισε να βλέπει τον Macleod με καχυποψία. Χωρίς να έχει συμμετοχή στα πειράματα, ενώ έκανε στο εξωτερικό τις διακοπές του, μιλούσε για τα πειράματά τους με το "εμείς". Το δίδαγμα που δέχθηκε ο Banting τότε ήταν ότι έπρεπε να εξασκηθεί στο γράψιμο των εργασιών του, που έπρεπε να χαρακτηρίζονται από σαφήνεια, ακρίβεια, απλότητα και να είναι εύκολα κατανοητές.¹ Το συνέδριο παρακολούθησε ο εκπρόσωπος του ερευνητικού τμήματος της φαρμακευτικής εταιρίας Eli Lilly Co, Glowes, η οποία θα παίξει αργότερα σημαντικό ρόλο στη βιομηχανοποίηση της παραγωγής ινσουλίνης.¹

Μετά την ιστορική ανακοίνωση, συνέχισαν όλοι οι ερευνητές να εργάζονται στο τμήμα του Macleod, σε κάποιο βαθμό χωριστά ο καθένας, αλλά με τη συμφωνία να συζητούν τα ευρήματα μεταξύ τους. Στην



εικόνα 6.2.2.6 Οι δύο ερευνητές Banting και Best, με τη σκυλίτσα Μάρτζορη που έζησε χωρίς πάγκρεας 70 ημέρες με ινσουλίνη.

όμαδα είχε προστεθεί και ο άλλος φοιτητής που έστριψε το νόμισμα με τον Best, ο Clark Noble. Στις αρχές Ιανουαρίου ο Collip παρατήρησε και κατανόησε το φαινόμενο της υπογλυκαιμίας στα κουνέλια του και τη θεραπευτική αξία της χορήγησης γλυκόζης. Παρόμοια γνώση απέκτησε ανεξάρτητα και ο Noble. Ο Banting βιαζόταν να χορηγήσει το εκχύλισμά του σε άνθρωπο. Ο Macleod πείστηκε από τον Banting να μεσολαβήσει στον καθηγητή Παθολογίας Graham, που είχε υπό την επιβλεπή του διαβητικούς ασθενείς, να επιτρέψει στους Banting και Best να χορηγήσουν το εκχύλισμά τους. Ο πρώτος ασθενής ήταν ένα 14χρονο αγόρι, ο Leonard Thomson, που είχε φτάσει στο χείλος του τάφου. Ζύγιζε περί τα 27 Kg, είχε ακετόνη και σάκχαρο στα ούρα, ανέπνεε οξεωτικά και περίμενε το αναπόφευκτο τέλος.⁶ Στις 11 Ιανουαρίου 1922 έγινε η πρώτη ένεση. Το αποτέλεσμα ήταν μετρίως ικανοποιητικό. Το σάκχαρο έπεσε από 440 σε 320 mg, αλλά παρουσιάστηκε φλεγμονή στα σημεία των ενέσεων. Είχαν δοθεί δύο δόσεις εκχυλίσματος και εξαιτίας της φλεγμονής αποφασίστηκε προσωρινή αναστολή των ενέσεων. Το αμφιλεγόμενο αποτέλεσμα των πρώτων δύο ενέσεων σε άνθρωπο αύξησε την πίεση πάνω στον Collip για την παραγωγή πιο καθαρού εκχυλίσματος. Δουλεύοντας σκληρά, πολλές ώρες, ο Collip παρασκεύασε σύντομα ένα καθαρότερο εκχύλισμα που χορηγήθηκε

στις 23 Ιανουαρίου. Τα αποτελέσματα ήταν τώρα πολύ καλύτερα.^{6,7} Ο δρόμος για την ευρεία εφαρμογή της ινσουλινοθεραπείας είχε ανοίξει. Σε τελική ανάλυση ο Collip πέτυχε σε λίγες εβδομάδες αυτό που δεν κατόρθωσε επί χρόνια να επιτύχει ο Zulzer.⁴

Σε αυτό το χρονικό σημείο ανέκυψαν διαφορές μεταξύ των Banting και Best και Collip, ο οποίος δήλωσε ότι θα επιδίωκε μόνος του προσωπικά την πατέντα του τρόπου καθαρισμού του εκχυλίσματος.¹ Ύστερα από πολλούς κλυδωνισμούς και αντιπαραθέσεις, οι Banting, Best, Collip και Macleod υπέγραψαν στις 25 Ιανουαρίου 1922 συμφωνητικό συνεργασίας και μη αυτοτελών ατομικών ενεργειών προς την κατεύθυνση της εξασφάλισης πατέντας.¹ Στην υπογραφή του συμφωνητικού παρέστησαν και συμμετείχαν οι καθηγητές V.Henderson, J.G. Fitzgerald (εργαστηριακός), A.Hunter (εργαστηριακός).

Εντωμεταξύ η πορεία του Leonard Thomson με τις ενέσεις του πιο καθαρού εκχυλίσματος ήταν εντυπωσιακή.⁶ Τον Φεβρουάριο του 1922 γίνονταν ενέσεις του θαυματουργού εκχυλίσματος σε άλλους έξι ασθενείς. Παράλληλα, άρχισαν να γράφονται άρθρα από τους Banting, Best και Macleod για την έσω έκκριση του παγκρέατος. Στα τέλη Φεβρουαρίου ετοιμάστηκε ένα άρθρο με τίτλο “Παγκρεατικά εκχυλίσματα στη θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη” με συγγραφείς τους Banting, Best, Collip, Cambell και Fletcher.⁷ Στη δημοσίευση αναφερόταν η συμμετοχή του Collip στον καθαρισμό του εκχυλίσματος και η εφαρμογή στον ασθενή L.Thomson. Δημοσιεύθηκε στο Canadian Medical Association Journal. Οι εφημερίδες ενδιαφέρθηκαν και η Star δημοσίευσε εκτεταμένη ανταπόκριση και συνέντευξη με τον Banting.¹

Την ίδια εποχή (25 Φεβρουαρίου 1922) ο Paulesco χορηγούσε σε άνθρωπο, με επιτυχία, το εκχύλισμά του. Στις 3 Μαρτίου το χορήγησε και σε δεύτερο ασθενή. Ζήτησε και πήρε πατέντα για τη μέθοδο του παρασκευής της έσω έκκρισης που ονόμασε “παγκρεΐνη”.^{1,4} Η ταχύτητα και ποιότητα των εργασιών στον Καναδά και στη συνέχεια στις ΗΠΑ άφησαν πίσω τις εργασίες και την πατέντα του Paulesco. Τον Απρίλιο οι ερευνητές του Τορόντο ονόμασαν την ουσία τους Insulin. Ο Macleod έκανε ανακοίνωση στην Αμερικανική Εταιρία Παθολογίας στις 3 Μαΐου 1922. Ο θαυμασμός ήταν διάχυτος και τα σχόλια εγκωμιαστικά.¹ Μια νέα εποχή άρχιζε. Ο νεανικός διαβήτης δεν θα ήταν μια σύντομη και θανατηφόρα νόσος.

Τα γεγονότα στη συνέχεια εξελίχθηκαν ραγδαία. Ύστερα από μια παροδική δυσκολία του Collip να παρασκευάσει δραστικό εκχύλισμα που έφερε σε απόγνωση την ερευνητική ομάδα, τα πράγματα μπήκαν σε καλό δρόμο. Οι ασθενείς που δέχονταν θεραπεία

με ινσουλίνη αυξάνονταν. Η παραγωγή στα εργαστήρια του Πανεπιστημίου του Τορόντο δεν μπορούσε να αντεπεξέλθει στη ζήτηση. Έγινε συμφωνία για την παραγωγή ινσουλίνης από την εταιρία Eli Lilly των ΗΠΑ, η οποία όμως θα ενίσχυε οικονομικά το ερευνητικό τμήμα της Ιατρικής Σχολής του Τορόντο. Στις 21 Αυγούστου 1922 άνοιξε η διαβητολογική κλινική του Γενικού Νοσοκομείου του Τορόντο, όπου ο Banting διορίστηκε επικεφαλής τμήματος νοσηλείας διαβητικών ασθενών.¹

Τον Φεβρουάριο του 1923 υπήρχαν πλέον αρκετά αποθέματα ινσουλίνης στις ΗΠΑ. Η εταιρία Eli Lilly άρχισε τη μαζική παραγωγή ινσουλίνης και λίγο αργότερα το Medical Research Council στο Λονδίνο (αργότερα τα δικαιώματα απέκτησε η εταιρία Wellcome). Στη Δανία ιδρύθηκαν ο μη κερδοσκοπικός οργανισμός Nordisk το 1923 και η εταιρία Novo το 1925.⁸

Ο ίλιγγος της δόξας - Επιβραβεύσεις

Όσο η δόξα από την ανακάλυψη της ινσουλίνης μεγάλωνε τόσο αυξάνονταν και τα προβλήματα στις σχέσεις των πρωτεργατών μεταξύ τους. Οι Banting και Best είχαν ψυχρανθεί με τον Collip. Ο Banting πάντοτε είχε έμμονες ιδέες για τον Macleod που το κρίσιμο καλοκαίρι των πειραμάτων έκανε διακοπές και αργότερα μοιραζόταν ή και έπαιρνε τη δόξα.¹ Δεν θα ήταν όμως σκόπιμο να επεκταθούμε στις φιλονικίες του Banting με τον Macleod. Διαβάζοντας κάποιος μεμονωμένα την άποψη του ενός εκ των δύο βρίσκει πολλά πράγματα σωστά. Αλλά φαίνεται ότι όταν η δόξα είναι μεγάλη, προκαλεί ίλιγγο. Και από τον ίλιγγο της δόξας υπέφεραν οι πρωταγωνιστές της ανακάλυψης.

Το βραβείο Nobel απονεμήθηκε στους Banting και Macleod στις 26 Οκτωβρίου 1923. Ο Banting το πληροφορήθηκε στις 26 Οκτωβρίου και ερεθίστηκε που το έπαιρνε μαζί με τον Macleod, του οποίου τη συμβολή θεωρούσε διακοσμητική. Αμέσως ο Banting ανακοίνωσε ότι μοιράζεται το βραβείο του και τα χρήματα που το συνοδεύουν με τον Best. Το ίδιο έκανε μετά και ο Macleod και μοιράστηκε το βραβείο του με τον Collip.¹ Το Τορόντο αντάμειψε τον Banting με την ίδρυση ερευνητικού ινστιτούτου και προσωπικής έδρας στην Ιατρική Σχολή για την έρευνα χωρίς υποχρεώσεις διδακτικές. Τον εβράβευσε επίσης το κοινοβούλιο του Καναδά και του χορήγησε 7.500 δολάρια το χρόνο για να μείνει απερίσπαστος στις έρευνές του.¹ Το Πανεπιστήμιο του Εδιμβούργου έδωσε επίσης το βραβείο Cameron στον Macleod, που ήταν Σκώτος στην καταγωγή.

Τα επόμενα χρόνια των πρωταγωνιστών της ανακάλυψης

Ο Macleod ενίσχυσε τα επόμενα χρόνια την έρευνα γύρω από την ινσουλίνη και αποδείχθηκε πολύ ικανός μάνατζερ. Έφυγε το 1928 από τον Καναδά και πήρε θέση καθηγητή της φυσιολογίας στο Πανεπιστήμιο του Εδιμβούργου. Πέθανε σε ηλικία 59 ετών, το 1933, πάσχων από σοβαρή αρθρίτιδα.

Ο Banting εξακολούθησε να είναι ανήσυχος ερευνητής. Δοκίμασε στην έρευνα πολλές ιδέες του και έκανε πολλές παρατηρήσεις για την ινσουλινοθεραπεία.³ Την τελευταία του νύχτα στο Μόντρεαλ την πέρασε παρέα με τον Collip. Οι παλαιές διαφορές τους είχαν ξεχαστεί.¹ Σκοτώθηκε σε αεροπορικό ατύχημα στις 20 Φεβρουαρίου 1941. Το αεροπλάνο ήταν ένα βομβαρδιστικό και ο Banting εκτελούσε στρατιωτική αποστολή.¹

Ο Best διαδέχθηκε τον Macleod στην έδρα της φυσιολογίας στο Τορόντο. Στο εργαστήριό του ανακαλύφθηκε αργότερα η ηπαρίνη.¹ Επισκέφθηκε μάλιστα τη Θεσσαλονίκη, προσκεκλημένος του ΑΠΘ, και έδωσε διάλεξη για την ανακάλυψη της ινσουλίνης. Πέθανε το 1975.

Ο Collip εργάστηκε εντατικά στην απομόνωση ορμονών. Οι έρευνές του όσον αφορά στην παραθормόνη, τις ορμόνες των ωοθηκών, την ACTH και τις γοναδοτροπίνες θεωρούνται πρωτοποριακές. Έγινε Πρόεδρος της Ιατρικής Σχολής του Οντάριο. Πέθανε σε ηλικία 72 ετών το 1965.¹

Στο ερώτημα ποιος ανακάλυψε την ινσουλίνη απάντησε η ιστορία. Η πρώτη ανακοίνωση των Banting και Best δεν είχε παρά μόνο τα δύο αυτά ονόματα ως συγγραφείς. Ο Macleod σε κάποια στιγμή παραδέχθηκε ότι έπαιζε τον ρόλο του impressario.¹ Ωστόσο, φαίνεται ότι τον ρόλο αυτόν τον έπαιξε καλά. Σε αυτόν οφείλεται η ταχύτητα με την οποία βιομηχανοποιήθηκε η ινσουλίνη και έγινε γνωστή η νέα θεραπευτική μέθοδος.⁴

Δεν μπορούν να παραγνωριστούν, όμως, μερικά γεγονότα και σταθμοί. Οι von Mering και Minkowski ανακάλυψαν ότι αν αφαιρεθεί το πάγκρεας δημιουργείται διαβήτης. Ο Zulzer ήταν ο πρώτος που χορήγησε εκχύλισμα παγκρέατος σε άνθρωπο. Οι τοξικές επιδράσεις εμπόδισαν την έρευνα να φτάσει στην κλινική πράξη. Οι Scott και Kleiner κάτι βρήκαν, αλλά δεν είχαν το κουράγιο να συνεχίσουν. Ο Paulesco τα πήγαινε καλά και πολλοί θεωρούν ότι πρώτος αυτός ανακάλυψε την ινσουλίνη, δεδομένου ότι οι δημοσιεύσεις του προηγήθηκαν των αντίστοιχων των Banting και Best (η δημοσίευση των ερευνών του έγινε από τον Απρίλιο έως και τον Αύγουστο του 1921,⁹ αλλά δεν είχε τα μέσα και δεν πρόλαβε σε ταχύτητα τους Καναδούς).

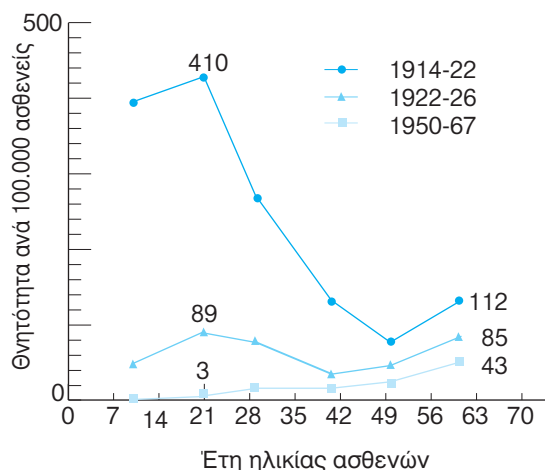
Πολλοί έφτασαν στη βρύση, αλλά δεν ήπιαν νερό. Οι Banting και Best τελικά τα κατάφεραν. Σημαντικότερη ήταν η συμβολή του Collip στον καθαρισμό της ινσουλίνης από πυρετογόνους προσμείξεις. Η ιδέα που οδήγησε στην ανακάλυψη της ινσουλίνης ήταν του Banting. Είναι βέβαια γεγονός ότι η αρχική ιδέα του, περί απολίνωσης του πόρου του παγκρέατος, δεν ήταν σωστή και ορθώς εγκαταλείφθηκε. Οι Banting και Best δεν ήταν ενήμεροι παλαιότερων ερευνών, σύμφωνα με τις οποίες το πάγκρεας δεν έχει λυτικές επιδράσεις παρά μόνο αν ενεργοποιηθούν τα ένζυμά του.² Επίσης δεν είχαν διαβάσει προσεκτικά τις δημοσιεύσεις του Paulesco.⁴ Οι ενέργειές τους χαρακτηρίζονταν από βιασύνη και ανυπομονησία. Ωστόσο, οι Banting και Best καταλάβαιναν ότι γινόταν ένας αγώνας δρόμου και ήθελαν αυτοί να είναι οι πρώτοι. Έτσι παρήγαγαν σχεδόν κάθε μέρα και μια νέα ιδέα και την έθεταν σε εφαρμογή χωρίς καθυστέρηση. Γι' αυτό και πέτυχαν. Ποτέ δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι η ανακάλυψη της ινσουλίνης έγινε κυρίως από έναν νέο χειρουργό και έναν φοιτητή ιατρικής που δούλεψαν σε πολύ δύσκολες συνθήκες με πείσμα, αυταπάρνηση και πίστη στην επιτυχία. Σε αυτούς ανήκει το μεγαλύτερο μερίδιο της δόξας· η αφοσίωσή τους στον υψηλό στόχο και η ολοκληρωτική αφιέρωσή τους στην έρευνα της ινσουλίνης αποτελούν παράδειγμα προς μίμηση.

Η συμβολή της ανακάλυψης της ινσουλίνης στην ποιότητα ζωής και επιβίωση των διαβητικών

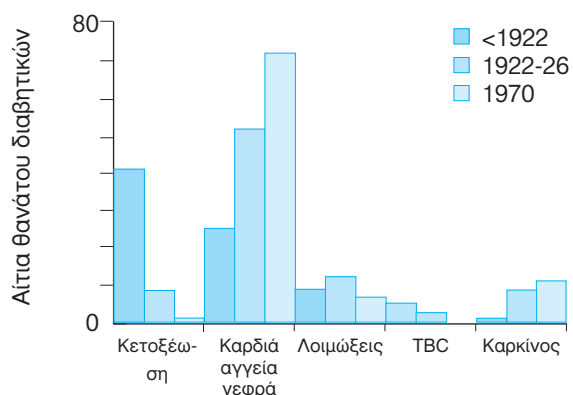
Η ανακάλυψη της ινσουλίνης άνοιξε την αυλαία μίας νέας εποχής. Η σημασία της ανακάλυψης είναι τεράστια και φαίνεται παραστατικά στα σχήματα 6.2.2.1 και 6.2.2.2, όπου απεικονίζεται η μετά το 1922 μεταβολή των αιτίων θνητότητας των διαβητικών και της ηλικίας θανάτου, από στοιχεία της Joslin's Clinic. Ωστόσο, πιο παραστατικά αντιλαμβάνεται κανείς τη σημασία της ανακάλυψης αν δει συγκριτικές φωτογραφίες παιδιών πριν και μετά τη θεραπεία (εικόνα 6.2.2.7). Επίσης, αν δει τις φωτογραφίες ενός παιδιού που σε ηλικία 5 ετών άρχισε θεραπεία με ινσουλίνη το 1922 και που πέθανε σε ηλικία 76 ετών το 1993, μετά 71 χρόνια θεραπείας (εικόνες 6.2.2.8 και 6.2.2.9). Ήταν ο τελευταίος ζωντανός κρίκος με την εποχή της ιστορικής ανακάλυψης και λεγόταν Teddy Ryder.¹⁰

Βραχεία επισκόπηση των εξελίξεων περί την ινσουλίνη

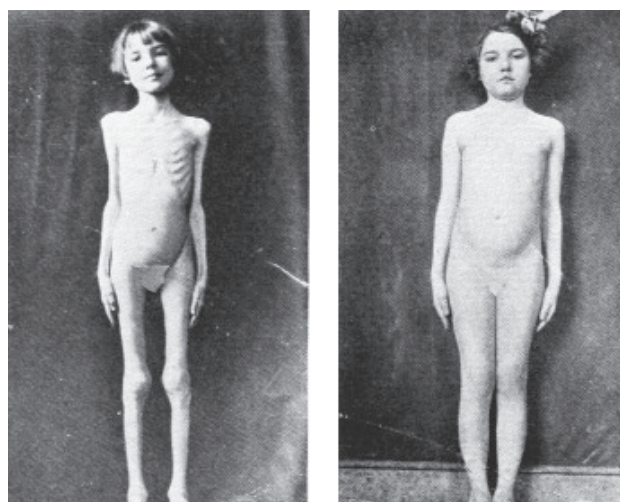
Οι περί την ινσουλίνη έρευνες, ανακαλύψεις και εφαρμογές συνεχίστηκαν μέχρι τις μέρες μας και φαίνονται παραστατικά στους πίνακες 6.2.2.1 και 6.2.2.2. Εξέχουσα θέση στον τομέα αυτόν κατέχουν και οι Έλληνες ερευνητές Κατσόγιαννης και Τρακατέλης που επέτυχαν τη σύνθεση της ινσουλίνης με χημικές μεθόδους.¹⁰



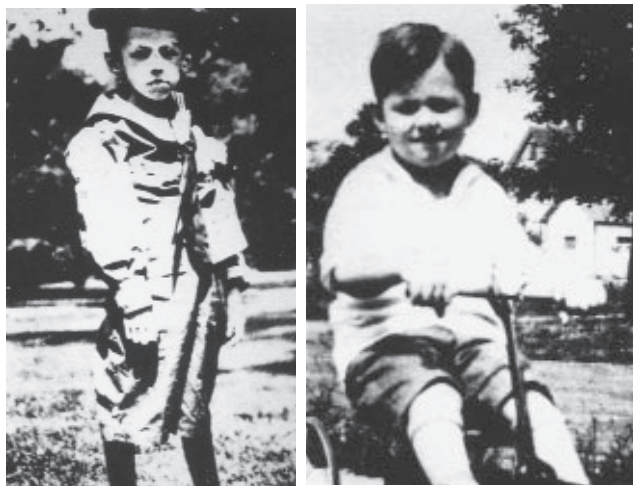
σχήμα 6.2.2.1 Από στοιχεία της Joslin's Clinic, η θνητότητα διαβητικών ασθενών πριν και μετά την ανακάλυψη της ινσουλίνης.



σχήμα 6.2.2.2 Από στοιχεία της Joslin's Clinic η μεταβολή των αιτιών θανάτου των διαβητικών ασθενών που παρατηρήθηκε με την εισαγωγή της ινσουλινοθεραπείας.



εικόνα 6.2.2.7 Ένα κοριτσάκι το 1922, πριν και μετά τη θεραπεία με ινσουλίνη.



εικόνα 6.2.2.8 Ένας μικρός ασθενής με νεανικό σακχαρώδη διαβήτη, ο Teddy Ryder, σε ηλικία 5 ετών πριν και μετά την ινσουλινοθεραπεία.



εικόνα 6.2.2.9 Ο Teddy Ryder σε μεγάλη ηλικία. Πέθανε 76 ετών το 1993, μετά από 71 χρόνια θεραπείας με ινσουλίνη.

Η μέθοδός τους, όμως, είχε μεγάλο κόστος και δεν χρησιμοποιήθηκε στη βιομηχανική παραγωγή ινσουλίνης. Από το 1922 μέχρι σήμερα παρασκευάστηκαν διαδοχικά πολλές μορφές σκευασμάτων ινσουλίνης με διαφορετική φαρμακοκινητική, ώστε να προσαρμόζονται καλύτερα στις ανάγκες μιας εξατομικευμένης θεραπείας. Ανακαλύφθηκαν η πρωτοταγής δομή της ινσουλίνης από τον Sanger και συν. (1955),¹² η προΐνσουλίνη από τον Steiner (1967),¹³ και η τρισδιάστατη δομή της ινσουλίνης από την ομάδα των Blundel & Hodgkin (1969).¹⁴ Ο Banting ήδη από το 1938 διαπίστωσε την ανάπτυξη αντισωμάτων που δεσμεύουν την ινσουλίνη.³ Το 1956 οι Yalow και Berson ανακάλυψαν τη ραδιοανοσολογική μέθοδο μέτρησης ινσουλίνης στο πλάσμα, γεγονός που έδωσε μεγάλη ώθηση στην έρευνα.³ Οι ίδιοι, το 1959, περιέγραψαν ότι η

βόειος ινσουλίνη είναι πιο αντιγονική από τη χοίρειο. Ακολούθησαν μέθοδοι παρασκευής ινσουλίνης μεγάλης χημικής καθαρότητας (μη ανοσογόνοι ινσουλίνες, monocompro-nent ινσουλίνες) και οι ανακαλύψεις των μεθόδων παρασκευής ανθρώπινης ινσουλίνης με βιοσύνθεση που χρησιμοποιεί κολοβακτηρίδια¹⁵ ή ζυμομύκητες.¹⁶ Επίσης βρέθηκε και η ημισυνθετική μέθοδος παραγωγής ανθρώπινης ινσουλίνης που αντικαθιστά το αμινοξύ αλανίνη της θέσης 30 της Β αλυσίδας με θρεονίνη.¹⁷ Η ανθρώπινη τύπου ινσουλίνη εξάλειψε τα φαινόμενα αλλεργίας και ανοσοανοτοχής, αλλά δημιούργησε και παροδικό σκεπτικισμό για πιθανή συμβολή της σε αιφνίδιους θανάτους από υπογλυκαιμία.¹⁸ Απ' ό,τι φάνηκε στη συνέχεια, δεν συμβαίνει κάτι τέτοιο, αλλά η ανθρώπινη ινσουλίνη δρα πιο γρήγορα και διαρκεί λιγότερο. Σχεδόν εξ ανάγκης οδηγηθήκαμε στις περισσότερες ενέσεις το 24ωρο. Είχαμε περάσει προηγουμένως από τη "σκοτεινή εποχή" των ινσουλινών βραδείας δράσης όπως PZI, Lente, Ultralente. Πρόκειται για σκοτεινή εποχή, γιατί η γενίκευση της Lente για μία 20ετία μάλλον έκανε κακό παρά καλό. Πολλοί ασθενείς παρέμεναν ατελώς ρυθμισμένοι στην προσπάθειά τους να αποφύγουν τις πολλές ενέσεις. Σήμερα με τις τεχνολογικές βελτιώσεις –πολύ λεπτές βελόνες και στυλό χορήγησης ινσουλίνης– οι πολλαπλές ενέσεις, 3 ή 4 το 24ωρο, τείνουν να αποτελέσουν μέθοδο εκλογής στον ΣΔ τύπου 1.¹⁹ Η χορήγηση

πίνακας 6.2.2.1 Διάφοροι σταθμοί στην ινσουλινοθεραπεία. Παρασκευή ινσουλινών με διαφορετική φαρμακοκινητική και τεχνολογικές εξελίξεις παρασκευής τους.

- 1922 Άμορφη ινσουλίνη
- 1926 Κρυσταλλική ινσουλίνη
- 1934 Κρυσταλλική ινσουλίνη με Zn
- 1936 Πρωταμινική ινσουλίνη με Zn (PZI)
- 1946 NPH (Neutral Protamine Hagedorn)
ή ισοφανική ινσουλίνη
- 1949 Διπλή κρυσταλλοποίηση ινσουλίνης
- 1953 Lente (30% SL+70% UL)
- 1956 Surphen-insulin
- 1973 Monocomponent και Single Pick ινσουλίνες
- 1979 Βιοσυνθετική ινσουλίνη από E.Coli
- 1980 Ημισυνθετική ινσουλίνη (μετατροπή από χοίρειο)
- 1985 Βιοσυνθετική ινσουλίνη από ζυμομύκητες
- 1996 Ινσουλίνη Lispro (ανάλογο ινσουλίνης ταχείας δράσης)
- 1999 Ινσουλίνη Aspart (ανάλογο ινσουλίνης ταχείας δράσης)
- 2000 Ινσουλίνη Glargine (ανάλογο ινσουλίνης βραδείας δράσης)
- 2006 Ινσουλίνη Glulysine (ανάλογο ινσουλίνης ταχείας δράσης)

SL=Semilente, UL=Ultralente

ινσουλίνης με φορητές αντλίες ινσουλίνης προσφέρει επιπλέον πλεονεκτήματα, αλλά λίγοι ασθενείς είναι σε θέση να την ανεχθούν και να την εφαρμόσουν επί μακρόν. Η εφαρμογή αντλίας εφαρμόζεται επίσης στις εγκύους με ΣΔ τύπου 1. Η αξία της εντατικοποιημένης ινσουλινοθεραπείας έχει γενικά αναγνωριστεί.²⁰ Η μελέτη DCCT απέδειξε τα πλεονεκτήματα της εντατικοποιημένης ινσουλινοθεραπείας και τη δυνατότητα καλύτερης ρύθμισης στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 1, ώστε να προλαμβάνεται η εμφάνιση χρόνιων επιπλοκών.²¹ Αλλά και το σχήμα των δύο ενέσεων μείγματος ινσουλινών ταχείας δράσης και Isophane(NPH) εξακολουθεί να είναι αποτελεσματικό σε πολλούς ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και κρατάει ακόμη σημαντική θέση στις θεραπευτικές επιλογές. Τα έτοιμα μείγματα ινσουλινών διευκόλυναν πολύ στην πράξη την ευρεία εφαρμογή του σχήματος 2 ή 3 ενέσεων/24ωρο.

Έχει υπολογιστεί ότι το 20% του πληθυσμού της γης καταναλίσκει το 67% της παραγόμενης ινσουλίνης.²² Υπάρχουν, δηλαδή, περιοχές όπου η ινσουλίνη δεν φτάνει στον άρρωστο. Η ανισότητα στην υγεία υπήρχε πάντοτε, αλλά και παραμένει ένα διεθνές πρόβλημα ακόμη και σήμερα. Στη χώρα μας, τα τελευταία χρόνια, δεν υπάρχει κανένα πρόβλημα στην προμήθεια ινσουλίνης, η οποία χορηγείται δωρεάν. Επίσης πρόσφατα εγκρίνεται από πολλά ασφαλιστικά ταμεία η χορήγηση συσκευών αυτοελέγχου και δοκιμαστικών ταινιών.

Παραμένουν πάντως ακόμη κάποια επιστημονικά ζητήματα που απαιτούν λύσεις. Έτσι, είναι φανερό η ανάγκη για ινσουλίνες που θα έχουν μεγαλύτερη φαρμακοκινητική ομοιότητα με την έκκριση ινσουλίνης του φυσιολογικού ανθρώπου και ινσουλίνες κατάλληλες να καλύπτουν την περίοδο του ύπνου χωρίς υπογλυκαιμίες. Αυτός είναι ο λόγος που παρασκευάστηκαν και κυκλοφορούν ινσουλινικά ανάλογα.²³ Το αν τα ανάλογα αυτά αποτελούν ουσιαστική πρόοδο μένει να το δείξουν μεγάλες κλινικές μελέτες. Πρέπει να δειχθεί αν τα ανάλογα θα έχουν μόνο πλεονεκτή-

ματα και όχι μειονεκτήματα. Οι πιθανές ανεπιθύμητες επιδράσεις τους πρέπει να μην εξουδετερώνουν τα πιθανά πλεονεκτήματά τους και να μην έχουν πολύ μεγαλύτερο κόστος. Τα ταχείας δράσης ανάλογα δεν πλεονεκτούν της ταχείας δράσης ανθρώπινης ινσουλίνης στη ρύθμιση του διαβήτη παρά μόνο στη δυνατότητα λήψης γεύματος αμέσως μετά την ένεση. Αν όμως τα γεύματα είναι περισσότερα απαιτούνται και περισσότερες ενέσεις.

Οι ασθενείς σήμερα και ενώ βρισκόμαστε πλέον στον 21ο αιώνα περιμένουν κάτι που θα είναι ριζικά νέο. Οι πειραματικές μορφές χορήγησης ινσουλίνης^{24,25} –εμφυτεύσιμες αντλίες ινσουλίνης, ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση ινσουλίνης, μεταμόσχευση νησιδίων παγκρέατος– δεν φαίνεται να είναι πιθανόν να γενικευτούν σύντομα στην κλινική πράξη (πίνακες 6.2.2.3 και 6.2.2.4). Η εσπνεύσιμη ινσουλίνη κυκλοφόρησε αλλά δεν ευδοκίμησε και εγκαταλείφθηκε. Πολύ ενδιαφέρουσα και φιλόδοξη φαίνεται η ιδέα της μετατροπής των ινοβλαστών του πάσχοντος σε κύτταρα που παράγουν ινσουλίνη (με μεθόδους ανασύνθεσης του DNA) και επαναχορήγησή τους στον πάσχοντα. Αν η μέθοδος αυτή καταστεί εφαρμόσιμη, θα έχουμε μεταμόσχευση Β κυττάρων χωρίς την ανάγκη ανοσοκατασταλτικής αγωγής. Θα είναι ουσιαστικά άλλη μία αποφαστική νίκη στον αγώνα κατά της νόσου. Η μελλοντική χρήση βλαστοκυττάρων είναι έλας πολλά υποσχόμενος τομέας, ο οποίος απέχει προς το παρόν αρκετά από την κλινική εφαρμογή.

πίνακας 6.2.2.2 Ιστορική εξέλιξη σχημάτων ινσουλινοθεραπείας.

1922	Ins 2 ή 3 ή 4/ένεσεις/24 h
1936	Ins 1 ή 2 φορές + Ins + PZI (2-3 ενέσεις)
1951	SemiLente 2 ενέσεις/24 h
1953	Lente 1 ένεση/24 h ± Ins
1966	Ins+NPH 2/24 h
1980	Ins/Ins/Ins/UL ή NPH (4 ενέσεις 24h)
1980	Αντλίες ινσουλίνης (iv, sc)
1981	Insulin Pens (πρωτόγονες συσκευές)
1985	Novopen(s), B-D pens, (εξελιγμένες συσκευές) κλπ.
Ins=Διαλυτή ινσουλίνη ταχείας δράσεως	

πίνακας 6.2.2.3 Πειραματικές μορφές θεραπείας που δεν έχουν ακόμα ευρεία εφαρμογή. Απαιτείται συχνή επαφή με το αρμόδιο ερευνητικό διαβητολογικό κέντρο.

Ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση ινσουλίνης

Πλεονέκτημα: Η πρώτη δίοδος από το ήπαρ.

Μειονέκτημα: Οι λοιμώξεις, οι αποφράξεις καθετήρα, η ανάγκη καθημερινού αυτοελέγχου και η εξάρτηση από ειδικό κέντρο.

Εμφυτεύσιμη αντλία ινσουλίνης

Πλεονέκτημα: Ελευθερία κινήσεως, δεν φαίνεται η αντλία εξωτερικά. Δυνατότητα ενδοπεριτοναϊκής χορήγησης.

Μειονέκτημα: Οι αποφράξεις καθετήρων, η ανάγκη καθημερινού αυτοελέγχου και η εξάρτηση από ειδικό κέντρο. Τεχνικά προβλήματα.

Μεταμόσχευση νησιδίων

Πλεονέκτημα: Αν επιτύχει και αποδίδει, δεν απαιτείται συχνός αυτοέλεγχος. Η ρύθμιση είναι δυνατόν να είναι ιδανική(;))

Μειονέκτημα: Η περιορισμένη πηγή ανθρώπινων νησιδίων. Ανάγκη ανοσοκατασταλτικής αγωγής.

πίνακας 6.2.2.4 Οδοί χορήγησης ινσουλίνης που δοκιμάζονται ή δοκιμάστηκαν ανεπιτυχώς.

1. Από το ορθό
2. Από το στόμα
3. Με αεροζόλ δια του πνεύμονος*
4. Διαρρινικώς
5. Με κολλύριο
6. Διαδερμικώς (με αυτοκόλλητο)

* Είχε υπογλυκαιμική δράση αλλά αποσύρθηκε από την κυκλοφορία μετά από λίγους μήνες.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Bliss M. *The discovery of insulin*. The University of Chicago Press, Chicago, 1982.
- 2 Pratt JH. On the history of the discovery of insulin. In Dietrich von Engelhardt, ed, *Diabetes, its medical and cultural history*. London-Paris-Berlin-New York, Springer-Verlag 1989:411-419.
- 3 Poulsen JE. *Features of the history of Diabetology*. Copenhagen, Munksgaard 1982.
- 4 Martin E. Problems of priority in the discovery of insulin. In Dietrich von Engelhardt, ed, *Diabetes, its medical and cultural history*. Berlin-New York-London-Paris, Springer-Verlag, 1989:421-426.
- 5 Banting FG and Best CH. The internal secretion of the pancreas. *J Lab Clin Med* 1922;7:256-271.
- 6 Banting FG, Best CH, Collip JB, Campbell WR, Fletcher AA. Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus. Preliminary report. *Can Med Assoc J* 1922;141:141-146.
- 7 Best CH. The first clinical use of insulin. *Diabetes* 1956;5:65-67.
- 8 Brange J. *Galenics of insulin*. New York-London-Paris, Springer Verlag, 1987.
- 9 Pavel I. *The priority of N C Paulesco in the discovery of insulin*. Bucharest 1976.
- 10 Katsoyannis PG, Trakatelis AC, Zalut C et al. Studies on the synthesis of insulin from natural and synthetic A and B chain. III. Synthetic insulins. *Biochemistry* 1967;6:2656-2668.
- 11 Bliss M. Theodore Ryder, the last living link with the discovery of insulin. *Practical diabetes* 1995;12:187-188.
- 12 Sanger F. Chemistry of insulin. *Science* 1959;129:1340-1344.
- 13 Steiner DF. Evidence for a precursor in the biosynthesis of insulin. *Trans NY Acad Sci* 1967;30:60-68.
- 14 Hodgkin D. The ultrastructure of insulin. *Diabetes* 1972;21:1131-1150.
- 15 Goeddel DV, Kleid DG, Bolivar F et al. Expression of escherichia coli of chemically synthesized genes for human

- insulin. *Proc Nat Acad Sci USA* 1979;76:106-110.
- 16 Markussen J. Human monocomponent aus Schweine-Rohin-sulin. In Petersen K-G, Schluter Kj, Kerp L(Hrsg). *Neue Insu-line*. Freiburg, Freiburger Graphische Betriebe 1982:38-44.
 - 17 Markussen J, Damgaard U, Diers I, Fiil N, Hansen MT, Lar-sen P, Norris F, Schou O, Snel L, Thim L, Voight HO. Biosyn-thesis of human insulin in yeast via single-chain precursors. In: Theodoropoulos (ed) *Peptides*, Berlin, Walter de Gruyter 1986.
 - 18 Καραμήτσος Δ. Ανθρώπινη ινσουλίνη και υπογλυκαιμία. *Ελλ Διαβ Χρον* 1990;3:20-23.
 - 19 Καραμήτσος Δ. Σύγχρονα σχήματα και μέθοδοι ινσουλινοθεραπείας. *Ελλ Διαβ Χρον* 1988;9-23.
 - 20 Καραμήτσος Δ. Εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία. *Ελλ Διαβ Χρον* 1991;4:71-76.
 - 21 The DCCT Research group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications of insulin dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1993;977-986.
 - 22 Jervell J. Insulin 1996. 75 years after its discovery. *Diabetic Medicine* 1996;13:847-849.
 - 23 *Role of insulin analogues still to be established*. An expert consensus. Novo-Nordisk educational grant 1996.
 - 24 Olsen CL, Liu G, Charles A. Novel routes of insulin delivery. In Marshal SM and Home PD, eds, *The Diabetes Annual*, Amsterdam, London, Elsevier Science BV 1994:243-276.
 - 25 Pipeleers D, Keymeulen B, Korbitt G. Islet transplantation. In Marshal SM and Home PD, eds. *The Diabetes Annual*, Amsterdam-London, Elsevier Science BV 1994:299-330.
 - 26 Chang c, Wang X, Niu D, Zhang Z, Zhao H, Gong F. Mesenchymal Stem Cells adopt beta-cell gate upon diabetic pancreatic microenvironment. *Pancreas* 2008 Dec 5 (Epub ahead of print).

6.2.3 Αρχές ινσουλινοθεραπείας

Δ.Θ.Καραμήτσος

Στοιχεία φαρμακοκινητικής της ινσουλίνης

Η ενιέμενη ινσουλίνη είναι πυκνό διάλυμα σε εξαμερή μορφή. Τα εξαμερή ινσουλίνης στις θέσεις ενέσεως πρέπει να διασπαστούν σε μονομερή ή διμερή, ώστε να απορροφηθούν.¹ Μετά την ένεση γίνεται αρχικά σχηματισμός διμερών ινσουλίνης. Από αυτά προκύπτουν τελικά τα μονομερή, τα οποία μπορεί να υφίστανται μόνο όταν η ινσουλίνη βρίσκεται σε αραιό διάλυμα¹ (σχήμα 6.2.3.1). Η σύνδεση στους κυτταρικούς υποδοχείς ινσουλίνης γίνεται με τη μονομερή μορφή ινσουλίνης.² Η φαρμακοκινητική της ινσουλίνης εξαρ-

τάται από την απορρόφηση, την κατανομή, την πιθανή σύνδεση με αντισώματα, αν υπάρχουν, τη σύνδεση με τους κυτταρικούς υποδοχείς και τελικά τον καταβολισμό και την απέκκρισή της.³ Η εξωγενώς χορηγούμενη ινσουλίνη έχει διαφορετική φαρμακοκινητική απ' ό,τι η ενδογενώς εκκρινόμενη, η οποία περνά πρώτα από το ήπαρ. Με το πρώτο πέρασμα από το ήπαρ κατακρατείται το 50% της ινσουλίνης. Η κάθαρση της ινσουλίνης συνολικά λαμβάνει χώρα κυρίως στο ήπαρ (80%) και στους νεφρούς (20%).³ Ακόμη και η ταχεία δράση ινσουλίνης, που χορηγείται υποδορίως, έχει μεγαλύτερη διάρκεια δράσης, σε σύγκριση με την ενδογενώς παραγόμενη ινσουλίνη.³

Τα ανθρώπινα σκευάσματα ινσουλίνης απορροφώνται ελαφρώς ταχύτερα απ' ό,τι τα χοίρειας ή βόειας προέλευσης.⁴ Σήμερα, στην Ελλάδα κυκλοφορούν μόνο ανθρώπινου τύπου ινσουλίνες και έχουν αποσυρθεί οι χοίρειες και οι βόειες. Επίσης κυκλοφορούν ανάλογα ινσουλίνης που είναι τροποποιημένα μόρια ανθρώπινης. (σχήματα 6.2.3.2 – 6.2.3.6)

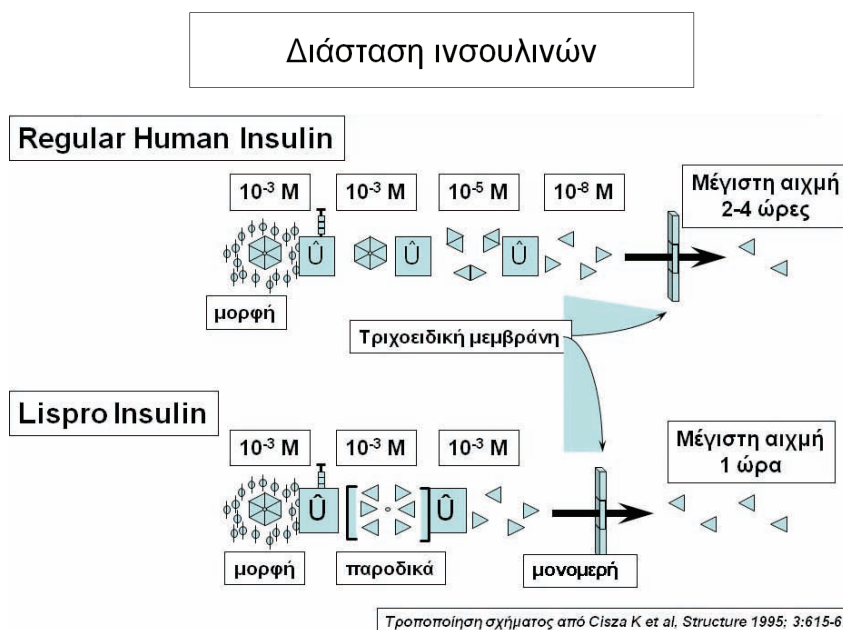
Οι μακράς δράσης ανθρώπινου τύπου ινσουλίνες έχουν σχετικά πιο σύντομο χρονοδιάγραμμα δράσης απ' ό,τι οι αντίστοιχες ζωϊκές ινσουλίνες.⁴ Η φαρμακοκινητική των ινσουλινών φαίνεται στις εικόνες 6.2.3.1, 6.2.3.2 και στον πίνακα 6.2.3.1.

Το σημείο της ένεσης έχει σημασία για την ταχύτητα απορρόφησης της. Η ένεση απορροφάται ταχύτερα ύστερα από ένεση στο δέρμα της κοιλιάς απ' ό,τι στους μηρούς. Η απορρόφηση από τους βραχίονες

είναι καλύτερη απ' ό,τι από τους μηρούς, αλλά λίγο βραδύτερη σε σύγκριση με την απορρόφηση από την κοιλιά.⁵ Ωστόσο, και στην κοιλιά υπάρχουν περιοχές με διαφορές στην απορρόφηση. Έτσι, από περιοχές υψηλότερες του ομφαλού η απορρόφηση είναι ταχύτερη απ' ό,τι από περιοχές κάτω από τον ομφαλό.⁶ Η τεχνική της ένεσης φαίνεται στην εικόνα 6.2.3.3.

Η θεραπεία του διαβήτη με υποδόριες ενέσεις ινσουλίνης διαφέρει πολύ από το να είναι η ιδανική θεραπεία. Εκτός του ότι η φυσιολογικά εκκρινόμενη ινσουλίνη περνάει πρώτα από το ήπαρ, πράγμα που δεν συμβαίνει με την υποδόρια ένεση, υπάρχει και μεταβλητότητα στον βαθμό της απορρόφησης της ινσουλίνης από τα σημεία των ενέσεων. Έτσι, η απορρόφηση της ινσουλίνης ποικίλλει εξαιρετικά, τόσο στο ίδιο άτομο όσο και από άτομο σε άτομο. Η διακύμανση της απορρόφησης στο ίδιο άτομο μπορεί να υπερβαίνει και το 35%.⁵ Οι διαφορές στην απορρόφηση της ινσουλίνης, από ένεση σε ένεση, έχουν κυρίως σχέση με την τοπική κυκλοφορία του αίματος.⁷ Οι μακράς δράσης ινσουλίνες έχουν συνήθως πιο απρόβλεπτη απορρόφηση απ' ό,τι οι ταχείας δράσης. Η NPH έχει μεγαλύτερη μεταβλητότητα απ' ό,τι τα ανάλογα Glargine και Detemir.

Η ταχεία δράση ινσουλίνης χορηγούμενη υποδορίως έχει μεταβλητότητα στην απορρόφηση 10-20%. Γι' αυτό και σε δυσρύθμιστους ή σε απορρυθμισμένους ασθενείς είναι σκόπιμο να περιλαμβάνεται στο θεραπευτικό σχήμα ταχείας δράσης ανθρώπινη ινσουλίνη



Τροποποίηση σχήματος από Ciszka K et al. Structure 1995; 3:615-622.

σχήμα 6.2.3.1 Διάσπαση ινσουλινών μετά την υποδόρια χορήγηση. Τα αρχικά εξαμερή μετατρέπονται σε διμερή και μονομερή. Η διάσπαση των εξαμερών της ινσουλίνης Lispro γίνεται ταχύτερα από ό,τι συμβαίνει με την ανθρώπινου τύπου ταχείας δράσης ινσουλίνη.

Actrapid®
 Διαυγές ουδέτερο διάλυμα ινσουλίνης ταχείας δράσης.
 Ενέπει: υποδόρια ολόκληρη ενδοφλέβια Έναρξη δράσης: 30 λεπτά Μέγιστη δράση: 1-3 ώρες Σημαντική διάρκεια: 6-8 ώρες
 Actrapid® Vial 10 ml (1000 IU) Actrapid® Penfill® 5 penfill X 3ml (1500 IU)

Protaphane®
 Λευκό ουδέτερο εναιώρημα ισορροπικής (προταμιναμικής) ινσουλίνης ενδοφασικής δράσης.
 Ενέπει: υποδόρια Έναρξη δράσης: 1½ ώρα Μέγιστη δράση: 4-12 ώρες Σημαντική διάρκεια: έως 24 ώρες
 Protaphane® Vial 10 ml (1000 IU) Protaphane® Penfill® 5 penfill X 3ml (1500 IU)

Mixtard® 30
 Έτοιμο μείγμα 30% διαλυτής και 70% ισορροπικής ινσουλίνης (δράση ανθρωπίνης ινσουλίνης 30/70) - Λευκό εναιώρημα.
 Ενέπει: υποδόρια Έναρξη δράσης: 30 λεπτά Μέγιστη δράση: 2-8 ώρες Διάρκεια δράσης: έως 24 ώρες
 Mixtard® 30 Vial 10 ml (1000 IU) Mixtard® 30 Penfill® 5 penfill X 3ml (1500 IU)

Mixtard® 40
 Έτοιμο μείγμα 40% διαλυτής και 60% ισορροπικής ινσουλίνης (δράση ανθρωπίνης ινσουλίνης 40/60) - Λευκό εναιώρημα.
 Ενέπει: υποδόρια Έναρξη δράσης: 30 λεπτά Μέγιστη δράση: 2-8 ώρες Διάρκεια δράσης: έως 24 ώρες
 Mixtard® 40 Penfill® 5 penfill X 3ml (1500 IU)

Mixtard® 50
 Έτοιμο μείγμα 50% διαλυτής και 50% ισορροπικής ινσουλίνης (δράση ανθρωπίνης ινσουλίνης 50/50) - Λευκό εναιώρημα.
 Ενέπει: υποδόρια Έναρξη δράσης: 30 λεπτά Μέγιστη δράση: 2-8 ώρες Διάρκεια δράσης: έως 24 ώρες
 Mixtard® 50 Penfill® 5 penfill X 3ml (1500 IU)

NovoPen® 3
 Χρησιμοποιείται με το φασιγίγια ινσουλίνης Penfill®.
 2,70 μονάδες ερώσιμ (ανά μονάδα)


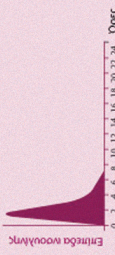










NovoMix® 30
 έτοιμο εναιώρημα aspart®
 Λευκό εναιώρημα 30% διαλυτής ινσουλίνης aspart® και 70% κρυσταλλών προταμιναμικής ινσουλίνης aspart®.
 Ενέπει: υποδόρια Έναρξη δράσης: 10 λεπτά Μέγιστη δράση: 1-3 ώρες Διάρκεια δράσης: έως 24 ώρες
 NovoMix® 30 FlexPen® 5 FlexPen® x 3ml (1500 U)

NovoRapid®
 Διαυγές, άχρωμο, ενέσιμο υδατικό διάλυμα ινσουλίνης aspart®.
 Ενέπει: υποδόρια ολόκληρη ενδοφλέβια Έναρξη δράσης: 10 λεπτά Μέγιστη δράση: 1-3 ώρες Διάρκεια δράσης: 3-5 ώρες * κατά την ενδοφλέβια ένεση η δράση του είναι παρόμοια της Actrapid®.
 NovoRapid® Vial 10ml (1000 IU) NovoRapid® FlexPen® 5 FlexPen® x 3ml (1500 U)

Levemir®
 ινσουλίνη detemir®
 Διαυγές, άχρωμο, ουδέτερο, ενέσιμο υδατικό διάλυμα ινσουλίνης detemir®.
 Ενέπει: υποδόρια Διάρκεια δράσης: έως 24 ώρες. Η Διάρκεια δράσης εξαρτάται από τη δόση και αυξάνεται καθώς αυξάνει ο αριθμός των χρησιμοποιούμενων μονάδων ανά kg βάρους σώματος. * το παρασκήνιο διήρκεσε δράσης αφορά σε άτομα με δείκτη BMI 2, που λαμβάνουν 0,8 U/kg ινσουλίνης detemir® - Helen O et al. Diabetes, Obesity and Metabolism 2006.
 Levemir® FlexPen® 5 FlexPen® x 3ml (1000 IU)

FlexPen®
 Προεγμισμένο "στυλό" ινσουλίνης για χρήση με τις βελόνες NovoFine®.
 1,60 μονάδες ερώσιμ (ανά μονάδα)

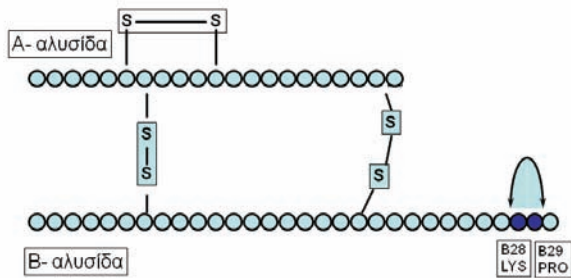
εικόνα 6.2.3.1 Η φαρμακοκινητική των ινσουλινών του φαρμακευτικού οίκου Novo Nordisk (από έντυπο της εταιρίας).

Ολοκληρωμένη Πρόταση Χορήγησης Ινσουλινών Lilly			Μορφή (100 IU/ ml)
Ινσουλίνη	Είδος ινσουλίνης	Χρόνος δράσης ινσουλίνης (Το ακριβές προφίλ και ο ακριβής χρόνος δράσης μπορεί να διαφέρουν ανάλογα με τον ασθενή και το σημείο ένεσης)	
 ενέσιμη ινσουλίνη lispro (τεχνολογία rDNA)	Ανάλογο ταχείας δράσης		vial 10ml cartridge 3ml
 25% ενέσιμη ινσουλίνη lispro 75% προτομαμική lispro	Μείγμα αναλόγου		cartridge 3ml
 50% ενέσιμη ινσουλίνη lispro 50% προτομαμική lispro	Μείγμα αναλόγου		cartridge 3ml
 Ισοφανική ανθρώπινη ινσουλίνη (τεχνολογία rDNA)	Ανθρώπινη ισοφανική		vial 10ml cartridge 3ml
 Ανθρώπινη ινσουλίνη (τεχνολογία rDNA)	Ανθρώπινη ταχείας δράσης		vial 10ml cartridge 3ml
 Ανθρώπινη ινσουλίνη (τεχνολογία rDNA) μείγμα 30% REGULAR, 70% NPH	Μείγμα ανθρώπινης		vial 10ml cartridge 3ml



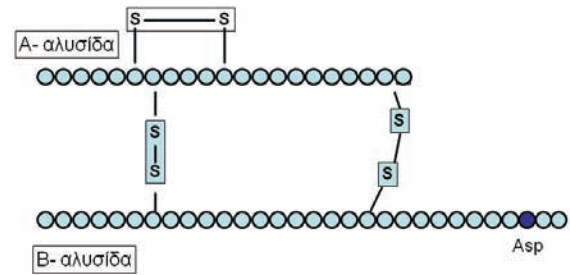
εικόνα 6.2.3.2 Η φαρμακοκινητική των ινσουλινών του φαρμακευτικού οίκου Φαρμασέρβ-Lilly (από έντυπο της εταιρίας).

Μόριο ινσουλίνης Lispro (Humalog)



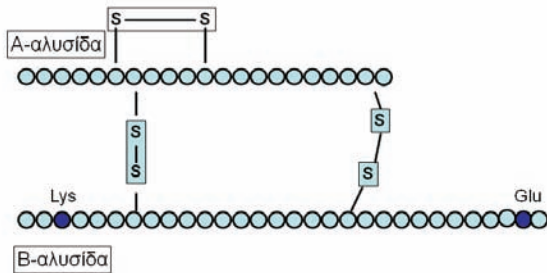
σχήμα 6.2.3.2 Το μόριο της ινσουλίνης Lispro. Στις θέσεις 28 και 29 γίνεται αντιμετάθεση της λυσίνης με την προλίνη

Μόριο ινσουλίνης Aspart (Novorapid)



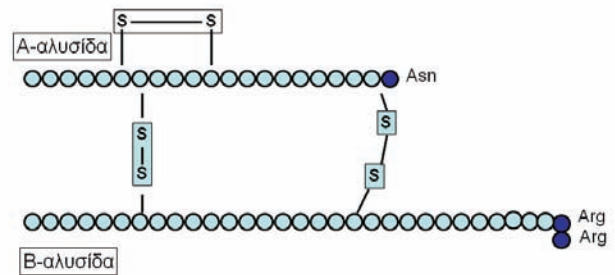
σχήμα 6.2.3.3 Το μόριο της ινσουλίνης Aspart. Στη θέση 28 της β-αλυσίδας φεύγει η προλίνη και αντικαθίσταται από ασπαρτικό οξύ.

Μόριο ινσουλίνης Glulisine (Apidra)



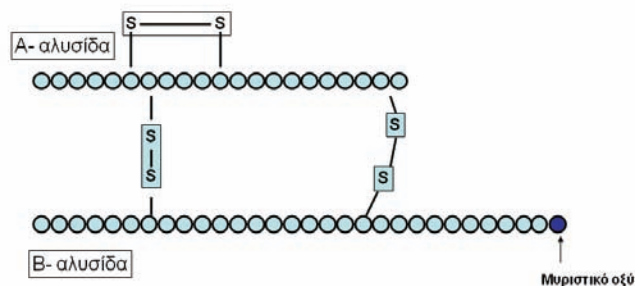
σχήμα 6.2.3.4 Το μόριο της ινσουλίνης Glulisine. Στη θέση 3 της β-αλυσίδας, μπαίνει λυσίνη και στη θέση 29 γλουταμινικό οξύ.

Μόριο ινσουλίνης Glargine (Lantus)



σχήμα 6.2.3.5 Το μόριο της ινσουλίνης Glargine. Προστίθενται δύο μόρια αργινίνης στο τέλος της β-αλυσίδας και γίνεται μία αντικατάσταση στη θέση 21 της Α-αλυσίδας με ασπαραγίνη.

Μόριο ινσουλίνης Detemir (Levemir)



σχήμα 6.2.3.6 Το μόριο της ινσουλίνης detemir. Στη θέση Β-30 βρίσκεται μυριστικό οξύ.

που έχει μικρή μεταβλητότητα απορρόφησης και αρκετή διάρκεια δράσης. Η απορρόφηση της ινσουλίνης Lispro, Aspart, Glulisine που είναι ανάλογα ινσουλίνης ταχείας δράσης, γίνεται ταχύτερα, γι' αυτό και χορηγούνται αμέσως πριν από το φαγητό.⁸ Η διάρκεια δράσης τους όμως είναι σαφώς μικρότερη απ' ό,τι συμβαίνει με την ταχείας δράσης ανθρώπινου τύπου ινσουλίνη και, κατά συνέπεια, χρειάζεται προσοχή στην κάλυψη των ωρών του 24ώρου από ενδιάμεσης διάρκειας ή μακράς δράσης ινσουλίνη. Για καλή ρύθμιση με ινσουλίνη Lispro και NPH απαιτούνται συνήθως 5 ενέσεις το 24ωρο (τρεις Lispro και δύο NPH), τακτική που λίγοι ασθενείς αποδέχονται. Σύμφωνα με πρόσφατη εργασία, η ανάμειξη ινσουλίνης Lispro και NPH είναι δυνατή χωρίς να χάνονται οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της πρώτης.⁹ Με σκοπό την καλύτερη κάλυψη των αναγκών σε ινσουλίνη δοκιμάζονται ανάλογα ινσουλίνης μακράς δράσης, που έχουν μικρότερες αιχμές απορρόφησης και καλύτερη κάλυψη του 24ώρου με καλύτερες πρωινές τιμές σακχάρου, χωρίς συχνότερες νυχτερινές υπογλυκαιμίες.¹⁰

Η υποδόρια απορρόφηση μπορεί να επηρεαστεί από διάφορους παράγοντες:

- Γίνεται ταχύτερη με τη θέρμανση,¹¹ το μασάζ¹² και την άσκηση του μέλους στο οποίο γίνεται η ένεση.¹³
- Γίνεται βραδύτερη με την ψύξη,¹¹ την υπογλυκαιμία,¹⁴ λόγω της περιφερικής αγγειοσύσπασης και όταν η ένεση γίνεται σε λιποϋπερτροφικές περιοχές¹⁵ και σε περιοχή που υπάρχει οίδημα.¹⁶
- Η δράση της ινσουλίνης διαρκεί περισσότερο, όταν η δόση είναι μεγάλη.¹¹
- Το κάπνισμα τσιγάρων έχει περιγραφεί ότι επιβραδύνει την απορρόφηση ινσουλίνης.¹⁷

Εκπαίδευση στην ινσουλινοθεραπεία

Η εκπαίδευση στην ινσουλινοθεραπεία έχει ιδιαίτερη σημασία, πριν να ξεκινήσει ένας νέος ασθενής θεραπεία με ινσουλίνη. Ο γιατρός οφείλει να του διδάξει ορισμένα θέματα όπως:

- τεχνικές ενέσεως ινσουλίνης,
- χρόνος για ενέσεις και γεύματα,
- αναγνώριση και αντιμετώπιση της υπογλυκαιμίας,
- αυτοέλεγχος των επιπέδων γλυκόζης,
- στόχοι του γλυκαιμικού ελέγχου,
- προσαρμογή, των δόσεων ινσουλίνης ανάλογα με τις εξετάσεις αίματος,
- αντιμετώπιση του διαβήτη σε μέρες ασθένειας,
- ρόλος της φυσικής άσκησης, κ.λπ.¹⁸

Παλαιότερα οι ενέσεις ινσουλίνης γίνονταν με σύριγγες. Σήμερα οι περισσότεροι ασθενείς κάνουν τις ενέσεις ινσουλίνης με τη χρήση διαφόρων μικροσυσκευών τύπου "στυλό" (insulin pens), που είναι πρακτι-

κές μικροσυσκευές και διευκολύνουν την αυτοχορήγηση ινσουλίνης και έχουν κερδίσει τη γενική προτίμηση (98%).¹⁹

Η εξατομίκευση της δοσολογίας ινσουλίνης βασίζεται στον αυτοέλεγχο της γλυκόζης αίματος και στη δυνατότητα των ασθενών να τροποποιούν τις δόσεις ινσουλίνης, σύμφωνα με τις παρασχεθείσες οδηγίες.²⁰

Έναρξη ινσουλινοθεραπείας

Ο ασθενής είναι προτιμότερο να ξεκινήσει την αγωγή με ινσουλίνη ως εξωτερικός ασθενής και, κατ' εξαίρεση μόνο, ως νοσηλευόμενος στο νοσοκομείο. Την τακτική αυτή πρώτος εφήρμοσε ο Joslin,²¹ αλλά δεν βρήκε πολλούς μιμητές. Έχει λίγα χρόνια που συγγραφείς κλασικών βιβλίων άρχισαν να προτείνουν την παραπάνω τακτική. Ωστόσο, ακόμη και σήμερα, διαβητολόγοι, σε ορισμένα κέντρα, προτιμούν να νοσηλεύουν τους ασθενείς τις πέντε εργάσιμες ημέρες της εβδομάδας.²² Την ίδια δε τεχνική εφαρμόζουν και στο γνωστό διαβητολογικό τμήμα της Κοπεγχάγης Steeno που έχει παρακολουθήσει ο γράφων. Κατά τη νοσηλεία τους οι ασθενείς μαθαίνουν πολλά για τον διαβήτη και την αγωγή με ινσουλίνη από ειδικούς εκπαιδευτές. Αυτή η τακτική απαιτεί ελεύθερα νοσοκομειακά κρεβάτια, επιπλέον χρήματα για το όλο σύστημα και, επιπροσθέτως, κοστίζει την απώλεια εργάσιμων ημερών για τους ασθενείς. Υπάρχουν πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα και στις δύο τακτικές. Λαμβάνοντας υπόψη τις συνθήκες νοσηλείας στα περισσότερα ελληνικά νοσοκομεία, ο γράφων έχει τη γνώμη ότι η εισαγωγή ασθενούς σε νοσοκομείο για έναρξη ινσουλίνης πρέπει να είναι η εξαίρεση.

Ειδικοί παράγοντες επηρεάζουν την επιλογή του σκευάσματος ινσουλίνης. Αυτοί είναι η ηλικία, το επάγγελμα, οι διαιτητικές συνήθειες, τα ταξίδια, η συνήθεια φυσικής άσκησης, επίπονα χόμπυ, κάποιες αναπηρίες, η ύπαρξη διαβητικών επιπλοκών, συνοδά νοσήματα και η προτίμηση του ασθενούς για κάποιο σκεύασμα ινσουλίνης, όταν έχει τη σχετική εμπειρία.

Το σχήμα χορήγησης της ινσουλίνης πρέπει να διαμορφωθεί με βάση τις ανάγκες του ασθενούς, ο οποίος πρέπει να το αποδεχθεί αναγνωρίζοντας το όφελος που θα αποκομίσει από αυτό. Ο καλά ενημερωμένος ασθενής είναι ο «καλός ασθενής» που θα εφαρμόσει με επιτυχία τη θεραπεία. Ο αριθμός των ενέσεων που θα γίνονται κάθε 24ωρο αναγκαστικά εξαρτάται και από τη συμφωνία και αποδοχή του ασθενούς. Πολλές φορές αναγκαζόμαστε να αρχίσουμε ινσουλινοθεραπεία με ένα λιγότερο επιθετικό σχήμα και αργότερα, όταν ο ασθενής αντιληφθεί ότι η θεραπεία αυτή δεν είναι τόσο ενοχλητική όσο τη φανταζόταν, επιλέγουμε το καταλληλότερο σχήμα.

Στόχος του γλυκαιμικού ελέγχου

Ο στόχος του γλυκαιμικού ελέγχου ποικίλλει ανάλογα με τα χαρακτηριστικά και τις ανάγκες του ασθενούς, όμως μπορεί να λεχθεί ότι στις περισσότερες περιπτώσεις διαμορφώνονται οι εξής στόχοι:

- Πριν από τα γεύματα σάκχαρο 80-140 mg/dl (κατ' εξαίρεση 160 mg/dl) και πριν από τον ύπνο 140-180 mg/dl.

- Σε περιπτώσεις ανεπίγνωστης υπογλυκαιμίας οι στόχοι του γλυκαιμικού ελέγχου πρέπει να είναι υψηλότεροι, για λόγους ασφάλειας, πράγμα το οποίο σημαίνει 20-40 mg/dl υψηλότερα.

- Επίσης, στους ασθενείς με διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, οι στόχοι του γλυκαιμικού ελέγχου πρέπει να είναι αρχικά υψηλότεροι, ώστε να αποφεύγεται ταχεία εξέλιξη της αμφιβληστροειδοπάθειας που ενδέχεται να είναι επακόλουθο της ταχείας ομαλοποίησης του μεταβολισμού της γλυκόζης (βλ. Κεφ. 8.2). Σε αυτές τις περιπτώσεις καταβάλλεται φροντίδα για τη βελτίωση του ελέγχου του διαβήτη, βήμα προς βήμα, σε μια περίοδο μερικών μηνών.

Στο σημείο αυτό πρέπει να γίνει μια απαραίτητη διευκρίνιση. Οι στόχοι ρύθμισης του διαβήτη δεν αποτελούν ταυτόχρονα και κριτήρια της ρύθμισής του. Τα κριτήρια ρύθμισης είναι συνήθως αυστηρότερα και πλησιάζουν πολύ τα φυσιολογικά όρια διακύμανσης της γλυκόζης στο αίμα. Δεν είναι δυνατόν, όμως, τα απόλυτα κριτήρια φυσιολογικής (άριστης) ρύθμισης να αποτελούν στόχο ρύθμισης, γιατί τότε οι ασθενείς θα εμφάνιζαν συχνές και έντονες υπογλυκαιμίες. Οι προτεινόμενοι από τον Hirsh και συν. στόχοι ρύθμισης εμφανίζονται στον πίνακα 6.2.3.2.²⁰

Οι στόχοι γλυκαιμικού ελέγχου με κριτήριο τις τιμές γλυκόζης στο αίμα είναι απαραίτητοι για να γίνονται οι διάφορες προσαρμογές των δόσεων ινσουλίνης. Ο στόχος ως προς τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c) είναι για επιβεβαίωση της επιτυχίας ή της αποτυχίας στην επιδίωξη γιατρού και ασθενούς. Οι τιμές της HbA1c δεν βοηθούν στη ρύθμιση, αλλά μας κινητοποιούν –γιατρό και ασθενή– για περισσότερη προσπάθεια. Γενικά αποδεκτός στόχος είναι η τιμή της HbA1c να μην υπερβαίνει το 7%.

Δόση έναρξης ινσουλίνης

ΣΔ τύπου 1: Σε σοβαρά κετωτικούς ασθενείς γίνεται η χορήγηση ανθρώπινης ινσουλίνης ταχείας δράσης σε δόση 6-8 u την ώρα για μία ή δύο ημέρες. Σε μετρίως κετωτικούς διαβητικούς τύπου 1 είναι δυνατόν να χορηγηθεί ταχείας δράσης ινσουλίνη σε 4 δόσεις το 24ωρο για δύο ημέρες. Μετά γίνεται έναρξη του χρόνιου σχήματος ινσουλίνης, το οποίο συνιστάται σε



εκόνα 6.2.3.3 Φαίνεται η τεχνική της ένεσης με συγκράτηση του δέρματος σε πτυχή.

αυτούς τους ασθενείς καθ' ότι είναι το πλέον προσομοιάζον προς τη φυσιολογία της έκκρισης ινσουλίνης και είναι σχήμα τεσσάρων ενέσεων το 24ωρο (τρεις ενέσεις ταχείας δράσης και μία ένεση μακράς δράσης που χορηγείται προ του ύπνου).²³

Συνήθως για λόγους μεγαλύτερης ασφάλειας καθορίζεται έναρξη των δόσεων που συνολικά δεν υπερβαίνει τις 0,4-0,5 u/Kg σωματικού βάρους. Μια πιο συντηρητική τακτική είναι να δοθούν 20-25 u/24ωρο ως δόση έναρξης. Η δόση της ινσουλίνης μπορεί να αλλάξει ανάλογα με τα αποτελέσματα των μετρήσεων σακχάρου στο αίμα.

ΣΔ τύπου 2: Η δόση έναρξης (το 24ωρο) της ινσουλίνης μπορεί αδρά να υπολογιστεί από το σάκχαρο νηστείας, με τους παχύτερους ασθενείς να απαιτούν μεγαλύτερες δόσεις, λόγω της αντίστασης των ιστών στην ινσουλίνη. Στους περισσότερους ασθενείς δεν υπάρχει ανάγκη για δόση εφόδου, η οποία με την παρουσία των σουλφονουριών μπορεί να προκαλέσει υπογλυκαιμία. Είναι δυνατόν να δοθεί με ασφάλεια, ινσουλίνη 0,5 u/Kg σωματικού βάρους, ως αρχική δόση 24ώρου. Γενικά, αν το σάκχαρο νηστείας πέσει κάτω από 120 mg, τις πρώτες ημέρες, η δόση της ινσουλίνης πρέπει να ελαττωθεί. Για τις πρώτες δύο εβδομάδες αυτό το όριο μπορεί να είναι 120-160 mg σε περιπτώσεις ασθενών που είχαν πολύ υψηλό σάκχαρο αίματος πριν από την έναρξη ινσουλίνης.

Ρύθμιση της δόσης ινσουλίνης ανάλογα με τη γλυκόζη αίματος

Ο ασθενής πρέπει να είναι εκπαιδευμένος, ώστε να μπορεί να αποφασίσει αύξηση της δόσης της ινσουλίνης, αν οι τιμές του σακχάρου νηστείας είναι μεγαλύτερες από 160 mg/dl. Αυτή η αύξηση πρέπει να είναι 2-4 μονάδες για την υπεύθυνη δόση, αυτή δηλαδή που δρούσε κατά τη στιγμή που η γλυκόζη μετρήθηκε και βρέθηκε αυξημένη. Για τους παχύσαρκους ασθενείς αυτή η αύξηση πρέπει να είναι μεγαλύτερη, π.χ.

πίνακας 6.2.3.1. Σκευάσματα ινσουλίνης, ονομασίες και φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά τους.

Σκευάσματα ινσουλίνης	Έναρξη ώρες	Μέγιστη δράση	Διάρκεια ώρες
Ταχείας δράσης ανάλογα			
Insulin aspart (Novorapid)	0,17-0,33	1-3	3-5
Insulin glulisine (Apidra)	0,25	0,5-1,5	5,3
Insulin lispro (Humalog)	0,25-0,5	0,5-2,5	3-6,5
Ταχείας δράσης ανθρώπινη			
Actrapid, Humulin Regular	0,5-1	1-5	6-10
Ενδιάμεσης δράσης ανθρώπινη			
NPH (Protaphane, Humulin NPH)	1-2	6-14	16-24
Μακράς δράσης ανθρώπινη*, **			
Ultratard, Ultralente	3	6-14	28
Μακράς δράσης ανάλογα			
Insulin detemir (Levemir)	0,8-2	6-8	Έως 24
Insulin glargine (Lantus)	1,1	2-20	Έως 24
Μείγματα ανθρώπινης ινσουλίνης			
NPH/Ταχεία Ινσ. 30/70 or 50/50 Mixtard 30, 50, & Humulin M3	0,5	1,5-12	Έως 24
Μείγματα αναλόγων ινσουλίνης			
aspart/NPH* 30/70 Novomix	0,17-0.33	1-4	περίπου 24
lispro/NPH* 75/25	0,25-0,5	≤ 2	περίπου 22
lispro /NPH* 50/50	0,25-0,5	0,5-1,5	περίπου 22
Εισπνεύσιμη ινσουλίνη ***	0,17-0,33	0,5-1,5	περίπου 4

* σε μορφή αναλόγου ινσουλίνης, ** δεν κυκλοφορεί στην Ελλάδα μετά το 2005, *** Αποσύρθηκε το 2008.

4-6 μονάδες για υπέρβαρους ασθενείς με σωματικό βάρος πάνω από 40% του ιδανικού βάρους. Η δόση της ινσουλίνης πρέπει να ελαττωθεί, όταν συμβαίνει υπογλυκαιμία χωρίς κάποιο προφανή λόγο (χαμένα γεύματα, μυϊκή άσκηση, παρατάση ώρας έναρξης ύπνου κ.λπ.).

Υπάρχουν δύο τρόποι να ρυθμίσει ο ασθενής τη δόση της ινσουλίνης.

Ο πιο συνηθισμένος τρόπος είναι ο “προληπτικός”. Για παράδειγμα, αυξάνουμε την επόμενη ημέρα την πρωινή δόση ινσουλίνης, αν το σάκχαρο αίματος πριν από το μεσημεριανό φαγητό είναι αυξημένο.

Ο λιγότερο συνηθισμένος τρόπος είναι ο “κατασταλτικός”, στον οποίο ρυθμίζουμε τη δόση της ταχείας ινσουλίνης κατά τη στιγμή της εξέτασης του σακχάρου στο αίμα. Αυτή η δοσολογία δεν είναι μόνιμη, αλλά αποφασίζεται από τον ασθενή όταν κάνει την ένεση, με βάση έναν εξατομικευμένο αλγόριθμο τον οποίο

συμβουλευεται κάθε φορά που μετράει γλυκόζη αίματος (π.χ. αν το σάκχαρο είναι 60-80 mg/dl βάλει 6 u, αν 81-120 mg/dl βάλει 7 u, αν 121-160 mg/dl βάλει 8 u, κ.ο.κ.). Αν η τιμή της γλυκόζης είναι πολύ αυξημένη, εκτός από την αύξηση της δόσης της ώρας εκείνης, μπορεί να γίνει και καθυστέρηση της λήψης τροφής για 30-60 λεπτά πέραν του καθιερωμένου ημιώρου. Πάντως ποτέ δεν πρέπει να παραλείπεται η λήψη τρο-

πίνακας 6.2.3.2 Οι στόχοι ρύθμισης για τις τιμές γλυκόζης αίματος κατάλληλοι για εντατικοποιημένη θεραπεία σε νεαρά κατά τα λοιπά υγιή άτομα.²⁰

	Ιδανικοί mg/dl	Αποδεκτοί mg/dl
Προ φαγητού	70-105	70-130
1 ώρα μετά το φαγητό	100-160	100-180
2 ώρες μετά το φαγητό	80-120	80-150
02.00-04.00	70-100	70-120

φής. Γενικά η λήψη τροφής δεν πρέπει να παραλείπεται ούτε να μειώνεται με τη σκέψη ότι αυτή η επιλογή θα βοηθήσει στην πτώση αυξημένης τιμής γλυκόζης, γιατί όταν γίνεται οδηγεί συνήθως σε υπογλυκαιμία.

Γενικός κανόνας που ακολουθούμε, επίσης, είναι ότι δεν αυξάνεται η δοσολογία της ινσουλίνης, αν ο ασθενής είχε πρόσφατα υπογλυκαιμίες.

Αρκετοί ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 εμφανίζουν μεγάλη μεταβλητότητα στις τιμές αυτοελέγχου της γλυκόζης στο αίμα. Σε τέτοιες περιπτώσεις συνιστούμε μεγαλύτερη συμμόρφωση στο πρόγραμμα διατροφής, ελέγχουμε τα σημεία των ενέσεων για λιποϋπερτροφία, συνιστούμε κυκλική πορεία στην καθημερινή αλλαγή θέσης της ένεσης στην κοιλιά και σταθερότερο ωράριο ενέσεων, γευμάτων και ύπνου και αναζητούμε πιθανούς παράγοντες αστάθειας του διαβήτη (βλ. 6.2.8).

Ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, συνήθως ηλικίας άνω των 70 ετών που εμφανίζουν μεγάλες αυξομειώσεις στα αποτελέσματα του αυτοελέγχου πρέπει να ελεγχθούν για λάθη σοβαρά με τα οποία παραβιάζουν βασικές αρχές της ινσουλινοθεραπείας. Πολλά από τα λάθη αυτά ενδέχεται να οφείλονται σε διαταραχές μνήμης.

Αυτοέλεγχος γλυκόζης αίματος

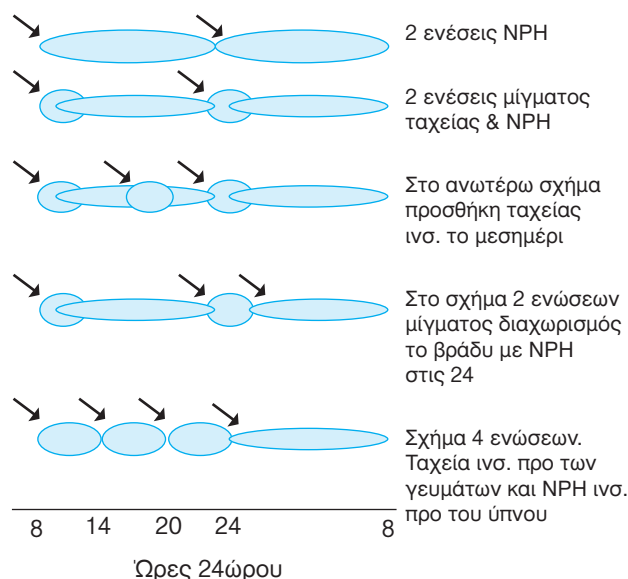
Η συχνότητα και ο χρόνος αυτοελέγχου της γλυκόζης του αίματος με ατομικό μετρητή (σακχαρόμετρο) ποικίλλει από κέντρο σε κέντρο και από ασθενή σε ασθενή. Υπάρχουν κέντρα πολύ απαιτητικά που ζητούν π.χ. 3-6 ελέγχους κάθε μέρα και άλλα κέντρα λιγότερο απαιτητικά που ζητούν π.χ. 3-4 ελέγχους μία ή δύο μέρες κάθε εβδομάδα.²⁴

Το κόστος, η ψυχολογική επίπτωση των αιματολογικών ελέγχων, η προσωπικότητα και η συμπεριφορά του ασθενούς, ειδικά προβλήματα και καταστάσεις επηρεάζουν την τακτική των εξετάσεων σακχάρου του αίματος που ζητούμε από τους ασθενείς. Για παράδειγμα, πιο πολλές μετρήσεις απαιτούνται σε περιπτώσεις ανεπίγνωστης υπογλυκαιμίας και κύησης. Ο αυτοέλεγχος σακχάρου αίματος κατ'οίκον είναι ανάγκη να εφαρμόζεται από τους ασθενείς με ΣΔ τύπου 1. Δεν θεωρείται απαραίτητο να γίνεται στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2. Η αποτελεσματικότητα του αυτοελέγχου της γλυκόζης του αίματος σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 έχει αμφισβητηθεί σε σχετική εργασία και δεν συνιστάται από όλους τους συγγραφείς.²⁵

Αναλυτικότερη παρουσίαση του αυτοελέγχου της γλυκόζης στο αίμα παρουσιάζεται στο ειδικό κεφάλαιο.

Σχήματα ινσουλινοθεραπείας

Είναι σύνηθες να διακρίνονται τα σχήματα ινσουλινοθεραπείας σε συμβατικά και εντατικοποιημένα.



εικόνα 6.2.3.2 Σχήματα ινσουλινοθεραπείας σε σχηματική παράσταση. Παριστάνεται αδρώς η διάρκεια δράσης των ινσουλινών. Με βέλος σημειώνεται ο χρόνος χορήγησης της ένεσης ινσουλίνης. Στα σημεία που συμπίπτουν δύο καμπύλες, η δράση των ινσουλινών είναι αθροιστική.

Τα σχήματα με τρεις ή τέσσερις ενέσεις ινσουλίνης/24ωρο και η συνεχής υποδόρια έγχυση ινσουλίνης (CSII) αναφέρονται συνήθως ως εντατικοποιημένα σχήματα. Στην πράξη πρέπει να τονιστεί ότι εκτός από τον αριθμό των ενέσεων, πολλά άλλα στοιχεία χαρακτηρίζουν την εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία (γλυκαιμικοί στόχοι, συχνότητα αυτοελέγχου της γλυκόζης αίματος, εκπαίδευση του ασθενούς και η αποφασιστικότητά του να ασχοληθεί με τον διαβήτη του) (βλ. Κεφ. 6.2.4 και 6.2.5).

Μία δόση ινσουλίνης μακράς ή μέσης δράσης μπορεί να είναι μερικές φορές αρκετή για ηλικιωμένους διαβητικούς, δεν είναι όμως ο κανόνας. Αυτή η δόση μπορεί να χορηγηθεί το πρωί ή πριν από τον ύπνο, ειδικά αν πρόκειται για μακράς δράσης ινσουλίνη. Αν τα άτομα έχουν ακόμη κάποια ενδογενή παραγωγή ινσουλίνης, μπορεί να γίνει συνδυασμένη αγωγή μιας ένεσης μακράς δράσης ινσουλίνης με υπογλυκαιμικά δισκία. Αυτή η τακτική μπορεί να είναι χρήσιμη σε ορισμένους διαβητικούς ασθενείς που είναι δύσκολο –για πρακτικούς λόγους– να κάνουν δύο ενέσεις την ημέρα. Συνολικά ως σχήμα είναι πιο δαπανηρό απ'ότι η χορήγηση μόνο ινσουλίνης και αποδίδει συνήθως μόνο για ένα ή δύο χρόνια. Σύμφωνα με κλινικές παρατηρήσεις του συγγραφέα, ο συνδυασμός υπογλυκαιμικών δισκίων και ινσουλίνης, όταν τα χρόνια του διαβήτη είναι πάνω από δώδεκα, συνήθως δεν αποδίδει.

Δύο δόσεις ινσουλίνης το 24ωρο ήταν και ίσως ακόμη εξακολουθεί να είναι το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο σχήμα ινσουλινοθεραπείας. Προτιμούμε τα μείγματα ινσουλίνης ταχείας και ενδιάμεσης δράσης για να ελέγξουμε καλύτερα τη γλυκόζη μετά τα γεύματα. Λεπτόσωμοι και έντονα εργαζόμενοι ασθενείς, π.χ. αγρότες χειρωνακτικά εργαζόμενοι, κτίστες, κ.λπ. δεν είναι κατάλληλοι για ταχείας δράσης ινσουλίνη, επειδή είναι επιρρεπείς σε υπογλυκαιμία. Οι περισσότεροι ασθενείς στην Ελλάδα ακολουθούν σχήματα δύο ενέσεων μείγματος ινσουλίνης. Στους δύσκολους ασθενείς προτιμούμε να αναμειγνύουμε την ινσουλίνη στις επιθυμητές αναλογίες πριν από την ένεση, επειδή αυτό προσφέρει περισσότερη ευελιξία. Το ίδιο γίνεται και στα μικρά παιδιά που κάνουν γενικά μικρές δόσεις. Μάλιστα στις μικρές δόσεις μπορεί να δημιουργηθεί πρόβλημα από τη διαρροή της ενιεμένης ινσουλίνης στο δέρμα. Στις περιπτώσεις πολύ μικρών δόσεων μπορεί να γίνεται αραίωση της ινσουλίνης, ώστε να αυξηθεί ο ενιεμένος όγκος. Τα προκατασκευασμένα μείγματα ινσουλινών φαίνεται ότι αποδίδουν με επιτυχία στην πλειονότητα των περιπτώσεων και η δυνατότητα της χορήγησης 25, 30, 40 ή 50% της δόσης ως ταχείας δράσης ινσουλίνη διευκολύνει την αγωγή. Το ποσοστό της ταχείας δράσης ινσουλίνης εξατομικεύεται. Κατά την εκτίμηση του συγγραφέα, ασθενείς ευαίσθητοι στην ινσουλίνη ρυθμίζονται καλύτερα με ποσοστό 10 ή 20% ταχείας δράσης ινσουλίνη. Πριν από έναν χρόνο ατυχώς έπαψαν να κυκλοφορούν σκευάσματα 20/80 ταχεία/NPH που ήταν χρήσιμα στον ελληνικό χώρο και τη νότια Ευρώπη γενικότερα. Αναγκαστικά οι περισσότεροι ασθενείς ρυθμίζονται με 30% ταχεία ινσουλίνη. Υπέρβαροι και μη ευαίσθητοι στην ινσουλίνη ασθενείς ελέγχονται καλύτερα με ποσοστό 40% ή 50% ταχείας δράσης ινσουλίνη. Αναλογίες 50/50 ταχείας και ενδιάμεσης δράσης ινσουλίνης μπορεί να δοθούν για τον καλύτερο έλεγχο των πρώτων ωρών μετά το γεύμα.²⁶

Η πρωινή δόση, σύμφωνα με κλασικά βιβλία, πρέπει να είναι τα 2/3 της συνολικής. Εμείς προτιμούμε διαφορετικές αναλογίες και συνήθως δίνουμε τα 3/5 στην πρωινή και τα 2/5 στη βραδινή δόση. Οι παραπάνω αναλογίες μπορούν να τροποποιηθούν ανάλογα με τα αποτελέσματα των μετρήσεων σακχάρου στο αίμα. Το μόνο μειονέκτημα του σχήματος μείγματος δύο ινσουλινών σε δύο ενέσεις το 24ωρο είναι ο υπερινσουλινισμός προ του μεσημεριανού φαγητού και γύρω στα μεσάνυχτα, οπότε και έχουμε αυξημένη πιθανότητα υπογλυκαιμίας. Οι ώρες των γευμάτων στο σχήμα των δύο ενέσεων πρέπει να είναι σταθερές. Αν υπάρχει συχνά νυκτερινή υπογλυκαιμία, προστίθεται μικρό γεύμα προ του ύπνου. Επίσης, μπορεί να δοθεί

σκεύασμα με μικρότερη αναλογία ταχείας ινσουλίνης πριν από τον ύπνο.

Τρεις δόσεις ινσουλίνης το 24ωρο μπορεί να δοθούν για δύο διαφορετικούς λόγους:

α) Η προσθήκη ταχείας δράσης ινσουλίνης κατά την ώρα του μεσημβρινού γεύματος βελτιώνει τη ρύθμιση της γλυκόζης κατά τις απογευματινές ώρες. Επιλέγεται ως λύση όταν, ενώ το σάκχαρο αίματος το μεσημέρι είναι σχετικά χαμηλό, υπάρχει υψηλή τιμή σακχάρου το απόγευμα.

β) Μπορεί να χωριστεί η βραδινή δόση μείγματος σε δύο μέρη, οπότε χορηγείται η ταχείας δράσης ινσουλίνη προ του δείπνου και η ενδιάμεσης δράσης προ του ύπνου. Με αυτό το σχήμα η πιθανότητα νυκτερινών υπογλυκαιμιών ελαττώνεται (γιατί δεν συμπίπτει η δράση των δύο ινσουλινών) και το φαινόμενο της αυγής αντιμετωπίζεται. Επιλέγεται αυτό το σχήμα όταν υπάρχει υψηλό σάκχαρο αίματος το πρωί, ενώ το σάκχαρο αίματος τη νύχτα είναι σχετικά χαμηλό και δεν μπορεί να αυξηθεί η βραδινή δόση μείγματος ινσουλινών, γιατί θα προκαλέσει υπογλυκαιμία.

Τέσσερις δόσεις ινσουλίνης –τρεις δόσεις ταχείας δράσης ινσουλίνης προ των κυρίων γευμάτων και μία ένεση ενδιάμεσης ή μακράς δράσης ινσουλίνης προ του ύπνου– είναι ένα σχήμα επιλογής για αρκετούς διαβητικούς τύπου 1, που παρουσιάζουν προβλήματα με τα πιο συντηρητικά σχήματα. Από τους διαβητικούς τύπου 1 που παρακολουθούμε, οι περισσότεροι είναι σε 3 ή 4 ενέσεις. Η HbA1c σταθεροποιείται σε λίγο καλύτερα επίπεδα με 3 ή 4 ενέσεις απ' ό,τι με δύο ενέσεις, αλλά υπάρχουν και διαβητολόγοι που πιστεύουν ότι δεν υπάρχουν διαφορές, αν τα άλλα στοιχεία του εντατικοποιημένου σχήματος ινσουλινοθεραπείας ενσωματωθούν σε σχήμα δύο ενέσεων. Κάτι τέτοιο, όμως, ίσως απαιτεί και συχνά μικρά γεύματα ή πολύ ελαφρό μεσημβρινό γεύμα, κάτι που δεν ταιριάζει στις ελληνικές συνήθειες.

Οι δύο δόσεις ινσουλίνης, όσο περνάει ο καιρός, μειώνονται ως επιλογή, επειδή με τις ανθρώπινου τύπου ινσουλίνες και τα μεσογειακά μεσημβρινά γεύματα είναι δύσκολο να υπάρχει έλεγχος της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας μετά το μεσημβρινό γεύμα. Εξ ανάγκης, πολλοί ασθενείς υποχρεώνονται να κάνουν επιπλέον ένεση ινσουλίνης ταχείας δράσης το μεσημέρι. Το ίδιο θέμα δημιουργείται ακόμη περισσότερο όταν χρησιμοποιούνται ανάλογα ινσουλίνης σε μείγματα (πρωί και βράδυ) λόγω της γενικά βραχύτερης δράσης τους.

Στο σχήμα 6.2.3.7 φαίνονται ενδεικτικά τα διαγράμματα των πυκνοτήτων ινσουλίνης που δημιουργούνται στο πλάσμα με τα διάφορα σχήματα ινσουλινοθεραπείας.

Για τη χορήγηση της ινσουλίνης με αντλία συνεχούς έγχυσης γίνεται λόγος στο κεφάλαιο των σύγχρονων σχημάτων ινσουλινοθεραπείας. Εδώ πρέπει να αναφερθεί ότι η φορητή αντλία ινσουλίνης, παρά τα θεωρητικά πλεονεκτήματά της, δεν έχει τύχει μεγάλης διάδοσης στη χώρα μας, ενώ η εμφυτεύσιμη αντλία μπορεί να θεωρηθεί ακόμη και σήμερα πειραματική μέθοδος, εφόσον δεν έχουν ξεπεραστεί πολλά τεχνικά προβλήματα δυσλειτουργίας της και αποφράξεων των καθετήρων.²⁷⁻²⁹

Σχήματα με χρήση αναλόγων μορφών ινσουλίνης (insulin analogs).

Τα ανάλογα ινσουλίνης παρασκευάστηκαν με αντικαταστάσεις ενός –δύο αμινοξέων στο μόριο της ανθρώπινου τύπου ινσουλίνης με αποτέλεσμα να αλλάζει η φαρμακοκινητική τους και να μετατρέπονται σε πολύ ταχείας απορρόφησης και μικρής διάρκειας δράσης ή αντιθέτως μακράς δράσης (πίνακας 6.2.3.1). Το κόστος τους υπερβαίνει, κατά κανόνα, το διπλάσιο του κόστους της ανθρώπινης ινσουλίνης.

Τα ανάλογα ινσουλίνης διακρίνονται σε ταχείας (υπερταχείας) δράσης και μακράς δράσης ανάλογα.

Τα ταχείας δράσης ανάλογα (Lispro, Aspart, Glulisine) χρησιμοποιούνται σε σχήματα τεσσάρων ή περισσότερων ενέσεων το 24ωρο. Η ένεση ταχείας δράσης γίνεται αμέσως πριν από το φαγητό και έχει διάρκεια περίπου τρεις ώρες. Αν δεν είναι εξαρχής γνωστό το πόσο θα φάει ο ασθενής, η ένεση μπορεί να γίνει αμέσως μετά το φαγητό, με ανάλογη προσαρμογή των μονάδων στο μέγεθος του γεύματος. Ο ασθενής δεν επιτρέπεται να φάει ενδιάμεσα γεύματα, εκτός αν κάνει επιπλέον ένεση, π.χ. στο δεκατιανό ή στο απογευματινό συμπληρωματικό γεύμα. Έτσι όμως, οι ενέσεις αυξάνονται από τέσσερις σε πέντε ή και έξι. Με τα ανάλογα ταχείας δράσης το πλεονέκτημα είναι ότι η ένεση γίνεται αμέσως προ φαγητού και ότι ελέγχεται καλύτερα η μεταγευματική υπεργλυκαιμία. Για να μην ανεβαίνει η γλυκόζη μετά το τρίωρο από την ένεση, πρέπει να είναι καλή η κάλυψη από τη μακράς δράσης ινσουλίνη που γίνεται σε μία ή δύο ενέσεις το 24ωρο είτε είναι ανθρώπινου τύπου NPH ή ανάλογο μακράς δράσης. Σε περίπτωση πυρετού, είναι καλό το ανάλογο ινσουλίνης να εγκαταλείπεται προσωρινά και να γίνεται ταχεία ινσουλίνη ανθρώπινου τύπου.

Σε σχετική συγκριτική εργασία της φαρμακοκινητικής της ινσουλίνης Lispro έναντι Aspart η μέγιστη αιχμή ινσουλίνης στο πλάσμα είχε ως εξής: Lispro 40 ± 3 min # Aspart 55 ± 6 min.³⁰ Ο έλεγχος της μεταγευματικής γλυκαιμίας ήταν παρόμοιος στη σύγκριση Lispro # Aspart σε εργασία με πρωτόκολλο μελέτης που περιλάμβανε σταθερή έγχυση ινσουλίνης (clamp).³¹ Επίσης,

έγινε σύγκριση των ινσουλινών Lispro και Aspart για χορήγησή τους μέσω αντλίας σε 146 άτομα με ΣΔ τύπου 1 για 16 εβδομάδες (40% σε Aspart ins, 40% σε Lispro ins, 20% σε Human ins). Υπήρξε παρόμοια HBA1c και ίδια συχνότητα υπογλυκαιμιών. Επίσης παρατηρήθηκε στις δύο νέες μορφές ινσουλίνης ίδια μικρή συχνότητα απόφραξης βελόνης και καθετήρων που αποτελούσε ένα πρόβλημα με την ανθρώπινη ινσουλίνη.³²

Τα μακράς δράσης ανάλογα παρασκευάστηκαν για να ελαχιστοποιηθούν τα μειονεκτήματα της NPH ινσουλίνης. Η μέγιστη αιχμή απορρόφησης της NPH συμβαίνει 4,9 ώρες μετά την ένεση με σταθερή απόκλιση $\pm 3,1$ ώρες. Η μεταβλητότητα της απορρόφησης της NPH ινσουλίνης οφείλεται στο ότι είναι εναιώρημα (απαιτείται πολύ καλή ανακίνηση) και στο ότι το μέγεθος των κρυστάλλων της ινσουλίνης ποικίλλει.^{33,34} Η μεταβλητότητα στην απορρόφηση της NPH ινσουλίνης προφανώς ευθύνεται και για τις υπογλυκαιμίες που συμβαίνουν τη νύχτα στη διάρκεια του ύπνου. Τα μακράς δράσης ανάλογα (Glargine, Detemir) χρησιμοποιούνται σε αντικατάσταση της NPH ινσουλίνης που χορηγείται προ του ύπνου (σε συνδυασμό με τρεις ταχείες ινσουλίνες στα γεύματα) σε σχήματα τεσσάρων ενέσεων. Οι ινσουλίνες Glargine και Detemir θεωρείται ότι δεν εμφανίζουν αιχμή στη φαρμακοκινητική τους –τουλάχιστον στον βαθμό που προκαλείται αιχμή απορρόφησης από την NPH- και έχουν μικρότερη μεταβλητότητα στην απορρόφησης τους.³⁵⁻³⁷ Αυτές οι ινσουλίνες μπορεί να χαρακτηριστούν ως οι ιδεώδεις ινσουλίνες βασικής (Basal) χορήγησης κατά το ότι περίπου μιμούνται αυτό που συμβαίνει στον φυσιολογικό οργανισμό, στον οποίο εκκρίνεται διαρκώς μια μικρή ποσότητα ινσουλίνης. Θεωρείται (με κάποιο στοιχείο υπερβολής) ότι έχουν επίπεδη φαρμακοκινητική για 24 ώρες (αναγράφεται ως «flat time-action profiles and durations of action up to 24 hours»).³⁶⁻³⁸ Η κλινική εντύπωση του συγγραφέα είναι ότι τα μακράς δράσης ανάλογα διαρκούν 3-6 ώρες λιγότερες από το 24ωρο. Όταν υπάρχει αυξημένο σάκχαρο αίματος 18-21 ώρες μετά τη χορήγησή μακράς δράσης αναλόγων σε μία δόση/24ωρο, πρέπει να αλλάζει το σχήμα και να χορηγούνται οπωσδήποτε σε δύο δόσεις ανά 12ωρο. Παρόμοιο συμπέρασμα αναφέρεται και σε εργασία του Ashwell και συν. σε μελέτη που χρησιμοποιήθηκε η Glargine σε μία ή δύο δόσεις το 24ωρο σε συνδυασμό με ινσουλίνη Aspart στα γεύματα.^{36,39} Η ανάγκη για χορήγηση της Glargine σε δύο δόσεις προκύπτει συχνότερα, όταν γίνεται συνδυασμός με ταχείας δράσης ανάλογα, διότι τότε δεν υπάρχει κάλυψη με ινσουλίνη τουλάχιστον ενός τριώρου διαστήματος. Το πλεονέκτημα των αναλόγων ινσουλινών μακράς

δράσης είναι η μικρότερη συχνότητα υπογλυκαιμιών. Σε διάστημα ενός μηνός η νυκτερινή υπογλυκαιμία ήταν 19% λιγότερη με την ινσουλίνη Glargine ($P = .0037$) απ' ό,τι με την ινσουλίνη NPH σε μία δόση το 24ωρο. Δεν έγινε σύγκριση με την NPH σε δύο δόσεις το 24ωρο.⁴⁰⁻⁴²

Η ρύθμιση του διαβήτη με την ινσουλίνη Glargine είναι κατά κανόνα συγκρίσιμη με τα αποτελέσματα που επιφέρει η NPH, αλλά με λιγότερες υπογλυκαιμίες, ιδίως το βράδυ. Σε μελέτες που συγκρίθηκε η Glargine με την NPH, ενώ ταχείας δράσης ινσουλίνη ήταν το ταχύ ανάλογο ινσουλίνης Aspart, παρατηρήθηκε μικρή υπεροχή της Glargine χωρίς αύξηση των υπογλυκαιμιών.⁴³ Παρόμοια ευρήματα έδειξαν τελικά πολλές μελέτες και επιβεβαιώθηκαν σε μεταανάλυση. Γενικά στις περισσότερες μελέτες που χρησιμοποιήθηκε η ινσουλίνη Glargine φάνηκε ότι με παρόμοια επίπεδα ρύθμισης οι νυκτερινές υπογλυκαιμίες ήταν λιγότερο συχνές απ' ό,τι με την NPH.⁴⁴ Με την ινσουλίνη Detemir παρατηρήθηκε συγκρίσιμη ρύθμιση απ' ό,τι με την NPH και θεωρήθηκε ενδιαφέρον ότι οι ασθενείς δεν είχαν την τάση να αυξάνουν το βάρος τους.⁴⁵ Στο 79% των ασθενών η Detemir χορηγήθηκε σε μία δόση το 24ωρο.⁴⁶ Η ινσουλίνη Detemir σε σχήμα χορήγησης της ανά 12ωρο είχε την ίδια αποτελεσματικότητα με την Glargine σε μία χορήγηση το 24ωρο. Οι υπογλυκαιμίες ήταν λιγότερες με την Detemir. Όμως στην εργασία αυτή δεν συγκρίθηκαν οι δύο ινσουλίνες με ενιαίο τρόπο χορήγησης.⁴⁷

Η ινσουλίνη Detemir αποτέλεσε θέμα μελέτης τριών μεγάλων κλινικών δοκιμών αποτελεσματικότητας και ασφάλειας έναντι της υπογλυκαιμίας (2.150 συνολικά ασθενείς με ΣΔ τύπου 1).⁴⁸⁻⁵¹ Σε τρεις μελέτες (16-18 εβδομάδων) η ινσουλίνη Detemir χορηγήθηκε σε δύο δόσεις.^{48,49,51} Ο γλυκαιμικός έλεγχος με την ινσουλίνη Detemir ήταν καλύτερος απ' ό,τι με την NPH σε δύο μελέτες 0,22% ($P < .001$) και 0,18% ($P = .027$). Οι διαφορές στη συχνότητα της νυκτερινής υπογλυκαιμίας ήταν πιο έκδηλη στην εργασία του Hermansen και συν.,⁴⁸ ο οποίος συνέκρινε τα ανάλογα με τις ανθρώπινου τύπου ινσουλίνες. Η ινσουλίνη Detemir χορηγήθηκε σε δύο δόσεις/24ωρο και είχε ως αποτέλεσμα 53% έως 55% μικρότερο κίνδυνο νυκτερινής υπογλυκαιμίας σε σύγκριση με την NPH ($P < 0.001$).⁴⁴ Ο κίνδυνος νυκτερινής υπογλυκαιμίας με την Detemir χορηγούμενη ανά 12ωρο ήταν 26% χαμηλότερος από ό,τι με την NPH.⁴⁹ Σε μια άλλη μελέτη η νυκτερινή υπογλυκαιμία ήταν παρόμοια με την Detemir παρά την καλύτερη HbA1c που είχε η ομάδα της ινσουλίνης Detemir. Φαίνεται ότι η Detemir έχει μικρότερη διάρκεια δράσης απ' ό,τι η Glargine. Και τα δύο μακράς δράσης ανάλογα έχουν καλύτερη αποτελεσματικότη-

τα και ασφάλεια συγκρινόμενα με την NPH λόγω της μικρότερης μεταβλητότητας στην απορρόφησή τους.

Σε μια τέταρτη μεγάλη μελέτη συγκρίθηκε η ινσουλίνη Detemir με την NPH επί 6 μήνες. Και οι δύο ομάδες χρησιμοποιούσαν για τα γεύματα ανθρώπινη ινσουλίνη ταχείας δράσης. Ο γλυκαιμικός έλεγχος ήταν παρόμοιος, αλλά ο κίνδυνος νυκτερινής υπογλυκαιμίας ήταν 26% χαμηλότερος στην ομάδα της Detemir ($P = .003$).⁵⁰ Σε μια μελέτη με 130 ασθενείς, που ήταν διασταυρούμενη και είχε διάρκεια 32 εβδομάδων, συγκρίθηκαν η Detemir (δύο δόσεις) με NPH (δύο δόσεις). Όλοι έπαιρναν στα γεύματα ινσουλίνη Aspart. Η μέση τιμή της HbA1c βελτιώθηκε ελάχιστα (0,3%), αλλά η συχνότητα υπογλυκαιμίας με την Detemir ήταν 50% χαμηλότερη.⁵² Η μεταβλητότητα των τιμών της γλυκόζης σε διάφορα στιγμιότυπα ήταν μικρότερη όταν οι ασθενείς χρησιμοποιούσαν ινσουλίνη Aspart.⁴⁸⁻⁵⁰ Μικρή ή καμία επίδραση στο βάρος σώματος υπήρξε στις περισσότερες μελέτες με την ινσουλίνη Detemir^{48,50,51,52,53} και σε μια εργασία με την ινσουλίνη Glargine⁵⁴ και μπορεί να αποδοθεί στη μικρότερη μεταβλητότητα της φαρμακοκινητικής τους και στην έλλειψη ανάγκης για λήψη τροφής προ του ύπνου για πρόληψη νυκτερινής υπογλυκαιμίας. Τα μακράς δράσης ανάλογα ινσουλίνης χρησιμοποιούνται και σε μικτά σχήματα θεραπείας με δισκία (ένα ή δύο είδη δισκίων) και ινσουλίνη. Σε σύγκριση με την NPH τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια, αλλά με την ινσουλίνη Glargine οι υπογλυκαιμίες ήταν λιγότερες (33,2 έναντι 26,7%).⁵⁵ Παρόμοια παρατήρηση έγινε και σε εργασία στην οποία τα χρησιμοποιούμενα δισκία ήταν μετορμίνη.⁵⁶ Η ινσουλίνη Detemir επίσης χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με δισκία σε μελέτη διάρκειας 26 εβδομάδων, στην οποία η ομάδα της Detemir είχε παρόμοια αποτελεσματικότητα με την ομάδα της NPH αλλά οι νυκτερινές, ιδίως, υπογλυκαιμίες ήταν λιγότερες με την Detemir κατά 55%. Επίσης με την Detemir παρατηρήθηκε μικρότερη αύξηση βάρους απ' ό,τι με την NPH.^{54,57,58} Κλινική εντύπωση του συγγραφέα είναι ότι με την ινσουλίνη Detemir απαιτούνται περισσότερες μονάδες ινσουλίνης απ' ό,τι με την ινσουλίνη Glargin.

Μείγματα αναλόγων ινσουλίνης. Ενδιάμεσης διάρκειας δράσης ανάλογο της ανθρώπινης NPH έχει παρασκευαστεί και χρησιμοποιείται μόνο σε προγεμισμένα στυλό με μείγματα δύο ινσουλινών, συνήθως 25/75, 30/70. Τα μείγματα αναλόγων μορφών ινσουλινών δεν έχουν πλήρη αντιστοιχία δόσεων με τα μείγματα ανθρώπινης ινσουλίνης 30/70. Έτσι, με τα μείγματα αναλόγων ινσουλινών κατά κανόνα απαιτούνται λίγο μεγαλύτερες δόσεις και συχνά δεν ελέγχεται καλά η μεταγευματική απογευματινή τιμή γλυκόζης στο αίμα σε σχήματα δύο ενέσεων. Τα μείγματα ανα-

λόγων ινσουλινών έχουν κυκλοφορήσει σε διάφορες αναλογίες (30/70, 25/75, 50/50) και προτείνονται από τις κατασκευάστριες εταιρίες σε σχήματα δύο ενέσεων το 24ωρο. Όμως εδώ δημιουργείται ένα πρόβλημα. Οι Έλληνες τρώνε συνήθως καλό μεσημβρινό γεύμα και δεν είναι κατάλληλοι για σχήματα δύο ενέσεων. Έτσι, η ρύθμιση της γλυκαιμίας είναι πολύ χειρότερη με σχήματα δύο ενέσεων μειγμάτων αναλόγων ινσουλίνης. Το συνηθέστερο είναι να παθαίνουν υπογλυκαιμία το πρωί μια έως δύο ώρες μετά την ένεση, στη προσπάθειά τους να ρυθμιστεί το απογευματινό σάκχαρο αίματος με αύξηση της πρωινής δόσης. Στις περισσότερες περιπτώσεις για τον έλεγχο του μεταγευματικού διαστήματος του απογεύματος απαιτείται προσθήκη ινσουλίνης ταχείας δράσεως το μεσημέρι που, κατά την εκτίμηση του συγγραφέα, είναι προτιμότερο να είναι ανθρώπινου τύπου ινσουλίνη. Ιταλοί διαβητολόγοι σε δημοσιεύσεις τους προτείνουν τη χρησιμοποίηση μειγμάτων αναλόγων ινσουλινών σε σχήματα τεσσάρων ενέσεων. Οι τρεις ενέσεις (ή και οι τέσσερις) είναι μείγμα αναλόγων ταχείας και μακράς δράσης, ενδεχομένως της μορφής 50/50.^{59,60}

Τα προγεμισμένα μείγματα αναλόγων ινσουλίνης αρχικά απευθύνθηκαν σε ασθενείς που δεν επιθυμούσαν να εφαρμόσουν σχήμα ινσουλινοθεραπείας με περισσότερες από δύο ενέσεις το 24ωρο. Οι σχετικές διαφημίσεις ήταν και είναι ενθουσιώδεις, αλλά στην πράξη τα πράγματα δεν είναι τόσο εύκολα. Η τιτλοποίηση των δόσεων είναι δύσκολη και με μικρές μεταβολές δόσης η γλυκόζη μετακινείται από υπεργλυκαιμία σε υπογλυκαιμία. Γνώμη του συγγραφέα είναι ότι τα μείγματα αναλόγων ινσουλίνης μειονεκτούν, όταν χρησιμοποιούνται αποκλειστικά σε σχήμα δύο ενέσεων.

Σχήματα αναλόγων ινσουλίνης σε μείγματα (τρεις ενέσεις Nonomix + NPH το βράδυ) είχαν συγκρίσιμα αποτελέσματα με σχήματα ανθρώπινου τύπου ινσουλίνης (μείγμα το πρωί, ταχεία ινσουλίνη το μεσημέρι και το βράδυ, και NPH προ του ύπνου).⁶¹

Μια μελέτη της διφασικής ινσουλίνης Aspart (μείγμα 30/70) με τη διφασική ινσουλίνη Lispro 25/75 έδειξε καλύτερο έλεγχο της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας με την ινσουλίνη Aspart 30/70.⁶²

Η αποτελεσματικότητα αυτών των σχημάτων, έξω από το πλαίσιο οργανωμένων μελετών, οι οποίες εξάλλου χρηματοδοτούνται από τις ενδιαφερόμενες φαρμακοβιομηχανίες, μένει να δειχθεί και να αποτελέσει την προσωπική πείρα του κάθε διαβητολόγου.

Εξάλλου, ευτυχώς όχι πολύ συχνά μέχρι τώρα, με τα ανάλογα ινσουλίνης φαίνεται πιθανή η επάνοδος σε ενδεχόμενο εμφάνισης λιποατροφίας στα σημεία των ενέσεων, ως ανοσολογικό φαινόμενο που εκλύεται όταν η ινσουλίνη δεν είναι ανθρώπινου τύπου.^{63,64}

Εκτός από τις μελέτες που αναφέρθηκαν με ανάλογα ινσουλίνης, υπάρχει σωρεία μελετών αναλόγων ινσουλίνης, στις οποίες εκτελέστηκαν πρωτόκολλα σχεδιασμένα από τις κατασκευάστριες εταιρίες που είναι φανερό ότι συνέκριναν ανόμοια πράγματα και δεν πρόκειται να ασχοληθούμε με αυτές.

Χρονική συσχέτιση των ενέσεων ινσουλίνης με τα γεύματα

Η ανθρώπινου τύπου ινσουλίνη πρέπει να χορηγείται πριν από τα γεύματα, ώστε να συγχρονίζεται η απορρόφηση της τροφής με την έκκριση ινσουλίνης. Οι περισσότεροι συγγραφείς συνιστούν η ένεση να γίνεται 30 min πριν από το γεύμα. Ωστόσο, υπάρχει και άποψη για μεγαλύτερη απόσταση από το γεύμα.⁶⁵ Όμως, αν η χρονική απόσταση από το γεύμα μεγαλώσει, πρέπει να γίνεται καθημερινός αυτοέλεγχος της γλυκόζης πριν από κάθε ένεση, γιατί μόνο έτσι θα αποφεύγεται η υπογλυκαιμία. Τα ταχείας δράσης ανάλογα χορηγούνται αμέσως πριν από την έναρξη του γεύματος ή ακόμη και αμέσως μετά τη λήξη του γεύματος. Το τελευταίο είναι πλεονέκτημα όταν το μέγεθος του γεύματος δεν είναι εξαρχής καθορισμένο και ενδέχεται ο ασθενής να φάει περισσότερο για ειδικούς λόγους, π.χ. γεύμα εορταστικό. Για τη χρονική αλληλουχία ενέσεων ινσουλίνης και γευμάτων ισχύουν επιγραμματικά τα παρακάτω:

- Οι μακράς και οι ενδιάμεσης δράσης ινσουλίνες ανθρώπινου τύπου πρέπει να χορηγούνται μία ώρα προ του γεύματος ή, ανεξάρτητα από τα γεύματα, προ του ύπνου.
- Τα μείγματα ινσουλινών πρέπει να χορηγούνται 30 min προ των γευμάτων.
- Η ταχείας δράσης ανθρώπινου τύπου ινσουλίνη πρέπει να χορηγείται 20-30 min προ των γευμάτων.
- Οι ινσουλίνες που είναι ανάλογα ταχείας δράσης χορηγούνται αμέσως πριν ή και αμέσως μετά το φαγητό. Αυτό εξάλλου είναι το πρακτικό τους πλεονέκτημα.
- Σε περίπτωση δύο ενέσεων μείγματος και τρίτης ένεσης ταχείας δράσης ινσουλίνης, η τελευταία πρέπει να χορηγηθεί μόνο αμέσως ή 5-10 min προ του γεύματος, ώστε να μειωθεί η πιθανότητα υπογλυκαιμίας, δεδομένου ότι στο αίμα των ασθενών υπάρχει ινσουλίνη από την πρωινή ένεση.
- Σε ασθενείς με διαβητική γαστροπάρεση η ινσουλίνη μπορεί να χορηγηθεί ακόμη και μετά το γεύμα, προς αποφυγή υπογλυκαιμιών, εξαιτίας της βραδείας γαστρικής κινητικότητας.

Η χρονική συσχέτιση των ενέσεων ινσουλίνης με τα γεύματα πρέπει να είναι κατά το δυνατόν σταθερή. Μικρές αλλαγές στον χρόνο των γευμάτων (10-30 min) δεν επηρεάζουν την ποιότητα και την ασφάλεια του

ελέγχου του διαβήτη. Μεγαλύτερες αλλαγές πρέπει να αποφεύγονται, καθώς αυξάνουν την αστάθεια του διαβήτη. Το σχήμα των τεσσάρων ενέσεων επιτρέπει μεγαλύτερη ευελιξία στον τρόπο ζωής, όμως δεν πρέπει το στοιχείο αυτό να υπερτονίζεται, καθώς ο έλεγχος του διαβήτη είναι ένα πολύ δύσκολο εγχείρημα από την πλευρά του ασθενούς· η υπερβολική αυτοπεποίθηση και οι συχνές μεταβολές ωραρίου ενέσεων και γευμάτων οδηγούν σε μεγάλες αυξομειώσεις της γλυκόζης στο αίμα. Τη μεγαλύτερη ευελιξία στις ώρες φαγητού και δόσεων γευμάτων παρέχει η χορήγηση ινσουλίνης με φορητή αντλία. Αμέσως μετά έρχεται η χρησιμοποίηση αναλόγων ταχείας δράσης σε κάθε γεύμα με δύο ενέσεις το 24ωρο αναλόγου μακράς δράσης.

Προβλήματα κατά την αγωγή με ινσουλίνη

Τοπική λιποατροφία. Με τις ζωικές ινσουλίνες μερικές φορές εμφανιζόταν προοδευτικά ατροφία του υποδόριου λίπους στα σημεία των ενέσεων. Η λιποατροφία θεωρείται σήμερα μία μορφή αλλεργίας στην ινσουλίνη και είναι σχετικά απίθανο να συμβεί με την ανθρώπινου τύπου ινσουλίνη.⁶⁶ Περιπτώσεις λιποατροφίας συναντάμε τελευταία σε άτομα που προέρχονται από τις χώρες της ανατολικής Ευρώπης. Το πρόβλημα της λιποατροφίας αντιμετωπίζεται με επανειλημμένες ενέσεις ανθρώπινου τύπου ινσουλίνης στη λιποατροφική περιοχή, που με μηχανισμό λιποϋπερτροφίας τη γεμίζουν.⁶⁷ Με την ανθρώπινου τύπου ινσουλίνη η λιποατροφία είχε παύσει να εμφανίζεται την εικοσαετία 1980-2000, αλλά με την είσοδο των αναλόγων μορφών ινσουλίνης άρχισαν και πάλι οι σχετικές αναφορές.

Αλλεργία στην ινσουλίνη. Από τότε που γενικεύτηκε στη χώρα μας η χρήση της ανθρώπινης ινσουλίνης, η αλλεργία στην ινσουλίνη είναι πλέον πολύ σπάνια κλινική εκδήλωση της ινσουλινοθεραπείας.⁶⁸ Μέχρι το 1985 είχαμε την εμπειρία οκτώ περιπτώσεων αλλεργίας στην ινσουλίνη και έκτοτε καμία. Η πρώτη περίπτωση αλλεργίας σε ινσουλίνη που αντιμετωπίσαμε με ταχεία απευαισθητοποίηση έχει δημοσιευθεί.⁶⁹ Σε περίπτωση που εμφανιστεί αλλεργία σε ανάλογο ινσουλίνης, η λύση είναι επάνοδος στην ανθρώπινου τύπου ινσουλίνη.

Λιποϋπερτροφία. Η λιποϋπερτροφία από ινσουλίνη εμφανίζεται όταν η ένεση επαναλαμβάνεται συχνά στην ίδια θέση. Είναι συχνή σε παιδιά που κάνουν μόνα τους ενέσεις σε μικρή περιοχή των μηρών, η οποία αναισθητοποιείται από τις πολλές ενέσεις, οπότε οι νεαροί επιλέγουν την αναισθητη περιοχή ως προτιμώμενη θέση ένεσης. Είναι δυνατόν να προληφθεί με την κατάλληλη τακτική εναλλαγής των θέσεων των ενέσεων.

Ινσουλινικό οίδημα. Ένα γενικευμένο οίδημα ή τοπικό οίδημα μόνο των κάτω άκρων εμφανίζεται μερικές φορές λίγες ημέρες μετά την έναρξη αγωγής με ινσουλίνη. Το οίδημα αυτό είναι αυτοϊάσιμο και το μόνο που χρειάζεται είναι να διαβιβαστεί ο ασθενής για τον καλοήγη χαρακτήρα του προβλήματος.⁷⁰ Οφείλεται σε μία παροδική κατακράτηση νατρίου από τη δράση της ινσουλίνης στα νεφρικά σωληνάρια.⁷¹

Υπογλυκαιμία. Η υπογλυκαιμία περιγράφεται σε ξεχωριστό κεφάλαιο και εδώ θα περιοριστούμε να τονίσουμε ότι είναι το κυριότερο πρόβλημα στον ΣΔ τύπου 1 και να αναφέρουμε επιγραμματικά τα εξής:

- Πάνω από το 50% των υπογλυκαιμιών οφείλονται σε λάθη που θα μπορούσαν να προληφθούν.
- Αν οι στόχοι του γλυκαιμικού ελέγχου είναι πολύ αυστηροί, η συχνότητα και η σοβαρότητα των υπογλυκαιμιών αυξάνεται.
- Σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια οι ανάγκες σε ινσουλίνη ελαττώνονται και συμβαίνει ευκολότερα υπογλυκαιμία.
- Η ανεπίγνωστη υπογλυκαιμία αποτελεί πραγματικό πρόβλημα για ορισμένους ασθενείς, οπότε πρέπει να επιδιώκονται υψηλότερες τιμές γλυκόζης ως στόχοι ρύθμισης και να γίνεται συχνός αυτοέλεγχος σακχάρου, ιδίως προ του ύπνου.

- Οι υπογλυκαιμίες είναι πιο δύσκολο να παρουσιαστούν σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, ωστόσο μπορεί να αποβούν επικίνδυνες στους ηλικιωμένους και τους καρδιοπαθείς.

Αύξηση του σωματικού βάρους. Η αύξηση του σωματικού βάρους αρχικά είναι αναμενόμενη και οφείλεται στην κατάργηση της αφυδάτωσης και την αποκατάσταση της μυϊκής μάζας, που είχε χαθεί στο πλαίσιο της αυξημένης γλυκονογένεσης. Στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 η αύξηση του βάρους είναι ένα συχνό πρόβλημα και πρέπει να είμαστε σε εγρήγορση, ώστε να το προλάβουμε. Συχνές διαιτητικές συμβουλές στους ασθενείς είναι απαραίτητες. Ορισμένες φορές έχουμε ασθενείς που χαρακτηρίζονται από πλήρη αδυναμία ελέγχου της όρεξής τους. Αυτοί οι ασθενείς, συνήθως ΣΔ τύπου 2, χρειάζονται μεγάλες δόσεις ινσουλίνης, οπότε η διακοπή των ενέσεων είναι πάντα μία πρόκληση. Αν τα χρόνια διαδρομής του διαβήτη είναι πάνω από δέκα, συνήθως δεν αποδίδει η διακοπή της ινσουλίνης. Σε αυτούς τους διαβητικούς δοκιμάζουμε συνδυασμούς ινσουλίνης με μετφορμίνη. Η παρατήρηση της μικρότερης τάσης αύξησης του βάρους με τη χορήγηση ινσουλίνης Detemir αναμένει την επιβεβαίωση στην καθημερινή κλινική πράξη.

Ενδοιασμοί λόγω απόψεων περί αθηρωματογένεσης. Υπάρχει πλούσια βιβλιογραφία με επιχειρήματα υπέρ και κατά σε ό,τι αφορά τις αθηρωματογόνους ιδι-

ότητες της ινσουλίνης.^{72,77} Ο συγγραφέας έχει την άποψη ότι, πέρα από τις θεωρητικές πλευρές του θέματος, στην πράξη δεν υπάρχει κανένας λόγος να καθυστερεί η αγωγή με ινσουλίνη. Το κέρδος από την ινσουλίνη είναι η ζωή αντί του θανάτου, προκειμένου για τους διαβητικούς τύπου 1, και καλύτερη υγεία και ποιότητα ζωής για τους διαβητικούς τύπου 2. Η πρόληψη των χρόνιων διαβητικών επιπλοκών είναι εφικτή και στους δύο τύπους διαβήτη, γεγονός που γνωρίζουμε από πολλές μελέτες.^{78,80}

Ας σημειωθεί ότι –στο άλλο άκρο των σκεπτικιστών– υπάρχει και η άποψη της έναρξης ινσουλίνης, χωρίς να μεσολαβήσει καθόλου η φάση χορήγησης σουλφονουλουριών. Η άποψη αυτή επικράτησε σε μερίδα γιατρών στις Η.Π.Α μετά τη μελέτη UGDP, τα πορίσματα της οποίας όμως αμφισβητήθηκαν έντονα (βλ. Κεφάλαιο 6.2.1.^{81,83}

Τέλος, οφείλουμε να παραδεχθούμε ότι η ρύθμιση του ΣΔ και η πρόληψη των χρόνιων διαβητικών επιπλοκών είναι ένα πολύ δύσκολο έργο. Απαιτείται να συνεργαστούν ενημερωμένος και κατάλληλος γιατρός με καλά εκπαιδευμένο ασθενή, ο οποίος να διαθέτει θέληση και πείσμα στην καθημερινή επιδίωξη της ρύθμισης του διαβήτη του. Σε οργανωμένες διαβητολογικές μονάδες υπάρχει ομάδα πολλών ατόμων που συνεργάζονται στην εκπαίδευση των διαβητικών ατόμων στην ινσουλινοθεραπεία.

(Σημείωση: Για τη θεραπεία με αντλίες ινσουλίνης, βλ. Κεφ. 6.2.4).

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Kang S, Brange J, Burch A, Volund A, Owens DR. Subcutaneous insulin absorption explained by insulin's physicochemical properties. *Diabetes Care* 1991;14:942-948.
- Pullen RA, Lindsay DG, Wood SP et al. Receptor-binding region of insulin. *Nature* 1976;259:369-373.
- Turnheim K, Waldhäusl WK. *Essentials of insulin pharmacokinetics*. Wiener Klinische Wochenschrift 1988;100:65-72.
- Koivisto VA. Various influences on insulin absorption. *Neth J Med* 1985;28(Suppl 1):25-28.
- Binder C, Lauritzen T, Faber O, Pramming S. Insulin pharmacokinetics. *Diabetes Care* 1984;7:188-199.
- Frid A, Linde B. Clinically important differences in insulin absorption from abdomen in IDDM. *Diabetes Res Clin Pract* 1993;21:137-141.
- Morris RG, Karatassas A, Orfanos A. Regional blood flow as a determinant of drug absorption description of an animal model. *J Pharmacol Toxicol Methods* 1993;30:39-45.
- Radzuik JM, Davies JC, Pye WS et al. Bioavailability and bioeffectiveness of subcutaneous human insulin and two of its analogs. LysB28Pro B29 human insulin and aspB10LysB28-Pro B29-human insulin assessed in a conscious pig model. *Diabetes* 1997;46:548-556.
- Joseph SE, Korzon-Burakowska A, Woodworth JR et al. The action profile of Lispro is not blunted by mixing in the syringe with NPH insulin. *Diabetes Care* 1998;21:2098-2102.
- Roskamps RH, Park G. Long-acting insulin analogs. *Diabetes Care* 1999;22 Suppl 2:B109-113.
- Hildebrandt P. Subcutaneous absorption of insulin in insulin-dependent diabetic patients. Influence of species, physico-chemical properties of insulin and physiological factors. *Dan Med Bull* 1991;38:337-346.
- Dillon R. Improved serum insulin profiles in diabetic individuals who massaged their insulin injection sites. *Diabetes Care* 1983;6:399-401.
- Thow JC, Johnson AB, Antisferov M, Home PD. Exercise augments the absorption of isophane (NPH) insulin. *Diabet Med* 1989;6:342-345.
- Fernqvist-Forbes E, Linde B, Gunnarsson R. Insulin absorption and subcutaneous blood flow in normal subjects during insulin-induced hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:619-623.
- Young RJ, Hannan WJ, Frier BM, Steel JM, Duncan LJP. Diabetic lipohypertrophy delays insulin absorption. *Diabetes Care* 1984;7:479-480.
- Ariza-Andraca CR, Altamirano-Bustamante E, Frati-Munari AC, Altamirano-Bustamante P, Graef-Sanchez A. Delayed insulin absorption due to subcutaneous edema. *Arch Invest Med (Mex)* 1991;22:229-233.
- Klemp P, Staberg B, Madsbad S, Kolendorf K. Smoking reduces insulin absorption from subcutaneous tissue. *BMJ* 1982;284:237.
- Alivizatos JG and Benroubi M. Education, the most important form of treatment. In Krall LP and Ablerti, eds, *World book of diabetes in practice*. Vol 2, Amsterdam, Elsevier 1986;92-96.
- Graff MR, McClanahan MA. Assessment by patients with diabetes mellitus of two insulin pen delivery systems versus a vial and syringe. *Clin Ther* 1998;20:486-496.
- Hirsch IB, Farkas-Hirsch R, Skyler JS. Intensive insulin therapy for treatment of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1990;13:1265-1283.
- Berger M, Jorgens V. *Η ινσουλινοθεραπεία στην πράξη*. Επιμέλεια Ν. Κατσιλάμπρου. Εκδόσεις Παρισιάδος, Αθήνα 1985.
- Muller UA, Femerling M, Reinauer KM et al. Intensified treatment and education of type 1 diabetes as clinical

- routine. A nationwide quality-circle experience in Germany. *ASD. Diabetes Care* 1999;22:B29-34.
- 23 Hirsch IB, Farkas-Hirsch R. Type 1 diabetes and insulin therapy. *Nurs Clin North Am* 1993;28:9-23.
- 24 Foster SA, Goode JV, Small RE. Home blood glucose monitoring. *Ann Pharmacother* 1999;33:355-363.
- 25 Faas A, Schellevis FG, Van Eijk JT. The efficacy of self-monitoring of blood glucose in NIDDM subjects. A criteria-based literature review. *Diabetes Care* 1997;20:1482-1486.
- 26 Woodworth JR, Howey DC, Bowsher RR, Brunelle RL, Rowe HM, Compton J, Cerimele B. Comparative pharmacokinetics and glucodynamics of two human insulin mixtures. 70/30 and 50/50 insulin mixtures. *Diabetes Care* 1994;17:366-371.
- 27 Renard E, Baldet P, Picot MC, et al. Catheter complications associated with implantable systems for peritoneal insulin delivery. An analysis of frequency, predisposing factors, and obstructing materials. *Diabetes Care* 1995;18:300-306.
- 28 Olsen CL, Turner DS, Irvani M, Waxman K, Selam JL, Charles MA. Diagnostic procedures for catheter malfunction in programmable implantable intraperitoneal insulin infusion devices. *Diabetes Care* 1995;18:70-76.
- 29 Renard E, Schaepelynck-Belicar P; EVADIAC Group. Implantable insulin pumps. A position statement about their clinical use. *Diabetes Metab.* 2007;33:158-66.
- 30 Lindstrom T, Hedman CA, Arnqvist HJ. Use of a novel double-antibody technique to describe the pharmacokinetics of rapid-acting insulin analogs. *Diabetes Care* 2002;25:1049-1054
- 31 Plank J, Wutte A, Brunner G, et al. A direct comparison of insulin aspart and insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 25:2053-2057
- 32 Bode B, Weinstein R, Bell D, et al. Comparison of insulin aspart with buffered regular insulin and insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion: a randomized study in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:439-444.
- 33 Heinemann L. Variability of insulin absorption and insulin action. *Diabetes Technol Ther* 2002;4:673-682.
- 34 Jehle PM, Micheler C, Jehle DR, Breitig D, Boehm BO. Inadequate suspension of neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in pens. *Lancet* 1999;354:1604-1607
- 35 Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes* 2000;49:2142-2148.
- 36 Goldman-Levine JD, Lee KW. Insulin detemir—a new basal insulin analog. *Ann Pharmacother* 2005;39:502-507.
- 37 Porcellati F, Rossetti P, Ricci Busciantella N, et al. Comparison of pharmacokinetics and dynamics of the long-acting insulin analogs glargine and detemir at steady state in type 1 diabetes mellitus: a double-blind, randomized, cross-over study. *Diabetes Care* 2007;30:2447-2452.
- 38 Dunn CJ, Plosker GL, Keating GM, McKeage K, Scott LJ. Insulin glargine: an updated review of its use in the management of diabetes mellitus. *Drugs* 2003;63:1743-1778
- 39 Ashwell SG, Gebbie J, Home PD. Twice-daily compared with once-daily insulin glargine in people with Type 1 diabetes using meal-time insulin aspart. *Diabet Med* 2006;23:879-886.
- 40 Pieber TR, Eugene-Jolchine I, Derobert E. Efficacy and safety of HOE 901 versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes. The European Study Group of HOE 901 in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:157-162.
- 41 Yki-Jarvinen H, Dressler A, Ziemer M. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1130-1136.
- 42 Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, et al. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:950-955.
- 43 Chatterjee S, Jarvis-Kay J, Rengarajan T, Lawrence IG, McNally PG, Davies MJ. Glargine versus NPH insulin: efficacy in comparison with insulin aspart in a basal bolus regimen in type 1 diabetes—the glargine and aspart study (GLASS) a randomised cross-over study. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;77:215-222.
- 44 Yki-Jarvinen H. The relationship between glycemic control and hypoglycemia using insulin glargine versus NPH insulin: A meta-regression analysis in type 2 diabetes. *Diabetes* 2003;52:A149-A150.
- 45 Raslová K, Tamer SC, Clauson P, Karl D. Insulin detemir results in less weight gain than NPH insulin when used in basal-bolus therapy for type 2 diabetes mellitus, and this advantage increases with baseline body mass index. *Clin Drug Investig* 2007;27:279-285.
- 46 Meneghini LF, Rosenberg KH, Koenen C, Merilainen MJ, Lüddecke HJ. Insulin detemir improves glycaemic control with less hypoglycaemia and no weight gain in patients with type 2 diabetes who were insulin naive or treated with NPH or insulin glargine: clinical practice experience from a German subgroup of the PREDICTIVE study. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:418-427.
- 47 Pieber TR, Treichel HC, Hompesch B et al. Comparison of insulin detemir and insulin glargine in subjects with Type 1 diabetes using intensive insulin therapy. *Diabet Med* 2007;24:635-642
- 48 Hermansen K, Fontaine P, Kukulja KK, et al. Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus

- traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2004;47:622-629.
- 49 Home P, Bartley P, Russell-Jones D, et al. Insulin detemir offers improved glycemic control compared with NPH insulin in people with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2004;27:1081-1087.
- 50 Russell-Jones D, Simpson R, Hylleberg B, Draeger E, Bolinder J. Effects of QD insulin detemir or neutral protamine Hagedorn on blood glucose control in patients with type 1 diabetes mellitus using a basal-bolus regimen. *Clin Ther* 2004;26:724-736.
- 51 Pieber TR, Draeger E, Kristensen A, Grill V. Comparison of three multiple injection regimens for type 1 diabetes: morning plus dinner or bedtime administration of insulin detemir vs. morning plus bedtime NPH insulin. *Diabet Med* 2005;22:850-857.
- 52 Home P, Kurtzhals P. Insulin detemir: from concept to clinical experience. *Expert Opin Pharmacother* 2006;7:325-343.
- 53 Hermansen K, Davies M, Dereziński T, Ravn GM, Clauson P, Home P. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1269-1274.
- 54 Rosenstock J, Schwartz SL, Clark CM, Jr., et al. Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin. *Diabetes Care* 2001;24:631-636.
- 55 Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003;26:3080-3086
- 56 Yki-Jarvinen H, Kauppinen-Makelin R, Tiikkainen M, et al. Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study. *Diabetologia* 2006;49:442-451
- 57 Haak T, Tiengo A, Draeger E, Suntum M, Waldhausl W. Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2005;7:56-64.
- 58 Raslova K, Bogoev M, Raz I, Leth G, Gall MA, Hancu N. Insulin detemir and insulin aspart: a promising basal-bolus regimen for type 2 diabetes. [Correction appears in Raslova K, et al. *Diabetes Res Clin Pract.* 2006;72:112]. *Diabetes Res Clin Pract* 2004;66:193-201.
- 59 Ligthelm RJ, Mouritzen U, Lynggaard H, et al. Biphasic insulin aspart given thrice daily is as efficacious as a basal-bolus insulin regimen with four daily injections: a randomised open-label parallel group four months comparison in patients with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006;114:511-519.
- 60 Roach P, Bai S, Charbonnel B, et al. High Mix Study Group. Effects of multiple daily injection therapy with Humalog mixtures versus separately injected insulin lispro and NPH insulin in adults with type 1 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2004;26:502-510.
- 61 Mortensen H, Kocova M, Teng LY, Keiding J, Bruckner I, Philotheou A. Biphasic insulin aspart vs. human insulin in adolescents with type 1 diabetes on multiple daily insulin injections. *Pediatr Diabetes* 2006;7:4-10.
- 62 Hermansen K, Colombo M, Storgaard H, Østergaard A, Kolendorf K, Madsbad S. Improved postprandial glycemic control with biphasic insulin aspart relative to biphasic insulin lispro and biphasic human insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:883-888.
- 63 Radermecker RP; Piérard GE; Scheen AJ. Lipodystrophy reactions to insulin: effects of continuous insulin infusion and new insulin analogs. *Am J Clin Dermatol* 2007;8:21-28
- 64 Ampudia-Blasco FJ, Girbes J, Carmena R. A case of lipoatrophy with insulin glargine: long-acting insulin analogs are not exempt from this complication. *Diabetes Care* 2005;28:2983.
- 65 Dimitriadis GD, Gerich JE. Importance of timing of preprandial subcutaneous insulin administration in the management of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1983;6:374-377.
- 66 Reeves WG, Amen BR, Tattersall R. Insulin induced lipoatrophy: Evidence for an immune pathogenesis. *BMJ* 1980;ii:1500-1503.
- 67 Velenta LJ, Elias AN. Insulin induced lipodystrophy in diabetic patients resolved by treatment with human insulin. *Ann Intern Med* 1985;102:790-791.
- 68 Goldfine AB, Kahn CR. Insulin allergy and insulin resistance. *Curr Ther Endocrinol Metab* 1994;5:461-464.
- 69 Καραμήτσος Δ, Πολυμενίδης Ζ, Καραμπερή Ε και Χαρσούλης Φ. Εφαρμογή απευαισθητοποιήσεως σε περίπτωση γενικευμένης αλλεργίας στην ινσουλίνη. *Πρακτικά Ιατρικής Εταιρίας Θεσ/νίκης* 1979;177-184.
- 70 Watkins PJ, Drury PL, Howell SL. *Diabetes and its management*. 5th edition, Blackwell Science, London 1996.
- 71 Saudek CD, Boulter PR, Knopp RH, Arky RA. Sodium retention accompanying insulin treatment of diabetes mellitus. *Diabetes* 1974;23:240-246.
- 72 Stout RW. Insulin and atheroma. *Lancet* 1969;ii:432-436.
- 73 Stout RW. Insulin and atheroma. *Diabetes Care* 1990;13:631-654.
- 74 Reaven GM. Banting Lecture 1988: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607.
- 75 Durrington PN. Is insulin atherogenic? *Diabetic Medicine* 1992;9:597-600.
- 76 Jarret RJ. Editorial. Is insulin atherogenic? *Diabetologia*

- 1988;31:71-75.
- 77 Καραμήτσος ΔΘ. Υπερινσουλιναιμία και σύνδρομο X. Μύθος ή πραγματικότητα. *Ελλ Διαβητολ Χρονικά* 1993;6:99-103.
- 78 Molyneaux LM, Constantino MI, McGill M, Zilkens R, Yue DK. Better glycaemic control and risk reduction of diabetic complications in type 2 diabetes: comparison with the DCCT. *Diabetes Res Clin Pract* 1998;42:77-83.
- 79 Gaster B, Hirsch IB. The effects of improved glycemic control on complications in type 2 diabetes. *Arch Intern Med* 1998;158:134-140.
- 80 CCT Research Group. The effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus: The Diabetes Control and Complications Trial. *N Engl J Med* 1993;329:978-986.
- 81 Salsburg DS. The UGDP study. *JAMA* 1971;218:1704-1705
- 82 Seltzer HS. A summary of criticisms of the findings and conclusions of the University Group Diabetes Program (UGDP). *Diabetes* 1972;21:976-979.
- 83 Schwartz TB, Meinert CL. The UGDP controversy: thirty-four years of contentious ambiguity laid to rest. *Perspect Biol Med* 2004;47:564-574.

6.2.4 Σύγχρονα σχήματα και μέθοδοι ινσουλινοθεραπείας

Δ.Θ.Καραμήτσος

Από το 1922 που άρχισε να εφαρμόζεται η ινσουλινοθεραπεία, έχουν δοκιμαστεί διάφορα σχήματα και μέθοδοι ινσουλινοθεραπείας. Αρχικά η ινσουλίνη κυκλοφόρησε σε μία μόνο μορφή που είχε διάρκεια δράσης 6-8 ώρες, πράγμα που υποχρέωνε να χορηγείται σε 2-3 δόσεις το 24ωρο. Τα πρώτα εκείνα σκευάσματα ινσουλίνης ήταν ζωικής προέλευσης και επιπλέον είχαν ξένες προσμείξεις, με αποτέλεσμα να είναι σε σημαντικό βαθμό ανοσογόνα.¹ Τα αντισώματα που παράγονταν δέσμευαν και παρέτειναν τη δράση της ινσουλίνης, οπότε ήταν δυνατόν να ελέγχεται ο διαβήτης με δύο ενέσεις το 24ωρο, ιδίως σε λαούς που το μεσημβρινό τους γεύμα ήταν παραδοσιακά ελαφρό.² Το 1936 παρασκευάστηκε η πρωταμινική ψευδαργυρούχος ινσουλίνη (Protamin Zinc Insulin) και, εκτός από τη μεμονωμένη χορήγησή της, άρχισε να ενίεται μαζί με τη βραδινή, ταχείας δράσης ινσουλίνη. Αποτελέσματα του μικτού αυτού σχήματος ήταν η βελτίωση της ρύθμισης, αλλά και συχνές υπογλυκαιμίες. Το 1953 κυκλοφόρησε η ινσουλίνη Lente ως μείγμα 30% εναιωρήματος χοίρειας ψευδαργυρούχου ινσουλίνης (Semilente) και 70% εναιωρήματος βόειας ψευδαρ-

γυρούχου κρυσταλλικής ινσουλίνης (Ultralente). Το 1959 άρχισε η χρήση της ισοφανικής ινσουλίνης, που είναι πρωταμινική ψευδαργυρούχος ινσουλίνη χωρίς περίσσεια πρωταμίνης (Neutral Protamine Hagedorn Insulin, NPH). Το 1966 δημοσιεύθηκαν από τον Oakley και συν. παρατηρήσεις από τη χρήση μείγματος δύο ινσουλινών σε δύο ενέσεις το 24ωρο (Double Mixture Regimen, DMR).³ Οι συγγραφείς υποστήριζαν ότι έτσι ρυθμίζονται και οι πιο δυσρhythμιστοι διαβητικοί. Πράγματι, το σχήμα αυτό εφαρμόστηκε από τότε με επιτυχία και σήμερα θεωρείται ένα εύχρηστο και δοκιμασμένο σχήμα θεραπείας, ιδιαίτερα για τους ασθενείς με ΣΔ τύπου 1. Πάντοτε, όμως, υπάρχουν περιπτώσεις που το σχήμα δύο ενέσεων μείγματος ινσουλινών δεν είναι απόλυτα ικανοποιητικό.

Τα προβλήματα που μπορεί να παρουσιαστούν κατά την εφαρμογή αυτού του σχήματος είναι τα ακόλουθα:

- α) Υπογλυκαιμία το μεσημέρι.
- β) Υπεργλυκαιμία το απόγευμα.
- γ) Υπογλυκαιμία τη νύχτα.⁴

Επιπλέον, ιδιαίτερα στο σχήμα δύο ενέσεων μείγματος ινσουλινών, υπάρχει η ανάγκη σταθερών ωρών ενέσεων και γευμάτων. Εντωμεταξύ, στη δεκαετία του '80 κυκλοφόρησαν οι ανθρώπινου τύπου ινσουλίνες, ημισυνθετικές μετά την αντικατάσταση ενός αμινοξέος της χοίρειας ινσουλίνης⁵ και βιοσυνθετικές με τη μέθοδο της αναδιάταξης του DNA κολοβακτηριδίων.⁶ Οι ινσουλίνες αυτές χαρακτηρίζονταν από ταχύτερη έναρξη δράσης αλλά και μικρότερη διάρκεια.⁷

Ένα νέο πρόβλημα ανέκυψε με την παρατήρηση υψηλών τιμών γλυκόζης αίματος τις πρωινές ώρες που ακολουθούσαν χαμηλές αλλά όχι υπογλυκαιμικές τιμές στη διάρκεια των πρώτων νυκτερινών ωρών (2-4 π.μ.). Το φαινόμενο αυτό αποκλήθηκε φαινόμενο της αυγής (Dawn Phenomenon)⁸ και χρειάζεται αντιδιαστολή από το φαινόμενο Somogyi που είχε περιγραφεί παλαιότερα και είναι η υπεργλυκαιμία που ακολουθεί νυκτερινή, συνήθως, υπογλυκαιμία.⁹ Για την αντιμετώπιση του φαινομένου της αυγής προτάθηκε η διενέργεια της βραδινής NPH ινσουλίνης πριν από τον ύπνο και όχι σε μείγμα μαζί με την ταχείας δράσης ινσουλίνη πριν από το βραδινό φαγητό.¹⁰ Βέβαια, έτσι αυξάνεται ο αριθμός των ενέσεων από δύο σε τρεις το 24ωρο. Σχήμα τριών επίσης ενέσεων εφαρμόζεται με την προσθήκη ένεσης ταχείας δράσης ινσουλίνης πριν από το μεσημβρινό φαγητό. Με αυτό τον τρόπο βελτιώνονται οι υψηλές απογευματινές τιμές γλυκόζης του αίματος, που σε μερικές περιπτώσεις με σχήμα δύο ενέσεων -DMR- δεν μπορούσαν να διορθωθούν με αύξηση της πρωινής NPH δόσης ινσουλίνης, γιατί κάτι τέτοιο οδηγούσε σε υπογλυκαιμία το μεσημέρι. Πολύ αποτελεσματική φάνηκε στην αντιμετώπιση του

φαινομένου της αυγής η χορήγηση της ινσουλίνης με αντλία συνεχούς έγχυσης.

➤ Η αντιμετώπιση του ΣΔ με φορητές αντλίες συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης

Η πρώτη εποχή εντατικοποιημένης θεραπείας (μελέτες μέχρι το 1990)

Η εισαγωγή μεθόδων αυτοελέγχου του σακχάρου του αίματος,¹¹ σε συνάρτηση με την εδραιωμένη πλέον αντίληψη ότι με τις συμβατικές μεθόδους ινσουλινοθεραπείας δεν αποφεύγονται τελικά οι χρόνιες επιπλοκές του ΣΔ,¹² οδήγησε στην αναζήτηση πιο αποτελεσματικών μεθόδων ινσουλινοθεραπείας, που ονομάστηκαν μέθοδοι εντατικοποιημένης ινσουλινοθεραπείας. Φυσική συνέπεια της επιτυχούς εφαρμογής χορήγησης ινσουλίνης με αντλία στην αντιμετώπιση της κετοξέωσης¹³ ήταν να δοκιμασθεί η αντλία ινσουλίνης και για καθημερινή ρύθμιση. Δοκιμάστηκαν η μέθοδος της ενδοφλέβιας,¹⁴ της υποδόριας,^{15,16} της ενδομυϊκής¹⁷ και της ενδοπεριτοναϊκής¹⁸ χορήγησης. Οι φορητές αντλίες έχουν βάρος 100-150g και στην εξελιγμένη τους μορφή έχουν τη δυνατότητα να χορηγούν μια προγραμματισμένη δόση συνεχώς όλο το 24ωρο, συνήθως σε μικρές ωριαίες δόσεις και επιμέρους δόσεις γευμάτων.

Η βασική συνεχής χορήγηση συνήθως αποτελεί το 35-50% της συνολικής δόσης. Οι δόσεις των γευμάτων κατανέμονται και είναι ανάλογες του μεγέθους του γεύματος που θα ακολουθήσει. Η βασική χορήγηση καθορίζεται με κριτήριο το αποτέλεσμα που έχει μία δοκιμαστική δόση στο σάκχαρο του αίματος κατά τη διάρκεια της νύχτας μέχρι το πρωί. Οι δόσεις των γευμάτων αναπροσαρμόζονται ανάλογα με το αποτέλεσμα που έχουν κατά το μεταγευματικό διάστημα και μέχρι την ώρα της επόμενης δόσης. Οι πιθανότητες υπογλυκαιμίας αυξάνονται όσο χαμηλότερα τοποθετούνται οι επιθυμητοί στόχοι ρύθμισης.¹⁹

Για την έναρξη θεραπείας με αντλία είναι απαραίτητη η νοσηλεία του ασθενούς για πέντε τουλάχιστον ημέρες σε κλινική στην οποία υπάρχει ειδική εμπειρία. Για να συμβούν όλα τα παραπάνω, οι ασθενείς πρέπει να διαθέτουν στοιχειώδη ευφυΐα και τη θέληση να ασχοληθούν ιδιαίτερα με τη ρύθμισή τους.

Προϋπόθεση για την εφαρμογή του συστήματος της αντλίας είναι η "εκπαίδευση του διαβητικού" και η καθημερινή σχεδόν διενέργεια 3-4 εξετάσεων αίματος με δοκιμαστικές ταινίες και φωτοανακλασίμετρο. Χωρίς τον καθημερινό αυτοέλεγχο του σακχάρου στο αίμα, η εφαρμογή ινσουλινοθεραπείας με αντλία είναι προβληματική και επικίνδυνη.²⁰

Ποιότητα ρύθμισης κατά τη θεραπεία με αντλία

Η ποιότητα ρύθμισης του ΣΔ, κατά τη θεραπεία με αντλία συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης υποδορίως, βελτιώνεται σε σύγκριση με τη ρύθμιση που υπήρχε με την προγενέστερη συμβατική ινσουλινοθεραπεία μίας ή δύο ενέσεων.^{16,21,22} Τα αποτελέσματα της εφαρμογής θεραπείας με αντλία σε άλλες παραμέτρους της ρύθμισης έχουν επίσης μελετηθεί και έχει βρεθεί ότι μέσα σε μία ή δύο εβδομάδες βελτιώνονται όλες οι παράμετροι μεταβολικής ρύθμισης και συγκεκριμένα το γαλακτικό οξύ, το πυρουβικό, το β-υδροξυβουτυρικό και η αλανίνη²³ καθώς και η χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια και τα ελεύθερα λιπαρά οξέα.²⁴ Επίσης βρέθηκε ότι αυξάνονται τα επίπεδα της υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης.²⁵

Η ρύθμιση του διαβήτη παραμένει βελτιωμένη ακόμη και μετά πέντε χρόνια θεραπείας. Για παράδειγμα, σε εργασία του Knight και συν.²⁶ 45 ασθενείς είχαν μετά 5 χρόνια HbA 9,9% σε σύγκριση με 10,8% που είχαν πριν από τη θεραπεία με αντλία. Υπήρχε, όμως, τάση αύξησης της HbA1, δεδομένου ότι τον πρώτο χρόνο θεραπείας η μέση τιμή της ήταν η χαμηλότερη (9,34%) από τις μεταγενέστερες.

Η σύγκριση περιόδων θεραπείας με αντλία και συμβατικής θεραπείας μίας ή δύο ενέσεων δεν είναι αντικειμενική παρά μόνο αν γίνει σε συνθήκες εντατικής παρακολούθησης, αυτοελέγχου και συχνής επικοινωνίας με τον γιατρό, όπως ακριβώς συμβαίνει όταν οι ασθενείς ακολουθούν σχήμα θεραπείας με αντλία. Δηλαδή δεν είναι δυνατόν να συγκρίνονται τα αποτελέσματα περιόδου χαλαρού ελέγχου με περίοδο εντατικού ελέγχου. Σε εργασία που υπήρχαν ίδιες συνθήκες εντατικής παρακολούθησης και αυτοελέγχου δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην HbA1, κατά τη σύγκριση συμβατικής ινσουλινοθεραπείας δύο ενέσεων (DMR), εντατικοποιημένης πολλαπλής ινσουλινοθεραπείας και θεραπείας με αντλία.²⁷

Σε συνθήκες συνηθισμένης παρακολούθησης ασθενών στο εξωτερικό διαβητολογικό ιατρείο δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στη συνολική ρύθμιση μεταξύ περιόδου ρύθμισης με δύο ή τρεις ενέσεις ινσουλίνης και με αντλία.²⁸ Εν πάσει περιπτώσει, η θεραπεία με αντλία έχει λογική βάση και εφόσον συνδυάζεται με εντατική εκπαίδευση και αυτοέλεγχο, αποδίδει σε ασθενείς με θέληση και κίνητρα να βελτιώσουν τη ρύθμισή τους.²⁹

Τα πλεονεκτήματα της ρύθμισης με αντλία μπορεί να συνοψιστούν στα παρακάτω:

α) Προσέγγιση στις φυσιολογικές ανάγκες του οργανισμού σε ινσουλίνη και κάλυψη όλων των ωρών του 24ώρου. Καλύτερη αντιμετώπιση του φαινομένου της αυγής.

πίνακας 6.2.4.1 Σύνολο αναφερόμενων επεισοδίων κετοξέωσης σε ασθενείς με συνεχή χορήγηση ινσουλίνης με αντλία.

Συγγραφείς	Αριθμός ασθενών	Μήνες θεραπείας	Επεισόδια/Μήνες θεραπείας	Επεισόδια/ Έτος θεραπείας
Mecklenburg και συν. ⁴⁴	198	2600	1/96	0,12
Berger και συν. ⁴⁵	61	550	1/90	0,13
Peden και συν. ³⁴	95	1278	1/40	0,30
Lauritzen και συν. ²¹	16	186	1/186	0,06
Krock Collaborative Study Group ²²	34	272	1/30	0,40
Shade και συν. ⁴⁶	50	600	1/200	0,60
Bending και συν. ³⁶	40	1098	1/366	0,035
Knight και συν. ⁴³	65	2800	1/555	0,077
Marshall και συν. ³⁹	29	576	1/58	0,21
Ronn και συν. ⁵⁷	61	1560	1/200	0,06

β) Σε συνδυασμό με συχνό αυτοέλεγχο, δυνατότητα ταχείας διόρθωσης τυχόν υπεργλυκαιμίας.

γ) Ανεξαρτησία στις ώρες των γευμάτων.³⁰

δ) Δυνατότητα αυξομείωσης της ποσότητας της προσλαμβανόμενης τροφής με αντίστοιχη αυξομείωση των δόσεων της ινσουλίνης πριν από τα γεύματα.

ε) Μείωση του αριθμού των ενέσεων σε μία το 48ωρο (εννοείται η τοποθέτηση της βελόνης σε άλλη θέση).

Στα μειονεκτήματα της θεραπείας με αντλία ινσουλίνης μπορούν να αναφερθούν τα παρακάτω:

α) Ανάγκη επιλογής ασθενών κατάλληλα διατεθειμένων να ασχοληθούν σχολαστικά με τη ρύθμιση του διαβήτη τους. (δεν απαιτείται πάντοτε).^{31,32}

β) Ανάγκη ιδιαίτερης εκπαίδευσης των ασθενών και αρχική νοσηλεία τους σε νοσοκομείο για πέντε ή περισσότερες ημέρες.^{31,32}

γ) Υποχρεωτικός ο αυτοέλεγχος σακχάρου στο αίμα 4-6 φορές το 24ωρο.^{15,20,21}

δ) Υψηλό το κόστος της αντλίας καθώς και το κόστος αυτοελέγχου (περίπου 5-6€ ημερησίως για δοκιμαστικές ταινίες, για πέντε έως έξι εξετάσεις ημερησίως).

ε) Επεισόδια απορρύθμισης ή κετοξέωσης που συμβαίνουν όταν η αντλία παύει να λειτουργεί (βλάβη, λήξη της μπαταρίας, απόφραξη καθετήρα ή βελόνης).^{34,36}

στ) Ψυχολογικά προβλήματα.³⁷

ζ) Μείωση αντίληψης των προειδοποιητικών συμπτωμάτων της υπογλυκαιμίας.³⁸

Ιδιαίτερα αξίζει να συζητηθούν τα επεισόδια απορρύθμισης, οι λοιμώξεις και η υπογλυκαιμία.

Υπεργλυκαιμία και κετοξέωση

Τα επεισόδια κετοξέωσης ή σημαντικής απορρύθμισης του ΣΔ ήταν αρκετά συχνά στους ασθενείς που

υποβάλλονταν σε θεραπεία με αντλία ινσουλίνης. Στις περισσότερες περιπτώσεις οφείλονται σε τεχνικά προβλήματα της λειτουργίας της αντλίας ή της έγχυσης ινσουλίνης (απόφραξη καθετήρα, προς τα έξω διαρροή), αλλά και σε λοιμώξεις τοπικές στα σημεία τοποθέτησης της βελόνας ή και γενικές.^{34,48a} Επιπρόσθετοι παράγοντες που συμβάλλουν στη δημιουργία κετοξέωσης είναι η αραίωση των εξετάσεων αυτοελέγχου του αίματος, η αποτυχία έγκαιρης ανακάλυψης των τεχνικών προβλημάτων της αντλίας και η αποτυχία της αντιμετώπισης απορρύθμισης στο σπίτι από τον ίδιο τον ασθενή.³⁹ Η συχνότητα θανάτου από κετοξέωση δεν διαφέρει από τη συχνότητα που γενικά αναμένεται στις περιπτώσεις κετοξέωσης.¹⁰ Από 35 θανάτους που συνέβησαν σε ασθενείς που ακολουθούσαν θεραπεία με αντλία, οι 7 οφείλονταν σε κετοξέωση.⁴¹ Πάντως, σε καλά εκπαιδευμένους ασθενείς οι μικρές απορρυθμίσεις μπορεί να αντιμετωπιστούν από τους ίδιους ή με τη βοήθεια τηλεφωνικής συμβουλής που παρέχει το κέντρο παρακολούθησής τους ή ο γιατρός τους διαρκώς όλο το 24ωρο.

Μερικοί συγγραφείς αναφέρουν ότι στις κετοξέώσεις αυτές η βαρύτητα της υπερκαλιαιμίας ήταν μεγαλύτερη.^{34,42} Θεωρείται βέβαιο ότι η συχνότητα της κετοξέωσης είναι μεγαλύτερη στους ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με αντλία, σε σύγκριση με τη συχνότητά της στην κλασική ινσουλινοθεραπεία.^{22,39} Η βελτίωση της εκπαίδευσης των ασθενών μειώνει τη συχνότητα της κετοξέωσης, η οποία παραμένει μεγαλύτερη από αυτήν που αναφέρεται στην εντατικοποιημένη πολλαπλή ινσουλινοθεραπεία ή και τη συμβατική ινσουλινοθεραπεία.⁴³ Στον πίνακα 6.2.4.1 φαίνεται η συχνότητα των επεισοδίων κετοξέωσης σε ασθενείς που φέρουν αντλία, όπως αναφέρεται από διάφορα κέντρα. Σήμερα, οι περισσότερες απορρυθμίσεις οφείλονται σε προβλήματα στα σημεία της τοποθέτησης

πίνακας 6.2.4.2 Σύνολο αναφερόμενων επεισοδίων σοβαρής υπογλυκαιμίας με συνεχή χορήγηση ινσουλίνης με αντλία.

Συγγραφείς	Αριθμός ασθενών	Μήνες θεραπείας	Επεισόδια/Μήνες θεραπείας
Mecklenburg και συν. ⁵³	198	2600	1/130
Berger και συν. ⁴⁵	61	550	1/60
Lawritzen και συν. ²¹	16	186	1/31
Krock CSG και συν. ²²	34	272	1/30
Bending και συν. ³⁶	40	1098	1/92
Ronn και συν. ⁴⁷	61	1560	1/133
Marshall και συν. ³⁹	29	576	1/75

της βελόνας, (σε λοιμώξεις ή σε απόφραξη) και όχι σε τεχνική ανεπάρκεια της αντλίας. Η συχνότητα της διακοπής χορήγησης της ινσουλίνης με την αντλία λόγω αποφράξεως της βελόνας ή του συνδετικού σωληνίσκου ελαττώθηκε σημαντικά με τη χρήση αναλόγων ινσουλίνης ταχείας δράσης (ινσουλίνες Lispro , Aspart, και Glulisine).^{48β-48δ}

Λοιμώξεις στα σημεία της έγχυσης

Οι λοιμώξεις στα σημεία της έγχυσης της ινσουλίνης υποδορίως είναι σαφώς συχνότερες κατά την ινσουλινοθεραπεία με τις αντλίες απ' ό,τι κατά την κλασική ινσουλινοθεραπεία με σύριγγες. Οι συνέπειες των λοιμώξεων αυτών όμως είναι σοβαρές, γιατί οδηγούν σε κετοξέωσεις ή σοβαρότερες γενικευμένες λοιμώξεις. Έχουν, σχετικά, περιγραφεί ενδοκαρδίτιδα⁴¹ και τοξικό shock.⁴⁹ Φαίνεται ότι η λοίμωξη διαμέσου της υποδόριας τοποθέτησης της βελόνας συμβάλλει σημαντικά σε δερματικές επιπλοκές κατά τη διάρκεια συνεχούς υποδόριας έγχυσης ινσουλίνης με αντλία.³³ Επιπρόσθετο τοπικό πρόβλημα είναι και η λιποδυστροφία.^{49α}

Η λιποατροφία που με τη χρήση ανθρώπινου τύπου ινσουλίνης είχε εξαφανιστεί ως πρόβλημα, άρχισε να εμφανίζεται πάλι με τη χρήση αναλόγων ινσουλίνης στις αντλίες.^{49β}

Υπογλυκαιμία

Στις πρώτες εφαρμογές αντλιών ινσουλίνης είχαν παρατηρηθεί συχνές, σοβαρές¹⁹ ή και θανατηφόρες υπογλυκαιμίες.^{40,50} Στις μεταγενέστερες δημοσιεύσεις και με την αύξηση της σχετικής πείρας η συχνότητα των υπογλυκαιμιών περιορίστηκε στα συνηθισμένα ποσοστά που εκφράζονται σε 0,07-0,34 επεισόδια ανά έτος θεραπείας.²⁸ Σε σχετικές ανασκοπήσεις του θέματος^{36,51} δεν διαπιστώθηκε ούτε συχνότερη ούτε βαρύτερη μορφή υπογλυκαιμίας κατά τη θεραπεία με αντλίες ινσουλίνης σε σύγκριση με την κλασική ινσουλινοθεραπεία. Ωστόσο, υπάρχουν εργασίες σύμφωνα με τις οποίες σε ασθενείς με αντλία: (α) η συχνότητα υποκλινικής μη αντιληπτής υπογλυκαιμίας είναι αυξημένη,¹⁹ και (β) μεταβάλλεται η ικανότητα αντίληψης της υπογλυκαιμίας.^{19,38} Άσχετα με τον τύπο θεραπείας

(αντλία ή ενέσεις), η συχνότητα και η βαρύτητα της υπογλυκαιμίας είναι μεγαλύτερη, όταν γίνεται εντατικοποιημένη μορφή ινσουλινοθεραπείας.⁵² Ο τακτικός αυτοέλεγχος του σακχάρου στο αίμα καθώς και η πριν από τον ύπνο εξέτασή του εξασφαλίζει, στις περισσότερες περιπτώσεις, από βαριές και επικίνδυνες νυκτερινές υπογλυκαιμίες.

Η συχνότητα εμφάνισης υπογλυκαιμίας σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται με αντλία, όπως ανακοινώθηκε από μερικά ειδικά κέντρα, φαίνεται στον πίνακα 6.2.4.2. Ενδεχομένως ο συχνός αυτοέλεγχος που κατά κανόνα γίνεται όταν η ινσουλίνη χορηγείται με αντλία προστατεύει σε μεγαλύτερο βαθμό από τις νυκτερινές και τις σοβαρές υπογλυκαιμίες.

Συμπερασματικά, μπορούμε να συνοψίσουμε ότι η κετοξέωση και τα τοπικά αποστήματα είναι συχνότερα στους ασθενείς που αντιμετωπίζονται με αντλία ινσουλίνης, αλλά η συχνότητά τους μειώνεται με την καλύτερη εκπαίδευση των ασθενών και τον καθημερινό αυτοέλεγχο σακχάρου στο αίμα, αρχικά με έξι ή επτά εξετάσεις το 24ωρο και τη συχνή αλλαγή βελόνων και καθετήρων.^{39,43}

Βέβαια, τα παραπάνω απαιτούν επιλογή των κατάλληλων ασθενών, αρχική νοσηλεία στο νοσοκομείο και συνεπάγονται υψηλό κόστος θεραπείας (αντλία, καθετήρες, αυτοέλεγχος).

Αποτέλεσμα όλων αυτών των παραγόντων, που έχουν μέχρι τώρα εκτεθεί, είναι να θεωρείται η θερα-

πίνακας 6.2.4.3. Ενδείξεις θεραπείας με αντλία συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης.

- Υποτροπιάζουσες σοβαρές υπογλυκαιμίες
- Ευρείες διακυμάνσεις της γλυκόζης στο αίμα
- Άσχημη ρύθμιση της γλυκαιμίας
- Έντονο φαινόμενο αυγής
- Μικροαγγειακές επιπλοκές
- Κοινωνικοί λόγοι εφαρμογής ελεύθερου ωραρίου γευμάτων
- Επιλεγμένες περιπτώσεις μικρών παιδιών
- Έφηβοι με διαταραχές όρεξης
- Συχνές κετοξέωσεις
- Ειδικές περιπτώσεις αθλητών με διαβήτη
- Παράγοντες κινδύνου για μακροαγγειακές επιπλοκές

πεία με αντλία μία κατ' εξαίρεση μορφή ινσουλινοθεραπείας.

Ενδείξεις εφαρμογής αντλίας (πίνακας 6.2.4.3) θεωρούνται η κύηση^{54,55} και η επώδυνη νευροπάθεια.⁵⁶ Σχετική ένδειξη θεωρείται και ο ασταθής διαβήτης (ευρείες διακυμάνσεις γλυκόζης αίματος), το φαινόμενο της αυγής, οι συχνές υπογλυκαιμίες και ειδικοί κοινωνικοί λόγοι, π.χ. εργασία που δεν επιτρέπει τακτικό ωράριο ενέσεων και γευμάτων, και οι συχνές κετοξέωσεις. Στην περίπτωση του ασταθούς διαβήτη πρέπει να ομολογηθεί ότι δεν είναι πάντοτε εξασφαλισμένη η επιτυχία ακόμη και με τη μέθοδο της ινσουλινοθεραπείας με αντλία.^{57,58α,58β}

Επίδραση της θεραπείας με αντλία στις επιπλοκές του διαβήτη

Στις πρώτες μη ελεγχόμενες με σύγκριση μελέτες διαπιστώθηκε ότι η αμφιβληστροειδοπάθεια και η νεφροπάθεια των διαβητικών δεν υποστρέφονται, ούτε σταματάει η εξέλιξή τους με τον μεταβολικό έλεγχο που επιτυγχάνεται με τις αντλίες ινσουλίνης.^{59,60} Σε άλλες εργασίες βρέθηκε ότι μέσα στον πρώτο χρόνο θεραπείας με αντλία, η αμφιβληστροειδοπάθεια όχι μόνο δεν βελτιώνεται, αλλά εμφανίζει επιδείνωση ή και εξέλιξη σε παραγωγική μορφή.^{21,61} Σε συγκριτική διασταυρωμένη μελέτη ενός χρόνου σε 54 ασθενείς (6 μήνες με αντλία - 6 μήνες με συμβατική ινσουλινοθεραπεία), οι ασθενείς παρουσίασαν χειρότερη εξέλιξη ή μικρότερη βελτίωση κατά τη θεραπεία με αντλία.⁶² Άλλοι ερευνητές δεν βρήκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην εξέλιξη της αμφιβληστροειδοπάθειας, έναν χρόνο μετά τη θεραπεία με αντλία, συγκρίνοντας όμοιες σε κλινικά χαρακτηριστικά ομάδες ασθενών με θεραπεία δύο ενέσεων. Η αμφιβληστροειδοπάθεια στην εργασία αυτή ήταν αρχόμενη ή μηδαμινή.⁶³

Τέλος, ο Lauritzen και συν.⁶⁴ επεκτείνοντας τις παρατηρήσεις προηγούμενης εργασίας τους από ένα σε δύο χρόνια, βρήκαν ότι, ενώ στον πρώτο χρόνο η αμφιβληστροειδοπάθεια εμφάνισε επιδείνωση, στον δεύτερο χρόνο θεραπείας με αντλία σταθεροποιήθηκε και εμφάνιζε τάσεις βελτίωσης.

Η ρύθμιση του ΣΔ με αντλία δεν έχει καμία επίδραση στον ρυθμό πτώσης της σπειραματικής διήθησης ή στην κλασματική κάθαρση αλβουμίνης και IgG σε σύγκριση με προηγούμενη περίοδο ρύθμισης με συμβατική ινσουλινοθεραπεία ή με την εξέλιξη που είχαν άλλοι ασθενείς ως μάρτυρες.^{65,66} Ωστόσο, η ρύθμιση του ΣΔ με αντλία μπορεί να ελαττώσει και, σε πολλές περιπτώσεις, να φυσιολογικοποιήσει τη μικρολευκωματινουργία.^{67,68}

Η ρύθμιση του ΣΔ με αντλία ανακουφίζει τους ασθενείς από τα επώδυνα ενοχλήματα της νευροπάθειας

και βελτιώνει την ταχύτητα αγωγής του ερεθίσματος και την αντίληψη παλαισθησίας.⁵⁶ Η ανακούφιση από τους πόνους γίνεται αισθητή μετά τις τρεις εβδομάδες θεραπείας.⁵⁶

Την οριστική απάντηση στο ερώτημα της επίδρασης της βελτιωμένης ρύθμισης του ΣΔ στις επιπλοκές του διαβήτη έδωσε η Diabetes Control and Complication Trial (DCCT), προκειμένου για ασθενείς με ΣΔ τύπου 1,69 και η βρετανική μελέτη UKPDS, προκειμένου για ασθενείς με ΣΔ τύπου 2. Το γενικό συμπέρασμα είναι ότι η καλή ρύθμιση του ΣΔ εμποδίζει την εμφάνιση χρόνιων επιπλοκών και επιβραδύνει την εξέλιξη των ήδη εγκατεστημένων επιπλοκών.⁷⁰

Σπανιότερες χρήσεις της αντλίας χορήγησης ινσουλίνης

Άλλες μορφές ρύθμισης του ΣΔ με αντλία είναι η μέθοδος της ενδοφλέβιας, της ενδομυϊκής καθώς και της ενδοπεριτοναϊκής χορήγησης. Η ενδοφλέβια μέθοδος έχει εγκαταληφθεί. Έχει εφαρμοστεί σε περιπτώσεις ασταθούς διαβήτη, χωρίς όμως να αποδίδει πάντα τα αναμενόμενα.^{71,72} Άλλοι συγγραφείς προτίμησαν την ενδοφλέβια οδό στον ασταθή διαβήτη, γιατί έτσι παρακάμπτεται το ενδεχόμενο της κακής υποδόριας απορρόφησης ή της τοπικής καταστροφής της ινσουλίνης.⁷³ Αλλά και η υποδόρια οδός σε συνεχή έγχυση μπορεί να αποδώσει σε ορισμένους ασθενείς με ασταθή διαβήτη, αλλά όχι σε όλους.^{57,58α} Συγκριτική μελέτη της ενδοφλέβιας και της υποδόριας χορήγησης της ινσουλίνης με αντλίες έδειξε ίδια μεταβολική ρύθμιση, περίπου ίδιο αριθμό επεισοδίων κέτωσης, αλλά μικρότερες ακραίες διακυμάνσεις με την ενδοφλέβια τεχνική.⁷⁴ Το κύριο πρόβλημα με την ενδοφλέβια τεχνική είναι οι λοιμώξεις διαμέσου του φλεβικού καθετήρα, οι αποφράξεις του καθετήρα και οι κεντρικές φλεβικές θρομβώσεις.⁷⁰ Εξάλλου, τα προβλήματα απόφραξης του καθετήρα και της κακής λειτουργίας της αντλίας με συνέπεια τη διακοπή χορήγησης ινσουλίνης είναι συχνότερα με την ενδοφλέβια οδό (17 επεισόδια απόφραξης με την ενδοφλέβια οδό, 8 με την υποδόρια οδό στη συγκριτική εργασία του Gulan και συν.).⁷⁴

Μετά την εμπειρία της χορήγησης ινσουλίνης κατά τη συνεχή φορητή περιτοναϊκή κάθαρση,⁷⁵ σε λίγα διαβητολογικά κέντρα δοκιμάστηκε η ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση της ινσουλίνης.^{18,76} Στη μεγαλύτερη σειρά από 40 ασθενείς (1-27 μήνες, μέση διάρκεια θεραπείας 12 μήνες), η ρύθμιση της γλυκόζης του αίματος ήταν ικανοποιητική και δεν χειροτέρευε με την πάροδο του χρόνου.¹⁸ Παρατηρήθηκαν όμως ένα επεισόδιο περιτονίτιδας, 12 υπογλυκαιμικά κώματα, 7 σημαντικό βαθμού απορρυθμίσεις και προβλήματα σχετικά με τη λειτουργία των αντλιών και τη βατότητα των

πίνακας 6.2.4.4 Τα αποτελέσματα στη ρύθμιση του διαβήτη με μέθοδο πολλαπλών ενέσεων με το κριτήριο της HbA1.

Συγγραφείς	Αριθμός ασθενών	HbA1 ή HbA1c πριν από νέο σχήμα	HbA1 ή A1c μετά την αλλαγή σχήματος	Διαφορά HbA1 ή HbA1c
McCoughey και συν. ⁸⁵	11	9,6	8,4	1,2
Distiller και συν. ⁹⁰	54	9,8	8,6	1,2
Jefferson και συν. ⁹¹	20	9,8	8,6	1,2
Walters και συν. ⁹²	31	11,5	10,3	1,2
Schönle και συν. ⁸³	19	9,9	7,7	2,2
Locatelli και συν. ⁸⁰	67	8	6,2	1,6
Kimura και συν. ⁸⁴	59	9	8,66	1,24
Berger και συν. ⁷⁹	16	8,79	8,57	0,22
Reeves και συν. ²⁷	10	10,8	9,0	1,8
Schiffrin και συν. ²⁰	16	13,5	8,4	5,1
Wolf και συν. ⁸¹	23	11,2	9,8	1,4
Waldhausl και συν. ⁹³	80	7,9	6	1,9
Σύνολο και μέσοι όροι τιμών	302	9,82	8,18	1,74

καθετήρων. Η λειτουργικότητα των καθετήρων και των αντλιών στον έναν χρόνο ήταν καλή σε 70% και σε 46% των περιπτώσεων αντίστοιχα.¹⁸

Είναι φυσικό για την ενδοπεριτοναϊκή μέθοδο να χρειάζονται πολύ αυστηρά κριτήρια επιλογής ασθενών, εντατική εκπαίδευση και πολύ προσεκτική παρακολούθηση. Εξάλλου, τα θεωρητικά πλεονεκτήματα της ενδοπεριτοναϊκής χορήγησης δεν φαίνεται να ισχύουν στην πραγματικότητα. Σε πειραματική εργασία που έγινε σε ποντικούς αποδείχθηκε ότι η ινσουλίνη απορροφάται από το κατώτερο περιτόναιο και σε μεγάλο ποσοστό παρακάμπτε το ήπαρ.⁷⁷ Σε συγκριτική κλινική εργασία της ενδοπεριτοναϊκής και της υποδόριας μεθόδου χορήγησης ινσουλίνης με αντλία δεν διαπιστώθηκαν διαφορές ή κάποια πλεονεκτήματα της ενδοπεριτοναϊκής μεθόδου.⁷⁸ Το συμπέρασμα από τα εκτεθέντα για την ενδοφλέβια και την ενδοπεριτοναϊκή οδό χορήγησης ινσουλίνης με αντλία είναι ότι και οι δύο τεχνικές εξακολουθούν να μην έχουν βρει ιδιαίτερη εφαρμογή. Τελευταίως φαίνεται ότι γίνεται προσπάθεια να διαδοθεί η εφαρμογή της ενδοπεριτοναϊκής έγχυσης με εμφυτεύσιμη αντλία, αλλά τα τεχνικά προβλήματα είναι πολλά. Η ενδομυϊκή οδός για χορήγηση ινσουλίνης με αντλία έχει δοκιμαστεί, για να αντιμετωπιστούν περιπτώσεις ασθενών που εμφάνιζαν τοπική υποδότη καταστροφή της ινσουλίνης. Τα τοπικά προβλήματα δυσανεξίας ήταν πολλά και η μέθοδος, αφού εφαρμόστηκε σε λίγους ασθενείς,¹⁷ τελικά εγκαταλήφθηκε.

➤ **Εντατικοποιημένη θεραπεία πολλαπλών ενέσεων ινσουλίνης**

Ήδη πριν από το 1980, αφού προηγήθηκε μία περίοδος διάδοσης του κατ' οίκον αυτοελέγχου του σακχάρου στο αίμα με δοκιμαστικές ταινίες και μικροσυσκευές, άρχισε, σε αυξανόμενη συχνότητα, η εφαρμογή συστημάτων εντατικής ινσουλινοθεραπείας με υποδόριες ενέσεις. Τα ερωτήματα που έπρεπε να απαντηθούν ως προς αυτή τη μορφή ινσουλινοθεραπείας ήταν τα παρακάτω:

- Είναι μέθοδος ανεκτή και εφαρμόσιμη από τους ασθενείς;
- Βελτιώνεται η ποιότητα ρύθμισης;
- Ποια είναι η ποιότητα ρύθμισης σε σύγκριση με αυτήν που προσφέρουν οι αντλίες;
- Ποια είναι η συχνότητα των υπογλυκαιμιών;
- Προστατεύει η βελτίωση της ρύθμισης από την εμφάνιση ή την επιδείνωση των χρόνιων επιπλοκών του διαβήτη;

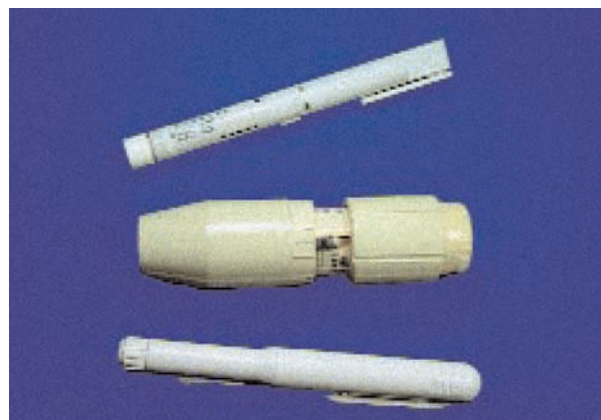
Ως προς το πρώτο ερώτημα η απάντηση είναι σχετική. Αν ο ασθενής ενδιαφέρεται πράγματι για την καλύτερη ρύθμιση του διαβήτη του, ο αριθμός των ενέσεων δεν τον ενοχλεί. Επιπλέον, η αποδοχή του συστήματος των πολλαπλών ενέσεων από τους ασθενείς βελτιώθηκε τα τελευταία χρόνια, με τη διάδοση φορητών μηχανισμών με τους οποίους οι ασθενείς δεν είναι υποχρεωμένοι να έχουν μαζί τους αριθμό συρίγγων και φιαλίδιο ινσουλίνης. Με τους μηχανισμούς αυτούς που η εμφάνισή τους θυμίζει στυλό (Novopen, B-D pen, Luxura) η διαδικασία της ένεσης συντομεύεται και απλοποιείται (εικόνα 6.2.4.1).^{79,81} Οι μηχανισμοί αυτοί είναι κομψοί, ελαφροί και εύχρηστοι. Ακόμη έχουν δο-

πίνακας 6.2.4.5 Συγκριτικές εργασίες θεραπείας με αντλία και εντατικοποιημένης πολλαπλής ινσουλινοθεραπείας (ΕΠΙ).

Συγγραφείς	Αριθός Ασθενών	HbA1c προ	HbA1c αντλία	HbA1c ΕΠΙ	Διάρκεια κάθε σχήματος (μήνες)	Μέθοδος	Σχόλιο ΕΠΙ
Reeves και συν. 1982 ²⁷	10	13,16	9	9	2	Σύριγγες	Δεν βρήκαν διαφορά. Προτίμηση: Δεν αναφέρεται. Περισσότερες υπογλυκαιμίες με ΕΠΙ
Home και συν. 1982 ⁹⁸	10	10,7	10,0	11,7	2,5	Σύριγγες	Υπεροχή της αντλίας (στο σχήμα ΕΠΙ η βραδινή ινσουλίνη με Ultratard) Προτίμηση 8 στους 10 την αντλία
Schiffrin και συν. 1984 ⁹⁹	20	13*	8,8*	9,46*	4	Σύριγγες ή πεταλούδα	Υπεροχή της αντλίας. Οι ασθενείς ήταν έφηβοι. Προτίμηση 50% στην αντλία
Schiffrin και συν. 1984 ²⁰	16	12,8	8,2	8,4	6	Σύριγγες	Δεν βρέθηκε διαφορά. Προτίμηση: 7 αντλία, 2 παλιό σχήμα, 7 ΕΠΙ
Lecavalier και συν. 1987 ¹⁰⁰	8	10,1	8,3	8,8	2	Pen-pump	Δεν βρέθηκε διαφορά. Προτίμηση: Δεν αναφέρεται. Φυσιολογικοποίηση υποδοχέων ινσουλίνης στα μονοκύτταρα μόνο με την αντλία
Chiasson και συν. 1984 ⁹⁵	12	12,9	9,1	8,7	3	Medi-Jector	Δεν βρέθηκε διαφορά. Βελτίωση ταχύτητας αγωγής ερεθίσματος και με τις δύο μεθόδους, μείωση πρωτεϊνουρίας. Προτίμηση: 7 αντλία, 5 Medi-Jector
Back και συν. 1987 ⁹⁶	20	4,1**	3,4**	3,6**	6	Novopen	Δεν βρέθηκε διαφορά. Προτίμηση: 16 (80%) με Novopen, 4 (20%) αντλία
Saubrey και συν. 1988 ⁹⁷							Καλύτερες τιμές HbA1c κατά 1,1% με αντλία

* Οι τιμές HbA1c δεν αναφέρονται στο κείμενο γι' αυτό και εκτιμήθηκαν αδρώς από σχηματική παράσταση.
** Φρουκτοζαμίνη αντί HbA1c.

κιμαστεί και σε εφήβους με επιτυχία.^{82,85} Ασθενείς που δυσανασχετούν με τα συχνά τσιμπήματα, π.χ. παιδιά, μπορούν να χρησιμοποιήσουν ειδικές συσκευές χορήγησης ινσουλίνης χωρίς τη μεσολάβηση της βελόνας (εικόνα 6.2.4.2). Αυτές οι συσκευές (Medi-Jector Ez, Vitajet, Precijet 50) χορηγούν την ινσουλίνη με τη μορφή μικρών σταγονιδίων που εκτοξεύονται με μεγάλη πίεση και διαπερνούν το δέρμα.⁸⁶ Με αυτές ενδέχεται η απορρόφηση της ινσουλίνης να είναι ταχύτερη,⁸⁹ αλλά δεν είναι απαλλαγμένες από μειονεκτήματα όπως το πολύ μεγάλο κόστος, το βάρος τους, η ανάγκη τακτικής αποστείρωσης με βρασμό και η διαδικασία λήψης ινσουλίνης που γίνεται σε κάθε χορήγηση. Το τελευταίο συνεπάγεται μια μικρή πολυπλοκότητα στη διαδικασία της ετοιμασίας της ένεσης.



εικόνα 6.2.4.1 Φαίνονται για σύγκριση οι διαστάσεις δύο στυλό ινσουλίνης και μίας συσκευής χορήγησης της ινσουλίνης χωρίς τη μεσολάβηση της βελόνας.



εικόνα 6.2.4.2 Διάφοροι τύποι στυλό ινσουλίνης (pens) που χρησιμοποιήθηκαν κατά καιρούς στην χώρα μας και διεθνώς.

Η χορήγηση της ινσουλίνης με τη μέθοδο αυτή είναι συνήθως ανώδυνη, αλλά, αν η ινσουλίνη φτάσει σε μεγαλύτερο βάθος, προκαλείται πόνος και αιμάτωμα, ενώ αν παραμείνει υποδερμικά δημιουργείται πομφός. Χρειάζεται επομένως εξατομίκευση της πίεσης χορήγησης της ινσουλίνης, γιατί υπάρχουν διαφορές στη διαπερατότητα του δέρματος από άτομο σε άτομο και από τη μία θέση ένεσης στην άλλη. Οι συσκευές αυτές ενδείκνυνται σε περιπτώσεις μικρών παιδιών που έχουν “φοβία” βελόνας και ενέσεων. Η ρύθμιση του διαβήτη είναι εξίσου ικανοποιητική με τη χρήση αυτών των συσκευών.⁸⁸ Λόγω της διασποράς των σταγονιδίων της ινσουλίνης, η απορρόφησή της γίνεται ταχύτερα και η διάρκεια δράσης της λίγο βραχύνεται.

Από τα διάφορα σχήματα εντατικής ινσουλινοθεραπείας επικρατέστερο φαίνεται να είναι το σχήμα τριών ενέσεων ταχείας δράσης ινσουλίνης που γίνονται 20-30 min πριν από τα κύρια γεύματα και μίας δόσης ενδιάμεσης ή βραδείας δράσης ινσουλίνης πριν από τη βραδινή κατάκλιση.⁹⁰ Η ρύθμιση του ΣΔ με το σχήμα αυτό είναι καλύτερη απ’ ό,τι με το σχήμα δύο ενέσεων μείγματος ινσουλινών. Από μία εκτίμηση της βιβλιογραφίας, με σχήμα πολλών ενέσεων τα επίπεδα της HbA1 ή HbA1C μειώνονται κατά 1,74% (μέσος όρος από 12 βιβλιογραφικές αναφορές) (πίνακας 6.2.4.4). Στο σημείο αυτό, όμως, πρέπει να υπενθυμίσουμε ότι τα άτομα που συμμετέχουν σε ένα νέο σχήμα ινσουλινοθεραπείας είναι φυσικό να προσέχουν περισσότερο και να έχουν κατά συνέπεια καλύτερη ρύθμιση. Επίσης, πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι και στο νέο σχήμα πολλών ενέσεων θεωρείται απαραίτητη προϋπόθεση ο τακτικός έλεγχος του σακχάρου στο αίμα, γεγονός που συμβάλλει στην καλύτερη ρύθμιση.⁹⁴

Σύγκριση αντλιών και πολλαπλών ενέσεων

Η ποιότητα ρύθμισης που επιτυγχάνεται με τη μέθοδο των πολλαπλών ενέσεων είναι συγκρίσιμη με τη

ρύθμιση που έχουν οι ασθενείς που κάνουν ινσουλινοθεραπεία με αντλία.^{20,27,28,95,96} Μερικοί βρίσκουν ελαφρά υπεροχή της αντλίας, ιδίως ως προς το σκέλος της καλύτερης κάλυψης των βασικών αναγκών σε ινσουλίνη (ανεξαρτήτως των αναγκών των γευμάτων).^{98,99} Επίσης βρέθηκε ότι, παρά τις στατιστικά ασήμαντες διαφορές στις τιμές της HbA1, με τη θεραπεία με αντλία ήταν δυνατόν να επανέλθουν στη φυσιολογική κατάσταση οι υποδοχείς ινσουλίνης στα μονοκύτταρα.¹⁰⁰ Στον πίνακα 6.2.4.5 φαίνονται τα αποτελέσματα μερικών συγκριτικών μελετών της ρύθμισης με αντλία και της εντατικοποιημένης πολλαπλής ινσουλινοθεραπείας.

Στις περισσότερες συγκριτικές εργασίες το διάστημα εφαρμογής των δύο μεθόδων δεν είναι ιδιαίτερα μεγάλο, ενώ είναι πλέον γνωστό ότι τοπικά προβλήματα στα σημεία έγχυσης ινσουλίνης δημιουργούνται ύστερα από ένα ή περισσότερα χρόνια στις εφαρμογές της αντλίας.

Σε μία μελέτη 4 ετών του Dahl-Jorgensen και συν.¹⁰¹ συγκρίθηκαν τρεις ομάδες από 15 ασθενείς, καθεμία των οποίων υποβλήθηκε σε θεραπεία με αντλία υποδόριας χορήγησης ινσουλίνης, εντατικοποιημένη πολλαπλή ινσουλινοθεραπεία και συμβατική ινσουλινοθεραπεία. Η μέση τιμή HbA1 βρέθηκε να είναι 9,0 +/- 0,4%, 10,5 +/- 0,5% αντίστοιχα. Η αποβολή λευκοματινής στα ούρα μειώθηκε ιδιαίτερα στην ομάδα της αντλίας (26 +/- 5 σε 16 +/- 4 mg/24ωρο) και λιγότερο στην ομάδα εντατικοποιημένης πολλαπλής ινσουλινοθεραπείας (17,3 +/- 3 σε 14 +/- 3 mg/24ωρο), ενώ δεν μεταβλήθηκε στην ομάδα συμβατικής ινσουλινοθεραπείας (21 +/- 4 σε 22 +/- 5 mg/24ωρο).

Στη θεραπεία με αντλία παρατηρούνται μικρότερο βαθμού ακραίες διακυμάνσεις της γλυκόζης του αίματος, όπως αυτές εκφράζονται με την τιμή του δείκτη M¹⁰² σε εργασίες που συγκρίνουν περίοδο θεραπείας με αντλία και συμβατική ινσουλινοθεραπεία.^{37,20}

Σε σύγκριση μεθόδου αντλίας και εντατικοποιημένης πολλαπλής ινσουλινοθεραπείας βρέθηκαν διαφορές του M που δείχνουν μικρότερες ακραίες διακυμάνσεις της γλυκόζης του αίματος με την αντλία.^{20,96,103}

Οι διαφορές στις διακυμάνσεις δεν είχαν ως αποτέλεσμα σημαντική διαφορά στις τιμές της HbA1.^{96,103} Διαφορές στις τιμές του M δεν είχαν παρατηρηθεί σε παλαιότερη μελέτη,²⁰ ούτε και σε μελέτη που συγκρίθηκε η αντλία και η εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία με Medi-Jector.⁹⁵ Η ασυμφωνία της βιβλιογραφίας στο θέμα αυτό μπορεί να αποδοθεί στην αναλογία της δόσης ινσουλίνης που καλύπτει τις βασικές ανάγκες σε σχέση με τις δόσεις των γευμάτων. Μεγαλύτερες δόσεις ινσουλίνης γευμάτων ενδέχεται να δημιουργούν χαμηλότερα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης αίματος.

Το κυριότερο μειονέκτημα των αντλιών είναι τα τοπικά προβλήματα και τα επεισόδια απορρύθμισης-κετοξέωσης τα οποία δεν εμφανίζουν ασθενείς που ακολουθούν εντατικοποιημένη πολλαπλή ινσουλινοθεραπεία, παρά μόνο όταν είναι ανεπαρκώς εκπαιδευμένοι και αμελείς.¹⁰⁴

Η συχνότητα της υπογλυκαιμίας δεν θεωρείται σήμερα ιδιαίτερη στη θεραπεία με αντλία, ενώ με εντατικοποιημένη πολλαπλή ινσουλινοθεραπεία είναι αυξημένη μόνο στις αρχές της εφαρμογής της.^{85,91,92} Είναι πάντως πολύ πιθανό η εντατικοποίηση της ινσουλινοθεραπείας, είτε γίνεται με αντλία είτε με πολλαπλές ενέσεις, να συνεπάγεται αυξημένες πιθανότητες υπογλυκαιμίας.

Ο Bendtson και συν.¹⁰⁵ κατέληξαν σε ορισμένα συμπεράσματα σε μελέτη τους για τη νυκτερινή υπογλυκαιμία στην οποία συγκρίθηκαν 23 ασθενείς σε αγωγή με πολλαπλές ενέσεις με 25 ασθενείς σε θεραπεία με υποδόρια συνεχή χορήγηση ινσουλίνης με αντλία. Με κριτήριο την τιμή γλυκόζης πλάσματος <54 mg/dl παρατήρησαν ότι 30% των ασθενών με πολλαπλές ενέσεις είχαν τιμές κάτω του τεθέντος ορίου έναντι 44% των ασθενών σε αντλία (Μ.Σ. η διαφορά). Ο συνολικός αριθμός των <54 mg/dl τιμών ήταν μεγαλύτερος στην ομάδα της αντλίας (42 από 225 μετρήσεις έναντι 16 από 207 μετρήσεις $p < 0,025$). Η διάρκεια της υπογλυκαιμίας συνέβαινε αργότερα στη διάρκεια της νύχτας και ήταν μακρότερης διάρκειας στην ομάδα που χρησιμοποίησε αντλία για συνεχή υποδόρια χορήγηση ινσουλίνης.*

Ο Baskevart και συν.¹⁰⁶ δεν βρήκαν αυξημένο κίνδυνο υπογλυκαιμίας από την εντατικοποίηση της ινσουλινοθεραπείας, ενώ ο Arias και συν.¹⁹ βρήκαν ότι τόσο η θεραπεία με αντλία όσο και η εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία με δύο ενέσεις ινσουλίνης είχαν ως συνέπεια την αύξηση της συχνότητας της υπογλυκαιμίας. Δεδομένου ότι τα άτομα που εμφανίζουν υπογλυκαιμίες χρησιμοποιούν κατά μέσο όρο μεγαλύτερες δόσεις ινσουλίνης ανά 24ωρο, θεωρείται ότι η δοσολογία και οι αυστηροί στόχοι ρύθμισης είναι υπεύθυνοι των υπογλυκαιμιών και όχι η μορφή ή το σχήμα ινσουλινοθεραπείας.^{19,99,107} Οι ανάγκες σε ινσουλίνη είναι περίπου 20% μικρότερες κατά τη θεραπεία με αντλία απ' ό,τι στη συμβατική ή την εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία με ενέσεις.^{95,96,99,100} Αυτό αποδίδεται σε τοπική καταστροφή της βραδείας απορρόφησης ινσουλίνης που χρησιμοποιείται για να καλύπτει τις βασικές ανάγκες σε ινσουλίνη.^{95,100}

Τι συμβαίνει, τέλος, με την αποδοχή, από την πλευρά των ασθενών, του συστήματος θεραπείας με αντλία ή εντατικοποιημένης πολλαπλής ινσουλινοθεραπείας;

* Η αντλία που χρησιμοποιήθηκε ήταν παλαιάς τεχνολογίας με «δύσκαμπτο» προγραμματισμό.

ας; Υπεροχή της αντλίας ως προς την τελική επιλογή της μεθόδου αυτής από τους ασθενείς, που είχαν την ευκαιρία να δοκιμάσουν και τα δύο συστήματα ινσουλινοθεραπείας, αφορά δημοσιεύσεις παλαιότερες στις οποίες οι ενέσεις γίνονταν με συνηθισμένες σύριγγες.^{98,99} Σε νεότερες δημοσιεύσεις φαίνεται ότι οι περισσότεροι ασθενείς προτιμούν το σχήμα πολλαπλών ενέσεων με τη χρήση της συσκευής Nonopen.⁹⁶ Είναι πάντως πιθανό ότι, στις εργασίες αυτές, την τελική απόφαση των ασθενών να επιλέξουν το ένα ή το άλλο σύστημα ινσουλινοθεραπείας επηρεάζει η προτίμηση των ερευνητών στη μία ή στην άλλη μέθοδο.

Τη μέθοδο της αντλίας δεν συνεχίζουν εύκολα όλοι οι ασθενείς που την άρχισαν. Σε εργασία που έγινε στη Φλώριδα των ΗΠΑ καταγράφηκαν οι ασθενείς που άρχισαν θεραπεία με αντλία από το 1982 έως το 1985. Η αθροιστική αναλογία των ασθενών που συνέχιζαν τη θεραπεία με αντλία ήταν 11%.¹⁰⁸ Σε εργασία του Knight και συν.²⁶, από 99 άτομα συνέχισαν για 5 χρόνια την αντλία οι 45 ασθενείς (45,5%). Σε άλλη εργασία από την ίδια ομάδα ερευνητών προσφέρθηκαν τρεις διαφορετικές μέθοδοι θεραπείας σε 382 ασθενείς, από τους οποίους 30,4% επέλεξε την αντλία, 44,2% την εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία (κυρίως δύο ενέσεις το 24ωρο) και 25,4% τη συμβατική ινσουλινοθεραπεία.¹⁰⁹ Επομένως, φαίνεται, ότι η θεραπεία με αντλία δεν γίνεται αποδεκτή για μεγάλο χρονικό διάστημα. Στο ζήτημα της χρόνιας απόδοσης των αντλιών στη θεραπεία του ΣΔ τύπου 1 οι απόψεις των ερευνητών δεν συμπίπτουν. Έτσι, υπάρχουν υποστηρικτές της άποψης ότι η θεραπεία με αντλία αποδίδει, έστω και ύστερα από αρκετά χρόνια θεραπείας,^{26,101,110,111} αλλά και άλλοι που πιστεύουν ότι οι αντλίες αποδίδουν κυρίως στην πρώτη περίοδο της εφαρμογής τους.¹¹² Από προσωπική δημοσιευμένη εμπειρία που αναφέρεται στους πρώτους 24 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία με σχήμα 4 ενέσεων/24ωρο, από ετών συμπεράναμε ότι πράγματι οι ασθενείς, στην πλειονότητά τους, αισθάνονται πιο ελεύθεροι στην καθημερινή τους ζωή με το νέο σχήμα θεραπείας και ανέχονται τον αυξημένο αριθμό ενέσεων. Από τους πρώτους 24 ασθενείς μόνο 3 δεν συνεχίζουν την πολλαπλή ινσουλινοθεραπεία και προτίμησαν τις δύο ενέσεις το 24ωρο. Αυτοί οι 3 ασθενείς διέκοψαν την εντατικοποιημένη πολλαπλή ινσουλινοθεραπεία από την πρώτη κιόλας εβδομάδα της εφαρμογής της. Οι υπόλοιποι 21 ασθενείς συμπλήρωσαν 84 αθροιστικούς μήνες θεραπείας κατά τον χρόνο της δημοσίευσης. Η χρησιμοποίηση συσκευών τύπου στυλό προφανώς συμβάλλει στο αυξημένο ποσοστό αποδοχής των 4 ενέσεων το 24ωρο.

Στην προσπάθεια της τελικής εκτίμησης και των δύο μεθόδων, αφού λάβει κανείς υπόψη όλα τα υπέρ και

τα κατά, αντιμετωπίζει μεγάλη δυσκολία στην τελική επιλογή. Η σχέση κινδύνου και ωφελιμότητας στις δύο μεθόδους και συγκριτικά μεταξύ τους δεν έχει απόλυτα εκτιμηθεί. Το γεγονός, όμως, είναι ότι τόσο στη χώρα μας όσο και παγκοσμίως, προκειμένου για ασθενείς με ΣΔ τύπου 1, η χρήση πολλαπλών ενέσεων σχεδόν αποτελεί γενίκευση και έχει εκτοπίσει τα άλλα σχήματα και τις αντλίες. Η αντλία υπερέρχει στην κάλυψη των βασικών αναγκών σε ινσουλίνη, ιδίως της νύχτας, αλλά τα προβλήματα στα σημεία των ενέσεων αμαυρώνουν τη συνολική της απόδοση.

Η εντατικοποιημένη θεραπεία στη δεκαετία του 1990 και εξής

Σε εργασία που δημοσιεύθηκε μετά τον αρχικό ενθουσιασμό για τα στυλό ινσουλίνης και που διενεργήθηκε βάσει ερωτηματολογίου που υποβλήθηκε σε περισσότερους από 200 ασθενείς, οι οποίοι χρησιμοποιούσαν στυλό Novopen σε σχήμα πολλαπλών ενέσεων, προέκυψαν τα εξής συμπεράσματα: Οι πολλαπλές ενέσεις με τα στυλό αποτελούν μια δημοφιλή μέθοδο θεραπείας που οδηγεί σε βελτίωση του τρόπου ζωής και ελαττώνει τη συχνότητα των υπογλυκαιμικών επεισοδίων. Όμως, είναι απογοητευτικό ότι δεν παρατηρήθηκε βελτίωση της ρύθμισης, όπως μπορεί να εκτιμηθεί με κριτήριο την HbA1c. Φαίνεται ότι μόνο ο αυξημένος αριθμός ενέσεων δεν αρκεί, αν δεν συνοδεύεται από ένα εντατικό πρόγραμμα εκπαίδευσης και επανεκπαίδευσης.¹¹³ Σε σύγκριση του συστήματος των πολλαπλών ενέσεων και της συνεχούς υποδόριας χορήγησης ινσουλίνης με αντλία ο Bode και συν.¹¹⁴ διαπίστωσαν τα εξής: Η συχνότητα της σοβαρής υπογλυκαιμίας στη διάρκεια θεραπείας με πολλαπλές ενέσεις ελαττώθηκε από 138 σε 22 συμβάματα/100 έτη θεραπείας, στη διάρκεια του πρώτου χρόνου σε θεραπεία με αντλία, και παρέμενε σε στατιστικά μικρότερους αριθμούς και τον τέταρτο χρόνο θεραπείας (36/100 έτη θεραπείας). Η HbA1c δεν μεταβλήθηκε σημαντικά μεταξύ της θεραπείας με πολλαπλές ενέσεις και με αντλία. Οι διαφορές στη συχνότητα της κετοξέωσης δεν ήταν στατιστικά σημαντικές, ωστόσο παρατηρήθηκαν, παρά τα αναμενόμενα από προγενέστερες μελέτες, περισσότερα επεισόδια στη φάση πολλαπλών ενέσεων απ' ό,τι στη φάση με αντλία (14,6 έναντι 7,2). Το κύριο συμπέρασμα της εργασίας αυτής ήταν η ελάττωση της συχνότητας των υπογλυκαιμικών επεισοδίων στη θεραπεία με αντλία ινσουλίνης.

Ενδιαφέρουσα είναι η εργασία του Haakens και συν.¹¹⁵ στην οποία μελετήθηκαν 52 ασθενείς και συγκρίθηκε η συμβατική ινσουλινοθεραπεία με τρία σχήματα εντατικοποιημένης θεραπείας. Τα δύο ήταν πολλαπλών ενέσεων, ένα με Ultralente και ένα με

Isophane (NPH) και το τρίτο σχήμα με αντλία. Αν και οι διαφορές δεν ήταν μεγάλες, υπήρχαν καλύτερες τιμές σακχάρου στο σχήμα με την Isophan παρά με την Ultralente. Ένα υποδόριο απόστημα και μία κετοξέωση συνέβησαν στην ομάδα της αντλίας ινσουλίνης. Οι υπογλυκαιμίες δεν διέφεραν και δεν ήταν συχνότερες στα εντατικά σχήματα.¹¹⁵

Μετά την περιγραφή αντιφατικών αποτελεσμάτων για τη συχνότητα της υπογλυκαιμίας στις υπό σύγκριση μεθόδους υπάρχει η ανάγκη της παράθεσης της προσωπικής γνώμης του συγγραφέα. Η άποψή μας είναι ότι οι σοβαρές υπογλυκαιμίες είναι περισσότερο αποτέλεσμα σοβαρών σφαλμάτων των ασθενών, των οικείων τους ή των γιατρών, και λιγότερο πρόβλημα που έχει σχέση με τον τρόπο χορήγησης ινσουλίνης. Αν, για παράδειγμα, στη θεραπεία με αντλία χορηγείται μεγάλη αναλογία της συνολικής δόσης, ως βασική συνεχής χορήγηση, είναι πολύ πιθανόν να προκληθεί υπογλυκαιμία συχνότερα και μάλιστα τη νύχτα. Επίσης, ένας παράγοντας που συχνά δεν λαμβάνεται υπόψη είναι η "ευνοϊκή προδιάθεση" του γιατρού υπέρ μιας μεθόδου και η ικανότητα να μεταδίδει τις σχετικές οδηγίες. Τα οργανωμένα προγράμματα εκπαίδευσης ασθενών στα σύγχρονα σχήματα ινσουλινοθεραπείας ασφαλώς και αποδίδουν καρπούς, μειώνουν τη συχνότητα των υπογλυκαιμιών και βελτιώνουν την HbA1c.¹¹⁶ Αυτά τα επιτεύγματα, όμως, απαιτούν υψηλό κόστος εκπαίδευσης, άνετους χώρους και κατάλληλους εκπαιδευτές που θα ανήκουν σε μία κλινική με πνεύμα ομάδας και διάθεση προσφοράς.

Φαίνεται ότι οι ασθενείς που ακολουθούν, ύστερα από καλή εκπαίδευση, ένα οποιοδήποτε σχήμα εντατικοποιημένης ινσουλινοθεραπείας νιώθουν πολύ καλύτερο αίσθημα ποιότητας ζωής.¹¹⁷ Αλλά και από βιολογική άποψη υπάρχει βελτίωση. Τα εντατικοποιημένα σχήματα (πολλαπλές ενέσεις ή αντλίες) που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη DCCT επηρέασαν τη συσσώρευση του κολλαγόνου. Συγκεκριμένα, στην ομάδα εντατικής θεραπείας παρατηρήθηκε, μετά 5 χρόνια, 30-32% χαμηλότερη φουροσίνη, 9% χαμηλότερη πεντοσιδίνη, 9-13% χαμηλότερη CML (καρβοξυμεθυλοσίνη), 24% υψηλότερο διαλυτό σε οξύ κολλαγόνο και 50% υψηλότερο διαλυτό στην πεψίνη κολλαγόνο. Στους ασθενείς με συμβατική θεραπεία η γλυκοζυλίωση του κολλαγόνου ήταν η παράμετρος εκείνη που είχε τη σταθερότερη συσχέτιση με τις χρόνιες διαβητικές επιπλοκές.¹¹⁸

Οι αντλίες και η εντατικοποιημένη πολλαπλή ινσουλινοθεραπεία στα παιδιά και τους εφήβους

Η αντιμετώπιση του ΣΔ με αντλία υποδοριώς έχει εφαρμοστεί με επιτυχία σε παιδιά και εφήβους ηλικίας

8-16 ετών.^{119-122α} Υπήρχε αυξημένη συχνότητα κετοξέωσης σε μία εργασία,¹¹⁹ ενώ όχι ιδιαίτερα αυξημένη σε άλλη.¹²⁰ Συχνά (50%) ήταν τα τοπικά προβλήματα.¹²⁰

Σε μία μελέτη με 161 διαβητικά άτομα ηλικίας 1,5 έως 18 ετών παρατηρήθηκαν τα αποτελέσματα εφαρμογής αντλίας ινσουλίνης για χρονικό διάστημα 32 ± 9 μηνών. Τα άτομα μελετήθηκαν σε τρεις ομάδες: 26 άτομα ήταν <7 ετών, 76 άτομα ήταν σε σχολική ηλικία και 59 άτομα ήταν έφηβοι. Οι μεταβολές της HbA1c από 7,1 σε 6,5%, από 7,8 σε 7,3 % και από 8,1 σε 7,4%. Οι δόσεις ινσουλίνης 24ώρου δεν αυξήθηκαν με την αντλία, ενώ τα σοβαρά υπογλυκαιμικά επεισόδια ελαττώθηκαν από 56 σε 38 ετησίως, πριν και μετά την έναρξη της αγωγής με την αντλία. Με τη μελέτη αυτή δείχθηκε ότι ακόμη και σε αυτές τις δύσκολες ηλικίες είναι εφαρμόσιμη η αγωγή με αντλία ινσουλίνης με βελτίωση της ρύθμισης του διαβήτη και λιγότερες υπογλυκαιμίες.^{122β}

Η μέθοδος της εντατικοποιημένης ινσουλινοθεραπείας με πολλαπλές ενέσεις έχει εφαρμοστεί με επιτυχία, όπως ήδη αναφέρθηκε, σε παιδιά και εφήβους.^{82,85} Η εφαρμογή, πάντως, πολύ εντατικοποιημένης αγωγής σε μικρές ηλικίες παρουσιάζει δυσχέρειες στην πράξη.

Η διαίτα στις σύγχρονες μεθόδους και τα σχήματα ινσουλινοθεραπείας

Η διαίτα δεν πρέπει να μεταβάλλεται, ιδιαίτερα στα σύγχρονα συστήματα ινσουλινοθεραπείας. Πολλοί θεωρούν ότι είναι ακίνδυνο να παραληφθούν τα ενδιάμεσα γεύματα (Snacks) και ότι είναι δυνατόν να αυξομειώνονται οι υδατάνθρακες με παράλληλη μεταβολή των δόσεων ινσουλίνης.³⁰ Για να γίνει κάτι τέτοιο απαιτείται υψηλού βαθμού εκπαίδευση του ασθενούς και συνεχής συχνός αυτοέλεγχος της γλυκόζης του αίματος. Οι ώρες των γευμάτων καλό είναι να είναι σταθερές. Μπορεί να γίνονται μικρές μεταβολές στις ώρες των γευμάτων, όχι όμως μεγάλες, γιατί τότε, για παράδειγμα, η προηγούμενη δόση γεύματος θα συμπίπτει με τη δράση της επόμενης με συνέπεια υπογλυκαιμία.^{122α} Απαγορεύεται στους ασθενείς να καταναλώνουν γλυκά.^{122α}

Εφαρμοζόμενες πειραματικές μέθοδοι ινσουλινοθεραπείας

Από πολλά χρόνια πριν είχαν αρχίσει οι δοκιμές της χορήγησης της ινσουλίνης με εμφυτεύσιμη αντλία. Η αντλία τοποθετείται με εγχείρηση υπό το δέρμα, όπως οι βηματοδότες, και κατά την επικρατέστερη μέθοδο εγχέει την ινσουλίνη στον περιτοναϊκό χώρο. Με τον τρόπο αυτόν γίνεται σε μεγαλύτερο βαθμό απομίμηση της φυσιολογικής οδού κατά την οποία η ινσουλίνη περνάει πρώτα από το ήπαρ. Αυτό όμως δεν γίνεται

100% ούτε και με την ενδοπεριτοναϊκή έγχυση.¹²³

Το ρεζερβουάρ της αντλίας γεμίζει με ένεση που διενεργείται μέσω ειδικού πώματος που ανιχνεύεται με ψηλάφηση. Η ινσουλίνη που χρησιμοποιείται είναι μεγάλης πυκνότητας (έως 400u), ώστε να καταλαμβάνει μικρό όγκο. Ιδιαίτερα προβλήματα προκύπτουν με τις αποφράξεις των σωληνίσκων χορήγησης ινσουλίνης. Καταβάλλεται προσπάθεια να μειωθεί η τάση της ινσουλίνης να δημιουργεί συγκρίματα. Μέχρι τώρα η εμφυτεύσιμη αντλία εφαρμόζεται σε λίγα κέντρα και τα αποτελέσματα των σχετικών παρατηρήσεων δημοσιεύονται κατά καιρούς με αρκετούς ασθενείς. Το κυριότερο πρόβλημα είναι οι αποφράξεις των καθετήρων.^{124,127}

Παρακάτω θα παρατεθούν τα αποτελέσματα μερικών πολυκεντρικών εργασιών, που αφορούν σε ασθενείς με εμφυτεύσιμη αντλία, ώστε ο αναγνώστης να κρίνει μόνος του τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα της μεθόδου.

Η μακροχρόνια επίδραση της θεραπείας με αντλία μελετήθηκε σε πολυκεντρική μελέτη (9 κέντρα). Παρακολούθηθηκαν 76 ασθενείς με ΣΔ τύπου 1. Η μέση διάρκεια θεραπείας με αντλία ήταν 40 μήνες. Πριν από την τοποθέτηση της εμφυτεύσιμης αντλίας σε ενδοπεριτοναϊκή ή ενδοφλέβια έγχυση προηγήθηκε εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία με υποδόριες ενέσεις για 3-4 μήνες. Η ρύθμιση του ΣΔ βελτιώθηκε με την εντατικοποίηση της αγωγής και παρέμεινε σταθερή με την εμφυτευμένη αντλία (HbA1c 6,9-7,5%). Οι σοβαρές υπογλυκαιμίες ήταν σπάνιες (4 επεισόδια σε 100 έτη θεραπείας ασθενών), σε αντίθεση με την προ της αντλίας περίοδο που ήταν 33 επεισόδια σε 100 έτη θεραπείας ασθενών. Στην ενδοφλέβια έγχυση ινσουλίνης με αντλία παρατηρήθηκαν περισσότερα επεισόδια απόφραξης των καθετήρων. Η ποιότητα ζωής θεωρήθηκε πολύ ικανοποιητική από τους ασθενείς στη διάρκεια της αγωγής με εμφυτεύσιμη αντλία.¹²⁸

Τα αποτελέσματα της εμφυτεύσιμης αντλίας συγκρίθηκαν προς αυτά της θεραπείας με πολλαπλές ενέσεις σε επτά κέντρα. Μελετήθηκαν 121 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, ηλικίας 40-69 ετών που έκαναν συμβατική ινσουλινοθεραπεία και είχαν HbA1c >8%. Η γλυκόζη αίματος έπεσε σε 143 ± 19 mg/dl με την αντλία και $149,6 \pm 27$ mg/dl με τις πολλαπλές ενέσεις και η HbA1c σε $7,34\% \pm 0,8$ και $7,54\% \pm 0,8$ αντίστοιχα. Με την ενδοπεριτοναϊκή έγχυση ινσουλίνης δεν αυξήθηκε το βάρος, όπως με τις πολλαπλές ενέσεις, και θεωρήθηκε ότι οι ασθενείς είχαν καλύτερη ποιότητα ζωής. Όμως, σε ποσοστό 25% των ασθενών παρατηρήθηκαν επεισόδια απορρύθμισης από μείωση ή διακοπή της έγχυσης ινσουλίνης και είναι περίεργο πώς οι συγγραφείς εξακολουθούν να δείχνουν την προτίμησή τους

σε αυτή τη μέθοδο.¹²⁹

Σε γαλλική εργασία επί 224 ασθενών με ΣΔ τύπου 1, με μέση παρακολούθηση άνω των 18 μηνών, η μέση HbA1c έπεσε από 7,4% σε 6,8% στους πρώτους έξι μήνες θεραπείας. Τα επεισόδια υπογλυκαιμίας έγιναν έξι φορές λιγότερα με την εμφυτεύσιμη αντλία. Οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι η εμφυτεύσιμη αντλία βελτιώνει λίγο τη ρύθμιση σε σύγκριση με την εντατική ινσουλινοθεραπεία, αλλά πλεονεκτεί κυρίως γιατί μειώνει την πιθανότητα σοβαρής υπογλυκαιμίας.¹³⁰

Εκτός από τις αποφράξεις των καθετήρων, παρατηρήθηκε ίνωση γύρω από τον σάκο τοποθέτησης της εμφυτεύσιμης αντλίας, με αποτέλεσμα σε 5 από τους 7 ασθενείς να παρουσιαστεί έλξη του δέρματος ή ατροφία. Η φυσική δραστηριότητα του ατόμου ήταν η μόνη παράμετρος που συσχετίστηκε με την επιπλοκή αυτή.¹³¹ Κατά συνέπεια, σε άτομα με εμφυτευμένη αντλία συνιστάται αποφυγή ιδιαίτερης σωματικής άσκησης.

Η χειρουργική εμπειρία με τις εμφυτεύσιμες αντλίες μελετήθηκε σε πολυκεντρική μελέτη (σε επτά κέντρα) επί 51 ασθενών με ΣΔ τύπου 2. Η μέση διάρκεια θεραπείας ήταν 20 μήνες. Σε ποσοστό 4% υπήρξαν περιεγχειρητικές επιπλοκές. Απόφραξη καθετήρων συνέβη σε 57% και κακή λειτουργία της αντλίας σε 25% των περιπτώσεων. Οι αποφράξεις των καθετήρων ήταν συχνότερες μετά τον πρώτο χρόνο θεραπείας. Οι εν λόγω αποφράξεις σε πολλές περιπτώσεις διορθώθηκαν με διαδερματική έγχυση φυσιολογικού ορού ή αλκαλικού διαλύματος, αλλά χρειάστηκαν διορθωτικές επεμβάσεις σε 31% των ασθενών.¹³² Πολλές φορές η διόρθωση της απόφραξης γίνεται με λαπαροσκόπηση. Αιτία της απόφραξης είναι συγκρίματα ινσουλίνης ή ινική στο άκρο του καθετήρα.

Η ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση ινσουλίνης οδηγεί σε αύξηση των αντισωμάτων ινσουλίνης, τα οποία είναι πιθανώς αντισώματα με υψηλή συγγένεια. Ωστόσο, δεν υπάρχουν δυσμενείς μεταβολικές συνέπειες, προς το παρόν, από αυτή την παρατήρηση.¹³³

Η απορροφητικότητα του περιτοναίου στην ινσουλίνη διατηρείται αμείωτη για τουλάχιστον 30 μήνες εφαρμογής της ενδοπεριτοναϊκής χορήγησης.¹³⁴

Το κόστος της θεραπείας με εμφυτεύσιμη αντλία είναι μεγαλύτερο απ ό,τι το κόστος της αγωγής με πολλαπλές ενέσεις.¹³⁵

Η εκτίμηση του συγγραφέα είναι ότι τα προβλήματα που προκύπτουν από την κακή λειτουργία του συστήματος της εμφυτεύσιμης αντλίας είναι πολλά και η μέθοδος πρέπει να θεωρείται ακόμη πειραματική. Ας σημειωθεί, προς αποφυγή παρανοήσεων, ότι η αντλία εγχέει την ινσουλίνη με τον ρυθμό που ορίζει ο γιατρός και αργότερα ο εκπαιδευμένος ασθενής. Οι δόσεις γευμάτων και η βασική έγχυση τροποποιούνται

με εξωτερικό εξάρτημα που επικοινωνεί μέσω εκπομπής κυμάτων με την εμφυτευμένη αντλία.

Συμπεράσματα

Η θεραπεία με πολλαπλές ενέσεις έχει σήμερα μεγάλη διάδοση και βοηθάει σε πιο ευέλικτη και πιο φυσιολογική θεραπεία. Η θεραπεία με αντλία έχει πιθανώς ένα μικρό προβάδισμα, ως προς το επίπεδο ρύθμισης, το οποίο όμως μπορεί να ανατρέπεται από επεισόδια απορρύθμισης του διαβήτη, που δημιουργεί η κακή παροχή ινσουλίνης, λόγω βλάβης της αντλίας ή τεχνικών μικροπροβλημάτων με τους καθετήρες παροχής του φαρμάκου (αποφράξεις από συγκρίματα ινσουλίνης, διαρροές, φλεγμονές).

Τέλος, πρέπει να γίνει σαφές στον αναγνώστη ότι στη ρύθμιση του ΣΔ δεν παίζει ιδιαίτερο ρόλο η προέλευση της ινσουλίνης, ούτε είναι πάντα απαραίτητο να καταφεύγουμε σε σχήματα θεραπείας που απαιτούν δυσανάλογο χρόνο και χρήμα για την επιτυχή εφαρμογή τους. Σε αρκετές περιπτώσεις το παλιό σχήμα δύο ενέσεων μείγματος ινσουλινών ταχείας και ενδιάμεσης δράσης αποδεικνύεται πολύ αποτελεσματικό, αρκεί να συνδυάζεται με εκπαίδευση του ασθενούς, συχνό αυτοέλεγχο της γλυκόζης του αίματος και σωστή ιατρική παρακολούθηση. Αρκετές φορές απαιτείται προσθήκη μιας μικρής δόσης ινσουλίνης ταχείας δράσης το μεσημέρι, για να επιτύχουμε καλά αποτελέσματα μετά το γεύμα. Σε μερικές περιπτώσεις φαίνεται ότι είναι απαραίτητο το σχήμα των 4 ενέσεων. Ωστόσο, δεν είναι κατάλληλοι όλοι οι ασθενείς για να υπαχθούν σε σχήματα εντατικοποιημένης ινσουλινοθεραπείας. Χρειάζεται για τον σκοπό αυτό επιλογή των ασθενών εκείνων που διαθέτουν τη σχετική αντίληψη και είναι αποφασισμένοι να ασχοληθούν σοβαρά με τη ρύθμιση του διαβήτη τους. Ο γιατρός έχει να εκτελέσει σύνθετο έργο. Πρέπει να δώσει στον ασθενή τα κατάλληλα κίνητρα, ώστε να θελήσει να επιτύχει ιδανικά επίπεδα ρύθμισης, πρέπει να τον εκπαιδεύσει σωστά γι' αυτόν τον σκοπό και, τέλος, έχει την αυξημένη ευθύνη της παρακολούθησής του.¹³⁶

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Wilson RM, Douglas CA, Tattersall RB, Reeves WG. Immunogenicity of highly purified bovine insulin: a comparison with conventional bovine and highly purified bovine insulins. *Diabetologia* 1985;28:667-670.
- 2 Oakley WG. Treatment management. In Oakley WG, Pyke DA and Taylor KW, eds, *Clinical diabetes and its biochemical basis*, Oxford-Edinburgh, Blackwell 1968;358-393.
- 3 Oakley W, Hill D and Oakley N. Combined use of regular and crystalline protamin (NPH) insulins in the treatment of severe diabetes. *Diabetes* 1966;15:219-223.
- 4 Pramming S, Thorsteinsson B, Bendtson I, Ronn B, Binder C. Nocturnal Hypoglycaemia in the patients receiving conventional treatment with insulin. *Br Med J* 1985;291:376-379.
- 5 Adeniyi-Jones RDC, Jones RH, Barnes DG, Gerlis LS, Sonksen PH. Porcine and human insulin (NOVO): A comparison of their metabolism and hypoglycemic activity in normal man. *Diabetes Care* 1983;6 (Supp 11) 9-12.
- 6 Johnson IS. Human insulin from recombinant DNA technology. *Science* 1983;219:632-637.
- 7 Botterman P, Gyaram H, Wahl K, Elmer R, Lebender A. Pharmacokinetics of Biosynthetic Human Insulin and characteristics of its effect. *Diabetes* 1981;4:168-169.
- 8 Bolli GB, Gerich JE. The dawn "phenomenon". A common occurrence in both non- insulin dependent and insulin dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1984;310:746-750.
- 9 Somogyi M. Exacerbation of diabetes by excess insulin action. *Am J Med* 1959;26:169-171.
- 10 Francis AJ, Home PD, Hanning I, Alberti KGMM, Tunbridge WWG. Intermediate acting insulin given at bedtime; effect on glucose concentration before and after breakfast. *Br Med J* 1983;286:1173-1176.
- 11 Sonksen AJ, Home PD, Hanning I, Alberti KGMM, Tunbridge WWG. Intermediate acting insulin given at bedtime; effect on glucose concentration before and after breakfast. *Br Med J* 1983;286:1173-1176.
- 12 Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Care* 1978;1:168-188 and 252-263.
- 13 Page M, Alberti KGMM, Greenwood R et al. Treatment of diabetic coma with continuous low - dose infusion of insulin. *Br Med J* 1974;11:687-691.
- 14 Slama G, Hauteceuvre M, Assan R, Tchobroutsky G. One to five days of continuous intravenous insulin infusion in seven diabetic patients. *Diabetes* 1984;23:732-738.
- 15 Pickup JC, Keen H, Parson JA, Alberti KGMM. Continuous subcutaneous insulin infusion: an approach to achieving normoglycemia. *Br Med J* 1978;1:204-207.
- 16 Champion MC, Shepherd GAA, Rodger NW, Dupre J. Continuous subcutaneous infusion of insulin in the management of diabetes mellitus. *Diabetes* 1980;29:206-212.
- 17 Pickup JC, Home PD, Bilous RW, Alberti KGMM, Keen H. Management of severely brittle diabetes by continuous subcutaneous and intramuscular insulin absorption. *Br Med J* 1981;282:347-350.
- 18 Selam JL, Slingeneyer A, Saeidi S et al. Experience with long term peritoneal insulin infusion from external pumps. *Diabetic Med* 1985;2:41-44.
- 19 Arias P, Kerner W, Zier H, Navascues I, Pfeiffer EF. Incidence of hypoglycaemic episodes in diabetic patients under continuous subcutaneous insulin infusion and intensified conventional insulin treatment. Assessment by means of semiambulatory 24 hours continuous blood glucose monitoring. *Diabetes Care* 1985;8:134-140.
- 20 Schiffrin A, Belmore M. Multiple daily self-glucose monitoring: its essential role in long-term glucose control in insulin dependent diabetic patients treated with pump and multiple subcutaneous injections. *Diabetes Care* 1982;5:479-484.
- 21 Lauritzen T, Frost-Larsen K, Larsen HW and Deckert I and Steno study group. Effect of 1 year for near normal blood glucose levels on retinopathy in insulin-dependent diabetics. *Lancet* 1983;1:200-204.
- 22 Krock Collaborative Study Group. Blood glucose control and the evolution of diabetic retinopathy and albuminuria: a preliminary multicenter trial. *N Eng J Med* 1984;311:365-372.
- 23 Pickup JC, Keen H, Parsons JA, Alberti KGMM, Rowe AS. Continuous subcutaneous insulin infusion: improved blood glucose and intermediary metabolite control in diabetes. *Lancet* 1979;1:1255-1258.
- 24 Tamborlane WV, Sherwin RS, Genel M, Felig P. Restoration of normal lipid and aminoacid metabolism in diabetic patients treated with a protable insulin-infusion pump. *Lancet* 1979;1:1258-1261.
- 25 Pietri AO, Dunn FL, Grundy SM, Raskin P. The effect of continuous subcutaneous insulin infusion on very low density lipoprotein triglyceride metabolism in Type 1 diabetes mellitus. *Diabetes* 1983;32:75-81.
- 26 Knight G, Jennings AM, Boulton AJM and Ward JD. Five years of feasibility study of infusion pump treatment: glycaemic control. *Diabetologia* 1987;30:541A.
- 27 Reeves ML, Seigler DE, Ryan EA, Skyler JS. Glycemic control in insulin-dependent diabetes mellitus. Comparison of outpatient intensified conventional therapy with continuous subcutaneous insulin infusion. *Am J Med* 1982; 72:673-670.
- 28 Marshall SM, Home PD, Taylor R, Alberti KGMM. Continuous subcutaneous insulin infusion versus injection therapy: A randomized cross - over trial under usual diabetic clinical conditions. *Diabetic Med* 1987;4:521-525.
- 29 Hermansen K, Moller A, Christensen CK et al. Diurnal profiles of metabolite and hormone concentration in insulin-dependent diabetic patients during conventional

- insulin treatment and continuous subcutaneous insulin infusion. A controlled study. *Acta Endocrinol* 1987;114:433-439.
- 30 Chantelau E, Sonnenberg GE, Stanitzek-Schmidt I et al. Diet liberalization and metabolic control in type I diabetic outpatients treated by continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Care* 1982;5:612-616.
- 31 Bertone V, Locatelli A, Angeli G. *Insulin therapy by continuous subcutaneous infusion*. A review. *Minerva Med* 1987;78:107-115.
- 32 American Diabetes Association. Continuous subcutaneous insulin infusion. Policy statement. *Diabetes Care* 1985;8:516-517.
- 33 Chantelau E, Lange G, Sonnenberg GE, Berger M. Acute cutaneous complications and catheter needle colonization during insulin-pump treatment. *Diabetes Care* 1987;10:478-482.
- 34 Peden NR, Braeten JT, McKendry JBR. Diabetic ketoacidosis during long-term treatment with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Care* 1984;7:1-5.
- 35 Mecklenburg RS, Guinn TS, Sannar CA, and Blumenstein BA. Malfunction of continuous subcutaneous insulin infusion systems: A one year prospective study of 127 patients. *Diabetes Care* 1986;9:351-355.
- 36 Bending JJ, Pickup JC, Keen H. Frequency of diabetic ketoacidosis and hypoglycemic coma during treatment with continuous subcutaneous insulin infusion. *Am J Med* 1985;79:685-691.
- 37 Schiffrin A, Colle E, Belmore M. Improved control in diabetes with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Care* 1980;3:643-649.
- 38 Lager I, Attavall S, Blohme G, Smith U. Altered recognition of hypoglycemic symptoms in type I diabetes during intensified control with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetic Med* 1986;3:322-325.
- 39 Marshall SM, Alberti KGMM, Home PD. Continuous subcutaneous insulin infusion: problems encountered in clinical usage. In Sakamoto N, Alberti KGMM and Hota N, eds, Recent trends in management of diabetes mellitus. Amsterdam-New York-Oxford. *Excerpta Medica* 1987;123-129.
- 40 Center of disease control. Deaths among patients using continuous subcutaneous insulin infusion pumps. USA. *Morbidity Mortal Weekly Report* 1982;31:80-87.
- 41 Teutsch SM, Herman WH, Dwyer DM, Lane JM. Mortality among diabetic patients using continuous subcutaneous insulin infusion pumps. *N Engl J Med* 1984;310:361-368.
- 42 Knight G, Jennings AM, Boulton AJM, Tomlinson S, Ward JD. Severe hyperkalaemia and ketoacidosis during routine treatment with an insulin infusion pump. *Br Med J* 1985;291:371-372.
- 43 Knight G, Boulton AJM and Ward JD. Success in reducing the rate of ketoacidosis in patients treated with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetologia* 1984;27:259 Abst.
- 44 Mecklenburg RS, Benson EA, Benson JN et al. Acute complications associated with insulin infusion pump therapy. Report of experience with 161 patients. *JAMA* 1984;252:3265-3269.
- 45 Berger M, Sonnenberg GE, Chantelau EA. Insulin pump treatment for diabetes: some questions can be answered already. *Clin Physiol* 1982;2:351-355.
- 46 Shade DS, Santiago JV, Skyler JS, Rizza RA. Intensive insulin therapy. Amsterdam. *Excerpta Medica* 1983.
- 47 Ronn B, Mathiensen ER, Vang L, et al. Evaluation of insulin pump treatment under routine conditions. *Diab Res Clin Pract* 1987;3:191-196.
- 48 Tanner MH, Liljenquist JE. Toxic shock syndrome from staphylococcus aureus infection at insulin pump infusion sites. Report of two cases. *JAMA* 1988;259:394-395.
- 48β Senstius J, Harboe E, Westermann H. In vitro stability of insulin aspart in simulated continuous subcutaneous insulin infusion using a MiniMed 508 insulin pump. *Diabetes Technol Ther* 2007;9:75-79.
- 48γ Hoogma RP, Schumicki D. Safety of insulin glulisine when given by continuous subcutaneous infusion using an external pump in patients with type 1 diabetes. *Horm Metab Res* 2006;38:429-433.
- 48δ Radermecker RP, Scheen AJ. Continuous subcutaneous insulin infusion with short-acting insulin analogues or human regular insulin: efficacy, safety, quality of life, and cost-effectiveness. *Diabetes Metab Res Rev* 2004;20:178-188.
- 49α Levandoski LA, White NH, Santiago JV. Localized skin reactions to insulin: insulin lipodystrophies and skin reactions to pumped subcutaneous insulin therapy. *Diabetes Care* 1982;5(Suppl 1):6-10.
- 49β Radermecker RP, Pierard GE, Scheen AJ. Lipodystrophy reactions to insulin: effects of continuous insulin infusion and new insulin analogs. *Am J Clin Dermatol* 2007;8:21-28.
- 50 Mecklenburg RS, Benson JW et al. Clinical use of the insulin infusion pump in 100 patients with type I diabetes. *N Eng J Med* 1982;307:513-518.
- 51 Home PD, Marshall SM. Problems and safety of continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetic Med* 1984;1:41-44.
- 52 Barbosa J and Johnson S. Severe hypoglycaemia during maximized insulin treatment of diabetes in a randomized clinical trial. *Diabetes Care* 1983;6:62-63.
- 53 Mecklenburg R, Sannar C, Becker N et al. Frequency of complications associated with insulin pump therapy: report of experience with 198 patients. *Diabetes* 1983;32 (suppl 1):35 Abst.
- 54 Kitzmiller JL, Younger MD, Hare JW et al. Continuous subcutaneous insulin therapy during early pregnancy. *Obstet Gy-necol* 1985;606-611.
- 55 Ζούπας Χ. Ινσουλινοθεραπεία στην εγκυμοσύνη. Εις Ζούπας Χ, έκδ, *Εξελίξεις στην ινσουλινοθεραπεία*. Αθήνα, Nordisc Gentoft 1983:65-76.
- 56 Bulton AJM, Drury J, Clarke B, Ward J. Continuous subcutaneous insulin infusion in the management of

- painful diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1982;5:386-390.
- 57 Barbosa J, Menth L, Eaton J et al. Long term, ambulatory, subcutaneous insulin infusion in brittle diabetic patients. *Diabetes Care* 1981;4:269-274.
- 58α Καραμήτσος Δ, Μπακατσέλος Σ, Παπαδημητρίου Β. Η αιτιολογία και αντιμετώπιση του δυσρύθμιστου και ασταθή διαβήτη. *Ελλην Ιατρ* 1986;52:30-36.
- 58β Pickup J, Keen H. Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years: evidence base for the expanding use of insulin pump therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:593-598.
- 59 Puklin JE, Tamborlane WV, Felig P, Genel M, Sherwin RS. Influence of long term insulin infusion pump treatment of type I diabetes on diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1982;735-747.
- 60 Lawson PM, Champion MC, Canny C et al. Continuous subcutaneous insulin infusion does not prevent progression of proliferative and preproliferative retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1982;66:762-766.
- 61 Van Ballegooie E, Hooymans JMM, Timmerman Z et al. Rapid deterioration of diabetic retinopathy during treatment with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Care* 1984;7:236-242.
- 62 Laatikainen HE, Merenmies L and Koivisto VA. Continuous insulin infusion therapy and retinopathy in patients with type I diabetes. *Acta Endocrinol* 1987;115:313-319.
- 63 Beck-Nielsen H, Ricklsen B, Mogensen CE et al. Effect of insulin pump treatment for one year on renal function and retinal morphology in patients with IDDM. *Diabetes Care* 1985;8:585-589.
- 64 Lauritzen T, Frost-Larsen K, Larsen HW, Deckert T and the Steno Study Group. Two years experience with continuous subcutaneous infusion in relation to retinopathy and neuropathy. *Diabetes Care* 1985;34 (suppl):74-79.
- 65 Bending JJ, Pickup JC, Viberti GG, Keen H. Glycaemic control in diabetic nephropathy. *Br Med J* 1984;1187-1191.
- 66 Viberti GC, Bilous RW, Mackintosh D, Bending JJ, Keen H. Long-term correction of hypoglycaemia and progression of renal failure in insulin-dependent diabetes. *Br Med J* 1983;286:598-621.
- 67 Feldt-Rasmussen B, Mathiesen ER, Hagedus L, Deckert T. Kidney function during 12 months of strict metabolic control in insulin-dependent diabetic patients with incipient diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1986;314:665-670.
- 68 Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet* 1999;353:617-622.
- 69 DCCT Research Group. The effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus: The Diabetes Control and Complications Trial. *N Engl J Med* 1993;329:978-986.
- 70 Molyneaux LM, Constantino MI, McGill M, Zilkens R, Yue DK. Better glycaemic control and risk reduction of diabetic complications in Type 2 diabetes: comparison with the DCCT. *Diabetes Res Clin Pract* 1998;42:77-83.
- 71 Williams G, Pickup JC, Keen H. Continuous intravenous insulin infusion in the management of brittle diabetes. Etiologic and therapeutic implication. *Diabetes Care* 1985;8:21-27.
- 72 Bayliss J. Brittle diabetes. Long term control with a portable continuous intravenous insulin infusion system. *Br Med J (Clin Res)* 1981;293:1207-1209.
- 73 Dandona P, Healey F, Foster M, Greenburg E, Beckett AG. Low dose insulin infusion in diabetic patients with high insulin requirements. *Lancet* 1978;2:283-285.
- 74 Gulan M, Perlman K, Albiszez AM et al. Controlled cross-over study of subcutaneous and intravenous insulin infusion in type I diabetes. *Diabetes Care* 1978;10:453-460.
- 75 Amair P, Khanna R, Leibel B et al. Continuous ambulatory peritoneal dialysis in diabetes with end-stage renal disease. *N Engl J Med* 1982;306:625-630.
- 76 Micossi P, Bosi E, Cristallo M et al. Chronic continuous intraperitoneal insulin infusion in type I diabetic patients non-satisfactorily responsive to continuous subcutaneous insulin infusion. *Acta Diabetol Lat* 1986;23:155-164.
- 77 Zingg W, Rappaport AM, and Leibel BS. Studies on intrahepatic insulin absorption. *Can J Physiol Pharmacol* 1986;64:231-234.
- 78 Cooch BR, Abumrad NV, Robinson RP, and Crofford OB. Near normalization of metabolism of IDDM: Comparison of continuous subcutaneous versus intraperitoneal insulin delivery. *Horm Metab Res* 1984;16(supp 2):190-194.
- 79 Berger AS, Saurbrey N, Kull C, Villumsen J. Clinical experience with a new device that will simplify insulin injections. *Diabetes Care* 1985;8:73-76.
- 80 Locatelli L, Meyer HU, Chabot VA and Gomez F. Une nouvelle forme d'insulinothérapie: le system "basal bolus" avec la plume a insuline. *Med et Hyg* 1986;44:2615-2617.
- 81 Jensen T, Moller Lise, Andersen OO. Metabolic control and patients acceptability of multiple insulin injections using Novopen cartridge-packed insulin. *Practical Diabetes* 1986;3:302-306.
- 82 Wolf J, Wolf Elisabeth, Huzter P. Intensivierte Konventionelle insulin therapie bei kindern und Jugendlichen mit type 1-diabetes. *Monatsschr Kinderheilkd* 1987;135:770-774.
- 83 Schönle EJ. Intensivierte insulin-therapie bei adoleszenten mit diabetes mellitus typ I: Erste Erfahrungen mit dem halb-automatischen insulin-injektionsgerat (insulin-pen). *Schweiz med Wschr* 1987;117:1756-1760.
- 84 Kimura S, Nose O, Tajiri H et al. Efficacy of a multiple insulin injection regimen in teenagers insulin-dependent diabetes. *Diab Res Clin Pract* 1987;4:77-79.
- 85 McCoughey ES, Betts PR, Rowe DJ. Improved diabetic control in adolescents using the Penject syringe for multiple insulin injections. *Diabetic Med* 1986;3:234-236.

- 86 Anonymous. Jet injection of insulin. *Lancet* 1985;1:1140.
- 87 Lindmayer I, Menassa K, Lambert J et al. Development of new jet injector for insulin therapy. *Diabetes Care* 1986;9:294-297.
- 88 Resman Z, Metelko Z and Scrabalo Z. The application of insulin using the jet infector DG-77. *Acta Diabetol Lat* 1985;22:119-125.
- 89 Malone JI, Lowitt S, Grove NP and Shah SC. Comparison of insulin levels after injections by jet stream and disposable insulin syringe. *Diabetes Care* 1986;9:637-640.
- 90 Distiller LA, Robertson LI, Moore R, Bonnici F. A bolus/basal multiple injection regimen in type I diabetes. *S Afr Med J* 1987;71:749-752.
- 91 Jefferson IG, Marteau TM, Smith MA, Baum JD. A multiple injection regimen using an insulin injection pen and prefilled cartridge soluble human insulin in adolescents with diabetes. *Diabetic Med* 1985;2:493-495.
- 92 Walters DP, Smith PA, Marteau TM, Brimblet A and Borthwick LJ. Experience with Novopen, and injection device using Cartridged insulin, for diabetic patients. *Diabetic Med* 1985;2:496-497.
- 93 Waldhausl W, Howarka K, Derfler K et al. Failure and efficacy therapy in insulin dependent (type I) diabetic patients. *Acta Diabetol Lat* 1985;22:279-294.
- 94 Skyler JS. Intensive insulin therapy. Accelerated application by simple advances. *Proc of the third Intern Hvidovre Symp.* Copenhagen 1985;19-22.
- 95 Chiasson JL, Ducros RN, Poliquin-Hamet M et al. Continuous Subcutaneous insulin infusion (Mill-Hill infuser) versus multiple injections (Medi-Jector) in the treatment of insulin dependent diabetes mellitus and the effect of metabolic control in microangiopathy. *Diabetes Care* 1984;7:331-337.
- 96 Back JF, Nielsen HO, Pedersen O, Beck-Nielsen H. Multiple insulin injections using a pen injector versus insulin pump treatment in young diabetic patients. *Diabetes Res* 1987;6:155-158.
- 97 Saubrey N, Arnold-Larsen S, Moller-Jensen B, Kuhl C. Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple insulin injections using the NovoPen. *Diabetic Med* 1988;5:150-153.
- 98 Home PD, Capaldo B, Burrin JM, Worth R, Alberti KGMM. A crossover comparison of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) against multiple insulin injections in insulin-dependent diabetic subjects: Improvement control with CSII. *Diabetes Care* 1982;5:466-471.
- 99 Schiffrin AD, Desrosiers M, Aleyassine H, Belmonte MM. Intensified insulin therapy in the type I diabetic adolescent: A controlled trial. *Diabetes Care* 1984;7:107-113.
- 100 Lecavalier L, Havrancova J, Hamet P, Chiasson JL. Effects of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple injections on insulin receptors in insulin-dependent diabetics. *Diabetes Care* 1987;10:300-305.
- 101 Dahl-Jorgensen K, Hanssen KF, Kierful P et al. Reduction of urinary albumin excretion after 4 years of continuous subcutaneous insulin infusion in insulin dependent diabetes mellitus. The Oslo study. *Acta Endocrinol* 1988;117:19-25.
- 102 Service JF, and Nelson RL. Characteristics of glycemic stability. *Diabetes* 1980;3:58-62.
- 103 Brunetti P, Bueti A, Antonella MA et al. Metabolic effects of intensified insulin therapy. *Exp Clin Endocrinol* 1984;83:130-135.
- 104 Mac Rury SM, Small M, Boal et al. Diabetic ketoacidosis during Novopen therapy. *Diabetic Med* 1988;5:87-88.
- 105 Bendtsen I, Kverneland A, Pramming S, Binder C. Incidence of nocturnal hypoglycaemia in insulin-dependent diabetic patients on intensive therapy. *Acta Med Scand* 1988;223:543-548.
- 106 Baskevart A, Costagliola D, Lanoe JL et al. The risk of diabetic control: a comparison of hospital versus general practice supervision. *Diabetologia* 1982;22:309-314.
- 107 Casparie AF and Eling LD. Severe hypoglycemia in diabetic patients: Frequency, causes, prevention. *Diabetes Care* 1985;8:141-145.
- 108 Deeb LC, and Williams PE. Surveillance in Florida of continuous subcutaneous insulin infusion use in cohort. *Diabetes Care* 1986;9:591-595.
- 109 Knight G, Boulton AJM, Drury J et al. A feasibility study of the use of continuous insulin infusion in a diabetic clinic: Patients choice of treatment. *Diabetic Med* 1984;1:267-272.
- 110 Bonner RA. *Insulin infusion therapy.* *Postgrad Med* 1985;77:153-154.
- 111 Mecklenburg RS, Benson EA, Benson JW et al. Long term metabolic control with insulin pump therapy. Report of experience with 127 patients. *N Engl J Med* 1985;313:465-468.
- 112 Lombardo A, Scavino S, Scornavacca G et al. Continuous subcutaneous insulin infusion: A long term study. *Acta Diabetol Lat* 1986;23:1-12.
- 113 Masson EA, McAughey D, Davies D, Boulton AJ. The use of multiple insulin injection therapy using 'NovoPen' in a routine out-patient setting. *Diabetes Res Clin Pract* 1989;7:57-60.
- 114 Bode BW, Steed RD, Davidson PC. Reduction in severe hypoglycemia with long-term continuous subcutaneous insulin infusion in type I diabetes. *Diabetes Care* 1996;19:324-327.
- 115 Haakens K, Hanssen KF, Dahl-Jorgensen K, Vaaler S, Aage-naes O, Mosand R. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII), multiple injections (MI) and conventional insulin therapy (CT) in self-selecting insulin-dependent diabetic patients. A comparison of metabolic control, acute complications and patient preferences. *J Intern Med* 1990;228:457-464.
- 116 Muller UA, Fomerling M, Reinauer KM et al. Intensified treatment and education of type 1 diabetes as clinical routine. A nationwide quality-circle experience in Germany. *ASD. Diabetes Care* 1999;22 Suppl 2:B29-34.
- 117 Chantelau E, Schiffrin T, Schutze J, Hansen B. Effect of

- patient-selected intensive insulin therapy on quality of life. *Patient Educ Couns* 1997;30:167-173.
- 118 Monnier VM, Bautista O, Kenny D et al. Skin collagen glycation, glycoxidation, and crosslinking are lower in subjects with long-term intensive versus conventional therapy of type 1 diabetes: relevance of glycated collagen products versus HbA1c as markers of diabetic complications. DCCT Skin Collagen Ancillary Study Group. Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1999;48:870-80.
- 119 Davies AG, Price DA, Houlton CA et al. Continuous subcutaneous insulin infusion in diabetes mellitus. A 4 years prospective trial. *Arch Dis Child* 1984;59:1027-1033.
- 120 Brink SJ and Stewart C. Insulin pump treatment in insulin-dependent diabetes mellitus. Children, adolescents and young adults. *JAMA* 1986;255:617-621.
- 121 De Beaufort CE and Bruining GL. Continuous subcutaneous insulin infusion in children. *Diabetic Med* 1987;4:103-108.
- 122a Grivalsky M and Natham DM. Diets for insulin pump and multiple daily injection therapy. *Diabetes Care* 1983;6:241-244.
- 122β Ahern JA, Boland EA, Doane R, et al. Insulin pump therapy in pediatrics: a therapeutic alternative to safely lower HbA1c levels across all age groups. *Pediatr Diabetes* 2002;3:10-15.
- 123 Duckworth WC, Saudek CD, Henry RR. Why intraperitoneal delivery of insulin with implantable pumps in NIDDM? *Diabetes* 1992;41:657-661.
- 124 Bousquet-Rouaud R, Castex F, Costalat G, Bastide M, Hedon B, Bouanani M, Jouvert S, Mirouze J. Factors involved in catheter obstruction during long-term peritoneal insulin infusion. *Diabetes Care* 1993;16:801-805.
- 125 The Point Study II Group. Multicentre trial of a programmable implantable insulin pump in type 1 diabetes. *Int J Artif Organs* 1995;18:322-325.
- 126 Renard E, Baldet P, Picot MC et al. Catheter complications associated with implantable systems for peritoneal insulin delivery. An analysis of frequency, predisposing factors, and obstructing materials. *Diabetes Care* 1995;18:300-306.
- 127 Renard E, Bouteleau S, Jacques-Apostol D, Lauton D, Gibert-Boulet F, Costalat G, Bringer J, Jaffiol C. Insulin underdelivery from implanted pumps using peritoneal route. Determinant role of insulin pump compatibility. *Diabetes Care* 1996;19:812-817.
- 128 Dunn FL, Nathan DM, Scavini M, Selam JL, Wingrove TG. Long-term therapy of IDDM with an implantable insulin pump. The Implantable Insulin Pump Trial Study Group. *Diabetes Care* 1997;20:59-63.
- 129 Saudek CD, Duckworth WC, Giobbie-Hurder A et al. Implantable insulin pump vs multiple-dose insulin for non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized clinical trial. Department of Veterans Affairs Implantable Insulin Pump Study Group. *JAMA* 1996;276:1322-1327.
- 130 Broussolle C, Jeandidier N, Hanaire-Broutin H. French multicentre experience of implantable insulin pumps. The EVADIAC Study Group. Evaluation of Active Implants in Diabetes Society. *Lancet* 1994;343:514-515.
- 131 Renard E, Bringer J, Jacques-Apostol D et al. Complications of the pump pocket may represent a significant cause of incidents with implanted systems for intraperitoneal insulin delivery. *Diabetes Care* 1994;17:1064-1066.
- 132 Thompson JS, Duckworth WC, Saudek CD, Giobbie-Hurder A. Surgical experience with implantable insulin pumps. Department of Veterans Affairs Implantable Insulin Pump Study Group. *Am J Surg* 1998;176:622-626.
- 133 Lassmann-Vague V, Belicar P, Raccach D, Vialettes B, Sodoyez JC, Vague P. Immunogenicity of long-term intraperitoneal insulin administration with implantable programmable pumps. Metabolic consequences. *Diabetes Care* 1995; 18:498-503.
- 134 Scavini M, Pincelli A, Petrella G, Galimberti G, Zager PG, Torri M, Pozza G. Intraperitoneal insulin absorption after long-term intraperitoneal insulin therapy. *Diabetes Care* 1995;18:56-59.
- 135 Haardt MJ, Selam JL, Slama G et al. A cost-benefit comparison of intensive diabetes management with implantable pumps versus multiple subcutaneous injections in patients with type I diabetes. *Diabetes Care* 1994;17:847-851.
- 136 Alivizatos JG, Benroubi M. Education, the most important form of treatment. In Krall LP and Alberti, eds, *World book of diabetes in practice*. Vol 2. Amsterdam, Elsevier 1986;92-96.

6.2.5 Σχολιασμός εντατικοποιημένης ινσουλινοθεραπείας

Δ. Καραμήτσος

Η εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία εφαρμόζεται όλο και περισσότερο τα τελευταία χρόνια, γιατί συνειδητοποιήθηκε η ανάγκη βελτίωσης της ρύθμισης του ΣΔ, η οποία με τις συμβατικές μεθόδους αντιμετώπισης πολύ απέχει από το να είναι ιδανική. Τα αρχικά ερωτήματα και οι αμφιβολίες σχετικά με τη σημασία της ρύθμισης του ΣΔ έχουν απαντηθεί και όλοι αποδέχονται πλέον την καθοριστική συμμετοχή της υπεργλυκαιμίας στην εμφάνιση μικροαγγειοπάθειας και νευροπάθειας.^{1,2} Επιπλέον, η εμφάνιση των μικρών μετρητών σακχάρου αίματος, οι φορητές αντλίες ινσουλίνης και τα στυλό (pens) για πολλαπλές ενέσεις έδωσαν ώθηση στην εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία. Τα σχήματα θεραπείας με πολλαπλές ενέσεις και η ινσουλινοθεραπεία με αντλίες παρουσιάστηκαν σε ανασκόπηση στο πρώτο τεύχος των Ελληνικών Διαβητολογικών Χρονικών³ και στο παρόν βιβλίο αποτε-

πίνακας 6.2.5.1 Η εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία.

1. Επιλογή, εκπαίδευση ασθενούς (+ κίνητρα)
2. Συχνή συνεργασία με γιατρό, ψυχολογική στήριξη
3. Εξατομίκευση θεραπευτικών στόχων
4. Αυτοέλεγχος σακχάρου αίματος 3-4/24 h
5. Αντλία ινσουλίνης ή πολλαπλές ενέσεις (3-4)⁴
6. Εκμετάλλευση αυτοελέγχου-αλγόριθμο δόσεων ΙΝΣ
7. Χρησιμοποίηση θέσεων-ώρας ένεσης
Κατανομή γευμάτων και μυϊκής άσκησης(·)
- Προσαρμογή γευμάτων και δόσεων ινσουλίνης
8. Επιβεβαίωση επιτυχίας(HbA1)

λούν ξεχωριστό κεφάλαιο. Ωστόσο, δεν είναι τελείως διευκρινισμένο “τι εννοούμε με τον όρο εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία” και για τον λόγο αυτό θα γίνουν οι απαραίτητες διασαφηνίσεις.

Η εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία προϋποθέτει την αρμονική συνεργασία γιατρού-ασθενούς και περιέχει ένα σύνολο ενεργειών γιατρού και ασθενούς ή και λοιπού παραϊατρικού προσωπικού στο πλαίσιο της συνεργασίας τους ως ομάδας (πίνακας 6.2.5.1). Έτσι, κάθε σύστημα πολλαπλών ενέσεων δεν είναι εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία, αν δεν περιλαμβάνει την κατάλληλη εκπαίδευση του ασθενούς, τη συχνή επικοινωνία του με τον γιατρό και τη σχετική ψυχολογική υποστήριξη.⁴

Η επιλογή του κατάλληλου ασθενούς για εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την επιτυχία του εγχειρήματος. Τα περισσότερα άτομα δεν είναι, δυστυχώς, σε θέση να εφαρμόσουν εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία. Κατάλληλοι ασθενείς είναι άτομα με καλή αντίληψη αλλά και θέληση να ασχοληθούν αρκετά με τη ρύθμιση του ΣΔ. Απαραίτητο θεωρείται να υπάρχουν κίνητρα για την αύξηση της διάθεσης των ασθενών να ασχοληθούν με τον διαβήτη και τη ρύθμισή του. Τα άτομα που κατά τα φαινόμενα αδιαφορούν είναι δυνατόν να γίνουν κατάλληλα για μια τέτοια θεραπεία, αν τους παρασχεθεί δυνατό κίνητρο, π.χ. προγραμματισμός εγκυμοσύνης.

Η εντατική ενασχόληση με τον ΣΔ απαιτεί την ύπαρξη ισχυρής προσωπικότητας με πολύ κουράγιο και δύναμη να αντιπαρέχεται παροδικές αποτυχίες. Δεν πρέπει να πέφτει εύκολα το ηθικό του ασθενούς και χρειάζεται από την πλευρά του γιατρού διαρκής ενθάρρυνση και υποστήριξη.⁵

Οι θεραπευτικοί στόχοι πρέπει να είναι τελείως εξατομικευμένοι, γιατί μόνο έτσι μπορούμε να εκμεταλλευτούμε τα αποτελέσματα της εντατικοποιημένης ινσουλινοθεραπείας, χωρίς τους κινδύνους συχνών και έντονων υπογλυκαιμιών. Για παράδειγμα, δεν είναι δυνατόν να έχουμε ασθενή με έλλειψη καλής αντίληψης

πίνακας 6.2.5.2 Στόχοι ρύθμισης (γλυκόζη αίματος mg/dl) κατά τον Hirsh⁴.

προ φαγητού	70-105-130*
1 h μετά »	100-160-180*
2 h » »	80-120-150*
02-04 π.μ.	70-100-120*

* Η τρίτη τιμή απλώς παραδεκτή

της υπογλυκαιμίας και να ορίζουμε αυστηρούς στόχους ρύθμισης. Σε τέτοιες περιπτώσεις είναι σκόπιμο οι θεραπευτικοί στόχοι να τοποθετούνται 40-50 mg/dl υψηλότερα.

Στο σημείο αυτό θα θέλαμε να σχολιάσουμε τα κριτήρια ρύθμισης που υιοθετεί ο Hirsch και συν.⁴ (πίνακας 6.2.5.2) ως προς τα χαμηλότερα όρια που θέτουν για μεταγευματικές αιμοηψίες. Κατά τη γνώμη μας είναι πολύ απίθανο να αποφεύγονται οι υπογλυκαιμίες, αν π.χ. δύο ώρες μετά το φαγητό έχουμε στόχο τα 80 mg/dl. Επομένως για λόγους ασφάλειας και αποφυγής υπογλυκαιμιών είναι σκόπιμο τα κατώτερα όρια να είναι 30-40 mg /dl υψηλότερα.

Από την άλλη πλευρά, οι θεραπευτικοί στόχοι πρέπει να είναι πολύ πιο αυστηροί στη διάρκεια της εγκυμοσύνης, γιατί έτσι μόνο ελαχιστοποιούνται οι πιθανότητες εμφάνισης συγγενών ανωμαλιών στα νεογνά. Παρακάτω παρατίθενται στον πίνακα 6.2.5.3 τα κριτήρια ρύθμισης που προτείνουν οι Jovanovic και Peterson.⁶

Ο αυτοέλεγχος του σακχάρου αίματος είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την εφαρμογή εντατικοποιημένης ινσουλινοθεραπείας. Τα αποτελέσματα του αυτοελέγχου πρέπει, βεβαίως, να χρησιμοποιούνται από τον ασθενή ώστε να προσαρμόζει τις δόσεις της ινσουλίνης ανάλογα. Για τον σκοπό αυτό οι διαβητικοί πρέπει να εκπαιδευτούν στην κριτική παρατήρηση των αποτελεσμάτων τους και να προσαρμόζουν στις δόσεις ινσουλίνης αντίστοιχα. Η καταγραφή των αποτελεσμάτων σε σημειωματάριο είναι απαραίτητη. Η χρησιμοποίηση αλγορίθμου, για την προσαρμογή των δόσεων της ινσουλίνης, θεωρείται ότι βοηθάει πολύ στην επίτευξη των θεραπευτικών στόχων.^{7,8}

Η εκπαίδευση του ασθενούς σε λεπτομέρειες που μπορεί να συντελέσουν στην καλύτερη ρύθμιση, όπως ο σωστός χρονισμός ενέσεων και γευμάτων, η χρησι-

πίνακας 6.2.5.3 Στόχοι ρύθμισης για έγκυες με ΣΔ τύπου 1 (mg/dl) (Jovanovic και Peterson 1982).

προ φαγητού πρωί	60-90
προ φαγητού μεσημέρι	60-105
1 h μετά φαγητό	70-140
2 h μετά φαγητό	60-120
02-04 π.μ.	>60

μοποίηση της κοιλιάς για τις ενέσεις, η αποφυγή λιπο-υπερτροφικών περιοχών, η κατανομή των γευμάτων, η τροποποίηση των γευμάτων σε ημέρες σωματικής άσκησης είναι, ενδεικτικά, μερικά σημεία που πρέπει να απασχολήσουν γιατρό και ασθενή και να δοθούν οι σωστές κατευθύνσεις.

Η μέτρηση της HbA1c πρέπει να χρησιμοποιείται για να επιβεβαιώνει την επιτυχία της εντατικοποιημένης ινσουλινοθεραπείας, αλλά πάντοτε σε συσχέτιση με τα αποτελέσματα του αυτοελέγχου. Βέβαια, πρέπει να λαμβάνονται πάντοτε υπόψη οι ιδιαιτερότητες που έχει η μέτρηση της HbA1c δεδομένου του μικρού εύρους που κυμαίνονται οι τιμές της και της αστάθειας που εμφανίζει η μέτρησή της σε κοινά εργαστήρια.^{9,10,11}

Η χρησιμοποίηση των νεότερων σχημάτων ινσουλινοθεραπείας είναι σχεδόν προϋπόθεση για να θεωρηθεί ότι οι ασθενείς υποβάλλονται σε εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία, αλλά υπάρχει και η άποψη ότι ακόμη και με το κλασικό σχήμα δύο ενέσεων, εφόσον οι ασθενείς πληρούν τις λοιπές προϋποθέσεις, είναι δυνατόν να υπαχθούν στην κατηγορία αυτή. Όμως, το σχήμα δύο ενέσεων με μείγματα ινσουλινών ταχείας και ενδιάμεσης δράσης δεν έχει την ευλυγισία και προσαρμοστικότητα των σχημάτων πολλαπλών ενέσεων.³

Συμπερασματικά, η εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία είναι ένα είδος διαφορετικής θεώρησης και εφαρμογής της θεραπείας και δεν περιορίζεται στο να συμπεριλάβει απλά και μόνο τους ασθενείς που κάνουν πολλαπλές ενέσεις ή που κάνουν αυτοέλεγχο του σακχάρου αίματος, ενώ δεν πληρούν τις υπόλοιπες προϋποθέσεις εντατικοποιημένης ινσουλινοθεραπείας. Τελικά, αποτελεί ένα σύνολο προϋποθέσεων και ενεργειών που αφορούν γιατρό και ασθενή και απαιτεί υψηλό βαθμό αντίληψης, αποφασιστικότητας και συνεργασίας.

Αναμενόμενα οφέλη εντατικοποιημένης ινσουλινοθεραπείας

Τα πιθανά οφέλη της εντατικοποιημένης ινσουλινοθεραπείας εμφανίζονται επιγραμματικά στον πίνακα 6.2.5.4.

Αναλυτικότερα, η καλύτερη ρύθμιση του ΣΔ είναι γεγονός με την εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία. Πάντως δεν είναι εύκολο να απονεμηθεί εύσημο σε ένα απομονωμένο συστατικό της εντατικοποιημένης ινσουλινοθεραπείας, π.χ. στις πολλαπλές ενέσεις, δεδομένου ότι και μόνο ο συχνός αυτοέλεγχος του σακχάρου αίματος και η συχνή επικοινωνία με τον Διαβητολόγο βελτιώνει τη ρύθμιση σε έναν εκπαιδευμένο ασθενή, αρκεί ο τελευταίος να αντιδρά σωστά στις μετρήσεις.

πίνακας 6.2.5.4 Πιθανά ωφέλη εντατικοποιημένης ινσουλινοθεραπείας.

1. Καλύτερη ρύθμιση
2. Ψυχολογική βελτίωση
3. Βελτίωση σωματικής ανάπτυξης στα παιδιά και εφήβους
4. Αποφυγή επιπλοκών ΣΔ λόγω:
 - βελτίωσης λιπιδίων
 - ελάττωσης συγκολλητικότητας αιμοπεταλίων
 - βελτίωσης λειτουργιών αμφιβληστροειδούς
 - βελτίωσης νεφρικών παραμέτρων (GFR, AER)
 - βελτίωσης λειτουργίας νεύρων
 - μείωσης πάχους βασικής μεμβράνης τριχοειδών

Η καλύτερη ρύθμιση με την εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία είναι γεγονός,^{3,12} που έχει όμως τις εξαιρέσεις του και φυσικά εξαρτάται και από τους θεραπευτικούς στόχους. Υπάρχουν πάντως εργασίες στις οποίες δεν βρέθηκε στατιστικά καλύτερη ρύθμιση με πολλαπλές ενέσεις σε μη επιλεγμένο διαβητικό πληθυσμό¹³ και σε νεαρά άτομα.¹⁴ Η ρύθμιση όμως με τις πολλαπλές ενέσεις ή τις αντλίες είναι πιο “φυσιολογική μέθοδος”, ενώ δεν δημιουργείται με αυτήν προγευματική υπερινσουλιναίμια, όπως παρατηρείται πάντοτε στα σχήματα δύο ενέσεων.

Αναφέρεται συχνά ότι παρατηρείται ψυχολογική βελτίωση κατά την εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία, αλλά η προσωπική μας πείρα είναι κάπως διαφορετική. Έχουμε την αντίληψη ότι η καλύτερη ρύθμιση του ΣΔ είναι κυρίως το στοιχείο εκείνο που βελτιώνει ψυχολογικά τον ασθενή, καθώς και η επιτυχία στην επίτευξη των θεραπευτικών στόχων, άσχετα με τη μέθοδο που χρησιμοποιήθηκε για τη ρύθμιση του διαβήτη.^{15,16} Η ψυχολογική υποστήριξη πρέπει να είναι διαρκής, γιατί αυτή καθαυτή η εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία είναι ένα επιπρόσθετο ψυχολογικό στρες.⁵

Η αποφυγή των χρόνιων επιπλοκών του ΣΔ είναι ο ύψιστος στόχος, αλλά είναι πολύ δύσκολο να υπάρξουν τεκμηριωμένες μακροχρόνιες μελέτες. Το βέβαιο είναι ότι μπορεί να υποστραφεί η αρχόμενη διαβητική νεφροπάθεια^{17,18,19} και η νευροπάθεια,²⁰ ενώ για την αμφιβληστροειδοπάθεια τα ευρήματα είναι εκ πρώτης όψεως περίεργα. Έτσι, τον πρώτο χρόνο εντατικοποιημένης ινσουλινοθεραπείας παρατηρήθηκε επιδείνωση της αμφιβληστροειδοπάθειας^{18,2} η οποία σταθεροποιήθηκε αργότερα.^{22,23} Αυτές οι παρατηρήσεις συνηγορούν υπέρ του προγραμματισμού βαθμιαίας βελτίωσης της ρύθμισης σε ασθενείς με εξελισσόμενη αμφιβληστροειδοπάθεια⁴ και φυσικά υπέρ της ανάγκης της όσο το δυνατόν πιο έγκαιρης ρύθμισης του ΣΔ, πριν αρχίσουν οι χρόνιες επιπλοκές.

Υπάρχουν, τέλος, λίγες μελέτες που βρίσκουν μείω-

ση των επεισοδίων βαριάς υπογλυκαιμίας σε άτομα που κάνουν εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία σε σύγκριση με τη συμβατική ινσουλινοθεραπεία που εφαρμόζαν προγενέστερα.^{12,13}

Όσον αφορά στα επεισόδια κετοξέωσης, είναι φανερό ότι οι πολλαπλές ενέσεις έχουν τη μικρότερη συχνότητα κετοξέωσης, ενώ με τις αντλίες ινσουλίνης η κετοξέωση είναι αρκετά συχνό πρόβλημα. Οι κετοξέωσεις είναι ένα σοβαρό μειονέκτημα, που μαζί με την ανάγκη μεταφοράς επί του σώματος συσκευής, τις καθημερινές εξετάσεις αυτοελέγχου και το κόστος, αποτελούν ανασταλτικό παράγοντα στην ευρεία χρησιμοποίηση των αντλιών ινσουλίνης.³ Φαίνεται ότι η συχνότητα των κετοξέωσεων μειώνεται σημαντικά αν η θέση τοποθέτησης της βελόνας της αντλίας αλλάζει κάθε δύο μέρες.

Πιθανά μειονεκτήματα εντατικοποιημένης ινσουλινοθεραπείας

Τα μειονεκτήματα της εντατικοποιημένης ινσουλινοθεραπείας φαίνονται παραστατικά στον πίνακα 6.2.5.5.

Η εξάρτηση από συσκευές αφορά στη χρήση αντλιών συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης. Η χρησιμοποίηση των στυλό ινσουλίνης (pens) δεν μπορεί να θεωρηθεί εξάρτηση από τη συσκευή, εφόσον και τα στυλό αντικαθιστούν πλεονεκτικά τις κοινές σύριγγες.

Η μονομανής ενασχόληση με τον ΣΔ είναι μειονέκτημα της εντατικοποιημένης ινσουλινοθεραπείας, που αφορά όμως τους πολύ σχολαστικούς ασθενείς οι οποίοι εκ χαρακτήρος ρέπουν σε υπερβολές σχολαστικότητας. Η ψυχολογική επίδραση της εντατικοποιημένης ινσουλινοθεραπείας μπορεί να είναι ποικίλη. Αν τα αποτελέσματα είναι καλά, ο άρρωστος νιώθει καλύτερα ψυχολογικά, αποκτά αυτοπεποίθηση και αυξημένη αυτοεκτίμηση, οπότε αντιμετωπίζει τη ζωή με αισιοδοξία. Αν, όμως, έχει αποτυχίες ή συχνές υπογλυκαιμίες, τότε χάνει το ηθικό του. Το τελευταίο παρατηρήσαμε ότι συμβαίνει συχνότερα σε αγχώδη άτομα.

πίνακας 6.2.5.5 Μειονεκτήματα εντατικοποιημένης ινσουλινοθεραπείας.

1. Εξάρτηση από συσκευές
2. Μονομανής ασχολία με ΣΔ
3. Ψυχολογική επίδραση
4. Χρηματικό κόστος
5. Υπογλυκαιμίες
 - μειωμένη αντίληψη υπογλυκαιμίας
 - μειωμένη αυτόματη ανάνηψη από υπογλυκαιμία
 - αυξημένη συχνότητα υπογλυκαιμίας;
 - εντονότερες υπογλυκαιμίες
6. Αμφιβλησθοειδοπάθεια;
7. Κετοξέωση (ειδικά με τις αντλίες)

Το χρηματικό κόστος είναι σημαντικό, αν ληφθεί υπόψη το κόστος των δοκιμαστικών ταινιών μέτρησης γλυκόζης στο αίμα, που είναι σήμερα περίπου 1 ευρώ κατά προσδιορισμό και με τέσσερις μετρήσεις ημερησίως φτάνει τα 120 ευρώ τον μήνα. Οι μετρητές τελευταίως παραχωρούνται δωρεάν από τις κατασκευάστριες εταιρίες και δεν αποτελεί πρόβλημα η απόκτησή τους.

Οι συχνές και έντονες υπογλυκαιμίες θεωρούνται από τους περισσότερους συγγραφείς μειονέκτημα της εντατικοποιημένης ινσουλινοθεραπείας.²⁴ Ωστόσο, σε δική μας αλλά και σε άλλες μελέτες δεν διαπιστώθηκε αυξημένη συχνότητα υπογλυκαιμιών με τη χρήση εντατικοποιημένης ινσουλινοθεραπείας (πολλαπλές ενέσεις), αλλά το αντίθετο.^{12,13} Εξάλλου, υπάρχουν και μελέτες που δεν βρίσκουν διαφορές στη συχνότητα των υπογλυκαιμιών μεταξύ σχήματος θεραπείας με δύο ενέσεις ινσουλίνης και εντατικοποιημένης ινσουλινοθεραπείας,^{18,25,28} και γ' αυτό πιστεύουμε ότι η συχνότητα και βαρύτητα των υπογλυκαιμιών σχετίζεται περισσότερο με τους επιδιωκόμενους θεραπευτικούς στόχους. Αν ο στόχος μας είναι πολύ χαμηλές τιμές σακχάρου, τότε οι υπογλυκαιμίες είναι το αναπόφευκτο σχεδόν τίμημα. Σε άτομα με ιστορικό βαριών υπογλυκαιμιών ή με έλλειψη αντίληψης υπογλυκαιμίας ο στόχος ρύθμισης δεν πρέπει να είναι πολύ αυστηρός.²⁹ Εξάλλου, η εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία ενοχοποιείται και για τη δημιουργία κατάστασης έλλειψης αντίληψης προειδοποιητικών συμπτωμάτων υπογλυκαιμίας και για τη μειωμένη ορμονική απάντηση στην υπογλυκαιμία.^{30,31,32}

Οι νυκτερινές υπογλυκαιμίες είναι ένα πρόβλημα που απασχολεί πολύ τους ασθενείς που είχαν έστω και μία φορά μία τέτοια εμπειρία. Σύμφωνα με δικές μας παρατηρήσεις, η συχνότητά της δεν αυξάνεται με το σύστημα των πολλαπλών ενέσεων, και πιστεύουμε ότι στο σημείο αυτό υπερέχουν οι πολλαπλές ενέσεις της συμβατικής θεραπείας με δύο ενέσεις το 24ωρο των ινσουλινών ταχείας και ενδιάμεσου δράσης. Στο κλασικό σχήμα δύο ενέσεων υπάρχει σύμπτωση της δράσης της ταχείας και της ενδιάμεσης δράσης ινσουλίνης τις πρώτες μεταμεσονύκτιες ώρες, γεγονός που αυξάνει τις πιθανότητες νυκτερινής υπογλυκαιμίας. Αντίθετα, στο σχήμα πολλαπλών ενέσεων συνήθως διαχωρίζουμε την τελευταία ένεση ταχείας ινσουλίνης από την προ του ύπνου μακράς δράσης ινσουλίνη. Εμείς ακολουθώντας την τακτική που συνιστούν οι Schiffrin και Suissa³³ δεν αντιμετωπίζουμε συχνά το πρόβλημα της νυκτερινής υπογλυκαιμίας. Συγκεκριμένα, θεωρούμε ότι υπάρχει αυξημένη πιθανότητα νυκτερινής υπογλυκαιμίας, όταν η γλυκόζη αίματος προ του ύπνου είναι κατώτερη από τα 120 mg/dl. Σε άτομα με μειωμένη

αντίληψη υπογλυκαιμίας ανεβάζουμε το όριο στα 150-160 mg/dl. Στο σημείο αυτό θα θέλαμε να τονίσουμε τα παρακάτω σε σχέση με το θέμα των υπογλυκαιμιών:

-Η εξατομίκευση των θεραπευτικών στόχων είναι προϋπόθεση για την αποφυγή συχνών και έντονων υπογλυκαιμιών.

-Αραιές και ελαφρές υπογλυκαιμίες είναι ένδειξη μάλλον καλής ρύθμισης.

-Έλλειψη υπογλυκαιμιών επί μήνες είναι ένδειξη είτε κακής ρύθμισης είτε μειωμένης αντίληψης υπογλυκαιμίας. Υπέρ του τελευταίου συνηγορεί και η ανεύρεση πολύ χαμηλής τιμής γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης.

Στην πιθανότητα επιδείνωσης της αμφιβληστροειδοπάθειας με την έναρξη εντατικοποιημένης ινσουλινοθεραπείας με αυστηρούς στόχους ρύθμισης έχουμε ήδη αναφερθεί,^{18,21} και γι' αυτό η επίτευξη άριστης ρύθμισης πρέπει να επιδιώκεται σταδιακά μέσα σε 2-3 μήνες.

Σύγκριση εντατικοποιημένης ινσουλινοθεραπείας με αντλία και με πολλαπλές ενέσεις

Στοιχεία για σύγκριση της ινσουλινοθεραπείας με τις αντλίες ινσουλίνης και τη μέθοδο των πολλαπλών ενέσεων με τη χρήση των "στυλό ινσουλίνης" παρέχονται σε άλλο κεφάλαιο. Είναι βέβαιο ότι με την αντλία η ρύθμιση του διαβήτη είναι κατά τι καλύτερη,³⁴ καθώς υπερέχει στην κάλυψη των βασικών αναγκών, ιδίως στη διάρκεια του ύπνου, αλλά ενέχει πάντα τον κίνδυνο των απορρυθμίσεων και των κετοξεώσεων. Αυτές συμβαίνουν από τεχνική ανεπάρκεια της συσκευής ή, το συχνότερο, από διακοπή της παροχής ινσουλίνης (που οφείλεται σε απόφραξη του αυλού του σωληνίσκου από συγκρίματα ινσουλίνης ή σε διαρροή προς τα έξω ινσουλίνης) ή σε τοπικές φλεγμονές.^{3,25,27,34}

Φαίνεται πάντως ότι η χρήση των αντλιών παραμένει περιορισμένη σε μικρή κλίμακα και ότι η μέθοδος των πολλαπλών ενέσεων με τα στυλό ινσουλίνης χρησιμοποιείται από την πλειονότητα των ασθενών. Με την εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία και πολλαπλές ενέσεις οι άρρωστοι ελέγχουν σχετικά καλύτερα τον διαβήτη τους και μπορούμε να πιθανολογήσουμε ότι για πολλούς από αυτούς απομακρύνεται ο χρόνος εκδήλωσης των χρόνιων διαβητικών επιπλοκών, πράγμα που έδειξε σαφώς η μελέτη DCCT.^{24,35}

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Tchobroutsky G. Relation of diabetic control to development of microvascular complications. *Diabetologia* 1978;15:143-152.
- 2 Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4.400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Care* 1978;1:168-188 και 252-263.
- 3 Καραμήτσος Δ. Σύγχρονα σχήματα και μέθοδοι ινσουλινοθεραπείας. *Ελλ Διαβ Χρον* 1988;1:9-23
- 4 Hirsch I B, Farkas-Hirsch R, Skyler J S. Intensive Insulin therapy for treatment of type I diabetes. *Diabetes Care* 1990;13:1265-1283.
- 5 Citrin W S, Kleiman G A, Skyler J S. Emotions: a critical factor in diabetic control. In *Diabetes Mellitus, Diagnosis and Treatment*, 2nd ed, Davidson MB ed, New York, J Wiley, 1986:487-510.
- 6 Schiffrin A, Belmonte M. Multiple daily self-glucose monitoring: its essential role in long-term glucose control in insulin dependent diabetic patients treated with pump and multiple subcutaneous injections. *Diabetes Care* 1982;5:479-484.
- 7 Schade DS, Santiago JV, Skyler JS, Rizza R. Intensive insulin therapy. Princeton, N J, *Excerpta Med* 1983.
- 8 Skyler J, Skyler D L, Seigler DE, O'Sullivan M J. Algorithms for adjustment of insulin dosage by patients who monitor blood glucose. *Diabetes Care* 1981;4:311-318.
- 9 Nathan DM, Singer DE, Hurxthal K, Goodson JD. The clinical information value of the glycosylated hemoglobin assay. *N Eng J Med* 1984;310:341-346.
- 10 Κεραμιδά-Καραμήτσου Π. Εργαστηριακή διάγνωση και παρακολούθηση σακχαροδιαβητικού ασθενούς. *Μικροβιολογικά Χρονικά* 1987;3:126-136.
- 11 Μακρυγιαννάκη Ε, Πελετίδου Α, Μπακατσέλος Σ, Οικονόμου-Αντωνιάδου Μ, Καραμήτσος Δ. Ποιοτικός έλεγχος μετρήσεως της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης με ιοντοανταλλακτικές ρητίνες. *Ελλ Διαβ Χρον* 1991;4:126-128.
- 12 Καραμήτσος Δ, Μπακατσέλος Σ, Τσούση Ι. Παρατηρήσεις από την εφαρμογή σχήματος εντατικοποιημένης ινσουλινοθεραπείας 4 ενέσεων το 24ωρο. *Ελλ Διαβ Χρον* 1988;1:117-124.
- 13 Gall MA, Mathiesen E R, Skott P et al. Effects of multiple insulin injections with a pen injector on metabolic control and general well-being in insulin dependent diabetics. *Diabetes Res* 1989;2:97-101.
- 14 Tubiana-Rufi N, Levy-Marsal C, Mugnier E, Czernichow P. Long term feasibility of multiple daily injections with insulin pens in children and adolescents with diabetes. *Eur J Pediatr* 1989;149:80-83.
- 15 Mazze RS, Lucido D, Shamoon H. Psychological and social correlates of glycemic control. *Diabetes Care* 1984;7:360-

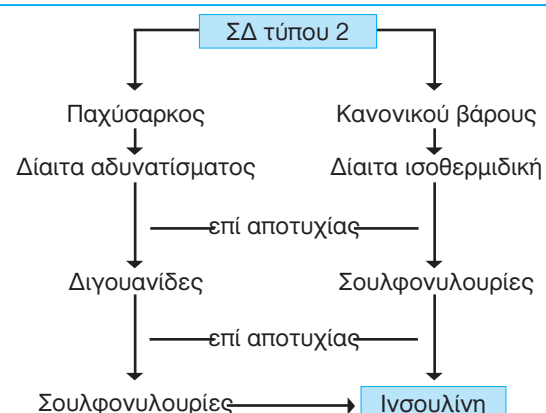
- 366.
- 16 Houtzagers CMGJ, Visser AP, Berntzen PA et al. Multiple daily insulin injections improve self confidence. *Diabetic Med* 1989;6:512-519.
 - 17 Feldt-Rasmussen B, Mathiesen ER, Deckert T. Effect of two years of strict metabolic control on the progression of incipient nephropathy in insulin dependent diabetes. *Lancet* 1986;2:1300-1304.
 - 18 Kroc Collaborative Study Group. Blood glucose control and the evolution of diabetic retinopathy and albuminuria. *N Eng J Med* 1984;311:365-372.
 - 19 Bending JJ, Viberti Gc, Watkins PJ, Keen H. Intermittent clinical proteinuria and renal function in diabetes: evolution and the effect of glycemic control. *Br Med J* 1986;292:83-86.
 - 20 Ehle AL, Raskin P. Increased nerve conduction in diabetics after a year of improved glucoregulation. *J Neurol Sci* 1986;74:191-197.
 - 21 Lauritzen T, Frost-Larsen K, Larsen HW, Deckert T, Steno study Group. Effect of one year of near-normal blood glucose level on retinopathy in insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1983;1:200-204.
 - 22 Kroc Collaborative Study Group. Diabetic retinopathy after two years of intensified insulin treatment. Follow up of the Kroc Collaborative Study. *JAMA* 1988;260:37-41.
 - 23 Brinchmann-Hansen O, Dahl-Jorgensen K, Hanssen KF, Sandvik L. Diabetic retinopathy through 41 months with multiple insulin injections, insulin pumps and conventional insulin therapy. *Arch Ophthalmol* 1988;106:1242-246
 - 24 DCCT Research Group. The effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus: The Diabetes Control and Complications Trial. *N Engl J Med* 1993;329:978-986.
 - 25 Bending JJ, Pickup JC, Keen H. Frequency of diabetic ketoacidosis and hypoglycemic coma during treatment with continuous subcutaneous insulin infusion: audit of medical care. *Am J Med* 1985;79:685-691.
 - 26 Eicher HL, Holleman CB, Worcester BR, Turner DS, Woertz LL, Selam J-L, Charles MA. Reduction of severe hypoglycemic events in type I diabetic patients using CSII. *Diabetes Res* 1988;8:189-193.
 - 27 Mecklenburg RS, Benson EA, Benson JW et al. Acute complications associated with insulin infusion pump therapy: report of experience with 161 patients. *JAMA* 1984;252:3265-3269.
 - 28 Dahl-Jorgensen K. Near normoglycemia and late diabetic complications: The Oslo study. *Acta Endocrinol Suppl* 1987;284:1-56.
 - 29 Heller RS, Macdonald IA, Herbert M, Tattersall RB. Influence of sympathetic nervous system on hypoglycemic warning symptoms. *Lancet* 1987;2:359-363.
 - 30 Simonson DC, Tamborlane WV, Defonzo RA, Sherwin RS.

- Intensive insulin therapy reduces the counterregulatory hormone responses to hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. *Ann Intern Med* 1985;103:184-190.
- 31 Amiel SA, Tamborlane WV, Simonson DC, Sherwin RS. Defective glucose counterregulation after strict glycemic control of insulin dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1987;316:1376-1383.
 - 32 Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Tamborlane WV. Effect of intensive insulin therapy on glycemic thresholds for counterregulatory hormone release. *Diabetes* 1988;901-907.
 - 33 Schiffrin A, Suissa S. Predicting nocturnal hypoglycemia in patients with type I diabetes treated with continuous subcutaneous insulin infusion. *Am J Med* 1987;82:1127-1132.
 - 34 The Dusseldorf study Group. Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and intensified conventional therapy in the treatment of type I diabetes: A two year rando-mized study. *Diab Nutr Metab* 1990;3:203-213.
 - 35 Devries JH, Shoek FJ, Heine RJ. Persisten poor glycaemic control in adult type 1 Diabetes. A closer look at the problem. *Diab Med* 2004;21:1263-1268.

6.2.6 Ινσουλινοθεραπεία στον ΣΔ τύπου 2

Δ. Καραμήτσος

Οι ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 είναι περίπου 10 φορές περισσότεροι από τους ασθενείς με διαβήτη τύπου 1. Από αυτούς, ποσοστό 40% περίπου που επισκέπτεται ειδικό γιατρό, σύμφωνα με προσωπική στατιστική, ήδη κάνει ή πρόκειται να αρχίσει ινσουλινοθεραπεία. Επομένως, έχει ιδιαίτερως πρακτικό ενδιαφέρον η ινσουλινοθεραπεία στους διαβητικούς



σχήμα 6.2.6.1 Θεραπευτική τακτική που ακολουθείται στην αντιμετώπιση του ΣΔ τύπου 2. (Δεν περιλαμβάνονται νεότερα φάρμακα)

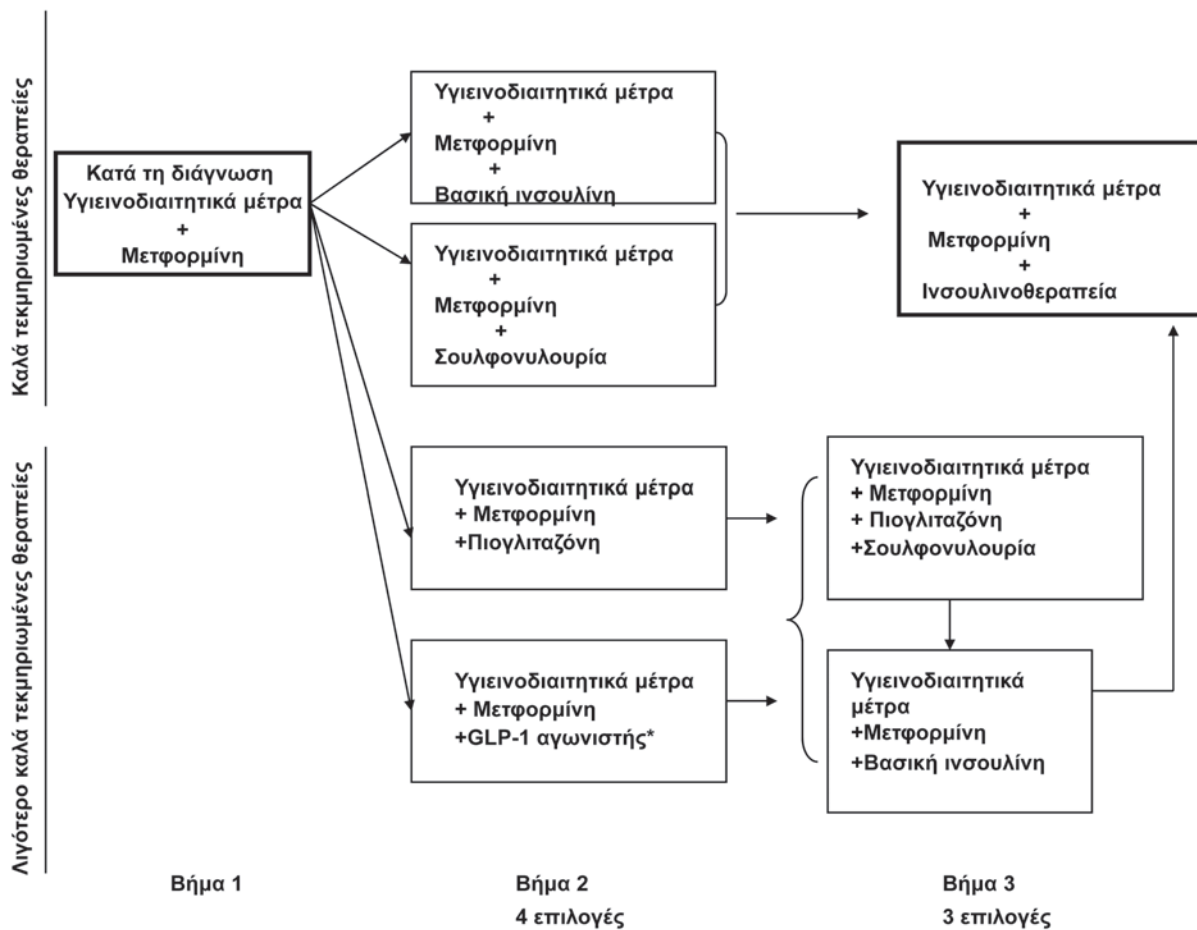
τύπου 2. Εντούτοις, για τους ασθενείς αυτούς υπάρχουν μερικά ερωτηματικά, τα κυριότερα των οποίων είναι πότε πρέπει να αρχίζουν ινσουλίνη, αλλά και γιατί το επίπεδο ρύθμισης, κατά γενική παραδοχή, απέχει πολύ από το ιδανικό, ενώ παράλληλα πολύ λίγοι κατορθώνουν να ελέγχουν σωστά το βάρος τους.

Χρόνος έναρξης ινσουλινοθεραπείας στον ΣΔ τύπου 2

Το πότε πρέπει να αρχίσουν ινσουλίνη οι ασθενείς με διαβήτη τύπου 2 είναι ένα καίριο ερώτημα. Στο σχήμα 6.2.6.1 φαίνεται η αλληλουχία των θεραπευτικών χειρισμών που κατά κανόνα ακολουθείται στον ΣΔ τύπου 2. Αρχικά δίδονται διαιτητικές οδηγίες στους ασθενείς χωρίς φαρμακευτική θεραπεία. Η δίαιτα αποδίδει για ένα διάστημα, που μπορεί να είναι 2-3 χρόνια, σπάνια περισσότερα. Έπειτα η δίαιτα μόνη αρχίζει να μην αποδίδει και χορηγούνται τα υπογλυκαιμικά φάρμακα σε μικρές δόσεις, παράλληλα, βέβαια, με τη δίαιτα. Με την πάροδο του χρόνου, εφόσον απαιτείται, αυξάνεται η δόση των φαρμάκων. Ταυτόχρονα τονίζεται σε κάθε

συνέντευξη με τον ασθενή η αξία της σωστής εφαρμογής της δίαιτας. Τελικά, όμως, οι σουλφονουλιδίες (SU) παύουν να αποδίδουν και αναπόφευκτα έρχεται η ώρα της ινσουλίνης.¹

Ο χρόνος εμφάνισης της δευτεροπαθούς αστοχίας των SU σε άλλους ασθενείς έρχεται νωρίτερα και σε άλλους αργότερα. Αυτό εξηγείται από το ότι δεν είναι γνωστό για κάθε ασθενή πότε ακριβώς άρχισε η υπεργλυκαιμία, αλλά και από την ετερογένεια που παρουσιάζει ο ΣΔ τύπου 2 ως προς την ακριβή αιτιολογία του. Μπορεί βέβαια να υποθεθεί ότι η αλληλεπίδραση και η βαρύτητα της κληρονομικής προδιάθεσης, της παχυσαρκίας και της καθιστικής ζωής είναι ποικίλη.^{2,3} Σε σχετική εργασία, ύστερα από εξαετή παρακολούθηση ομάδας ασθενών, βρέθηκε ότι χάνεται κάθε χρόνο 1,5% της λειτουργικής ικανότητας των Β κυττάρων, με συνέπεια μέση ετήσια αύξηση της γλυκόζης νηστείας 4,14 mg/dl.⁴ Με την εισαγωγή νέων φαρμάκων στη θεραπευτική του ΣΔ τύπου 2 προτείνονται διάφοροι αλγόριθμοι χρήσεως των φαρμάκων. Ένας τέτοιος αλγόριθμος φαίνεται στο σχήμα 6.2.6.2.



σχήμα 6.2.6.2 . Σε κάθε επίσκεψη πρέπει ο ασθενής να ενθαρρύνεται και να προτρέπεται στην υιοθέτηση υγιεινοδιαιτητικών συνθηκών. Κάθε 3 μήνες γίνεται έλεγχος της HbA1c μέχρι να επιτευχθούν επίπεδα < 7%, οπότε ο έλεγχος θα γίνεται κάθε 6μηνο. Σε επίπεδα HbA1c > 7%, πρέπει να τροποποιείται η θεραπευτική αγωγή. * Μη επαρκή κλινικά δεδομένα που να αφορούν την ασφάλεια χορήγησης.

Είναι παλαιά παρατήρηση ότι όσο αυξάνουν τα χρόνια διάρκειας του διαβήτη τόσο αυξάνεται και ο αριθμός των ατόμων που χρειάζονται ινσουλινοθεραπεία. Φαίνεται, επίσης, ότι άσχετα με το αν ο ασθενής θα κάνει ή όχι θεραπεία με υπογλυκαιμικά δισκία, η αδυναμία ρύθμισης του διαβήτη επέρχεται ούτως ή άλλως. Μάλιστα ασθενείς που αρνήθηκαν επί πολλά χρόνια να κάνουν ινσουλινοθεραπεία και έχουν χάσει προοδευτικά πολύ βάρος, χρειάζονται αναπόφευκτα χορήγηση ινσουλίνης, έστω και αν με εξαντλητικές δίαιτες διατηρούν αποδεκτές προγευματικές τιμές σακχάρου στο αίμα. Στο σημείο αυτό πρέπει να τονιστεί ότι ο όρος δευτεροπαθής αστοχία των SU είναι παραπλανητικός. Δεν είναι οι SU που αποτυγχάνουν, είναι ο οργανισμός που αδυνατεί να ανταποκριθεί. Επομένως, δεν τίθεται θέμα για επιλογή άλλου φαρμάκου, ιδίως αν οι ασθενείς παίρνουν παράλληλα και διγουανιδες. Μόνη πλέον επιλογή είναι η θεραπεία με ινσουλίνη. Οι γενικοί γιατροί και γενικώς οι γιατροί πρωτοβάθμιας περίθαλψης δεν πρέπει να καθυστερούν να παραπέμψουν τους ασθενείς σε ειδικό γιατρό ή διαβητολογικό ιατρείο, όταν δεν ρυθμίζονται ικανοποιητικά παρά το ότι παίρνουν τη μέγιστη δόση δύο ειδών φαρμάκων (σουλφονουλουρία και μετφορμίνη).

Επίσης, πρέπει να τονιστεί ότι η δραστηριότητα των εκκριταγωγών φαρμάκων ινσουλίνης φτάνει σχεδόν λίγο πριν από τη μέγιστη με το 50% της μέγιστης δόσης και δεν υπάρχει όφελος από υπερβολικές δόσεις. Πολλοί ασθενείς διστάζουν να αρχίσουν θεραπεία με ινσουλίνη ελπίζοντας, κακώς, σε βελτίωση της δραστηριότητας των φαρμάκων τους με υπερμέγιστες δόσεις.^{4β}

Η EASD (European Association for the Study of Diabetes) έθεσε, το 1989, τα εξής κριτήρια ρύθμισης του διαβήτη όσον αφορά τη γλυκόζη και τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (πίνακας 6.2.6.1).

Ασχέτως τύπου θεραπείας, οι παραπάνω στόχοι επιδιώκονται σε ασθενείς κάτω των 70 ετών. Όμως, σε πολύ ηλικιωμένους ασθενείς που το προσδόκιμο της επιβίωσής τους είναι λίγα χρόνια, δεν μας ενδιαφέρει τόσο η πρόληψη επιπλοκών, που δεν θα προλάβουν να εμφανιστούν, όσο να μη έχουν οι ασθενείς συμπτώματα από τον διαβήτη και οξείες επιπλοκές. Αυτά

επιτυγχάνονται με τιμές σακχάρου που δεν προκαλούν σακχαουρία.

Όταν επιδιώκεται ένα αποδεκτό επίπεδο ρύθμισης με τη μέγιστη δόση υπογλυκαιμικών φαρμάκων και παρόλα αυτά οι ασθενείς δεν έχουν βελτίωση, πρέπει να αποφασίζεται έναρξη ινσουλινοθεραπείας.

Η συνεργασιμότητα των ασθενών στις οδηγίες διατροφής

Σε μία εργασία που κάναμε η συμμόρφωση-συνεργασιμότητα των ασθενών στη δίαιτα, όσον αφορά θερμίδες, υδατάνθρακες και γλυκά, ήταν πολύ πτωχή. Οι ασθενείς σε ποσοστό 25% περίπου έτρωγαν ένα ή δύο γλυκά την εβδομάδα.⁵ Η συμμόρφωση-συνεργασιμότητα είναι ένας σημαντικός παράγοντας, που παίζει ρόλο τόσο στην ταχύτερη εμφάνιση της δευτεροπαθούς αστοχίας όσο και στην υπερβολική απόκτηση βάρους μετά την ινσουλινοθεραπεία.

Η διαπίστωση της δευτεροπαθούς αστοχίας φαίνεται, εκτός από το υψηλό σάκχαρο αίματος, και από την απώλεια βάρους σώματος του διαβητικού (βλ. σχήμα 6.2.1.9). Η εν λόγω απώλεια βάρους δεν αφορά μόνο στο λίπος αλλά και στη μυϊκή μάζα. Μπορεί να συμβαίνει βαθμιαία έπειτα από κάποιο διάστημα ή εντονότερα σε μία τελική φάση. Ύστερα από 15 χρόνια με ΣΔ, 80% των ασθενών μας χρειάζεται ινσουλίνη.⁶

Ο Groop αναφέρει ότι 12,6% της δευτεροπαθούς αστοχίας οφείλεται σε ανεπαρκή έκκριση ινσουλίνης και 43,4% σε αντίσταση στην ινσουλίνη είτε στο ήπαρ είτε στην περιφέρεια. Και, τέλος, 44% των περιπτώσεων δευτεροπαθούς αστοχίας είναι αγνώστου αιτιολογίας. Τα παραπάνω ποσοστά είναι αντιπροσωπευτικά του υλικού ασθενών που μελετήθηκαν.⁷ Σε δική μας μελέτη, διάφοροι παράγοντες επιδείνωσης του διαβήτη που εξετάστηκαν δεν είχαν ιδιαίτερη επίδραση στον χρόνο εκδήλωσης της δευτεροπαθούς αστοχίας, γεγονός που υποδηλώνει ότι η έλλειψη ρύθμισης στους ασθενείς αυτούς είναι αποτέλεσμα της φυσικής εξέλιξης του διαβήτη.⁶

Η πτωχή συνεργασιμότητα των ασθενών με ΣΔ τύπου 2 είναι παράγοντας που οδηγεί ασφαλώς σε αύξηση του βάρους τους, εφόσον οι πάσχοντες δεν έχουν σημαντικού βαθμού γλυκοζουρία. Είναι γνωστό ότι καθώς αυξάνεται η ηλικία, αυξάνεται ο ουδός αποβολής γλυκόζης, γεγονός που εξηγεί γιατί οι ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών, για να εμφανίσουν συμπτώματα, πρέπει να έχουν αρκετά υψηλές τιμές σακχάρου στο αίμα.

πίνακας 6.2.6.1 Κριτήρια EASD εκτίμησης της ρύθμισης του διαβήτη.

	Καλή ρύθμιση	Αποδεκτή ρύθμιση	Πτωχή ρύθμιση
Γλυκόζη πφ	80-120	121-140	>140
Γλυκόζη μφ	80-140	141-180	>180
HBA1	<8,5	8,5 -9,5	>9,5

Το βάρος των ασθενών πριν και μετά την ινσουλινοθεραπεία

Η διαίτα, που είναι ένας σχεδιασμός για ποιότητα, ποσότητα και κατανομή της τροφής, αποτελεί τον θεμέλιο λίθο της θεραπευτικής αντιμετώπισης του ΣΔ τύπου 2, είτε πριν από την έναρξη της ινσουλινοθεραπείας είτε κατά τη διάρκειά της. Έτσι σε 80% των διαβητικών με ΣΔ τύπου 2 που είναι παχύσαρκοι συνιστώνται δίαιτες αδυνατίσματος με 400-500 θερμίδες λιγότερες από την αντίστοιχη ισοθερμιδική διαίτα. Στους υπόλοιπους συνιστώνται ισοθερμιδικές δίαιτες. Για τον τρόπο εργασίας προκειμένου να καταστρωθεί ένα διαιτολόγιο ο αναγνώστης παραπέμπεται στον πίνακα 6.1.1.5 του κεφάλαιου η διαίτα του διαβητικού. Οι μεγάλες διαβητολογικές εταιρίες και η ΠΟΥ συνιστούν, από τη δεκαετία του 1980, αυξημένο ποσό υδατανθράκων και διαλυτών φυτικών ινών και το λίπος να παρέχει θερμίδες σε ποσοστό κάτω του 30% του συνόλου. Το ζωικό λίπος δεν πρέπει να προσφέρει περισσότερο από το 10% των θερμίδων. Οι πλέον πρόσφατες συστάσεις είναι της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρίας.⁸

Στο σχήμα 6.2.1.9 φαίνεται η μείωση του βάρους που έχουν οι άρρωστοι όσο δεν ρυθμίζονται καλά και ότι από τη στιγμή που ξαναρχίζουν την ινσουλίνη ανακτούν βάρος. Βέβαια, εδώ τίθεται το ερώτημα πόσο βάρος θέλουμε να έχουν οι ασθενείς μας. Όταν οι διαβητικοί τύπου 2 χάνουν βάρος στην αρχική περίοδο μετά τη διάγνωση του διαβήτη, στο πλαίσιο της επιδίωξης για απόκτηση ιδανικού βάρους και ενώ ο διαβήτης είναι καλά ρυθμισμένος, αυτό θεωρείται επιτυχία. Όταν όμως οι ασθενείς, ύστερα από αρκετά χρόνια διαβήτη, χάνουν πολύ βάρος, ενώ παραμένει για καιρό αρρυθμιστος ο διαβήτης, χάνουν μυϊκή μάζα και ζωτικές δυνάμεις. Είναι απαραίτητο να γίνει αυτή η διευκρίνιση. Άλλο ζήτημα είναι η απώλεια βάρους με διαίτα αδυνατίσματος και ρυθμισμένο τον διαβήτη και άλλο η απώλεια βάρους με κατ' εξακολούθηση αρρυθμιστο διαβήτη.

Τέλος, χρειάζεται μία δόση συμβιβασμού στους θεραπευτικούς στόχους, όσον αφορά στο βάρος των ασθενών. Δεν είναι εφικτό και ενδεχομένως ούτε σωστό, ένας ιδιαίτερα υπέρβαρος ασθενής να επανέλθει στο αυστηρά καθορισμένο από σχετικούς πίνακες ιδανικό βάρος. Αν γίνει κάτι τέτοιο, θα χαθεί μεγάλος αριθμός Kg σωματικού βάρους και μυϊκής μάζας, οπότε ο ασθενής θα αισθάνεται ιδιαίτερα αδύναμος.

Μικρή αύξηση του βάρους (3-4 Kg) είναι αναπόφευκτη μετά την έναρξη της ινσουλινοθεραπείας και οφείλεται σε λόγους που θα αναπτύξουμε στη συνέχεια. Βέβαια, δεν πρέπει η αύξηση του βάρους να υπερβαίνει ένα λογικό όριο. Με τη χορήγηση αναλόγου ινσου-

λίνης μακράς δράσης Detemir έχει περιγραφεί μικρότερη τάση για αύξηση του βάρους των ασθενών.^{8β}

Η πτωχή ρύθμιση του ΣΔ παρά την ινσουλινοθεραπεία και το βάρος των ασθενών

Το πρόβλημα είναι ότι σε παχύσαρκους διαβητικούς δεν είναι εκ των προτέρων σίγουρο τι επίπεδα γλυκαιμικού ελέγχου θα επιτευχθούν με την ινσουλινοθεραπεία. Πολλοί ασθενείς αυξάνουν διαρκώς το βάρος τους και η ρύθμισή τους είναι πτωχή. Άλλοι αυξάνουν το βάρος τους με καλή ή αποδεκτή ρύθμιση. Λίγοι κατορθώνουν να κρατούν σταθερό το βάρος τους μετά την έναρξη ινσουλινοθεραπείας. Προκύπτουν διλήμματα. Έπρεπε να αρχίσουν ινσουλίνη οι παχύσαρκοι ασθενείς; Να συνεχίσουν ινσουλίνη αυτοί που άρχισαν ή να επανέλθουν στα δισκία;

Ο ασθενής που έχει πολλά χρόνια διαβήτη –συνήθως πάνω από δέκα χρόνια– και που δεν ρυθμίζεται, ενώ εφαρμόζει σωστά τη διαίτα, χωρίς αμφιβολία θα ωφεληθεί από την ινσουλινοθεραπεία. Ο διαβητικός που δεν εφαρμόζει σωστά τη διαίτα, θα εξακολουθήσει την ίδια τακτική και με την ινσουλινοθεραπεία, με αποτέλεσμα να βάζει διαρκώς βάρος και να παραμένει σε ιδιαίτερα υψηλές τιμές σακχάρου. Αν δεν αυξηθεί η δόση ινσουλίνης, θα είναι ένας ασθενής ατελώς ρυθμιζόμενος. Έχουμε διαπιστώσει ότι πολλοί από αυτούς τους ασθενείς αποκτούν κάποτε το ανώτερο βάρος που είχαν παλαιότερα. Το ίδιο φαινόμενο παρατηρείται και με τις δίαιτες αδυνατίσματος σε μη διαβητικούς. Ωστόσο στους αρρυθμιστους πολύ παχύσαρκους διαβητικούς, που δεν έχουν πολλά χρόνια ΣΔ, ένα πρόγραμμα διαιτητικής παρέμβασης και ψυχολογικής υποστήριξης, με συχνές επισκέψεις στο ιατρείο μπορεί να βοηθήσει, αν και όχι πάντοτε.

Πολύ παχύσαρκα άτομα με ανώτερο BMI στο παρελθόν >30, δηλαδή βάρος σώματος >40% του ιδανικού, έχουν την τάση να βάζουν πολύ βάρος με την ινσουλινοθεραπεία, χωρίς να έχουν παράλληλα σημαντική βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου. Σε τέτοιες περιπτώσεις ο γιατρός αναγκάζεται να διακόψει την ινσουλίνη και να επιχειρήσει πιεστική διαιτολογική παρέμβαση. Αυτή μπορεί να γίνει με δίαιτες ολιγοθερμιδικές, βασισμένες σε χορήγηση, κυρίως πρωτεΐνης, σε ημερήσια ποσότητα 1,2 g/Kg ιδανικού βάρους.^{9,10} Τα διαιτολόγια αυτά έχουν, σύμφωνα και με την πείρα μας, αξιολογικά αποτελέσματα. Το πρόβλημα όμως έγκειται στη διατήρηση του αποτελέσματος. Η κανονική επανασίτιση πρέπει να γίνει βαθμιαία. Η χρησιμοποίηση ανορεξιογόνων φαρμάκων ή και ειδικών εγχειρήσεων διαμερισματοποίησης του στομάχου είναι τα επόμενα βήματα, αν υπάρχει υπερβολική παχυσαρκία και

απόλυτη δυσκολία τήρησης των διαιτητικών οδηγιών. Η διακοπή των ανορεξιογόνων φαρμάκων οδηγεί και αυτή σε ανάκτηση του ανώτερου βάρους που υπήρχε παλαιότερα.¹¹ Σήμερα, πάντως, έχουν προκύψει ανεπιθύμητες επιδράσεις για τα περισσότερα ανορεξιογόνα φάρμακα, και επομένως οι παχύσαρκοι διαβητικοί στερούνται και αυτή τη βοήθεια.¹²

Μικρή βοήθεια προσφέρει η ολριστατή που, ως αναστολέας της λιπάσης στο έντερο, ελαττώνει την απορρόφηση του λίπους. Η απώλεια βάρους με την ολριστατή, που λαμβανόταν επί έναν χρόνο, βρέθηκε να είναι μείον 6,2% του αρχικού, σε σύγκριση με βάρος μείον 4,3% που έχασε η ομάδα ελέγχου που έπαιρνε placebo.¹³ Ανάλογα αποτελέσματα έχει και η χρήση του ανταγωνιστή των ενδογενών κανναβιδοειδών ριμοναμπάντη,* με την οποία χάνεται σε έναν χρόνο περίπου 5-6% του σωματικού βάρους.^{13β} Τελικά πολλοί ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 βάζουν πολύ βάρος τους πρώτους μήνες της ινσουλινοθεραπείας. Το πρόβλημα με αυτούς είναι ότι έχουν αυξημένη μη τιθασειόμενη όρεξη. Πεινούν διότι, πιθανώς λόγω του φαινομένου της αντίστασης στην ινσουλίνη, είναι ενδοκυτταρίως ινσουλινοπενικοί στον υποθάλαμο.¹⁴ Ίσως υπάρχει σε ορισμένους ασθενείς γενετικό πρόβλημα υποθαλαμικής ρύθμισης, που οδηγεί στο φαινόμενο της πλήρους αποτυχίας ελέγχου της όρεξής τους.

Πάντως, πολλοί επίκτητοι παράγοντες ευθύνονται για την αδυναμία ελέγχου του βάρους αυτών των αρρώστων. Έχουν ζήσει για χρόνια με τη συνήθεια να τρώνε περισσότερο από όσο χρειάζεται ο οργανισμός τους. Ζούνε μέσα σε οικογένειες που θεωρούν το φαγητό το κυριότερο μέσο σωματικής απόλαυσης και αναζητούν διαρκώς γευστικές ικανοποιήσεις. Οι κοινωνικές σχέσεις, επίσης, δεν βοηθούν στην τήρηση αυστηρού διαιτολογίου. Οι προσκλήσεις για γεύματα δεν λείπουν, όπως και τα γεύματα εκτός οικίας, και συνδυάζονται με γευστικά, οπτικά και οσφρητικά ερεθίσματα. Η κλινική εντύπωση του συγγραφέα είναι ότι, παρά τα όσα ακούει και διαβάσει ο διαβητικός ασθενής (οδηγίες γιατρού, ΜΜΕ, ενημερωτικά φυλλάδια) κατά κανόνα δεν εφαρμόζει τις οδηγίες. Πολλές φορές τα διαβητικά άτομα τρώνε περισσότερο απ' ό,τι οι υγιείς αντίστοιχης ηλικίας και φύλου και επιπλέον τρώνε και γλυκά.⁵ Παράλληλα, με την πρόοδο της ηλικίας ελαττώνεται και η κινητικότητα του ανθρώπου, με αντίστοιχη μείωση των καύσεων στο μυϊκό σύστημα, ενώ παράλληλα αυξάνεται αναλογικά το λίπος. Είναι γνωστό ότι στις ηλικίες άνω των 60-65 ετών έχουμε σημαντική μείωση του βασικού μεταβολισμού.^{15,16}

* Αποσύρθηκε από το εμπόριο λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών τον Οκτώβριο του 2008

Ο ρόλος της ινσουλίνης στην αύξηση του βάρους δεν είναι απόλυτα διευκρινισμένος. Η ινσουλίνη είναι αναβολική ορμόνη και είναι φυσικό να βοηθάει στην αποκατάσταση του βάρους που χάθηκε από την προγενέστερη έλλειψη ρύθμισης. Μικρή αύξηση του βάρους, μετά την έναρξη ινσουλίνης οφείλεται στην κατάργηση της αφυδάτωσης και στην αλατοκατακρητική της δράση.

Στην απώτερη αύξηση του βάρους συμβάλλει και η διακοπή της γλυκοζουρίας, που έχει ως συνέπεια τη διάσωση θερμίδων, οι οποίες πρώτα χάνονταν με την αποβολή γλυκόζης στα ούρα. Αν οι ασθενείς παθαίνουν συχνά υπογλυκαιμία, στην αύξηση του βάρους συμβάλλουν και οι επιπλέον θερμίδες που παίρνουν στην προσπάθειά τους για ανάταξη της υπογλυκαιμίας. Εναντίον αυτής της υπόθεσης είναι το γεγονός ότι υπάρχουν και ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 που καταφέρνουν να διατηρούν καλά το βάρος τους και μετά την έναρξη της ινσουλίνης. Το αν η ινσουλίνη αυξάνει απευθείας την όρεξη με δράση σε υποθαλαμικό επίπεδο, ανεξαρτήτως της τιμής της γλυκόζης στο αίμα, είναι κάτι που είχε πιθανολογηθεί, αλλά δεν επιβεβαιώθηκε. Απεναντίας, σε πειραματική διάταξη η ινσουλίνη φάνηκε ότι ελαττώνει την όρεξη με απευθείας δράση στον υποθάλαμο, όπου ελαττώνει το νευροπεπτίδιο Υ.¹⁴

Μία άλλη αιτία για την αύξηση βάρους των διαβητικών είναι ότι πριν από την ινσουλινοθεραπεία μπορεί να έτρωγαν περισσότερο από όσο έπρεπε, αλλά δεν πάχαιναν, γιατί όσο περισσότερο έτρωγαν, με τους φαύλους κύκλους της υπεργλυκαιμίας αυξανόταν περισσότερο η αντίσταση στην ινσουλίνη, και τόσο περισσότερο έχαναν γλυκόζη και κατά συνέπεια θερμίδες στα ούρα. Με την ινσουλινοθεραπεία και την πτώση της γλυκόζης σε περίπου φυσιολογικά επίπεδα σταματούν σε κάποιο βαθμό αυτοί οι φαύλοι κύκλοι. Αν όμως παράλληλα συνεχίζεται ο παλιός ρυθμός πρόσληψης θερμίδων, είναι αναπόφευκτο να αυξηθεί το βάρος τους.

Για να μη βάζουν βάρος οι διαβητικοί πρέπει να έχουν ενστερνιστεί τους θεραπευτικούς στόχους που περιλαμβάνουν και τη διατήρηση κανονικού βάρους, και να θεωρούν την τήρηση της δίαιτας πρωταρχικό στοιχείο της θεραπείας.

Υποδοχείς ινσουλίνης και ινσουλινοθεραπεία

Είναι γνωστό ότι οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 έχουν μειωμένο αριθμό υποδοχέων ινσουλίνης στα κύτταρά τους και μειωμένη συγγένεια (affinity) των υποδοχέων με την ινσουλίνη. Η αύξηση της πυκνότητας της ινσουλίνης ελαττώνει τον αριθμό των υποδοχέων στα λιπώδη κύτταρα σε πείραμα in vitro (down regulation),

ενώ οι χαμηλές πυκνότητες ινσουλίνης αυξάνουν τους υποδοχείς.¹⁷ Δεν έχει διαπιστωθεί αν αυτό το φυσιολογικό φαινόμενο έχει κάποια ανεπιθύμητη επίδραση κατά την ινσουλινοθεραπεία. Σε σχετικές εργασίες δεν εδείχθη ανεπιθύμητη επίδραση της ινσουλινοθεραπείας πάνω στους υποδοχείς ινσουλίνης. Απεναντίας αυξήθηκε η δέσμευση της ινσουλίνης στους υποδοχείς και βελτιώθηκε η έκκριση ινσουλίνης με τη μείωση της τοξικότητας της γλυκόζης στα Β κύτταρα.¹⁸ Επίσης, με την ινσουλινοθεραπεία αυξήθηκε η μεταφορά γλυκόζης υπό την επίδραση διαφόρων δόσεων ινσουλίνης χωρίς εξαίρεση.¹⁹

Σε παλαιότερη εργασία του Garvey και συν.²⁰ παρατηρήθηκαν οι παρακάτω ευμενείς επιδράσεις, ύστερα από τρεις εβδομάδες εντατικοποιημένης ινσουλινοθεραπείας με αντλία:

α) Μερική αποκατάσταση του μεταυποδοχέακού μειονεκτήματος στην περιφερική δράση της ινσουλίνης.

β) Σχεδόν ομαλοποίηση της αυξημένης ηπατικής παραγωγής γλυκόζης.

γ) Αύξηση της ικανότητας για έκκριση ινσουλίνης.

δ) Αμετάβλητη δέσμευση της ινσουλίνης στα λιποκύτταρα.

Επιπλέον, είναι από την κλινική πράξη γνωστό ότι η ινσουλίνη εξακολουθεί να δρα τόσο περισσότερο όσο αυξάνουμε τις δόσεις της, όπως φαίνεται από τα αποτελέσματά της στην κλινική πράξη. Εξάλλου, με τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου, καταργείται το φαινόμενο της τοξικότητας της γλυκόζης (Glucose toxicity) και βελτιώνεται περαιτέρω η δραστηριότητα της ινσουλίνης. Άρα, δεν υπάρχει ουσιαστικός λόγος να αποφεύγεται η αύξηση των δόσεων της ινσουλίνης, εφόσον διαπιστώνεται ότι μια τέτοια αύξηση απαιτείται, αρκεί να μη συνοδεύεται από συνεχή αύξηση του σωματικού βάρους, η οποία είναι αποτέλεσμα κακής συμμόρφωσης στις διαιτητικές οδηγίες.

Επιπλοκές της ινσουλινοθεραπείας - Κίνδυνοι και ωφέλεια

Δεν θα γίνει ιδιαίτερη αναφορά στα τοπικά προβλήματα της ινσουλινοθεραπείας, τα οποία με την ανθρώπινου τύπου ινσουλίνη περιορίστηκαν μόνο στη λιποϋπερτροφία που συμβαίνει όταν επαναλαμβάνεται η ένεση στην ίδια περιοχή. Ωστόσο, υπάρχουν οι γενικές επιπλοκές της ινσουλινοθεραπείας, οι οποίες είναι η υπογλυκαιμία και σπανίως το παροδικό ινσουλινικό οίδημα. Επιπλέον, εδώ, μπορεί να περιληφθεί καταχρηστικώς και η αύξηση του σωματικού βάρους.

Η υπογλυκαιμία στους διαβητικούς τύπου 2 δεν έχει μελετηθεί τόσο όσο στους διαβητικούς τύπου 1 και είναι αρκετά σπανιότερη και ηπιότερη, όπως βρέθηκε

και σε δική μας μελέτη, στοιχεία της οποίας περιλαμβάνονται στο κεφάλαιο της υπογλυκαιμίας. Αυτό αποδίδεται στο ότι οι διαβητικοί τύπου 2 έχουν μειωμένη σωματική δραστηριότητα και σχετική αντίσταση στην ινσουλίνη, αλλά και επαρκή έκκριση γλυκαγόνης, η οποία συμβάλλει στην αντιρρόπηση της υπογλυκαιμίας. Η υπογλυκαιμία στον ΣΔ τύπου 2 είναι πιο επικίνδυνη στους ηλικιωμένους ασθενείς, στους οποίους οι συνέπειές της μπορεί να είναι σοβαρές, λόγω των προβλημάτων που συνυπάρχουν από το αγγειακό σύστημα της καρδιάς και του εγκεφάλου. Οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 πολύ σπάνια χάνουν τελείως την ικανότητα αντίληψης της υπογλυκαιμίας, σε αντίθεση με τους ασθενείς με ΣΔ τύπου 1. Συχνά όμως παίρνουν β-αναστολείς του συμπαθητικού, γεγονός που πρέπει να οδηγεί σε αποφυγή μεγάλων δόσεων, (ιδίως των μη καρδιοεκλεκτικών αναστολέων) με τις οποίες καταστέλλονται οι κυκλοφορικές εκδηλώσεις της υπογλυκαιμίας και παρεμποδίζεται η ηπατική γλυκογονόλυση. Περισσότερα για την υπογλυκαιμία στον ΣΔ τύπου 2 αναφέρονται στο κεφάλαιο της υπογλυκαιμίας.

Το ινσουλινικό οίδημα είναι παροδικό και ακίνδυνο. Παρατηρείται σε διαβητικούς που για αρκετό χρονικό διάστημα ήσαν πολύ αρρυθμιστοι και ρυθμίστηκαν απότομα. Οι μηχανισμοί που το προκαλούν δεν είναι απόλυτα γνωστοί. Κατά καιρούς έχουν ενοχοποιηθεί διάφοροι, όπως η κατακράτηση νατρίου και ύδατος από την ινσουλίνη και η αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας, η παραμονή του δευτεροπαθούς υπεραλδοστερονισμού που υπήρχε εξαιτίας της προϋπάρχουσας νατριούρησης και αφυδάτωσης, η διακοπή της υπεργλυκαιμίας (η γλυκαγόνη έχει μικρή διουρητική δράση και με την έναρξη της ινσουλινοθεραπείας μειώνονται τα επίπεδα γλυκαγόνης). Ενδεχομένως παίζει ρόλο και το κοιλιακό νατροδιουρητικό πεπτιδίδιο που έχει μια πλημμελή έκκριση στην αρχή της ρύθμισης.²¹ Το οίδημα από την αρχική ινσουλινοθεραπεία παρέρχεται σε δύο με τρεις εβδομάδες. Αν είναι έντονο, συνιστάται άναλος δίαιτα και διουρητικά για δύο-τρεις μέρες. Γενικά όμως πρέπει να ληφθεί ότι το οίδημα μετά την έναρξη ινσουλίνης είναι συχνότερο στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 1, όπου πριν από την ινσουλινοθεραπεία υπάρχει σημαντικός βαθμός αφυδάτωσης.

Η αύξηση του σωματικού βάρους στους διαβητικούς τύπου 2 είναι σε μερικές περιπτώσεις προβληματική και έχει ήδη αναφερθεί. Με την αύξηση του βάρους του σώματος προκαλείται σχετική ινσουλινοαντοχή, περαιτέρω αύξηση αναγκών σε ινσουλίνη και δημιουργείται κατά κάποιο τρόπο ένας φαύλος κύκλος. Ωστόσο, μπορεί να προληφθεί η υπερβολική αύξηση του βάρους, με συχνή συζήτηση για αυστηρότερη δίαιτα και προσοχή στην πρόληψη υπογλυκαιμι-

ών. Προγραμματίζονται τακτικές ζυγίσεις του αρρώστου τόσο κατ'οίκον όσο και στο ιατρείο.

Ινσουλίνη σε σχέση με την αθηρωμάτωση

Οι μέχρι τώρα εργασίες δεν αποδεικνύουν ότι υπάρχει βέβαιη κλινική σχέση αιτίου και αποτελέσματος της ινσουλίνης με την αθηρωματογένεση. Υπάρχουν, βέβαια, μελέτες που συσχετίζουν την ενδογενή υπερινσουλιναιμία και την αντίσταση στην ινσουλίνη με δυσλιπιδαιμίες (κυρίως αύξηση της VLDL, ελάττωση της HDL) και αυξημένη συχνότητα της στεφανιαίας νόσου.^{22,23} Επίσης συζητείται θεωρητικά ότι η ενδογενής υπερινσουλιναιμία μπορεί να συμμετέχει στη δημιουργία υπέρτασης. Βέβαια, από τους εν λόγω ερευνητές παραγνωρίζεται το ότι όταν υπάρχει αντίσταση στην ινσουλίνη και διαβήτη ουσιαστικά υφίσταται έλλειψη ινσουλίνης. Οι υψηλές προγευματικές πυκνότητες ινσουλίνης στο πλάσμα είναι λίγες για τις αντίστοιχες πυκνότητες γλυκόζης.

Υψηλές τιμές ενδογενούς ινσουλίνης συσχετίστηκαν με τις τιμές του PAI-1 (του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου, ο οποίος είναι ανασταλτικός για την ινωδύλωση).²⁴ Ωστόσο, σε κλινικό επίπεδο γνωρίζουμε ότι με την εξωγενή ινσουλινοθεραπεία έχουμε διόρθωση του λιπιδαιμικού προφίλ, κυρίως μείωση της VLDL, μείωση των τριγλυκεριδίων και αύξηση της HDL. Επίσης με την ινσουλινοθεραπεία έχουμε μείωση του PAI-1 σε αντίθεση με τη θεραπεία με τις σουλφονουλουρίες με τις οποίες αυξάνεται ο PAI-1.²⁵ Επίσης με την ινσουλίνη δεν έχουμε εμφανή επίδραση στην αρτηριακή υπέρταση, εκτός αν το βάρος των ασθενών αυξηθεί πάρα πολύ. Σύμφωνα με άλλη εργασία, η αντίσταση στην ινσουλίνη και όχι η υπερινσουλιναιμία είναι υπεύθυνη για την αυξημένη τιμή του PAI-1.²⁶ Ενδιαφέρον είναι ότι η ινσουλινοθεραπεία, ακόμη και χωρίς ιδιαίτερη μεταβολή του γλυκαιμικού ελέγχου, ελαττώνει τον PAI-1.²⁷

Πολλές μελέτες συσχέτισης της ινσουλίνης με αθηρωματογόνο δράση έχουν γίνει σε ακραία πειραματικά μοντέλα²⁸ ή αφορούν επιδημιολογικές έρευνες σε μη διαβητικά άτομα, όπως αναφέρει σε εργασία της η Wingard.²⁹ Συσχετίσεις τιμών ινσουλίνης στο πλάσμα και αθηρωμάτωσης στους διαβητικούς δεν υφίστανται και έχουν δημοσιευθεί άρθρα με έντονο σκεπτικισμό και κριτική γι' αυτές τις απόψεις.²⁹⁻³¹ Επιπλέον, δεν υπάρχουν τεκμηριωμένες κλινικές μελέτες που να αποδεικνύουν αιτιολογική σχέση της ινσουλινοθεραπείας με την αθηρωμάτωση. Η μελέτη UKPDS έδειξε ότι με εντατική ινσουλινοθεραπεία η συχνότητα της στεφανιαίας νόσου όχι μόνο δεν αυξάνεται, αλλά είναι λίγο μικρότερη σε συχνότητα –αν και όχι στατιστικά σημαντική*– σε σύγκριση με ασθενείς που εφαρμό-

πίνακας 6.2.6.2 Βέβαια ωφέλη ινσουλινοθεραπείας.

1. Εξάλειψη συμπτωμάτων.
2. Εξάλειψη υπερκαταβολισμού.
3. Μείωση ευαισθησίας σε λοιμώξεις.
4. Βελτίωση λιπιδίων αίματος.
5. Προστασία από τις ειδικές επιπλοκές του ΣΔ εφόσον επιτύχουμε άριστη ρύθμιση.
6. Βελτίωση διαταραχών αιμοπεταλίων και ινωδύλωσης.
7. Μείωση θρομβωτικής διάθεσης.

ζαν χαλαρή θεραπεία χωρίς φιλόδοξους στόχους.^{32,33} Επιπλέον, τα ευρήματα από παλιές μετρήσεις ενδογενούς ινσουλίνης με RIA δεν μπορούν να επεκταθούν στη χορηγούμενη ινσουλίνη, μεταξύ των άλλων επειδή στις παλιές μετρήσεις δεν γινόταν διάκριση ινσουλίνης και προΐνσουλίνης. Σήμερα γνωρίζουμε ότι στον ΣΔ τύπου 2 μεγάλη αναλογία της ολικής ανοσοαντιδρώσας ινσουλίνης είναι προΐνσουλίνη και παράγωγά της (32-33 σχασθείσα προΐνσουλίνη), που έχουν διαφορετική και μειωμένη βιολογική δραστηριότητα. Επομένως, απαιτείται νέα σειρά ερευνών με καλά σχεδιασμένα πρωτόκολλα, που κατά τη γνώμη του συγγραφέα είναι μάλλον απίθανο να διαπιστώσουν αθηρωματογόνο επίδραση.

Το 1987 η Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρία ανακοίνωσε ότι “η ινσουλινοθεραπεία δεν έχει αυξήσει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών νοσημάτων”. Αντίθετα, η υπεργλυκαιμία και οι μεταβολικές διαταραχές που συνυπάρχουν, αυξάνουν τον κίνδυνο, τη σοβαρότητα και τη νοσηρότητα της στεφανιαίας νόσου και του ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου.³⁴⁻³⁶ Σε κλινικές μελέτες υποδεικνύεται συσχέτιση της πτωχής ρύθμισης του διαβήτη με τη βαρύτητα και την άσχημη πρόγνωση των ισχαιμικών επεισοδίων (στεφανιαίων και εγκεφαλικών). Πάντως, η ινσουλινοθεραπεία δεν επηρεάζει ιδιαίτερα την εξέλιξη της αθηρωμάτωσης και αυτό γιατί το επίπεδο της γλυκαιμίας, το οποίο προστατεύει από αθηρωμάτωση, είναι πιθανώς πολύ χαμηλό, σχεδόν το ίδιο με τα φυσιολογικά επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα.

Σε συνολική αποτίμηση της ινσουλινοθεραπείας είναι περισσότερο από βέβαιο ότι η ινσουλίνη με τη ρύθμιση του διαβήτη προσφέρει στον άρρωστο καλύτερο αίσθημα υγείας και δυνάμεων, εξαφανίζει τα συμπτώματα του διαβήτη, αποκαθιστά τη χαμένη μυϊκή μάζα, βελτιώνει την άμυνα του οργανισμού, μηδενίζει την πιθανότητα εμφάνισης υπερωσμοτικού κώματος και σε κάποιο βαθμό προστατεύει από την πρώιμη εμφάνιση χρόνιων διαβητικών επιπλοκών. Η ποιότητα

* Με χρονική επέκταση των παρατηρήσεων η μειωμένη συχνότητα της στεφανιαίας νόσου κατέστη στατιστικά σημαντική.

ζωής είναι καλύτερη και το λένουν οι ασθενείς στον γιατρό και στο περιβάλλον τους (πίνακας 6.2.6.2).

Για τη σχέση κόστους-ωφέλειας στην αντιμετώπιση του ΣΔ τύπου 2 υπάρχει προβληματισμός που απορρέει από το γεγονός ότι τα αποτελέσματα των θεραπευτικών μας παρεμβάσεων δεν είναι ιδιαίτερα ικανοποιητικά στην πλειονότητα των ασθενών και δεν είναι μόνιμα μακροχρονίως.^{33,37}

Σχήματα ινσουλινοθεραπείας για ασθενείς με ΣΔ τύπου 2

Στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 χορηγείται οποιοδήποτε σχήμα ινσουλινοθεραπείας, αρκεί αυτό να είναι εξατομικευμένο στις ανάγκες τους.^{38,39} Σε πολύ ηλικιωμένους ασθενείς μπορεί να χορηγηθεί και σχήμα μίας ένεσης με μόνο στόχο την κατάργηση των συμπτωμάτων της υπεργλυκαιμίας. Η μία ένεση NPH το πρωί σε σύγκριση με τη μία ένεση το βράδυ έχει μερικές διαφορές στην ημερονύκτια διακύμανση της γλυκόζης. Προτίμηση της χορήγησης μίας ένεσης το βράδυ πρέπει να γίνεται μόνο όταν έχουμε προγενέστερα αυξημένες τιμές γλυκόζης, κυρίως το πρωί. Σε τέτοιες περιπτώσεις συνιστάται η ένεση να γίνεται αργά το βράδυ.⁴⁰

Συνδυασμός μίας ένεσης ινσουλίνης με υπογλυκαιμικά δισκία μπορεί να εφαρμοστεί με επιτυχία, για λίγα χρόνια, σε επιλεγμένες περιπτώσεις.^{41,42} Αυξάνει όμως το κόστος της θεραπείας και, σύμφωνα με αδημοσίευτες παρατηρήσεις του συγγραφέα, μερικές φορές αυξάνει και τη συχνότητα υπογλυκαιμιών.

Σε ασθενείς κάτω των 70 ετών εφαρμόζουμε πιο απαιτητικά σχήματα θεραπείας και κυρίως σχήματα δύο ενέσεων, σπανιότερα τριών και ακόμη σπανιότερα τεσσάρων.⁴³

Στα σχήματα δύο ενέσεων μπορεί να χρησιμοποιήσουμε μείγματα δύο ινσουλινών, όπως και στον διαβήτη τύπου 1. Προτιμούμε για πρακτικούς λόγους τα έτοιμα μείγματα. Οι ηλικιωμένοι, ιδίως, άρρωστοι δεν τα καταφέρνουν καλά στην ανάμειξη ινσουλινών. Η χρησιμοποίηση μειγμάτων ινσουλινών (ταχεία διαλυτής ινσουλίνης και ενδιάμεσης δράσης NPH ινσουλίνης) έχει καλύτερα αποτελέσματα από τη χρησιμοποίηση μόνης της NPH, σε δύο δόσεις πάντοτε, διότι βελτιώνει τα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης το πρωί και το βράδυ. Στις περιπτώσεις που απαιτείται χορηγούμε και τρίτη ένεση το 24ωρο (ταχεία διαλυτή ινσουλίνη), το μεσημέρι 5-10 λεπτά προ φαγητού ή ταχύ ανάλογο ινσουλίνης (Lispro, Aspart, Glulisine) αμέσως προ ή μετά το φαγητό.

Η ινσουλίνη μπορεί να χορηγηθεί με τις ειδικές σύριγγες ή με τα ειδικά στυλό (insulin pens).

Οι δόσεις ινσουλίνης που απαιτούνται χρειάζονται

πίνακας 6.2.6.3 Δόσεις ινσουλίνης και γλυκαιμικός έλεγχος σε ΣΔ τύπου 2 (μελέτη σε 116 ασθενείς).

	μέσες τιμές	±σταθερό σφάλμα
BMI	27,34	±0,33
Δόση ινσουλίνης	46,58	±1,67
Δόση Ινσ/Βάρος σωμ.	0,66	±0,02
Δόση Ινσ/BMI	1,70	±0,06
HbA1	10,06	±0,28
Σάκχαρο πφ.	169,00	±4,38
Σάκχαρο μφ.	192,00	±6,22

εξατομίκευση. Η έναρξη γίνεται με δόσεις, σε μονάδες ινσουλίνης, περίπου το 1/2 των Kg βάρους σώματος. Για να επιτευχθεί καλή ρύθμιση συνήθως απαιτούνται μεγάλες δόσεις.³⁹ Όμως παρόλη την προσπάθεια, οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, σε μεγάλη αναλογία, δεν έχουν ικανοποιητική ρύθμιση, όπως φαίνεται και από τον παρατιθέμενο πίνακα 6.2.6.3 που προέρχεται από κλινική εργασία μας. Ωστόσο, η ρύθμιση αυτή των αρρώστων μας είναι καλύτερη⁴⁴ από την αναφερόμενη από άλλους μελετητές του θέματος, των οποίων οι ασθενείς έχουν, π.χ. HbA1 (ολική HbA1 με φυσιολογικές τιμές κάτω από 8%) 11,8% υπό ινσουλινοθεραπεία.⁴⁵

Στα σχήματα ινσουλινοθεραπείας ασθενών με ΣΔ τύπου 2 μπορεί να εφαρμοστεί και εντατικοποιημένη θεραπεία (πολλαπλές ενέσεις ή ακόμη και αντλία), αρκεί να υπάρχει το κατάλληλο πνευματικό επίπεδο και δυνατότητα εκπαίδευσής τους.⁴⁶

Η ADA και η EASD δημοσίευσαν μια κοινή θέση συμφωνίας και έναν αλγόριθμο για τη θεραπευτική χρήση φαρμάκων per os και ινσουλίνης στον ΣΔ τύπου 2. (σχήμα 6.2.6.2).⁴⁷

Προσωπικά πιστεύουμε ότι για να βελτιωθεί η ρύθμιση των διαβητικών μας χρειάζεται περισσότερη προσπάθεια στην επιμόρφωσή τους σε θέματα διατροφής, προσπάθεια τροποποίησης της διατροφικής τους συμπεριφοράς, συχνότερη παρακολούθηση και περαιτέρω αύξηση των μονάδων ινσουλίνης, εφόσον τεκμηριωμένα η αύξηση αυτή δεν οδηγεί σε συχνές υπογλυκαιμίες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Alberti KGMM, Gries FA. Management of non-insulin-dependent diabetes mellitus in Europe: a consensus view. *Diabetic Medicine* 1988;5:275-281.
- 2 Defronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM. *Diabetes Care* 1992;15:318-368.
- 3 Beck-Nielsen H, Vaag A, Damso P et al. Insulin resistance in skeletal muscle in patients with NIDDM. *Diabetes Care* 1992;15:418-429.
- 4 Rudenski AS, Hadden DR, Atkinson AB et al. Natural history of islet B-cell function in type 2 diabetes mellitus over six years by homeostasis model assesment. *Diab Medicine* 1988;5:36-41.
- 4β Peyrot M., Rubin R. R., Lauritzen T. et al, and on behalf of the International DAWN Advisory Panel. Resistance to Insulin Therapy Among Patients and Providers: Results of the cross-national Diabetes Attitudes, Wishes, and Needs (DAWN) study. *Diabetes Care* 2005;28:2673-2679.
- 5 Καραμήτσος Δ, Μπακατσέλος Σ, Τιμοσίδης Μ, Ανθιμίδης Γ. Η συμμόρφωση στη δίαιτα ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. *Ελλ Διαβ Χρον* 1991;4:43-46.
- 6 Καραμήτσος Δ, Μπακατσέλος Σ, Τιμοσίδης Μ, Ανθιμίδης Γ. Κλινικές παρατηρήσεις για τη δευτεροπαθή αστοχία των σουλφονυλουριών. *Ελλ Διαβ Χρον* 1990;3:87-94.
- 7 Groop LC. Sulfonylureas in NIDDM. *Diabetes Care* 1992;15:737-754.
- 8 Nutrition recommendations and principles for people with diabetes mellitus. In American Diabetes Association: Clinical practice recommendations 1999. *Diabetes Care* 2000;22:S42-S45.
- 8β Raslová K, Tamer SC, Clauson P, Karl D. Insulin detemir results in less weight gain than NPH insulin when used in basal-bolus therapy for type 2 diabetes mellitus, and this advantage increases with baseline body mass index. *Clin Drug Investig* 2007;27:279-285.
- 9 Henry RR, Wiest-Kent TA, Schaeffer L, Kolterman OG, Olefsky JM. Metabolic consequences of VLCD therapy in obese non-insulin-dependent diabetics and non-diabetic subjects. *Diabetes* 1986;35:155-164.
- 10 Μπακατσέλος Σ. Μεταβολικοί προσαρμοστικοί μηχανισμοί στη νηστεία. Απόλυτη νηστεία και ολιγοθερμιδικές δίαιτες. *Ελλ Διαβ Χρον* 1990;3:1-13.
- 11 Δημητρίου Δ, Κούρτογλου Γ, Μπακατσέλος Σ, Διδάγγελος Τ, Καραμήτσος Δ. Η συντήρηση του αποτελέσματος ολιγοθερμιδικής δίαιτας υπό D-φαινφλουραμίνη. *Ελλ Διαβ Χρον* 1996;9:32-36.
- 12 Scheen AJ, Lefebvre PJ. Pharmacological treatment of obesity: present status. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23 Suppl 1:47-53.
- 13α Hollander PA, Elbein SC, Hirsh IB et al. Role of Orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. A one year randomized double blind study. *Diab Care* 1998;21:1288-1294.
- 13β Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, Devin J, Rosenstock J; RIO-North America Study Group. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:761-75.
- 14 McKibbin PE, McCarthy HD, Shaw P, Williams G. Insulin deficiency is a specific stimulus to hypothalamic neuropeptide Y: a comparison of the effects of insulin replacement and food restriction in streptozocin-diabetic rats. *Peptides* 1992;13:721-727.
- 15 Klausen B, Toubro S, Astrup A. Age and sex effects on energy expenditure. *Am J Clin Nutr* 1997;65:895-907.
- 16 Piers LS, Soares MJ, McCormack LM, O'Dea K. Is there evidence for an age-related reduction in metabolic rate? *J Appl Physiol* 1998;85:2196-204.
- 17 Kobayashi M, Olefsky JM. Effect of experimental hyperinsulinemia on insulin binding and glucose transport in isolated rat adipocytes. *Am J Physiol* 1978;235:E53-62.
- 18 Rizkalla SW, Weissbrodt P, Tchobroutsky G, Slama G. Insulin receptor changes in type 2 diabetes after short term insulin treatment. *Horm Metab Res* 1985;17:512-517.
- 19 Scarlett JA, Kolterman OG, Ciaraldi TP, Kao M, Olefsky JM. Insulin treatment reverses the postreceptor defect in adipocyte 3-O-methylglucose transport in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;56:1195-1201.
- 20 Garvey WT, Olefsky JM, Griffin J, Hamman RF, Kolterman OG. The effect of insulin treatment on insulin secretion and insulin action type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 1985;34:222-234.
- 21 Evans DJ, Pritchard-Jones K, Trotman-Dickenson B. Insulin oedema. *Postgrad Med J* 1986;62(729):665-668.
- 22 Pyorala K. Hyperinsulinaemia as predictor of atherosclerotic vascular disease: epidemiological evidence. *Diabete Metab* 1991;17:87-92.
- 23 Stout RW. Hyperinsulinaemia as an independent risk factor for atherosclerosis. *Int J Obes* 1982;6 Suppl 1:111-115.
- 24 Festa A, D'Agostino R Jr, Mykkanen L, Tracy RP, Zaccaro DJ, Hales CN, Haffner SM. Relative contribution of insulin and its precursors to fibrinogen and PAI-1 in a large population with different states of glucose tolerance. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS).

- Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:562-568.
- 25 Panahloo A, Mohamed-Ali V, Andres C, Denver AE, Yudkin JS. Effect of insulin versus sulfonylurea therapy on cardiovascular risk factors and fibrinolysis in type 2 diabetes. *Metabolism* 1998;47:637-643.
 - 26 Lormeau B, Arousseau MH, Valensi P, Paries J, Attali JR. Hyperinsulinemia and hypofibrinolysis: effects of short-term optimized glycemic control with continuous insulin infusion in type 2 diabetic patients. *Metabolism* 1997;46:1074-1079.
 - 27 Jain SK, Nagi DK, Slavin BM, Lumb PJ, Yudkin JS. Insulin therapy in type 2 diabetic subjects suppresses plasminogen activator inhibitor (PAI-1) activity and proinsulin-like molecules independently of glycaemic control. *Diabetic Medicine* 1993;10:27-32.
 - 28 Stout RW. Insulin and atheroma. *Diabetes Care* 1990;13:631-654.
 - 29 Wingard DL, Barret-Connor EL, Ferrara A. Is insulin really a heart disease risk factor? *Diabetes Care* 1995;18:1299-1304.
 - 30 Jarret RJ. Editorial. Is insulin atherogenic? *Diabetologia* 1988;31:71-75.
 - 31 Durrington PN. Is insulin atherogenic? *Diabetic Medicine* 1992;9:597-600.
 - 32 Turner RC. The UK Prospective Diabetes Study. A review. *Diabetes Care* 1998;21 Suppl 3:C35-38.
 - 33 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-853.
 - 34 Μπακατσέλος Σ, Κούρτογλου Γ, Αβραμίδης Μ και συν. Έκβαση της Νοσοκομειακής φάσης εμφράγματος μυοκαρδίου σε διαβητικούς τύπου 2. *Ελλ Διαβητολ Χρονικά* 1990;3:99-106.
 - 35 Καραμήτσος Δ, Μπακατσέλος Σ, Σιαμπάνης Χ και συν. Η πτωχή ρύθμιση του σακχαρώδη διαβήτη παράγοντας κινδύνου για επιπλοκές και θνητότητα στην οξεία φάση εμφράγματος μυοκαρδίου. *Ελλ Διαβητολ Χρονικά* 1989;2:146-151.
 - 36 Yudkin JS. Intensive insulin regimen reduced long-term mortality after MI in diabetes mellitus. *ACP J Club* 1997;127:60.
 - 37 Colwell JA. Για τον έλεγχο του διαβήτη τύπου 2. Αντισταθμίζονται τα ωφέλη από το κόστος. *JAMA* (Ελλ. Εκδ.) 1998;1:45-46.
 - 38 Taylor R. Use of insulin in non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes reviews* 1992;1:9-11.
 - 39 Genuth S. Insulin use in NIDDM. *Diabetes Care* 1990;13:1240-1264.
 - 40 Chow CC, Tsang LW, Sorensen JP, Cockram CS. Comparison of insulin with or without continuation of oral hypoglycemic agents in the treatment of secondary failure in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1995;18:307-314.
 - 41 Casner PR, Volpe A, McNeil R et al. Combination insulin and glyburide in the treatment of Type 2 diabetes [Abstract]. *Clin Pharmacol Ther* 1986;39,186.
 - 42 Schade DS, Mitchell WJ, Griego G. Addition of sulfonylurea to insulin treatment in poorly controlled Type 2 diabetes. *J Am Med Assoc* 1987;257:2441-2445.
 - 43 Holman RR, Turner RC. A practical guide to basal and prandial insulin therapy. *Diabetic Medicine* 1985;2:45-53.
 - 44 Καραμήτσος Δ, Συρεγγέλας Δ, Μπακατσέλος Σ. Δόσεις ινσουλίνης και γλυκαιμικός έλεγχος. *Ελλ Διαβ Χρον* 1993;6:42-45.
 - 45 Klein R, Lein BE, Mos SE, Davis MD, DeMets DL. Glycosylated hemoglobin predicts the incidence and progression of diabetic retinopathy. *JAMA* 1988;260:2864-2871.
 - 46 Hainer TA. Managing older adults with diabetes. *J Am Acad Nurse Pract* 2006;18:309-317.
 - 47 Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*. 2009;52:17-30.

6.2.7 Ανθρώπινη ινσουλίνη και υπογλυκαιμία

Δ. Καραμήτσος

Η εισαγωγή της “ανθρώπινης ινσουλίνης” στη θεραπευτική του σακχαρώδη διαβήτη συνοδεύτηκε από υπερβολική δημοσιότητα και διαφήμιση και συνεπώς από υπερβολικές ελπίδες. Η ανθρώπινη ινσουλίνη παράγεται σήμερα με βιοσυνθετική μέθοδο που βασίζεται στο μεγάλο τεχνολογικό επίτευγμα της χρησιμοποίησης μικροοργανισμών για την παρασκευή πολυπεπτιδίων. Ωστόσο, η αντιγονικότητα, που θεωρείται το μειονέκτημα της υψηλής καθαρότητας χοίρειας ινσουλίνης, είναι στην πραγματικότητα τόσο ασήμαντη, ώστε ο καθένας να διερωτάται αν πράγματι υπάρχει κάποιο ουσιαστικό πλεονέκτημα από τη χρήση της ανθρώπινης ινσουλίνης. Οι αλλεργίες από τη χοίρεια ινσουλίνη ήταν ιδιαίτερως σπάνιες και, όταν εμφανίζονταν, σχεδόν πάντοτε, είχε προηγηθεί

ευαισθητοποίηση από παροδική ινσουλινοθεραπεία στο παρελθόν.¹ Επιπλέον, και η παραγωγή αντισωμάτων με τη χοίρεια ινσουλίνη είναι από κλινικής απόψεως αμελητέα. Η ανθρώπινη ινσουλίνη διαφημίστηκε έντονα από τις φαρμακοβιομηχανίες σύμφωνα με τους κανόνες του marketing. Χωρίς αμφιβολία η εισαγωγή της ανθρώπινου τύπου ινσουλίνης αποτελεί πρόοδο, αλλά το αντίκρισμα δεν είναι ανάλογο του μεγέθους της τεχνολογικής επιτυχίας. Το βέβαιο είναι ότι η παραγωγή της ινσουλίνης δεν εξαρτάται πλέον από την κτηνοτροφική παραγωγή και δεν πρόκειται να υπάρξει ποτέ πρόβλημα έλλειψης ινσουλίνης.

Η ανθρώπινη ινσουλίνη κατηγορήθηκε ως υπεύθυνη για θανάτους από υπογλυκαιμία. Συγκεκριμένα, αναφέρθηκαν προ ετών στη Μ. Βρετανία 16 αιφνίδιοι θάνατοι σε ινσουλινοεξαρτώμενους διαβητικούς, από τους οποίους οι 8 ασθενείς είχαν αλλάξει πρόσφατα τύπο ινσουλίνης από χοίρεια σε ανθρώπινη. Το γεγονός αυτό είδε το φως της δημοσιότητας σε διάφορες οικονομικές εφημερίδες και είχε μία παροδική επίπτωση στην εμπιστοσύνη του κόσμου στην ανθρώπινη ινσουλίνη.² Τα ερωτήματα που προέκυψαν ήταν τα εξής:

- α) Έχουν σχέση οι θάνατοι αυτοί με την ινσουλίνη;
- β) Οι θάνατοι προκλήθηκαν από υπογλυκαιμία;
- γ) Είναι η υπογλυκαιμία συχνότερη και εντονότερη με την ανθρώπινη ινσουλίνη;
- δ) Έχει σχέση η ανθρώπινη ινσουλίνη με τη μεταβολή της αντίληψης των προειδοποιητικών συμπτωμάτων της υπογλυκαιμίας;

Η απάντηση στο πρώτο ερώτημα είναι συνυφασμένη με την απάντηση που θα δοθεί στο δεύτερο ερώτημα.

Πράγματι, δεν είναι δυνατόν να σκεφθεί κανείς ως πιο πιθανό αίτιο αιφνίδιου θανάτου, που να σχετίζεται με την ινσουλινοθεραπεία, οτιδήποτε εκτός της υπογλυκαιμίας. Η υποκαλιαιμία, που προκαλείται από την ινσουλίνη, είναι δυνατόν να προκαλέσει αρρυθμίες δυνητικά θανατηφόρες, αλλά κάτι τέτοιο μπορεί να συμβεί μόνο σε ενδοφλέβια έγχυση ινσουλίνης και εφόσον η πτώση του σακχάρου σε απορρυθμισμένο διαβητικό άτομο είναι ραγδαία.

Στη βιβλιογραφία αναφέρεται η υπογλυκαιμία ως αίτιο θανάτου διαβητικών. Βέβαια, αιφνίδιος θάνατος στους διαβητικούς είναι περισσότερο πιθανό να προκληθεί από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου ή από εγκεφαλικό επεισόδιο. Η νεκροτομή σε θανάτους από υπογλυκαιμία δεν δείχνει τίποτε το παθολογικό, εκτός από εγκεφαλικό οίδημα, το οποίο εξάλλου μπορεί να συνοδεύει, λόγω υποξίας, διάφορες αιτίες θανάτου. Αν όμως ο θάνατος είναι πράγματι αιφνίδιος, δεν προλαβαίνουν να αναπτυχθούν αλλοιώσεις στον εγκέφαλο.²

Έτσι, δεν μπορούμε να αποδώσουμε έναν θάνατο σε υπογλυκαιμία, παρά μόνο αν έχουμε, λίγα λεπτά προ του θανάτου, μετρημένη υπογλυκαιμική τιμή γλυκόζης στο αίμα, πράγμα πολύ σπάνιο.

Έχει υπολογιστεί πως ο μέσος ινσουλινοθεραπεύμενος ασθενής παρουσιάζει περίπου 4.000 συμπτωματικές υπογλυκαιμίες.³ Σε αυτές πρέπει να προστεθεί άγνωστος αριθμός ασυμπτωματικών και νυκτερινών υπογλυκαιμιών που δεν γίνονται αντιληπτές. Έχει υπολογιστεί ότι 30% των ασθενών έπεσαν σε βαρύ υπογλυκαιμικό κώμα τουλάχιστον μία φορά στη ζωή τους, 10% έπεσαν σε κώμα τον περασμένο χρόνο και 3% πέφτουν κατ'επανάληψη σε βαρύ κώμα.⁴ Η συχνότητα της υπογλυκαιμίας όμως εξαρτάται και από το σχήμα της ινσουλινοθεραπείας. Εντατικοποιημένη θεραπεία –πολλαπλές ενέσεις ή αντλίες ινσουλίνης– θεωρείται ότι αυξάνει δύο,⁶⁻³ φορές τη συχνότητα της βαριάς υπογλυκαιμίας.^{5,6} Ο μηχανισμός του φαινομένου δεν είναι πλήρως γνωστός. Φαίνεται ότι η βελτίωση του μεταβολικού ελέγχου μεταβάλλει τον ουδό αντίληψης υπογλυκαιμίας.⁶ Εξάλλου, στην εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία ο στόχος της ρύθμισης είναι αυστηρότερος και, κατά συνέπεια, οι πιθανότητες υπογλυκαιμίας είναι μεγαλύτερες. Σε αναδρομικές μελέτες έχει υπολογιστεί ότι ένας στους 24 ασθενείς με νεανικό διαβήτη θα πεθάνει με αίτιο θανάτου την υπογλυκαιμία.⁷ Οι υπολογισμοί αυτοί, όμως, έχουν μεγάλο περιθώριο λάθους, προσωπικά δε, μου φαίνονται υπερβολικοί, γιατί δεν είναι βέβαιο ότι όλοι οι θάνατοι ήταν αποτέλεσμα υπογλυκαιμίας. Εξάλλου, αν η μετάταξη από τη χοίρεια σε ανθρώπινη ινσουλίνη προκαλούσε υπογλυκαιμίες, θα είχαμε μεγάλη αύξηση των θανάτων από υπογλυκαιμία σε χώρες όπου έγινε σχετικά γρήγορα και μαζικά μια τέτοια μεταβολή. Στην Ελλάδα η εταιρεία NOVO διέκοψε απότομα την κυκλοφορία της Monocomponent χοιρείας ινσουλίνης (ινσουλίνη υψηλής καθαρότητας) και κατά συνέπεια μέσα σε δύο-τρεις μήνες χιλιάδες ασθενείς μετατάχθηκαν σε ανθρώπινη ινσουλίνη. Στις περισσότερες περιπτώσεις οι άρρωστοι συνέχιζαν τις ίδιες δόσεις ή λίγο μικρότερες. Αν και δεν έγινε κάποια οργανωμένη στατιστική καταγραφή, η εντύπωσή μας είναι ότι, σε μικρό ποσοστό, πράγματι μας αναφέρθηκαν εντονότερες υπογλυκαιμίες ή αλλαγή των χαρακτήρων τους έως και μεταβολή της αντίληψης της υπογλυκαιμίας. Ωστόσο, δεν υπέπεσαν στην αντίληψή μας θάνατοι από υπογλυκαιμία. Θεωρητικά η υπογλυκαιμία μπορεί να είναι συχνότερη με μια ινσουλίνη που έχει διαφορετική φαρμακοκινητική και που δεν δημιουργεί αντισώματα. Η ανθρώπινη ινσουλίνη δρα πιο γρήγορα από τη χοίρεια, οπότε, αν η γλυκόζη στο αίμα πέφτει πολύ απότομα, μπορεί σε μερικά άτομα καλά ρυθμισμένα

να μην προλαβαίνει να γίνει αντιληπτή η περαιτέρω πτώση και να προκαλείται εύκολα έντονη νευρογλυκοπενία. Στην απώλεια αντίληψης των προειδοποιητικών συμπτωμάτων της υπογλυκαιμίας οφείλονται οι βαριές υπογλυκαιμίες που εμφανίζονται με κατευθείαν εκδήλωση σοβαρών νευρογλυκοπενικών συμπτωμάτων. Αρκετοί άρρωστοί μας ανέφεραν δύο έως τρεις μήνες μετά τη μετάταξη σε ανθρώπινη ινσουλίνη κάποια μεταβολή της εισβολής της υπογλυκαιμίας (“Πιό απότομα” ή “δεν την καταλαβαίνω όπως παλιά”). Το φαινόμενο αυτό όμως ήταν γνωστό από παλαιότερα, τότε που δεν κυκλοφορούσε ακόμη η ανθρώπινη ινσουλίνη και ήταν συχνότερο όσο μεγάλωνε η χρονική διάρκεια του διαβήτη και της ινσουλινοθεραπείας. Οι παράγοντες που πιθανώς σχετίζονται αιτιολογικά με το φαινόμενο αυτό, το οποίο ερευνήθηκε εντατικά, είναι τέσσερις: (α) Η διάρκεια του διαβήτη. (β) Η πολύ αυστηρή ρύθμιση του διαβήτη. (γ) Η βαριά νευροπάθεια του ΦΝΣ. (δ) Οι συχνές υπογλυκαιμίες, οι οποίες προκαλούν μια προσαρμογή του εγκεφάλου στις χαμηλές στάθμες της γλυκόζης στο αίμα.⁸⁻¹² Τίθεται, κατά συνέπεια, το ερώτημα αν η μετάταξη σε ανθρώπινη ινσουλίνη ευθύνεται σε ορισμένες περιπτώσεις για την έλλειψη αντίληψης των προειδοποιητικών συμπτωμάτων της υπογλυκαιμίας.

Για να αποδώσουμε στην ανθρώπινη ινσουλίνη την αύξηση του αριθμού και της βαρύτητας των υπογλυκαιμιών πρέπει να μη δημιουργήθηκε με τη μετάταξη καλύτερη ρύθμιση του διαβήτη. Επειδή η απώλεια της αντίληψης της υπογλυκαιμίας είναι μια βραδεία διεργασία που ενδεχομένως θα συνέβαινε στο μέλλον, έστω και αν οι ασθενείς συνέχιζαν την παλιά τους ινσουλίνη, είναι δύσκολο να καταλήξει κάποιος σε συμπεράσματα χωρίς την πειραματική παρατήρηση. Εξάλλου, έχει παρατηρηθεί ότι οι ασθενείς, πολύ συχνά, αποδίδουν κάθε νέο πρόβλημά τους στην πιο πρόσφατη φαρμακευτική μεταβολή.

Η έλλειψη αντίληψης υπογλυκαιμίας υπολογίστηκε ότι συμβαίνει με ρυθμό 1,5% τον χρόνο.² Άρα, για 500 ασθενείς που παρακολουθούνται θα περίμενε κανείς 7-8 νέες περιπτώσεις τον χρόνο. Ας μη λησμονείται όμως ότι η συχνότητα διαπίστωσης μεταβολής στην αντίληψη της υπογλυκαιμίας αυξάνεται, όταν αναζητείται ενεργητικά από τον γιατρό, σε σύγκριση με αυτήν που αναφέρεται αυτόματα. Είχαμε προσωπική εμπειρία στο θέμα αυτό στα πλαίσια έρευνας που διεκπεραιώθηκε στ Διαβητολογικό Κέντρο της Β' Προπ. Παθολογικής Κλινικής του ΑΠΘ.⁸

Για τη διερεύνηση των πιθανών προβλημάτων που ακολουθούν τη μετάταξη σε ανθρώπινη ινσουλίνη έγιναν και κλινικές μελέτες. Σε μια αναδρομική μελέτη που βασίστηκε σε ερωτηματολόγιο, το 36% των

ερωτηθέντων απάντησε ότι πράγματι παρατήρησε αλλαγή στα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας.¹³ Τα άτομα όμως που είχαν παρουσιάσει μεταβολή των συμπτωμάτων της υπογλυκαιμίας είχαν μεγαλύτερη διάρκεια διαβήτη, ενώ δεν ερωτήθηκαν αν είχαν παρόμοια μεταβολή οι ασθενείς που εξακολουθούσαν τη χοίρεια ινσουλίνη. Πριν από την εισαγωγή της ανθρώπινης ινσουλίνης στη θεραπευτική είχαν γίνει δύο μεγάλες κλινικές μελέτες που έδειξαν ότι ένας στους τρεις ασθενείς που υποβάλλονται πολλά χρόνια σε ινσουλινοθεραπεία εμφανίζει μεταβολή της αντίληψης της υπογλυκαιμίας.² Σε άλλη μελέτη, από 145 ασθενείς οι 12 ανέφεραν απώλεια προειδοποιητικών συμπτωμάτων υπογλυκαιμίας και οι έξι ενίσχυσή τους.¹⁴ Στη μελέτη αυτή δεν αποδείχθηκε μια ξεκάθαρη επίδραση της ανθρώπινης ινσουλίνης. Σε διπλή δισταυρωμένη μελέτη επί 32 ασθενών –τρεις μήνες χοίρεια και τρεις μήνες ανθρώπινη ινσουλίνη– καταγράφηκαν η συχνότητα και τα συμπτώματα των υπογλυκαιμιών. Τα νευρογλυκοπενικά συμπτώματα ήταν συχνότερα με την ανθρώπινη ινσουλίνη –41% έναντι 20%– και στο τέλος της μελέτης 18 ασθενείς ανέφεραν μειωμένη αντίληψη υπογλυκαιμίας στην ανθρώπινη ινσουλίνη και 6 στη χοίρεια.¹⁵ Η μελέτη αυτή πάντως δέχθηκε κριτική, γιατί χαρακτηριζόταν από εξαιρετικά υψηλή συχνότητα βαριάς υπογλυκαιμίας, δείγμα ατελούς εκπαίδευσης των ασθενών. Ωστόσο, είναι μια καλά σχεδιασμένη μελέτη που εκ πρώτης όψεως εγείρει ισχυρές υπόνοιες για την ευθύνη της ανθρώπινης ινσουλίνης στην εμφάνιση σοβαρών υπογλυκαιμιών. Είναι, ωστόσο, συζητήσιμο αν μπορούν να αποδοθούν σε αυτήν θάνατοι. Έχουμε την εμπειρία εκατοντάδων υπογλυκαιμιών και κανενός θανάτου. Την εποχή της εφαρμογής ινσουλινικών shock για τη θεραπεία ψυχώσεων, οι θάνατοι ήταν πολύ σπάνιοι, της τάξης των τριών θανάτων στα 100.000 shock.¹⁶ Υπάρχουν περιπτώσεις που οι άνθρωποι επιβίωσαν ύστερα από βαρύτερη υπογλυκαιμία που έγινε είτε από λάθος δοσολογία είτε μετά από απόπειρα αυτοκτονίας. Από την άλλη πλευρά οι θάνατοι που έχουν τεκμηριωμένα αποδοθεί σε υπογλυκαιμία δεν ήταν αιφνίδιοι, αλλά οφείλονταν σε εγκεφαλικό επεισόδιο που προκλήθηκε ενδεχομένως από την υπογλυκαιμία. Ένα στοιχείο που πρέπει να ληφθεί υπόψη στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων της μελέτης είναι οι πολλές υπογλυκαιμίες που χαρακτήριζαν τους ασθενείς. Με δεδομένη τη γνώση ότι οι συχνές υπογλυκαιμίες ελαττώνουν την αντίληψη υπογλυκαιμίας, πρέπει να θεωρηθεί ότι η μελέτη αυτή δεν έλαβε υπόψη έναν σοβαρό παράγοντα και άρα τα αποτελέσματά της είναι επηρεασμένα από το είδος της ρύθμισης του διαβήτη.

Άλλο ενδεχόμενο συσχετισμού ινσουλινοθεραπείας και θανάτου είναι να προκληθήκε από την ινσουλίνη υποκαλιαιμία, που είναι γνωστό ότι μπορεί να προκαλέσει θανατηφόρες αρρυθμίες. Όμως, δεν έχει αποδειχθεί ότι η ανθρώπινη ινσουλίνη προκαλεί ευκολότερα υποκαλιαιμία απ' ό,τι η χοίρεια.¹⁷

Υπάρχει ακόμη ένας λόγος στον οποίο μπορεί να αποδοθεί η αυξημένη συχνότητα υπογλυκαιμίας που παρατηρείται με την ανθρώπινη ινσουλίνη. Η ανθρώπινη ινσουλίνη έχει μερικές διαφορές από τη χοίρεια. Η απορρόφησή της γίνεται ταχύτερα και η διάρκεια δράσης της είναι μικρότερη. Οι διαφορές μπορεί να μην είναι μεγάλες, ωστόσο ήταν αρκετές για να οδηγήσουν σε ανάγκη σχημάτων πολλαπλών ενέσεων.¹⁸ Με τα σχήματα αυτά επιδιώκεται συνήθως αυστηρότερος έλεγχος της γλυκαιμίας, με φυσικό επακόλουθο τη συχνότερη εμφάνιση υπογλυκαιμιών. Παράλληλα, η τάση για αυστηρότερο έλεγχο της γλυκαιμίας αυξήθηκε την ίδια εποχή της κυκλοφορίας της ανθρώπινης ινσουλίνης, γιατί περίπου τότε συνειδητοποιήθηκε ότι με τη συμβατική ινσουλινοθεραπεία δεν αποτρέπονται οι χρόνιες επιπλοκές του διαβήτη. Αλλά και αν ακόμη ληφθούν υπόψη η ποιότητα ρύθμισης του διαβήτη και άλλοι συμπαραμαρτούντες παράγοντες, πάλι φαίνεται ότι υπάρχει στατιστική συσχέτιση εμφάνισης σοβαρών υπογλυκαιμιών με τη χρήση ανθρώπινης ινσουλίνης.¹⁹

Σε πολύ καλά τεκμηριωμένη προσχεδιασμένη εργασία που έγινε στη Γαλλία και αφορούσε σε 94 ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 δεν βρέθηκε αυξημένη συχνότητα υπογλυκαιμίας ή βαρύτερη υπογλυκαιμία στη διάρκεια της θεραπείας με ανθρώπινη ινσουλίνη, ενώ η ρύθμιση του διαβήτη με το κριτήριο της HbA1c ήταν παρόμοια.²⁰

Τα προειδοποιητικά συμπτώματα της υπογλυκαιμίας σε υπερήλικες βρέθηκε να είναι πιο έντονα (υψηλότερο σκορ αναφοράς) με τη χρησιμοποίηση ζωικών ινσουλινών. Ωστόσο, η ορμονική απάντηση στην υπογλυκαιμία ήταν παρόμοια με την απάντηση που επέφερε η ανθρώπινη ινσουλίνη.²¹ Αντίθετα, ο MacLeod και συν. δεν βρήκαν διαφορές στη φυσιολογική κλινική απάντηση στην έκκριση των αντιρροπιακών ορμονών στην υπογλυκαιμία από ανθρώπινη και χοίρεια ινσουλίνη. Η έναρξη, ο τύπος και η ένταση των συμπτωμάτων ήταν ταυτόσημα.^{22,23} Επίσης δεν βρέθηκε διαφορά στη συχνότητα των συμπτωματικών υπογλυκαιμιών και στη συχνότητα της βαριάς υπογλυκαιμίας, αλλά και στο επίπεδο της έκκρισης των αντιρροπιακών ορμονών.²³

Ενδιαφέρουσα είναι και μία ωραία ανασκόπηση 31 κλινικών και 12 επιδημιολογικών μελετών που αφορούν στο υπό πραγμάτευση θέμα. Οι συγγραφείς που παρουσίασαν την εν λόγω ανασκόπηση κατέληξαν στα εξής συμπεράσματα:²⁴

1. Η ανθρώπινη και η χοίρεια ινσουλίνη δεν προκαλούν διαφορετική ορμονική απάντηση στην υπογλυκαιμία.
2. Η ανθρώπινη και η χοίρεια ινσουλίνη δεν προκαλούν διαφορετικά συμπτώματα υπογλυκαιμίας.
3. Η συχνότητα βαριάς υπογλυκαιμίας με την ανθρώπινη ινσουλίνη δεν διαφέρει από αυτήν της χοίρειας.

Ύστερα από όσα εκτέθηκαν παραπάνω, μπορούμε να καταλήξουμε στα εξής:

α) Με την ανθρώπινη ινσουλίνη υπάρχει πιθανώς αυξημένη συχνότητα υπογλυκαιμίας και ο κίνδυνος βαριάς υπογλυκαιμίας μάλλον αυξάνεται, ιδίως όταν ο στόχος ρύθμισης είναι αυστηρός και χρησιμοποιηθούν οι ίδιες δόσεις.

β) Οι θάνατοι που αναφέρθηκαν δεν είναι εύκολο να αποδοθούν στην υπογλυκαιμία ούτε στην ανθρώπινη ινσουλίνη.

γ) Το φαινόμενο της απώλειας αντίληψης των προειδοποιητικών συμπτωμάτων της υπογλυκαιμίας μπορεί να σχετίζεται με τη μετάταξη στην ανθρώπινη ινσουλίνη, λόγω των συχνότερων υπογλυκαιμικών επεισοδίων που μπορεί να προκαλέσει, και οφείλονται σε διαφορετές φαρμακοκινητικής.

δ) Λόγω της ταχύτερης απορρόφησης της διαλυτής ινσουλίνης ταχείας δράσης είναι, ίσως, προτιμότερο η ένεση αυτών των σκευασμάτων να γίνεται 20 min προ του γεύματος.

Επειδή η δραστηριότητα της ανθρώπινης ινσουλίνης είναι κατά τι μεγαλύτερη από της χοίρειας συνιστάται, κατά τη μετάταξη ασθενών στην ανθρώπινη ινσουλίνη, μείωση δόσεων 10%.²⁵ Ωστόσο τα προβλήματα κατά τη μετάταξη από χοίρεια σε ανθρώπινη ινσουλίνη δεν υφίστανται πλέον στην Ελλάδα, γιατί κυκλοφορούν, από χρόνια τώρα, μόνο ανθρώπινου τύπου ινσουλίνες.

Με την εισαγωγή της ταχείας δράσης αναλόγων ινσουλίνης στη θεραπευτική του ΣΔ και των συνδυασμών τους σε μεικτά σκευάσματα ο συγγραφέας παρατήρησε περιπτώσεις μεγαλύτερης συχνότητας υπογλυκαιμίας αλλά και μεγάλων αυξήσεων της γλυκόζης του αίματος μετά την ανάταξη υπογλυκαιμιών. Η ταχεία έναρξη δράσης, η έντονη δράση και η μικρή σχετικά διάρκειά τους ευθύνονται πιθανώς για τα φαινόμενα αυτά. Θα ήταν ενδιαφέρον να γίνει μία προοπτική μελέτη σύγκρισης της συχνότητας των υπογλυκαιμικών σε σχήματα που χρησιμοποιείται ανθρώπινη ινσουλίνη ταχείας δράσης έναντι σχημάτων με ταχείας δράσης ανάλογα.

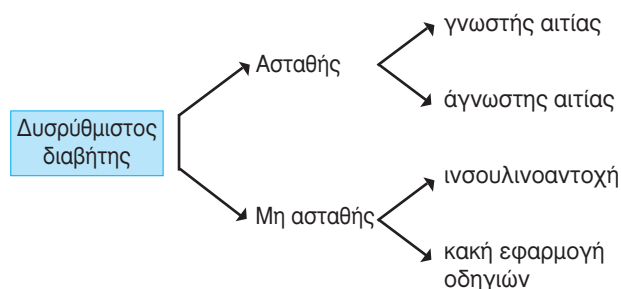
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Καραμήτσος ΔΘ. *Σακχαρώδης Διαβήτης*. Θεσσαλονίκη, Ιατρικές Εκδόσεις Σιώκης 1987;123-124.
- 2 Gale EAM. Hypoglycaemia and human insulin. *Lancet* 1989;II:1264-1266.
- 3 Cryer PE, Binder C, Bolli GP et al. Hypoglycaemia in IDDM. *Diabetes* 1989;38:1193-1199.
- 4 Gale EAM. The frequency of hypoglycaemia in insulin treated diabetic patients. In: Serano Rios M, Lefebvre PJ, eds, *Diabetes*. Amsterdam, Elsevier 1986;934-937.
- 5 DCCT Reserch Group. Diabetes control and complications trials. Results of feasibility study. *Diabetes Care* 1987;10:1-19.
- 6 Amiel SA, Shervin RS, Simonson DC, Tamborian WV. Effects of intensive insulin therapy of glycaemic thresholds for counterregulatory hormone release. *Diabetes* 1988;37:901-907.
- 7 Deckert T, Poulsen JE, Larsen M. Prognosis of diabetics with diabetes onset before the age of thirty one. *Diabetologia* 1978;14:363-370.
- 8 Bacatselos SO, Karamitsos DT, Kourtoglou GI, Zamboulis CX, Yovos JG, Vyzantiadis AT. Hypoglycemia unawareness in type 1 diabetic patients under conventional insulin treatment. *Diab Nutr Metab* 1995;8:267-275.
- 9 Davis SN, Shavers C, Mosqueda-Garcia R, Costa F. Effects of differing antecedent hypoglycemia on subsequent counterregulation in normal humans. *Diabetes* 1997;46:1328-1335.
- 10 Hvidberg A, Fanelli CG, Hershey T et al. Impact of recent antecedent hypoglycemia on hypoglycemic cognitive dysfunction in nondiabetic humans. *Diabetes* 1996;45:695-698.
- 11 Veneman T, Mitrakou A, Moka M, Cryer P, Gerich J. Induction of hypoglycemia unawareness by asymptomatic nocturnal hypoglycemia. *Diabetes* 1993;42:1233-1237.
- 12 Moka M, Mitrakou A, Veneman T et. al. Hypoglycemia unawareness in IDDM. *Diabetes Care* 1994;17:1397-1403.
- 13 Teuscher A, Berger WG. Hypoglycaemia unawareness in dia-betics transferred from beef/porcine insulin to human insulin. *Lancet* 1989;11:382-385.
- 14 Hepburn DA, Eadington DW, Patrick AW, Colledge NE, Frier BM. Symtomatic awareness of hypoglycaemia: Does in change on transfer from animal to human insulin? *Diabetic Med* 1989;6:586-590.
- 15 Berger W, Keller U, Honegger B, Laeggi E. Warning symptoms of hypoglycaemia during treatment with human and porcine insulin in diabetes mellitus. *Lancet* 1989;1:1041-1044.
- 16 Kinsey JL. Incidence and cause of death in shock therapy. *Arch Neur Psychiatry* 1941;46:55-58.
- 17 Landgraf-Leus MMC, Brugelmann I, Kammerer S, Lorentz R, Landgraf R. *Counterregulatory hormone release after human and porcine insulin in healthy subjects and patients with pituitary disorders*. *Klin Wshr* 1984;62:659-556.
- 18 Καραμήτσος Δ. Σύγχρονα σχήματα και μέθοδοι ινσουλινοθεραπείας. *Ελλ Διαβ Χρον* 1988;1:9-23.
- 19 Eggar M, Imhoof H, Teuscher A. Human insulin: a risk factor for severe hypoglycaemia? (Abstract) *Diabetes* 1989;38(Suppl 2):118A.
- 20 Altman JJ, Feldman S, Bonnemaire M, Elian N, Squiban P. No increase of hypoglycaemia upon transfer of aged longstanding type 1 diabetic patients to human insulin: a prospective randomized study. The Investigators of the Transfer Study. *Diabetes Metab* 1998;24:419-423.
- 21 Meneilly GS, Milberg WP, Tuokko H. Differential effects of human and animal insulin on the responses to hypoglycemia in elderly patients with NIDDM. *Diabetes* 1995;44:272-277.
- 22 MacLeod KM, Gold AE, Frier BM. A comparative study of responses to acute hypoglycaemia induced by human and porcine insulins in patients with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 1996;13:346-357.
- 23 MacLeod KM, Gold AE, Frier BM. Frequency, severity and symptomatology of hypoglycaemia: a comparative trial of human and porcine insulins in type 1 diabetic patients. *Diabet Med* 1995;12:134-141.
- 24 Jorgensen LN, Dejgaard A, Pramming SK. Human insulin and hypoglycaemia: a literature survey. *Diabet Med* 1994;11:925-934.
- 25 Everett J, Kerr D. Changing from porcine to human insulin. *Drugs* 1994;47:286-296.

6.2.8 Ο ασταθής ή δυσρύθμιστος διαβήτης

Δ. Καραμήτσος

Στην αγγλοσαξωνική βιβλιογραφία συχνά χρησιμοποιούνται οι όροι brittle, labile ή unstable diabetes. Η ονομασία brittle (εύθραυστος) αποδίδεται στον Woodyatt.¹ Προϋπόθεση για να αποδοθεί ο χαρακτηρισμός του brittle διαβήτη σε έναν άρρωστο είναι να εμφανίζει μεγάλες διακυμάνσεις του σακχάρου στο αίμα, χωρίς όμως να υφίστανται γνωστά αίτια των διακυμάνσεων αυτών, όσον αφορά στις κατάλληλες ιατρικές οδηγίες ή τη σωστή εφαρμογή τους.^{2,3} Έτσι ονομάζονται



σχήμα 6.2.8.1 Διάκριση του δυσρhythμισμού του διαβήτη σε ασταθή και μη ασταθή.

συνήθως οι περιπτώσεις παιδικού, νεανικού ή γενικά ινσουλινοεξαρτώμενου διαβήτη που παρουσιάζουν ιδιάζοντα προβλήματα ρύθμισης και χαρακτηρίζονται από απότομες διακυμάνσεις του σακχάρου στο αίμα, η τιμή του οποίου μετακινείται συχνά, και σε μικρό χρονικό διάστημα, από υπογλυκαιμικά σε υπεργλυκαιμικά επίπεδα, και το αντίστροφο. Η ζωή των αρρώστων, κατά τον ορισμό που έδωσε ο Tattersall, διαταράσσεται από συχνά επεισόδια υπογλυκαιμίας και σημαντικής υπεργλυκαιμίας, με αποτέλεσμα σημαντική έκπτωση της ικανότητας για εργασία και ομαλή ζωή.^{4,5} Τα επεισόδια υπεργλυκαιμίας και κετοξέωσης είναι πολύ συχνότερα απ' ό,τι τα υπογλυκαιμικά, όπως έδειξαν πολλές μελέτες.⁶

Η οντότητα του brittle διαβήτη καθώς και η εννοιολογική ταύτιση του με τον unstable ή labile διαβήτη είναι αντικείμενο διχογνωμίας στη διεθνή βιβλιογραφία.¹ Έτσι ο Knowles φτάνει στα άκρα με την παραδοχή ότι σχεδόν όλοι οι διαβητικοί που διαγνώστηκαν πριν από τα είκοσι τους χρόνια έχουν brittle διαβήτη.⁷ Ο Marble, με την πλούσια πείρα της Joslin Clinic, δέχεται ότι ένα ποσοστό 10-20% των ασθενών που κάνουν ινσουλίνη έχει ασταθή διαβήτη.⁸ Ο Drash,⁹ αν και αναφέρεται σε παιδικό διαβήτη, που η ρύθμισή του παρουσιάζει τις γνωστές δυσκολίες, υποστηρίζει ότι σημαντικά προβλήματα ρύθμισης παρουσιάζουν οι μικροί ασθενείς σε ποσοστό μικρότερο του 5%. Τέλος, ο Pyke¹⁰ καθώς και ο Lufkin¹¹ δεν παραδέχονται την παθολογοφυσιολογική οντότητα του brittle διαβήτη, αποδίδοντας τις δυσχέρειες της ρύθμισης του διαβήτη των αρρώστων αυτών σε κακή εκτέλεση των ιατρικών οδηγιών, σε ψυχολογική αστάθεια και, τέλος, σε ανικανότητα του θεράποντος γιατρού (Brittle doctor).

Άσχετα πάντως από την παθολογοφυσιολογική βάση της οντότητας του ασταθούς διαβήτη, μπορεί να λεχθεί ότι το 5% περίπου των ινσουλινοεξαρτώμενων διαβητικών (τύπου 1) υπάγεται στην κατηγορία αυτή,⁴ αλλά με ιδιαίτερη ιατρική φροντίδα το ποσοστό ελαττώνεται μέχρι το 1%.⁶ Οι περισσότεροι ασθενείς με ασταθή διαβήτη είναι νεαρής ηλικίας, κατά το πλείστον γυναί-

κες (περίπου 25-28 ετών), αν και υπάρχουν και μερικοί ασθενείς υπερήλικες. Έξι ασθενείς υπερήλικες με ασταθή διαβήτη περιέγραψαν οι Griffith και Yudkin. Λάθη των ασθενών και εξελισσόμενη διανοητική ανεπάρκεια θεωρήθηκαν οι αιτίες της εν λόγω αστάθειας.¹² Είναι σκόπιμο να διακριθούν οι ασθενείς με δυσρhythμισμό ΣΔ σε ασταθείς και μη ασταθείς (σχήμα 6.2.8.1).

Παθοφυσιολογία του ασταθούς διαβήτη

Πολλές υποθέσεις, θεωρίες και παρατηρήσεις έχουν γίνει σχετικά με την παθοφυσιολογία του ασταθούς διαβήτη. Θα αναφερθούμε σε αυτές αναλυτικά παρακάτω.

1. Έλλειψη εφεδρειών σε έκκριση ινσουλίνης - διαφορετική μεταβολική συμπεριφορά

Πρώτος ο Marble διατύπωσε την υπόθεση ότι τα άτομα με ασταθή διαβήτη έχουν πλήρη έλλειψη ινσουλίνης.⁸ Η υπόθεση αυτή είναι εύλογη, γιατί σε έδαφος πλήρους έλλειψης έκκρισης ινσουλίνης, η χορηγούμενη με ένεση ινσουλίνη δεν μπορεί να μιμηθεί την απάντηση φυσιολογικών νησιδίων στο ερέθισμα της γλυκόζης. Απλώς η ινσουλίνη που χορηγείται απορροφάται με έναν ρυθμό που καθορίζεται από τη δόση, τη θέση της ένεσης και τον τύπο του σκευάσματος.

Την υπόθεση του Marble στήριξαν μεταγενέστερα παρατηρήσεις του Cremer, σε μικρό αριθμό ασθενών,¹³ καθώς και των Block¹⁴ και Reynolds¹⁵ οι οποίοι, για να ξεπεράσουν το πρόβλημα των μετρήσεων ινσουλίνης σε άτομα που είχαν αντισώματα, λόγω ινσουλινοθεραπείας, κατέφυγαν σε μετρήσεις του πεπτιδίου C, το οποίο εκκρίνεται σε ισομοριακές ποσότητες με την ινσουλίνη. Από τις μετρήσεις του πεπτιδίου C φάνηκε ότι όσο ασταθέστερος εμφανιζόταν ο διαβητής τόσο μικρότερη ήταν η δυνατότητα των νησιδίων για έκκριση πεπτιδίου C και κατά συνέπεια και ινσουλίνης.^{6,16} Ωστόσο, παρά τις παρατηρήσεις αυτές η παραπάνω άποψη δεν φαίνεται να πείθει απόλυτα ούτε να ικανοποιεί και αυτό γιατί ύστερα από αρκετά χρόνια ινσουλινοθεραπείας οι περισσότεροι διαβητικοί άρρωστοι έχουν μηδαμινή έκκριση ινσουλίνης, χωρίς όμως να εμφανίζουν όλοι ασταθή διαβήτη.¹⁷ Επομένως, η έλλειψη εφεδρειών παίζει κάποιο ρόλο στη δημιουργία ασταθούς διαβήτη, δεν μπορεί όμως να θεωρηθεί η κύρια αιτία της αστάθειας.

2. Φαινόμενο Somogyi, ανταγωνιστικές ορμόνες της ινσουλίνης

Το φαινόμενο Somogyi, δηλαδή η αντιδραστική υπεργλυκαιμία που επακολουθεί μετά την υπογλυκαιμία, φαίνεται ότι ενέχεται στη δυσχέρεια ρύθμισης του διαβήτη, στις περιπτώσεις που χορηγείται

υπερβολική δόση ινσουλίνης.¹⁹ Ορμώμενοι από το φαινόμενο Somogyi, πολλοί ερευνητές μελέτησαν την έκκριση των ανταγωνιστικών ορμονών της ινσουλίνης σε άτομα με ασταθή διαβήτη. Έτσι διαπιστώθηκαν υψηλότερα επίπεδα αυξητικής ορμόνης στον ασταθή διαβήτη συγκριτικά με διαβητικούς που εμφανίζουν σταθερή ρύθμιση ή με φυσιολογικά άτομα.^{20,21} Ακόμη η αυξητική ορμόνη βρέθηκε ότι αυξάνεται, ιδιαίτερα μετά τη σωματική άσκηση, στους αρρώστους με ασταθή διαβήτη, ενώ η ίδια σωματική άσκηση δεν προκαλούσε άνοδο της αυξητικής ορμόνης στους μη διαβητικούς.²² Εντούτοις, η επιτυχεστέρα ρύθμιση του διαβήτη ομαλοποιεί την έκκριση της αυξητικής ορμόνης και επομένως η αυξημένη έκκρισή της φαίνεται να είναι αποτέλεσμα παρά αιτία της κακής ρύθμισης.²² Εξάλλου, για να δράσει η αυξητική ορμόνη και να προκαλέσει υπεργλυκαιμία απαιτούνται αρκετές ώρες.²³

Η μελέτη της γλυκαγόνης βρέθηκε στο προσκήνιο της σχετικής έρευνας τη δεκαετία του 1970.²⁴⁻²⁷ Σε φυσιολογικά άτομα η υπογλυκαιμία αποτελεί ερέθισμα έκκρισης γλυκαγόνης. Ο ρυθμός και ο βαθμός της πτώσης της γλυκόζης στο αίμα καθορίζει την ένταση της έκκρισης της γλυκαγόνης.²⁷ Η δράση πάντως της γλυκαγόνης ύστερα από ενδοφλέβια έγχυση δεν ξεπερνάει συνήθως τα 90 λεπτά.²³ Η συνεχής έγχυση σωματοστατίνης, η οποία αναστέλλει την έκκριση της γλυκαγόνης, βρέθηκε ότι βελτιώνει τη ρύθμιση της γλυκόζης στο αίμα, χωρίς όμως να εμποδίζει τις διάφορες αυξομειώσεις του 24ώρου.^{28,29}

Η υπερέκκριση κατεχολαμινών που ακολουθεί την υπογλυκαιμία είναι μία ακόμη μεταβολική αντίδραση που συντελεί στο φαινόμενο Somogyi και έμμεσα στην αστάθεια του διαβήτη.³⁰ Η δράση των κατεχολαμινών είναι ισχυρότερη από εκείνη της γλυκαγόνης γιατί, εκτός από τη γλυκογονόλυση και γλυκονεογένεση, προκαλούν και αναστολή της χρησιμοποίησης γλυκόζης στους περιφερικούς ιστούς.²³ Η συμβολή όμως της υπογλυκαιμίας στην αστάθεια του διαβήτη αμφισβητείται από άλλους ερευνητές που παρατήρησαν ότι τα επίπεδα των κατεχολαμινών, που είναι δυνατόν να αυξήσουν την προσφορά γλυκόζης από το ήπαρ, δεν δημιουργούνται στις συνήθεις υπογλυκαιμικές αντιδράσεις.³¹ Ωστόσο, η αδρεναλίνη είναι η μόνη ορμόνη που εκκρίνεται αμέσως στην υπογλυκαιμία, ενώ η γλυκαγόνη εκκρίνεται όταν έχει ήδη αρχίσει η παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ.³² Τέλος, η αυξημένη γενικά αδρενεργική δραστηριότητα θεωρείται υπεύθυνα για τη μεταβολική εικόνα αρρώστων με ασταθή διαβήτη.³³

Έχει επίσης διαπιστωθεί ότι τα λιποκύτταρα από ασθενείς με ασταθή διαβήτη εμφανίζονται ανθεκτικά στη λιποσυνθετική δράση της ινσουλίνης.³⁴

Αναφορικά με τον ρόλο της κορτιζόλης στη δημιουργία του φαινομένου Somogyi, αντίθετα προς τις αρχικές υποθέσεις, φαίνεται ότι δεν έχει ιδιαίτερη σημασία, ούτε παρατηρούνται ουσιώδεις μεταβολές της μετά από υπογλυκαιμία σε ασταθή διαβήτη.²¹ Εξάλλου η δράση της κορτιζόλης δεν είναι αξιόλογη, όταν υπάρχει αρκετή ινσουλίνη και ακόμη η επίδρασή της δεν είναι ταχεία.³⁵

Συμπερασματικά, για τον ρόλο του φαινομένου Somogyi στη δημιουργία ασταθούς διαβήτη μπορεί να λεχθεί ότι οι κλινικές παρατηρήσεις του φαινομένου είναι αναμφισβήτητες, αλλά η ακρίβεια της διάγνωσης ασταθούς διαβήτη που οφείλεται σε φαύλο κύκλο υπογλυκαιμίας-φαινομένου Somogyi-υπεργλυκαιμίας συχνά αμφισβητείται.⁴ Η καλύτερη απόδειξη της συμμετοχής φαινομένου Somogyi στην αστάθεια του διαβήτη είναι η επίτευξη σταθερής ρύθμισης του σακχάρου, μετά τη μείωση των χρησιμοποιούμενων δόσεων ινσουλίνης.^{4,36} Χαρακτηριστικά, ο πρώτος ασθενής του Somogyi σταθεροποιήθηκε και ρυθμίστηκε ύστερα από βαθμιαία μείωση των δόσεων της ινσουλίνης από 110 σε 20 μονάδες το 24ωρο.¹⁹ Ωστόσο, στις περισσότερες περιπτώσεις ασταθούς διαβήτη οι δόσεις της ινσουλίνης δεν είναι ιδιαίτερα μεγάλες.

Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται στη διαπίστωση μικροεπεισοδίων υπογλυκαιμίας, τα οποία ωστόσο φαίνεται ότι ενέχονται στην αστάθεια του διαβήτη. Εξάλλου, και μια απότομη πτώση του σακχάρου στο αίμα, χωρίς να φθάσει στα υπογλυκαιμικά επίπεδα, είναι δυνατό να προκαλέσει τις ορμονικές αντιδράσεις του φαινομένου Somogyi.¹⁹ Στο σημείο αυτό πρέπει να γίνει μια διάκριση του φαινομένου Somogyi από το φαινόμενο της αυγής (dawn phenomenon). Στο τελευταίο, χωρίς να προηγηθεί υπογλυκαιμία, παρατηρείται μετά από τη μέγιστη πτώση της τιμής της γλυκόζης στο αίμα (γύρω στις 3 π.μ.) μια προοδευτική αύξηση μέχρι σαφώς υπεργλυκαιμικά επίπεδα, μέχρι τις 9 π.μ. Το φαινόμενο της αυγής δεν είναι αιτία ασταθούς διαβήτη, εκτός αν οδηγήσει, μη αναγνωριζόμενο, σε αύξηση της δόσης ινσουλίνης και σε φαινόμενο Somogyi.³⁷ Το φαινόμενο της αυγής αποδίδεται σε μείωση της προσφερόμενης ελεύθερης ινσουλίνης τις ώρες της αυγής, γι' αυτό και αντιμετωπίζεται με χορήγηση της βραδείας ινσουλίνης πριν από τον ύπνο.^{38,39}

Για τη διάγνωση του φαινομένου Somogyi απαιτούνται επίσης συχνές και ενοχλητικές εξετάσεις αίματος σε νυκτερινές ώρες. Ο Bloom και συν.³⁶ προτείνουν να λαμβάνονται υπόψη τα ακόλουθα στοιχεία για τη διάγνωση και ενοχοποίηση του φαινομένου Somogyi στην αιτιολογία του ασταθούς διαβήτη:

1. Ασυμπτωματικές περιόδους με αρνητικά ούρα για σακχαουρία που ακολουθούνται από έντονη σακχα-

ρουρία και κετονουρία, λίγες ώρες αργότερα.

2. Ευρείες διακυμάνσεις του σακχάρου στο αίμα, άσχετες προς τα γεύματα.

3. Απότομες εμφανίσεις έντονης σακχαρουρίας που εναλλάσσεται με αρνητικά ούρα, χωρίς ενδιάμεσες τιμές μικρού βαθμού σακχαρουρίας.

4. Ασαφή σημεία υπογλυκαιμίας, όπως πείνα, διαταραχές συμπεριφοράς, νυκτερινοί ιδρώτες, πρωινή κεφαλαλγία ή υποθερμία. Επιπλέον, ο Travis θεωρεί ύποπτα τα περιστατικά παιδικού διαβήτη στα οποία η δόση της ινσουλίνης υπερβαίνει τη 1 u/Kg ημερησίως.³⁷

Στην πράξη, όταν τίθεται η υπόνοια ασταθούς διαβήτη λόγω του φαινομένου Somogyi, πρέπει να επιχειρείται μείωση των δόσεων της ινσουλίνης. Αν η μείωση των δόσεων οδηγήσει σε αύξηση του σακχάρου στο αίμα, τότε μάλλον δεν πρόκειται για φαινόμενο Somogyi και πρέπει να αναζητηθούν άλλα αίτια της αστάθειας του διαβήτη. Εκτός από το φαινόμενο Somogyi, στην αστάθεια του διαβήτη συμβάλλουν συχνά ιδιαίτερα μεταβολικά χαρακτηριστικά των αρρώστων και συγκεκριμένα η υπερβολική παραγωγή γλυκόζης και κετονικών σωμάτων από το ήπαρ.⁵ Ενδιαφέρον είναι ότι η διακοπή της ινσουλινοθεραπείας για 4 ώρες προκάλεσε μεγαλύτερη αύξηση της γλυκόζης, σε σχέση με μάρτυρες που διέκοψαν την ινσουλίνη (410 mg έναντι 316 mg/dl). Αν και οι πυκνότητες στο αίμα της ελεύθερης ινσουλίνης και των αντιρροπιστικών ορμονών δεν διέφεραν, οι βασικές τιμές του γαλακτικού οξέος, του πυρουβικού οξέος, της αλανίνης και της γλυκερόλης ήταν υψηλότερες στην ομάδα με ασταθή διαβήτη.⁴⁰

3. Ο ρυθμιστικός ρόλος των αντισωμάτων ινσουλίνης

Σχεδόν κάθε άρρωστος που υποβάλλεται σε ινσουλινοθεραπεία έχει στον ορό αντισώματα τα οποία δεσμεύουν την ινσουλίνη. Τα αντισώματα αυτά μπορεί να είναι υπεύθυνα για μια αύξηση των αναγκών σε ινσουλίνη, μπορεί όμως και να δρουν ως δεσμευτικές πρωτεΐνες μεταφοράς της ινσουλίνης στο πλάσμα.⁴¹ Η τελευταία αυτή ιδιότητά τους εξηγεί γιατί είναι δυνατόν πολλοί άρρωστοι να ρυθμίζονται με δύο ενέσεις ταχείας δράσης ινσουλίνης ζωϊκής προέλευσης το 24ωρο, ενώ είναι γνωστό ότι οι ταχείας δράσης ινσουλίνες στους νεοδιαγνωσθέντες διαβητικούς δρουν μόνο για 6-8 ώρες. Ο Dixon και συν.⁴² ανακοίνωσαν πρώτοι ότι οι άρρωστοι με ασταθή διαβήτη έχουν μικρά ποσά αντισωμάτων με ισχυρή δεσμευτική ικανότητα, ενώ οι άρρωστοι με σταθερό διαβήτη έχουν μεγαλύτερα ποσά αντισωμάτων, μικρότερης όμως δεσμευτικής ικανότητας. Στην τελευταία περίπτωση, τα αντισώματα τροποποιούν επωφελώς τη χρονική

διάρκεια της ενιέμενης ινσουλίνης. Τα ευρήματα αυτά δεν επιβεβαιώθηκαν από τον Palumbo και συν.,⁴³ οι οποίοι όμως χρησιμοποίησαν διαφορετική τεχνική για τον προσδιορισμό των αντισωμάτων.

Η χρησιμοποίηση των monocomponent ινσουλινών καθώς και ανθρωπίνου τύπου ινσουλίνης δεν φαίνεται να αύξησε τις περιπτώσεις ασταθούς διαβήτη. Από προσωπικές παρατηρήσεις, πάντως, υπάρχουν ενδείξεις μεταβολής της σταθερότητας του ΣΔ μετά την αλλαγή του τύπου ινσουλίνης σε "ανθρωπίνη", αλλά δεν είναι αρκετές ώστε κάτι τέτοιο να υποστηριχθεί στατιστικά. Η έλλειψη αντισωμάτων ινσουλίνης φαίνεται ότι ευθύνεται τουλάχιστον για το φαινόμενο της αυγής.^{38,44} Από την άλλη πλευρά, η παρουσία αντισωμάτων ινσουλίνης θεωρήθηκε ότι μικραίνει την περίοδο ύφεσης του ΣΔ και, κατά συνέπεια, οι άρρωστοι αυτοί περνούν πιο γρήγορα στη φάση της πλήρους εξάρτησης από την εξωγενώς χορηγούμενη ινσουλίνη, αν και η άποψη αυτή δεν επιβεβαιώθηκε από άλλους ερευνητές.⁴⁵ Τέλος, οι εξαιρετικά σπάνιες, στις μέρες μας, περιπτώσεις ανοσολογικής αιτιολογίας ινσουλιναντοχής δεν περιλαμβάνονται στην οντότητα του ασταθούς διαβήτη.⁵

4. Αυξομειώσεις των επιπέδων ινσουλίνης στο αίμα, μεταβαλλόμενη απορρόφηση ινσουλίνης, αυξημένη τοπική καταστροφή ινσουλίνης

Η απορρόφηση της ινσουλίνης από τον τόπο της ένεσης δεν είναι πάντοτε σταθερή. Υπάρχουν μεταβολές στην ταχύτητα απορρόφησης και διαφορετικές πυκνότητες στο αίμα που εξαρτώνται από τα μεταβαλλόμενα σημεία των ενέσεων. Η ταχύτερη απορρόφηση της ινσουλίνης γίνεται από τα κοιλιακά τοιχώματα. Η απορρόφηση από τους βραχίονες είναι ταχύτερη απ' ό,τι από τους μηρούς.^{46,47} Άλλωστε και από ενέσεις στα ίδια σημεία η ινσουλίνη δεν εμφανίζει την ίδια απορρόφηση.^{48,49}

Πολλοί πιστεύουν ότι η απορρόφηση ινσουλίνης από λιποϋπερτροφικές περιοχές δεν είναι κανονική. Εντούτοις, σε μια έρευνα της απορρόφησης της ινσουλίνης από λιποϋπερτροφικές και λιποατροφικές περιοχές δεν βρέθηκαν ιδιαίτερες διαφορές.⁵⁰ Η κλινική σημασία των διαφορών απορρόφησης της ινσουλίνης από τα διάφορα σημεία των ενέσεων δεν φαίνεται μεγάλη και είναι δύσκολο να επιβεβαιωθεί.⁴ Μερικοί άρρωστοι αναφέρουν δικές τους σχετικές παρατηρήσεις, είναι όμως άτομα ιδιαίτερα ευσυγκίνητα και με προσωπικότητα ασταθούς διαβήτη.

Λάθη στην τεχνική της ένεσης ινσουλίνης και στη χορήγηση σωστής δόσης πρέπει να ενέχονται σε σημαντικό ποσοστό περιπτώσεων ασταθούς διαβήτη (58% έκαναν λάθη πάνω από 15%, σύμφωνα με εργασία του

Watkins και συν.,⁵¹ ενώ σε δικές μας παρατηρήσεις, 50% των αρρώστων δεν είχαν σωστή τεχνική ενέσεων).⁵² Η διενέργεια των ενέσεων από άλλο πρόσωπο συχνά ομαλοποιεί τον διαβήτη, αποδεικνύοντας ότι τα λάθη στη δοσολογία και την τεχνική των ενέσεων ήταν ουσιώδη στην πρόκληση αστάθειας στη ρύθμισή του.⁵³

Τοπική καταστροφή της ινσουλίνης, λόγω αυξημένης δραστηριότητας ενζύμων που την αποικοδομούν, έχει αποδειχθεί σε μερικούς αρρώστους οι οποίοι ρυθμίζονται ικανοποιητικά, όταν η ινσουλίνη δεν χορηγείται υποδοριώς αλλά ενδομυϊκώς ή ενδοφλεβίως.⁵⁴⁻⁵⁷

Δοκιμασία απορρόφησης ινσουλίνης

Η διενέργεια δοκιμασίας πρόκλησης υπογλυκαιμίας με δόση ινσουλίνης 0,1 u/Kg βάρους σώματος, που χορηγείται υποδοριώς και ενδοφλεβίως, χρησιμεύει στην έρευνα για την ανακάλυψη τοπικής αντίστασης στην απορρόφηση της ινσουλίνης που χορηγείται σε υποδόριες ενέσεις. Με την υποδόρια ένεση έχουμε συνήθως συνεχή πτώση της τιμής της γλυκόζης στο αίμα για τέσσερις ώρες και η διαφορά της χαμηλότερης τιμής από την αρχική ξεπερνάει τα 95 mg/dl. Με την ενδοφλέβια χορήγηση η διαφορά που δημιουργείται ξεπερνάει τα 62 mg/dl.⁵³ Αν η απάντηση στην υποδόρια χορήγηση ινσουλίνης δεν είναι η αναμενόμενη, πρέπει να βρεθεί το σημείο όπου υπάρχει η αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης. Για τον σκοπό αυτό διενεργείται, μεταξύ άλλων, βιοψία δέρματος και το ιστοτεμάχιο αποστέλλεται με συνθήκες κατάψυξης σε ειδικευμένο εργαστήριο.⁵⁸ Πάντως, η συχνότητα κακής απορρόφησης ή τοπικής καταστροφής της ενιέμενης ινσουλίνης είναι πολύ μικρή σε σχέση με άλλα αίτια αστάθειας του διαβήτη.⁵⁹ Η έρευνα συμπληρώνεται με μετρήσεις του τίτλου αντισωμάτων έναντι της ινσουλίνης στο πλάσμα των ασθενών, των επιπέδων της ελεύθερης ινσουλίνης στο πλάσμα και των υποδοχέων ινσουλίνης στην επιφάνεια των κυττάρων.⁵³ Σπανιότερα μπορεί να χρειαστεί να γίνει έρευνα ανίχνευσης αντισωμάτων έναντι των υποδοχέων ινσουλίνης.⁶⁰ Πάντως, αν και πολλοί συγγραφείς αναφέρονται σε ανοσολογικούς μηχανισμούς παρεμπόδισης της δράσης της ινσουλίνης, πρέπει να γίνεται διάκριση της ανοσολογικής φύσης ινσουλιναντοχής και του ασταθούς διαβήτη, γιατί οι έννοιες δεν είναι ταυτόσημες.

5. Συγκινησιακοί παράγοντες, προκλητή αστάθεια, υπόκριση

Οι περισσότεροι από τους διαβητικούς με ασταθή διαβήτη έχουν συγκινησιακή αστάθεια, υπερβολικό άγχος, λανθάνουσα ή εμφανή κατάθλιψη. Η δυσχέρεια της ρύθμισης του ΣΔ επηρεάζει την ψυχική τους κατά-

σταση και δημιουργείται κυριολεκτικά φαύλος κύκλος αστάθειας διαβήτη και συγκινησιακής αστάθειας. Πολλοί ερευνητές πιστεύουν ότι η συγκινησιακή αστάθεια των ασθενών ή του οικογενειακού τους περιβάλλοντος είναι η συχνότερη αιτία του ασταθούς διαβήτη.^{5,59-66} Εξάλλου, το άγχος είναι συχνό συνοδό φαινόμενο χρόνιων νοσημάτων⁶⁷ και το συγκινησιακό τραύμα που ακολουθεί τη διάγνωση του διαβήτη θεωρείται ότι είναι εντονότερο απ' ό,τι σε άλλα χρόνια νοσήματα.^{59,68} Οι διαβητικοί ασθενείς φοβούνται τις χρόνιες αναπηρικές επιπλοκές του ΣΔ, αμφιβάλλουν για το κατά πόσο θα δημιουργήσουν οικογένεια, ανησυχούν για την επαγγελματική τους απόδοση, για την πιθανότητα να κληρονομηθεί ο ΣΔ στους απογόνους τους, μελαγχολούν από τους διαιτητικούς περιορισμούς και το ωράριο γευμάτων-ενέσεων, ενοχλούνται από τις καθημερινές ενέσεις, έχουν φοβία θανάτου από υπογλυκαιμία και η ψυχική τους διάθεση επηρεάζεται από τις άσχημες ενδείξεις των εξετάσεων των ούρων τους για σάκχαρο.⁴ Φυσικό είναι ότι η συμπεριφορά και η προσαρμογή των ασθενών στον ΣΔ καθορίζεται από την προηγούμενη προσωπικότητά τους, την εμπειρία νοσηλείων σε νοσοκομείο και την αντιμετώπισή τους από την οικογένεια, το φιλικό περιβάλλον και τον γιατρό. Ιδιαίτερα σημαντικός είναι ο ρόλος της οικογένειας. Το υπερβολικό άγχος των γονέων, δικαιολογημένο άλλωστε, οδηγεί σε υπερπροστασία.⁶⁹ Αποτέλεσμα της υπερπροστασίας είναι οι ασθενείς να γίνονται είτε επαναστατικοί είτε τελείως εξαρτημένοι. Συχνά οι νεαροί διαβητικοί χρησιμοποιούν τον διαβήτη τους ως μέσο για την εκπλήρωση των επιθυμιών τους.^{69,70}

Ενώ όμως οι παρατηρήσεις για την ψυχική κατάσταση και την προσωπικότητα των ασθενών με ασταθή διαβήτη συμφωνούν, δεν είναι απόλυτα εξακριβωμένος ο μηχανισμός με τον οποίο οι συγκινησιακοί παράγοντες οδηγούν σε ασταθή διαβήτη. Υπάρχει απευθείας επίδραση του θυμικού ή ο επηρεασμός είναι έμμεσος διαμέσου ορμονικών μηχανισμών; Φαίνεται ότι οι κατεχολαμίνες παίζουν σημαντικό ρόλο στη δημιουργία απορρύθμισης του διαβήτη. Ο Mirsky έδειξε ότι μια ψυχιατρική συνέντευξη μπορεί να οδηγήσει σε υπεργλυκαιμία.⁷¹ Άλλοι ερευνητές έδειξαν ότι αυξημένο καθημερινό στρες αυξάνει τις απαιτήσεις σε ινσουλίνη και προκαλεί κετοναιμία.^{72,73} Έχει, επίσης, δειχθεί στα παιδιά ότι συνεντεύξεις που προκαλούν στρες οδηγούν σε κετοναιμία, υπεργλυκαιμία και αύξηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων στο αίμα.⁷⁴ Ενδιαφέρον είναι μάλιστα ότι η προηγούμενη χορήγηση β-αναστολέων του συμπαθητικού ελάττωσε τη συχνότητα επεισοδίων κετοξέωσης σε δύο παιδιά με πολύ ασταθή διαβήτη.⁷⁵ Επανελημμένα επεισόδια κετοξέωσης επέρχονται ύστερα από έντονο ψυχικό στρες.⁷⁶

Βρέθηκε ότι η ορμονική απάντηση σε στρες είναι εντονότερη σε άτομα που έχουν ασταθή διαβήτη.⁷⁷ Εξάλλου το στρες συχνά οδηγεί σε ενσυνείδητες ή ασυνείδητες τροποποιήσεις των δόσεων ινσουλίνης ή της δίαιτας και λάθη στη θεραπεία. Αυτό είναι πολύ συχνό φαινόμενο και το αντιλαμβάνεται ο γιατρός ύστερα από προσεκτική συνέντευξη με τον άρρωστο. Υστερικόμορφη συμπεριφορά υπάρχει συχνά και υποκρύπτει ανάγκη προσέγκυσης της προσοχής του περιβάλλοντος, τάσεις αυτοτιμωρίας ή προσπάθειας τιμωρίας και ταλαιπωρίας των άλλων.

Σε δική μας μελέτη, ψυχολογικοί παράγοντες ήταν προφανείς σε 10 αρρώστους από 29 που ήταν δυνατόν να θεωρηθούν ασταθείς διαβήτες, αλλά ενδέχεται να υπήρχαν και σε άλλους που δεν αποκαλύφθηκαν.⁷⁸ Οι άρρωστοι με ψυχοπαθολογική προσωπικότητα συχνά προκαλούν οι ίδιοι την αστάθεια στον διαβήτη τους με σαφώς εσκεμμένο τρόπο (factitious brittle diabetes).^{5,59,76,78,79}

Από 30 αρρώστους του Schade και συν., προκλητή αστάθεια του ΣΔ διαπιστώθηκε στους οκτώ.⁵⁹ Σε άλλους 8 ασθενείς οι ίδιοι ερευνητές διαπίστωσαν υπόκριση (malingering) που διακρίνεται από την προκλητή αστάθεια από το ότι αποσκοπεί σε συγκεκριμένα οφέλη, π.χ. νεαροί άρρωστοι να μην πάνε στο σχολείο. Οι έφηβοι αυτοί συνήθως παραλείπουν την ένεση ινσουλίνης ή δεν εφαρμόζουν τη δίαιτα του διαβήτη. Επεισόδια κετοξέωσης έπονται οικογενειακών καυγάδων ή προηγούνται κάποιου ανεπιθύμητου διαγωνίσματος στο σχολείο.⁵⁹ Αντίθετα, το αίτιο που οδηγεί τους διαβητικούς σε προκλητή αστάθεια είναι πολύ πιο γενικό, όχι ευκαιριακό, και είναι δύσκολο να αποκαλυφθεί χωρίς ιδιαίτερη προσπάθεια ή ψυχιατρική εξέταση.⁵⁹

Δεν είναι γνωστό αν υπάρχει κάποια ειδική αιτιολογία στις ψυχικές διαταραχές των ασθενών με ασταθή διαβήτη, η οποία να έχει αιτιώδη σχέση με τον διαβήτη. Πάντως οι ασθενείς με ασταθή διαβήτη εμφανίζουν συχνότερα από άλλους διαταραχές θυμικού και άγχος.⁷⁹ Ο Gill και συν. υπολόγισαν ότι στο 93% των ασθενών με ασταθή διαβήτη υπήρχε ως αίτιο της αστάθειας ισχυρό ψυχοκοινωνικό στρες.⁸⁰ Ενδιαφέρον είναι ότι στα διαβητικά άτομα είναι συχνότερη η ψυχογενής ανορεξία.⁸¹

6. Προβλήματα κατανόησης αντίληψης και συμμόρφωσης στις οδηγίες

Προβλήματα κατανόησης και αντίληψης των οδηγιών ενδέχεται να επηρεάζουν άμεσα τη σταθερότητα της ρύθμισης του ΣΔ. Τέτοια προβλήματα παρουσίασε το 23% των ασθενών με ασταθή διαβήτη που μελετήθηκαν εκτεταμένα από τον Schade και συν.⁵⁹ Οι συγγραφείς αυτοί προτείνουν την εφαρμογή ειδικών

ψυχολογικών δοκιμασιών (psycholinguistic tests) για την ανακάλυψη των ατόμων που μειονεκτούν από την άποψη αυτή. Η ικανότητα εκμάθησης των οδηγιών μπορεί να βελτιωθεί με διάφορους τρόπους. Κατά τη γνώμη του γράφοντος, η ικανότητα αντίληψης του αρρώστου φαίνεται όταν διδάσκεται τη δίαιτα με το σύστημα των ισοδύναμων τροφών. Στους δικούς μας αρρώστους με ασταθή ΣΔ, από 29 αρρώστους τουλάχιστον οι πέντε δεν διακρίνονταν για την ευφυΐα τους ή είχαν πρόβλημα κατανόησης των οδηγιών.⁷⁸

Η πτωχή συμμόρφωση στις ιατρικές οδηγίες που αφορούν στην ινσουλινοθεραπεία, π.χ. διακοπή αυτοχορήγησης ινσουλίνης, σχετίζεται με την αυξημένη συχνότητα κετοξέωσης και την εισαγωγή στο Νοσοκομείο για οξείες επιπλοκές.⁸² Ενδιαφέρον είναι, όπως ήδη προαναφέρθηκε, ότι η διακοπή της ινσουλινοθεραπείας για 4 ώρες προκάλεσε μεγαλύτερη αύξηση της γλυκόζης σε σχέση με μάρτυρες που διέκοψαν την ινσουλίνη. Επομένως, σε αυτούς τους ασθενείς ενδέχεται μικρά λάθη στη θεραπεία να έχουν μεγάλο αντίκτυπο στη ρύθμιση του διαβήτη και να εξηγείται έτσι η συχνή μετάπτωση από την υπεργλυκαιμία στην υπογλυκαιμία.⁴⁰

7. Διαβητική γαστροπάρεση

Η διαβητική γαστροπάρεση, αποτέλεσμα νευροπάθειας του ΑΝΣ, δημιουργεί ιδιαίτερο πρόβλημα στη ρύθμιση του ΣΔ.⁷⁸ Η απορρόφηση των τροφών από το έντερο γίνεται αρκετά καθυστερημένα λόγω παραμονής των τροφών στο στομάχι. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, μετά την ένεση της ινσουλίνης, να δημιουργείται αρχικά υπογλυκαιμία και, 4-10 ώρες αργότερα, σημαντική υπεργλυκαιμία.⁵⁹ Η ινσουλίνη σε περιπτώσεις γαστροπάρεσης είναι σκόπιμο να γίνεται μετά τη λήψη του φαγητού.

8. Έλλειψη αντίληψης υπογλυκαιμίας

Η έλλειψη αντίληψης των προειδοποιητικών συμπτωμάτων της υπογλυκαιμίας είναι ένας παράγοντας που ενδέχεται να οδηγήσει σε αστάθεια του διαβήτη, τόσο με το φαινόμενο Somogyi όσο και με την ανησυχία που δημιουργεί ο φόβος βαριάς υπογλυκαιμίας.^{4,83}

9. Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΧΝΑ)

Η ΧΝΑ συχνά συνοδεύεται από αστάθεια στη ρύθμιση του ΣΔ. Οι άρρωστοι αυτοί έχουν μειωμένες ανάγκες σε ινσουλίνη, κυρίως γιατί ο νεφρός είναι όργανο που καταβολίζει την ινσουλίνη. Έτσι, μικρές μεταβολές των δόσεων ινσουλίνης έχουν σημαντικό αποτέλεσμα και προκαλούν εύκολα υπογλυκαιμία. Η συνυπάρχουσα γαστροπάρεση περιπλέκει ακόμη περισσότερο τα πράγματα, ενώ παράλληλα το ηθικό των αρρώστων

δεν είναι καλό, γεγονός που δυσχεραίνει ακόμη περισσότερο τη ρύθμιση του διαβήτη.^{84,85}

10. Χαμηλός ουδός αποβολής γλυκόζης

Μερικές φορές αστάθεια στη ρύθμιση του διαβήτη δημιουργείται σε άτομα με χαμηλό ουδό αποβολής γλυκόζης που επιδιώκουν να πετύχουν αρνητικά ούρα όλο το 24ωρο. Η επιδίωξη αυτή οδηγεί σε συχνές υπογλυκαιμίες, με αποτέλεσμα αυξανόμενο άγχος και συγκινησιακή αστάθεια. Για τον λόγο αυτό δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται στην παρακολούθηση της γλυκοζουρίας δοκιμαστικές ταινίες ιδιαίτερα ευαίσθητες σε μικρές πυκνότητες γλυκόζης. Στις περιπτώσεις χαμηλού ουδού συνιστάται η συχνότερη διενέργεια εξετάσεων αίματος στις οποίες και πρέπει να βασίζονται οι μεταβολές των δόσεων της ινσουλίνης.⁸⁵ Τα τελευταία χρόνια οι εξετάσεις ούρων έχουν δώσει τη θέση τους στις εξετάσεις αίματος και η αιτία αυτή της αστάθειας πλέον σπανίζει.

11. Καταστάσεις που μεταβάλλουν τις ανάγκες σε ινσουλίνη

Διάφορα νοσήματα μπορεί να μεταβάλουν τις ανάγκες σε ινσουλίνη, είτε αυξάνοντας είτε ελαττώνοντας την ευαισθησία σε αυτήν.

Λανθάνουσες λοιμώξεις, συνήθως του ουροποιητικού, χωρίς να είναι απαραίτητα ιδιαίτερα έκδηλες κλινικά, προκαλούν απορρύθμιση του διαβήτη και επεισόδια κετοξέωσης. Το ίδιο συμβαίνει και με διάφορα αποστήματα. Ο υπερθυρεοειδισμός αυξάνει την τάση για κετοξέωση.⁵ Επειδή, μάλιστα, τα συμπτώματα του μη ρυθμιζόμενου ΣΔ και του υπερθυρεοειδισμού έχουν πολλά κοινά σημεία, αρκετές φορές η διάγνωση καθυστερεί. Οι ανάγκες σε ινσουλίνη αυξάνουν επίσης κατά τη διάρκεια της προεμμηνορρυσιακής περιόδου στις γυναίκες.^{4,5} Σε μερικές περιπτώσεις παρατηρούνται επανειλημμένα επεισόδια κετοξέωσης στην προεμμηνορρυσιακή φάση.⁴ Σε δική μας περίπτωση, η κετοξέωση συνέβαινε σχεδόν κάθε μήνα σε νεαρή γυναίκα που είχε υποβληθεί σε υστερεκτομή χωρίς αφαίρεση ωοθηκών.⁷⁸ Αστάθεια στη ρύθμιση του ΣΔ μπορεί να προκαλέσουν και καταστάσεις που αυξάνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη ή ελαττώνουν γενικά τις ανάγκες σε ινσουλίνη, όπως είναι η γλουτενική εντεροπάθεια, ο υποϋποφυσισμός, η νόσος του Addison, η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, η απίσχυση, η παγκρεατεκτομή, η παρατεταμένη σωματική άσκηση.^{4-6,86-89} Στις περιπτώσεις αυτές το πρόβλημα είναι κυρίως οι συχνές υπογλυκαιμίες με μικρές δόσεις ινσουλίνης, αλλά και η εύκολη απορρύθμιση του διαβήτη, με μικρή μείωση των μονάδων ινσουλίνης.

Διάγνωση του ασταθούς διαβήτη

Εφόσον εξακολουθεί να υπάρχει διαφωνία για τον καθορισμό των διαβητικών που έχουν ασταθή διαβήτη, είναι αναγκαίο να γίνει ιδιαίτερη αναφορά στη διάγνωση του. Προσωπικά προτιμούμε τον περιορισμό της διάγνωσης ασταθούς διαβήτη στις περιπτώσεις εκείνες που δεν υπάρχουν εμφανείς και γνωστές αιτίες αστάθειας του διαβήτη. Δεν είναι υπεύθυνος ο γιατρός για τυχόν θεραπευτικά λάθη και δεν πρόκειται για μια παροδική φάση δυσχερούς ρύθμισης του διαβήτη με αφορμή κάποιο γνωστό παράγοντα. Έτσι, κάθε ινσουλινοεξαρτώμενος διαβητικός που δεν ρυθμίζεται ικανοποιητικά δεν έχει υποχρεωτικά ασταθή διαβήτη.

Η διάγνωση του διαβήτη ως ασταθούς μπορεί να γίνει μόνο αν εξεταστούν προσεκτικά οι διάφοροι παράγοντες που μπορεί να προκαλούν αστάθεια. Πρέπει να ελεγχθούν αρχικά οι οδηγίες που έχουν δοθεί στον άρρωστο και η ακριβής τήρησή τους. Δεν πρέπει να χαρακτηρίζονται ασταθείς διαβητικοί όσοι παρουσιάζουν αστάθεια, λόγω σφαλμάτων στη θεραπεία ή λόγω ανεπαρκούς εκπαίδευσής τους. Τελικά, έπειτα από εξονυχιστικούς ελέγχους, μικρό ποσοστό αρρώστων παραμένει στο πλαίσιο του ασταθούς διαβήτη και τότε προεξάρχουν οι συγκινησιακοί παράγοντες.^{4,5,59,78}

Ο Schade και συν. περιέγραψαν ένα σύστημα για την αιτιολογική διάγνωση του ασταθούς διαβήτη.⁵³ Οι ίδιοι ερευνητές αναγνωρίζουν, ωστόσο, ότι το σύστημα που προτείνουν είναι πολυέξοδο και χρονοβόρο. Περιλαμβάνει νοσηλεία σε ειδική ερευνητική μονάδα του Νοσοκομείου και σειρά από διαδοχικά στάδια βιολογικών δοκιμασιών, βιοχημικών εξετάσεων και ψυχολογικών δοκιμασιών. Ο διαγνωστικός αυτός αλγόριθμος παρουσιάζει ενδιαφέρον, γιατί είναι η πρώτη προσπάθεια συστηματοποίησης της έρευνας του ασταθούς διαβήτη. Τα κριτικά σημεία του αλγορίθμου είναι: (α) Η δοκιμασία υπογλυκαιμίας με ινσουλίνη υποδορίως και ενδοφλεβίως. (β) Η ψυχοδιανοητική και ψυχιατρική εκτίμηση. (γ) Η ανίχνευση προκλητής αστάθειας ή υπόκρισης. (δ) Οι ειδικές βιοχημικές εξετάσεις (αντισώματα, υποδοχείς ινσουλίνης).

Θεραπεία του ασταθούς διαβήτη

Η θεραπεία του ασταθούς διαβήτη προϋποθέτει σωστή διάγνωση και εκτίμηση των παραγόντων που οδηγούν σε αστάθεια. Σε έναν μεγάλο αριθμό αρρώστων που χαρακτηρίζονται πρόωρα και "εκ πρώτης όψεως" ασταθείς διαβητικοί, αποδεικνύεται, ύστερα από προσεκτική εκτίμηση, ότι για την "αστάθειά" τους ευθύνονται η ατελής εκπαίδευσή τους, τα λάθη στην ινσουλινοθεραπεία, οι διαιτητικές παρεκτροπές, το ακατάστατο ωράριο φαγητού και ύπνου, ο υπερβάλ-

λων ζήλος για επίτευξη άριστης ρύθμισης ή το ακατάλληλο σχήμα ινσουλινοθεραπείας.^{5,85}

Επομένως, πριν από κάθε άλλη έρευνα πρέπει να εξασφαλιστεί η εφαρμογή της σωστής τακτικής σε έναν καλά εκπαιδευμένο άρρωστο. Αν η εκπαίδευση του αρρώστου είναι σωστή και η τήρηση των οδηγιών του γιατρού επαρκής, αλλά ο διαβήτης εξακολουθεί να είναι ασταθής, πρέπει να αναζητηθούν τα διάφορα οργανικά αίτια που οδηγούν σε αστάθεια. Ο κλινικός αλγόριθμος που προτείνεται από τον Schade και συν.⁵³ είναι δυνατόν να αποτελέσει ένα πολύ καλό υπόδειγμα διερεύνησης και τότε η θεραπεία θα είναι ανάλογη με το αίτιο της αστάθειας του ΣΔ. Δυστυχώς μόνο 50% των ασθενών ανταποκρίνονται στην ειδική θεραπευτική αντιμετώπιση του ασταθούς διαβήτη.⁹⁰

Γενικές αρχές θεραπευτικής αντιμετώπισης αρρώστων με ασταθή διαβήτη

α) Δίαιτα

Πρέπει να είναι προσαρμοσμένη στο φύλο, το βάρος, την ηλικία και τη σωματική δραστηριότητα των αρρώστων. Πρέπει να εφαρμόζεται σταθερά κάθε μέρα, χωρίς αυξομειώσεις στο σύνολο και την κατανομή των υδατανθράκων. Το ωράριο των γευμάτων πρέπει να είναι σταθερό και να αποβλέπει στην ελαχιστοποίηση των πιθανοτήτων υπογλυκαιμίας. Η τροφή πρέπει να κατανέμεται σε τρία κύρια και δύο ή τρία δευτερεύοντα γεύματα. Συνιστούμε 20g υδατάνθρακες επιπλέον για κάθε μετάθεση της ώρας του νυκτερινού ύπνου. Οι ασθενείς πρέπει να αποφεύγουν την παρατεταμένη σωματική άσκηση.

β) Ινσουλίνη

Οι δόσεις και ο τύπος της ινσουλίνης πρέπει να εφαρμόζονται κατάλληλα. Τα σχήματα με δύο ενέσεις το 24ωρο, με μείγματα ταχείας και ενδιάμεσης δράσης ινσουλίνης δεν είναι αποδοτικά στον ασταθή διαβήτη, σε αντίθεση με την πλειονότητα των ασθενών με ΣΔ τύπου 1.⁹¹ Συχνά καταφεύγουμε στο σχήμα των πολλών ενέσεων.

Συχνά οι δόσεις ινσουλίνης απαιτούν μείωση, ώστε η ρύθμιση του ΣΔ να ξεκινήσει με τη διακοπή των συχνών υπογλυκαιμιών που αναστατώνουν ψυχικά τον άρρωστο και ακολουθούνται από υπεργλυκαιμία. Η μείωση αυτή είναι σκόπιμο να γίνεται βαθμιαία.^{19,35} Σε επιλεγμένες περιπτώσεις, η αστάθεια του διαβήτη βελτιώνεται με σχήμα τριών, τεσσάρων ή και πέντε ενέσεων ινσουλίνης το 24ωρο ή με εφαρμογή αντλίας ινσουλίνης υποδορίως, ενδοφλεβίως ή ενδοπεριτοναϊκώς.^{78,90,92-97}

γ) Παρακολούθηση της ρύθμισης

Ο άρρωστος πρέπει να εκπαιδευτεί κατάλληλα, ώστε να παρακολουθεί τη ρύθμιση του διαβήτη του σωστά

και με μεθοδικότητα. Η καταγραφή των αποτελεσμάτων των εξετάσεων των ούρων και του αίματος για σάκχαρο, των μεταβολών των δόσεων ινσουλίνης, των ωρών και συνθηκών υπογλυκαιμικών αντιδράσεων είναι τελείως απαραίτητη. Συνιστάται επίσης η διενέργεια συχνών εξετάσεων σακχάρου στο αίμα με τη χρήση δοκιμαστικών ταινιών. Οι εξετάσεις αυτές καλό είναι να γίνονται πριν από τα κύρια γεύματα και πριν από τον ύπνο. Αν τίθεται η υπόνοια προκλητής απορρύθμισης ή υπόκρισης, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται σε Νοσοκομείο.⁵³

δ) Ψυχολογική υποστήριξη - ψυχιατρική βοήθεια

Όπως προαναφέρθηκε, σε πολλές περιπτώσεις ασταθούς διαβήτη υπάρχει έντονο συγκινησιακό υπόστρωμα που είναι υπεύθυνο για την αστάθεια. Ο πεπειραμένος γιατρός θα αντιληφθεί εύκολα τον άρρωστο με εμφανή τα σημεία του άγχους και της συγκινησιακής αστάθειας. Μερικές φορές, όμως, δεν υπάρχουν εξωτερικές εκδηλώσεις του υποκείμενου ψυχισμού και χρειάζεται ιδιαίτερη προσπάθεια για την εξακρίβωσή του.⁵³ Στις περιπτώσεις αυτές σημαντικός είναι ο ρόλος της κοινωνικής λειτουργού και της επισκέπτριας αδελφής. Συχνά τη βοήθειά τους χρειάζεται πρώτα η οικογένεια, ώστε να καταστεί δυνατή η υποστήριξη, από την πλευρά της, του διαβητικού μέλους της.⁹⁸

Η συγκινησιακή αντίδραση των γονέων επηρεάζει με ποικίλους τρόπους τη συμπεριφορά των διαβητικών παιδιών.⁶⁹

Στις περιπτώσεις που υπάρχει σοβαρό ψυχικό πρόβλημα, μπορεί να χρειαστεί βοήθεια ψυχιάτρου. Έχει περιγραφεί επιτυχής θεραπεία αστάθειας του διαβήτη με ύπνωση και ψυχοθεραπεία.⁹⁹

Παρόλα αυτά, όμως, είναι προτιμότερο τα προβλήματα να επιλύονται στον χώρο του διαβητολογικού ιατρείου με υπομονή, κατανόηση και μεθοδική προσέγγιση του προβλήματος. Η σταθεροποίηση του ασταθούς διαβήτη δεν είναι πάντα εφικτή. Μόνο οι μισοί ασθενείς απαντούν τελικά στη θεραπεία.^{59,78}

Έκβαση - Επιπλοκές στον ασταθή διαβήτη

Οι ασθενείς με ασταθή διαβήτη δεν παραμένουν εφ' όρου ζωής ασταθείς. Πολλοί με την πάροδο του χρόνου γίνονται σταθερότεροι, εφόσον απομακρύνθηκε ο αιτιολογικός παράγοντας της αστάθειας που, όπως ελέγχθη, συχνά είναι ψυχοκοινωνικός. Οι ασθενείς με ασταθή διαβήτη έχουν υψηλότερη HbA1c σε σύγκριση με τους λοιπούς ασθενείς. Η ρύθμισή τους συχνά βρίσκεται σε πλήρη αποδιοργάνωση, με τιμές γλυκόζης άλλοτε πολύ υψηλές και άλλοτε υπογλυκαιμικές. Με την άσχημη ρύθμισή τους είναι επόμενο οι ασταθείς διαβητικοί να ρέπουν περισσότερο προς τις διαβητικές επιπλοκές.^{100,101} Για παράδειγμα, σε μελέ-

τη των Williams και Pickup, από τους 21 επιζώντες ασθενείς με ασταθή διαβήτη μόνο δύο εξακολουθούσαν να έχουν χαρακτηριστικά ασταθούς διαβήτη. Οι χρόνιες διαβητικές επιπλοκές ήταν συχνότερες στην ομάδα των ασταθών ασθενών (67%) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (25%). Επίσης οι ασταθείς ασθενείς έκαναν μεγαλύτερες δόσεις ινσουλίνης 77 ± 39 έναντι 47 ± 15 ημερησίως. Ακόμη είχαν περισσότερες επιπλοκές σε σχέση με εγκυμοσύνη (46% έναντι 7%). Όλοι οι ασταθείς διαβητικοί ήταν γυναίκες, και είχαν πολύ συχνά ψυχοκινητικές διαταραχές και συναισθηματική αστάθεια.⁹⁹

Οι Alivisatos και McCullagh³ χρησιμοποιώντας σχετικά ευρύτερα κριτήρια περιέλαβαν σε μελέτη τους 70 ασθενείς με ασταθή διαβήτη και 79 με σταθερό. Περιέργως οι ασταθείς διαβητικοί δεν είχαν μεγαλύτερη συχνότητα χρόνιων επιπλοκών. Η μελέτη αυτή παρουσιάζει ενδιαφέρον, γιατί έγινε με τα μέσα εκείνης της εποχής, χωρίς τη χρησιμοποίηση συχνών ελέγχων γλυκόζης με σακχαρόμετρο. Ίσως θεωρήθηκαν καταχρηστικά ως ασταθείς, διαβητικοί ασθενείς που απλώς είχαν ευρύτερες διακυμάνσεις τιμών σακχάρου. Με τις σημερινές γνώσεις μπορούμε να συμπεράνουμε ότι οι ασταθείς διαβητικοί θα παρουσιάσουν χρόνιες διαβητικές επιπλοκές σε συσχέτιση με τις τιμές της HbA1c σε βάθος χρόνου.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Woodyatt RT. Diabetes mellitus. In: Cecil R, ed, *A Text-book of Medicine*. Philadelphia, WB Saunders, 1983:620.
- 2 Molnar GD, Gastineau CF, Rosevear JW, Moxness KE. Quantitative aspects of labile diabetes. *Diabetes* 1965;14:79-88.
- 3 Alivisatos JG, McCullagh EP. Stable and brittle diabetes. *Am J Med* 1956;48:344-357.
- 4 Tattersall R. Brittle diabetes. *Clin Endocrinol Metab* 1977;6:403-419.
- 5 Gill GV, Walford S, Alberti KGMM. Brittle diabetes - present concepts. *Diabetologia* 1985;28:579-589.
- 6 Gill GV, Lucas S, Kent LA. Prevalence and characteristics of brittle diabetes in Britain. *QJM* 1996;89:11:839-843.
- 7 Knowles HC. Brittle diabetes. In: Danowski TS, ed, *Diabetes Mellitus: Diagnosis and Treatment*. New York: Am Diab Assoc 1964;109-111.
- 8 Marble A. *Causes and treatment of unstable diabetics*. Proceedings of the 4th Congress of International Diabetes Federation 1961;1:285-291.
- 9 Drash A. Problems associated with diabetes in children. In: Fagans SS, Sussman DE, eds, *Diabetes Mellitus: Diagnosis and Treatment*. New York: Am Diab Assoc 1971;197-200.
- 10 Pyke DA. Προσωπική επικοινωνία 1975.
- 11 Lufkin EG. *Management of unstable diabetes*. *Minn Med* 1978;59:753-756.
- 12 Griffith DN, Yudkin JS. Brittle diabetes in the elderly. *Diabet Med* 1989;5:440-443.
- 13 Cremer GM, Molnar GD, Taylor WF et al. Studies of diabetic instability. Tests of insulinogenic reserve with infusions of arginine, glucagon, epinephrine and saline. *Metabolism* 1971;20:1083-1098.
- 14 Block MB, Mako ME, Steiner DF, Rubenstein AH. Circulating C-peptide immunoreactivity. *Diabetes* 1972;21:1013-1026.
- 15 Reynolds C, Horwitz DL, Molnar GD, Rubenstein AH, Taylor WF. Abnormalities of endogenous insulin and glucagon in insulin treated stable and unstable diabetics. *Diabetes* 1977;26:36-45.
- 16 Shima K, Tanaka R, Morishita S, Tarui S, Kumahara Y, Nishikawa M. Studies on the etiology of "brittle diabetes". Relationship between diabetic instability and insulinogenic reserve. *Diabetes* 1977;26:717-725.
- 17 Madsbad S. Prevalence of residual B-cell function and its metabolic consequences in type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1983;24:141-147.
- 18 Taylor R, Hetherington CS, Gill GV, Alberti KG. Changes in tissue insulin sensitivity in previously "brittle" diabetics. *Horm Metab Res* 1986;18:493.
- 19 Somogyi M. Exacerbation of diabetes by excess insulin action. *Am J Med* 1959;26:169-191.
- 20 Service FJ, Molnar GD, Rosevere JW, Ackerman E, Gatewodd LC, Taylor EF. Mean amplitude of glycaemic excursions, a measure of diabetic instability. *Diabetes* 1970;19:644-655.
- 21 O'Leesky S, Shreeve DP, Sutcliffe CH. Brittle diabetes. *Quart J Med* 1974;43:113-125.
- 22 Hansen AP. Abnormal serum growth hormone response to exercise in juvenile diabetics. *J Clin Invest* 1970;49:1467-1478.
- 23 Cryer PE. Hierarchy of physiological responses to hypoglycemia; relevance to clinical hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus. *Horm Metab Res* 1997;29:92-96.
- 24 Unger R. Role of glucagon in the pathogenesis of diabetes. The status of controversy. *Metabolism* 1978;27:1691-1709.
- 25 Felig P, Wahren J, Hendler R. Influence of physiologic hyperglucagonemia on basal and insulin-inhibited splanchnic glucose output in normal man. *J Clin Invest* 1976;58:761-765.
- 26 Rizza R, Verdonk C, Miles J, Service F, Gerich J. Effect of intermittent endogenous hyperglucagonemia on glucose

- homeostasis in normal and diabetic man. *J Clin Invest* 1979;63:1119-1123.
- 27 Gerich JE, Schneider V, Dippe SE et al. Characterisation of the glucagon response to hypoglycaemia in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1974;38:77-82.
- 28 Wahren J, Felig P. Influence of somatostatin on carbohydrate disposal and absorption in diabetes mellitus. *Lancet* 1976;1:2213-2216.
- 29 Gerich JE, Schultz TA, Lewis SB, Karam JH. Clinical evaluation of somatostatin as a potential adjunct to insulin in the management of diabetes mellitus. *Diabetologia* 1977;13:537-544.
- 30 Christensen NJ. Plasma norepinephrine and epinephrine in untreated diabetics during fasting and after insulin administration. *Diabetes* 1974;23:1-8.
- 31 Ezdinli EZ, Sokal JE. Comparison of glucagon and epinephrine effect in the dog. *Endocrinology* 1966;78:48-54.
- 32 Garber AJ, Cryer PE, Santiago JV, Haymond MW, Pagliara AS, Kipnis DM. The role of adrenergic mechanism in the substrate and hormonal response to insulin-induced hypoglycemia in man. *J Clin Invest* 1976;58:7-15.
- 33 Massi - Benedetti M, Noy GA, Nosadini R, Natrass M, Gill GV, Orskov H. Metabolic abnormalities in "brittle" diabetes. *Diabetologia* 1980;19:293-297.
- 34 Taylor R, Husband DJ, Marshall SM, Tunbridge WM, Alberti KG. Adipocyte insulin binding and insulin sensitivity in 'brittle' diabetes. *Diabetologia* 1984;27:441-446.
- 35 Bradusch - Marrain P, Waldhäusl W, Grubeck-Loebenstien B, Korn A, Vierhapper H, Nowotny P. The role of diabetogenic hormones on carbohydrate and lipid metabolism following oral glucose loading in insulin dependent diabetics: Effects of acute hormone administration. *Diabetologia* 1981;21:387-393.
- 36 Bloom ME, Mintz DH, Field JB. Insulin induced posthypoglycaemic hyperglycaemia as a cause of "brittle" diabetes. Clinical clues and therapeutic implications. *Am J Med* 1969;47:891-903.
- 37 Travis LB. "Over control" of juvenile diabetes mellitus. *South Med J* 1975;68:767-771.
- 38 Anonymous. Dawn phenomena in diabetes (Editorial). *Lancet* 1984;1:1333-1334.
- 39 Bolli GB, Gerich JE. The "dawn phenomenon": A common occurrence in both non-insulin-dependent and insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1984;310:746-750.
- 40 Husband DJ, Pernet A, Gill GV, Hanning I, Alberti KG. The metabolic response to insulin deprivation in idiopathic brittle diabetes. *Diabetes Res* 1986;4:193-198.
- 41 Berson SA, Yallow RS, Bauman A, Rothschild MA, Newerley K. Insulin-I metabolism in human subjects. Demonstration of insulin binding. *J Clin Invest* 1956;35:170-190.
- 42 Dixon K, Exon PD, Hughes HR. Insulin antibodies in the aetiology of labile diabetes. *Lancet* 1972;1:343-347.
- 43 Palumbo PJ, Taylor EF, Molnar GD, Teuxe WM. Disappearance of bovine insulin from plasma in normal and diabetic subjects. *Metabolism* 1972;21:787-798.
- 44 Andersen OO. Insulin antibody formation. The influence of age, sex, infections, insulin dosage and regulation of diabetes. *Acta Endocrinol* 1972;71:126-140.
- 45 Ludvigsson J. Insulin antibodies in diabetic children treated with monocomponent porcine insulin from the onset: relationship to B-cell function and partial remission. *Diabetologia* 1984;26:138-141.
- 46 Nora JJ, Smith DW, Cameron JR. The route on insulin administration in the management of diabetes mellitus. *Pediatrics* 1964;74:547-551.
- 47 Berger M, Duppers HJ, Hegner H, Jorgens V, Berchtold P. Absorption kinetics and biologic effect of subcutaneous injected insulin preparations. *Diabetes Care* 1982;5:77-91.
- 48 Ginburg S, Block MB, Mako ME, Rubenstein AH. Serum insulin levels following administration of exogenous insulin. *J Clin Endocrinol* 1973;36:1175-1179.
- 49 Kolendorf K, Bojsen J, Deckert T. Absorption and miscibility of regular porcine insulin after subcutaneous injection of insulin-treated diabetic patients. *Diabetes Care* 1983;6:6-9.
- 50 Paley RC, Scott MH. Severe insulin lipodystrophy as a possible cause of instability in diabetes. *Br Med J* 1958;2:1331-1334.
- 51 Watkins JD, Roberts DE, Williams TF, Martins DA, Coyle V. Observation of medication errors made by diabetic patients in the home. *Diabetes* 1967;16:882-885.
- 52 Καραμήτσος Δ, Μπακατσέλος Σ. Χρησιμοποίηση ερωτηματολογίου για τον έλεγχο γνώσεων και εκτίμηση ψυχολογικής κατάστασης διαβητικού τύπου 1. *Επετηρίδα Ιατρικής Σχολής* 1988;17:107-115.
- 53 Schade DS, Eaton RP, Drumm DA, Duckworth WC. A clinical algorithm to determine the etiology of brittle diabetes. *Diabetes Care* 1985;8:5-11.
- 54 Dandona P, Healy F, Foster M, Greenbury E, Beckett AG. Low-dose insulin infusion in diabetic patients with high insulin requirements. *Lancet* 1978;2:283-285.
- 55 Paulsen EP, Courtney JM, Duckworth WC. Insulin resistance caused by massive degradation of subcutaneous in-sulin. *Diabetes* 1979;28:640-645.
- 56 Freidenberg GR, White N, Cataland S, O' Dositio TM, Sotos JF, Santiago JV. Diabetes responsive to intravenous but not subcutaneous insulin: effectiveness of aprotinin. *N Engl J Med* 1981;305:363-368.
- 57 Bayliss J. Brittle diabetes: Long-term control with a portable continuous intravenous insulin infusion system. *Br Med J* 1981;293:1207-1209.
- 58 Duckworth WC, Kitabchi AE. Insulin metabolism and

- degradation. *Endocrinol Rev* 1981;2:210-233.
- 59 Schade DS, Drumm DA, Duckworth WC, Eaton RP. The etiology of incapacitating brittle diabetes. *Diabetes Care* 1985;8:12-20.
- 60 Eaton RP, Friedman N, Allen RC, Schade DS. Insulin removal in man: in vivo evidence for a receptor mediated process. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;58:555-559.
- 61 Tunbridge RE. Socio-medical aspects of diabetes mellitus. *Lancet* 1983;2:893-899.
- 62 Joslin EP. The treatment of diabetes. In: Joslin EP, Root HF, White P, Marble A, eds, *Diabetes mellitus*. London: Kimpton, 1959;245.
- 63 Cohen AS, Vance VK, Runyan JW, Hurwitz D. Diabetic acidosis: an evaluation of the cause, course and therapy of 73 cases. *Ann Int Med* 1960;52:55-86.
- 64 Nabarro JDN. Diabetic acidosis. Clinical aspects. In: Liebel BS, Wrenshall GA, eds. The nature and treatment of diabetes. Amsterdam: *Excepta Medica Foundation* 1965;545-558.
- 65 Oakley WG, Pyke DA, Taylor KW. *Clinical diabetes and its biochemical basis*. Oxford: Blackwell 1968;423.
- 66 Baker LM, Rosman B, Minuchin S. Diabetes management and context: the psychosomatic diabetic. In: Peterson CM, ed. *Diabetes management in the '80s*. New York: New Praeger, 1982;156-166.
- 67 Parets AD. Emotional reactions to chronic physical illness. *Med Clin N Am* 1997;51:1399-1408.
- 68 Benedek T. An approach to the study of the diabetic. *Psychosomatic Medicine* 1948;10:284-287.
- 69 Pond H. Paternal attitudes towards children with a chronic medical disorder: special reference to diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1979;2:425-431.
- 70 Stearns S. Some emotional aspects of the treatment of diabetes mellitus and the role of the physician. *N Engl J Med* 1953;294:271-276.
- 71 Mirsky IA. *Emotional hyperglycaemia*. Proceedings of the Central Society for Clinical Research 1945;19:74-77.
- 72 Grand I, Kyle GC, Teichman A. Recent life events and diabetes in adults. *Psychosom Med* 1974;36:121-128.
- 73 Fisher EB, Delamater AM, Bertelson AD, Kirkely BG. Psychological factor in diabetes and its treatment. *J Consult Clin Psychol* 1982;50:993-1003.
- 74 Hinkle LE, Evans FM, Wolf S. Studies in diabetes mellitus 1. *Psychosom Med* 1951;113:160-183.
- 75 Baker L, Barcai A, Kaye R, Hague N. Beta adrenergic blockade and juvenile diabetes: acute studies and long-term therapeutic trial. *J Pediatr* 1969;75:19-29.
- 76 Tattersall R, Walford S. Brittle diabetes, a spectrum of illness in response to life stress: the place of "cheating and manipulation". In: Pickup JC, ed, *Brittle diabetes*. Oxford: Blackwell, 1984;76-102.
- 77 Dutour A, Boiteau V, Dadoun F, Feissel A, Atlan C, Oliver C. Hormonal response to stress in brittle diabetes. *Psycho-neuroendocrinology* 1996;21:6:525-543.
- 78 Καραμήτσος Δ, Μπακατσέλος Σ, Παπαδημητρίου Β. Η αιτιολογία και αντιμετώπιση του δυσρρυθμιστου και ασταθή διαβήτη. *Ελλην Ιατρ* 1986;52:30-36.
- 79 Eiber R, Berlin I, Grimaldi A, Bisserbe JC. Insulin-dependent diabetes and psychiatric pathology: general clinical and epidemiologic review. *Encephale* 1997;23:351-357.
- 80 Gill GV, Lucas S, Kent LA. Prevalence and characteristics of brittle diabetes in Britain. *QJM* 1996;89:839-843.
- 81 Herpertz S, Wagener R, Albus C et al. Diabetes mellitus and eating disorders: a multicenter study on the comorbidity of the two diseases. *J Psychosom Res* 1998;44:503-515.
- 82 Morris AD, Boyle DI, McMahon AD, Greene SA, MacDonald TM, Newton RW. Adherence to insulin treatment, glycaemic control, and ketoacidosis in insulin-dependent diabetes mellitus. The DARTS/MEMO Collaboration. Diabetes. Audit and Research in Tayside Scotland. Medicines Monitoring Unit. *Lancet* 1997;350:1505-1510.
- 83 Bacatselos S, Karamitsos D, Kurtoglou G, Zamboulis C, Yovos J, Vyzantiades A. Hypoglycemia unawareness in type 1 diabetes mellitus patients under conventional insulin treatment. *Diabetes Nutrition and Metabolism* 1995;267-275.
- 84 Compty CM, Leonard A, Shapiro FL. Psychosocial problems in dialysed diabetic patients. *Kidney Int* 1974;6:144-152.
- 85 Καραμήτσος Δ. Διαβητική νεφροπάθεια. Εις: Μ. Παπαδημητρίου, Νεφρολογία, Θεσσαλονίκη: Ιατρικές Εκδόσεις Σιώκης 1988;789-800.
- 86 Anderson J. Brittle diabetes. *Lancet* 1974;1:1104(Letter).
- 87 Nerup J. Addison's disease-clinical studies. A report of 108 cases. *Acta Endocrinologica* (KBH) 1974;76:127-141.
- 88 Hardy KJ, Burge MR, Boyle PJ, Scarpello JH. A treatable cause of recurrent severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 1994;17:722-724.
- 89 Schalch DS, Burday SZ. Antepartum pituitary insufficiency in diabetes mellitus. *Ann Int Med* 1971;74:357-360.
- 90 Schade DS, Burge MR. Brittle diabetes: etiology and treatment. *Adv Endocrinol Metab* 1995;6:289-319.
- 91 Oakley W, Hill D, Oakley WN. Combined use of regular and crystalline protamine (NPH) insulins in the treatments of severe diabetes. *Diabetes* 1966;15:216-219.
- 92 Pickup JC, Keen JH, Viberti GC, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion in the treatment of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1980;3:290-300.
- 93 Schiffrin A, Belmonte MM. Comparison between subcutaneous insulin infusion and multiple injections of insulin. A one year prospective study. *Diabetes*

- 1982;31:255-264.
- 94 Barbosa J, Menth L, Eaton J, Sutherland D, Freier EF, Najarian J. Long term ambulatory subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in brittle diabetic patients. *Diabetes Care* 1981;4:269-274.
- 95 Selam JL, Slingeneyer A, Hedon B, Mare P, Beraud JJ, Mirouze J. Long-term ambulatory peritoneal infusion of brittle diabetes with portable pumps. Comparison with in-travenous and subcutaneous routes. *Diabetes Care* 1983;6:105-111.
- 96 Williams G, Pickup JC, Keen H. Continuous intravenous insulin infusion in the management of brittle diabetes. Etiologic and therapeutic implications. *Diabetes Care* 1985;8:21-27.
- 97 Bertuzzi F, Vergato R, Provenzano V, Ricordi C. Brittle type 1 diabetes. *Curr Med Chem* 2007;14:1739-1744.
- 98 Walker JB. The clinical management of the diabetic adolescent. *Postgr Med J* 1970;46:625-629.
- 99 Gorman BJ. Adjunctive management of a grossly unstable diabetic by hypnosis. *Can Med Assoc J* 1974;110:493-499.
- 100 Williams G, Pickup JC. The natural history of brittle diabetes. *Diabetes Res* 1988;1:13-18.
- 101 Kent LA, Gill GV, Williams G. Mortality and outcome of patients with brittle diabetes and recurrent ketoacidosis. *Lancet* 1994;344:778-781.

6.3

ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΙ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

Φ. Ηλιάδης, Δ. Καραμήτσος

Οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 διαγιγνώσκονται συνήθως μετά την ηλικία των 50 ετών, η νόσος τους είναι χρόνια και υπάρχει μεγάλη πιθανότητα συνύπαρξης με αρτηριακή υπέρταση και στεφανιαία νόσο. Πολλά από τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τα δύο αυτά νοσήματα επηρεάζουν δυναμικά τον μεταβολισμό και δρουν είτε προδιαθέτοντας σε σακχαρώδη διαβήτη είτε επιδεινώνοντας υφιστάμενη διαβητική διαταραχή. Για τον λόγο αυτό θα περιγραφούν στο παρόν κεφάλαιο οι μηχανισμοί της διαβητογόνου επίδρασης διαφόρων φαρμάκων και πρωτίστως των αντιυπερτασικών και καρδιολογικών. Ωστόσο, στο σημείο αυτό πρέπει να τονιστεί ότι, αν ένα φάρμακο είναι απαραίτητο στον ασθενή, πρέπει να χορηγείται, ασχέτως αν έχει διαβητογόνους επιδράσεις, εφόσον η ένδειξη χορήγησής του είναι απόλυτη και δεν υπάρχει άλλο υποκατάστατο φάρμακο χωρίς ανεπιθύμητες επιδράσεις.

Διουρητικά

Τα διουρητικά ήδη έχουν ιστορία περίπου 50 ετών και οι παρατηρήσεις για τις διαβητογόνους επιδράσεις τους είναι πολυάριθμες.¹⁻⁶ Όλα τα είδη διουρητικών, εκτός των καλιοσυντηρητικών (αμιλορίδη, τριαμετένη, σπιρονολακτόνη), έχουν ενοχοποιηθεί για διαβητογόνο δράση. Δεν εξαιρούνται τα διουρητικά που δρουν στην αγκύλη του Henle, όπως η φουροσεμίδη.⁷⁻⁹ Εξάλλου η φουροσεμίδη έχει προκαλέσει και υπερωσμωτικό μη κετονικό υπεργλυκαιμικό κώμα.^{10,11}

Μετά την πρώτη περιγραφή διαταραγμένης ανοχής γλυκόζης από χορήγηση χλωροθειαζίδης,¹² πολλές μεταγενέστερες μελέτες υποστήριξαν τη δυσμενή επίδραση των διουρητικών, τόσο σε μη διαβητικούς^{13,14-24} όσο και σε διαβητικούς ασθενείς.^{13,23-32} Η χορήγησή τους συνδυάστηκε με αύξηση της γλυκόζης νηστείας, της μεταγευματικής γλυκόζης^{18,33-43} και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης^{31,34,35} τόσο σε διαβητικούς, όσο και σε μη διαβητικούς ασθενείς οδηγώντας στην εμφάνιση διαταραγμένης ανοχής γλυκόζης^{18,34,35,37-39,44} σακχαρώδη διαβήτη^{37-39,43,44} ή ακόμη και μη κετονικού υπερωσμωτικού κώματος.^{13,45,46} Στη μελέτη Medical Research Council Trial on Hypertension,⁴¹ 8% των ανδρών και γυναικών που έλαβαν bendroflumethiazide παρουσίασαν σημαντική διαταραχή στην ανοχή της γλυκόζης. Σε μία άλλη μελέτη,¹⁸ η παρατεταμένη χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών για 6 έτη, αν και δεν επηρέασε τα επίπεδα της γλυκόζης κατά το πρώτο έτος χορήγησης, είχε ως τελικό αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων γλυκόζης νηστείας κατά 13% και την εμφάνιση διαταραγμένης ανοχής γλυκόζης σε 22% των μη διαβητικών ασθενών. Στη European Working Party on Hypertension in the Elderly, σε δύο έτη παρακολούθησης παρατηρήθηκε αύξηση της γλυκόζης κατά 9,6% στους ασθενείς που ελάμβαναν θειαζίδες, ενώ αντίθετα υπήρξε μείωση της γλυκόζης κατά 3,1 mg/dl στους ασθενείς που ελάμβαναν το εικονικό φάρμακο.³⁶ Στη Veterans Administration Study,⁴⁰ ύστερα από δύο έτη, γλυκόζη νηστείας > 110 mg/dl είχαν 30% των ασθενών που έλαβαν θειαζίδα και μόνο 17% των ασθενών της ομάδας ελέγχου. Ο Bloomgarden και συν.³¹ παρακολουθώντας 89 υπερτασικούς ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 παρατήρησαν ότι αυτοί που ελάμβαναν υδροχλωροθειαζίδα και όχι φουροσεμίδη ή εικονικό φάρμακο παρουσίασαν αύξηση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης με φυσιολογική γλυκόζη νηστείας, γεγονός που συνηγορούσε υπέρ της αύξησης της μεταγευματικής γλυκόζης. Οι Ames και Hill³⁵ διακόπτοντας τα θειαζικά διουρητικά σε 35 μη διαβητικούς υπερτασικούς ασθενείς για επτά εβδομάδες παρατήρησαν 9% μείωση στη γλυκόζη νηστείας, 9,5% μείωση

πίνακας 6.3.1. Επίδραση συμπληρωμάτων καλίου στις τιμές της γλυκόζης ασθενών που λαμβάνουν θειαζιδικά διουρητικά

Τύπος μελέτης	Μέση μεταβολή K+ (mEq/L)	Μέση μεταβολή γλυκόζης (mg/dl)
Με συμπληρώματα καλίου	-0,23	3,26
Χωρίς συμπληρώματα καλίου	-0,37	6,01

στη HbA1c και βελτίωση κατά 14% των τιμών της δοκιμασίας ανοχής γλυκόζης. Ο Hollifield³⁹ αναφέρει ότι όσο υψηλότερα είναι τα αρχικά επίπεδα γλυκόζης τόσο μεγαλύτερη είναι η αύξηση του σακχάρου που προκαλείται από τα θειαζιδικά διουρητικά. Αν η γλυκόζη νηστείας είναι <100 mg/dl, η υπεργλυκαιμία είναι ελάχιστη, ενώ αν η γλυκόζη νηστείας είναι >150 mg/dl, η αύξηση του σακχάρου κυμαίνεται από 48-270 mg/dl. Η υπεργλυκαιμική επίδραση των θειαζικών διουρητικών εξαρτάται από τη δόση,³⁹ τη διάρκεια χορήγησης^{18,36,44} και την ηλικία των ασθενών.^{18,36} Στους ηλικιωμένους ασθενείς διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης εμφανίζεται σε 1-2 έτη ή ακόμη νωρίτερα,³⁶ ενώ σε νεότερους ασθενείς μπορεί να χρειαστούν έως και πέντε έτη λήψης διουρητικών.¹⁸

Παρά το πλήθος των μελετών που συνηγορούσαν υπέρ της δυσμενούς επίδρασης των διουρητικών στον γλυκαιμικό έλεγχο, οι περισσότερες από αυτές είχαν το μειονέκτημα της έλλειψης ομάδας ελέγχου με συγκρισιμη ηλικία, φύλο και σωματομετρικά χαρακτηριστικά. Δεδομένου ότι είναι γνωστή η αύξηση της συχνότητας του ΣΔ τύπου 2 με την αύξηση της ηλικίας και το γήρας, η ομάδα ελέγχου είναι απαραίτητη. Επιπλέον, σε κάποιες σχετικά πρόσφατες μελέτες αμφισβητήθηκε η διαβητογόνος επίδραση των διουρητικών,⁴⁷⁻⁵³ κυρίως όταν χορηγούνταν σε μικρές δόσεις ή σε συνδυασμό με συμπληρώματα καλίου, ή τουλάχιστον θεωρήθηκε πολύ ασθενής για να χαρακτηριστεί σημαντική.⁵⁴ Έτσι, ο Gress και συν. σε μία προοπτική μελέτη διάρκειας έξι ετών που περιελάμβανε 3.804 υπερτασικούς ασθενείς, ηλικίας 45-64 ετών, βρήκαν ότι η χορήγηση διουρητικών, σε σχέση με τη μη λήψη αντιυπερτασικών φαρμάκων, δεν συνδυάζεται με αύξηση της εμφάνισης ΣΔ τύπου 2 (σχέση 0,95).⁵¹

Ωστόσο, παρά τις όποιες αμφισβητήσεις, δύο μεγάλες πρόσφατες μελέτες τεκμηρίωσαν τη δυσμενή επίδραση των διουρητικών στον μεταβολισμό της γλυκόζης. Στην πρώτη από αυτές, παρακολούθηθηκαν συνολικά 74.816 ασθενείς τριών μεγάλων μελετών: των Nurses' Health Study (NHS) I και II και της Health Professionals Follow-up Study (HPFS) για 8, 10 και 16 έτη αντίστοιχα. Η πιθανότητα εμφάνισης ΣΔ τύπου 2 στους ασθενείς που ελάμβαναν θειαζιδικά διουρητικά

σε σχέση με αυτούς που δεν ελάμβαναν, ήταν 1,20 για τις γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας, 1,45 για τις νεότερες γυναίκες και 1,36 για τους άνδρες.⁵⁵ Στη δεύτερη μελέτη έγινε μετανάλυση 22 τυχαίοποιημένων κλινικών μελετών μακράς διάρκειας, που διενεργήθηκαν από το 1987 έως το 2006 με 143.153 ασθενείς συνολικά. Φάνηκε ότι στους ασθενείς που ελάμβαναν διουρητικά η πιθανότητα εμφάνισης ΣΔ σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, ήταν 1,30.⁵⁶

Έχουν προταθεί διάφοροι μηχανισμοί για να εξηγήσουν τη διαβητογόνο δράση των διουρητικών, όπως μέσω υποκαλιαιμίας με έμμεση μείωση της έκκρισης της ινσουλίνης,^{29,57-59} άμεσης αναστολής της έκκρισης της ινσουλίνης, αύξησης της ινσουλινοαντίστασης,⁶⁰⁻⁶² επίδρασης στον εντεροπαγκρεατικό άξονα,⁶³ διαταραγμένης χρησιμοποίησης γλυκόζης οφειλόμενη σε αποκλεισμό της μεταβολικής διαδικασίας φωσφορυλίωσης²³ και διαταραχών ηπατικού μεταβολισμού γλυκόζης.⁶³ Ο καλύτερα μελετημένος μηχανισμός είναι μέσω της πρόκλησης υποκαλιαιμίας. Έχει υπολογιστεί ότι περίπου 50% των ασθενών που λαμβάνουν διουρητικά τύπου θειαζιδης αναπτύσσουν υποκαλιαιμία (κάλιο <3,5 mEq/L).⁶⁴ Η μέγιστη υποκαλιαιμική δράση δεν φαίνεται να σχετίζεται με το είδος του φαρμάκου και τη συνολική διάρκεια έκθεσης σε αυτό. Αντίθετα, φαίνεται ότι η υποκαλιαιμία είναι δόσοεξαρτώμενη ανεξαρτήτως του είδους του θειαζιδικού διουρητικού που λαμβάνεται.⁶⁵⁻⁶⁷ Σε μία μετανάλυση 59 μελετών που διενεργήθηκαν μεταξύ του 1966 και του 2004 και αφορούσαν ασθενείς που ελάμβαναν θειαζιδικά διουρητικά, φάνηκε ισχυρή αρνητική συσχέτιση μεταξύ επιπέδων καλίου και γλυκόζης ($p < 0,01$).⁶⁸ Μάλιστα από την ίδια μετανάλυση φάνηκε ότι οι ασθενείς που ελάμβαναν ταυτόχρονα και συμπληρώματα καλίου είχαν μικρότερη μείωση των επιπέδων καλίου και μικρότερη αύξηση των επιπέδων γλυκόζης (πίνακας 6.3.1).

Σημείο διχογνωμίας αποτελεί μέχρι σήμερα κατά πόσο η διαβητογόνος δράση των διουρητικών είναι δυνατόν να αυξήσει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Εξάλλου, όπως φαίνεται, τα διουρητικά έχουν την καλύτερη αντιυπερτασική δράση σε σχέση με όλα τα υπόλοιπα αντιυπερτασικά φάρμακα (πίνακας 6.3.2).⁶⁹

Ο Psaty και συν.⁶⁹ σε μία μετανάλυση 42 κλινικών

πίνακας 6.3.2. Διαφορά στη μεταβολή της συστολικής και διαστολικής ΑΠ για κάθε κατηγορία αντιυπερτασικών φαρμάκων σε σύγκριση με χαμηλή δόση διουρητικών.

	Συστολική ΑΠ (mmHg)		Διαστολική ΑΠ (mmHg)	
	Διαφορά	p	Διαφορά	p
AT1	-4,9	0,08	0	0,96
α-αποκλειστές	-2,0	0,67	1,0	0,33
αΜΕΑ	-3,0	0,09	-0,5	0,36
β-αποκλειστές	-1,8	0,34	0,9	0,26
Αναστολείς διαύλων Ca+	-2,4	0,11	-0,1	0,82
Εικονικό φάρμακο	-13,2	<0,001	-4,9	<0,001

μελετών που διενεργήθηκαν μεταξύ του 1995 και του 2002 με 192.748 ασθενείς, υποστήριξε ότι τα διουρητικά σε χαμηλές δόσεις (12,5 – 25 mg / ημέρα) είναι η πιο αποτελεσματική πρώτη γραμμής αντιυπερτασική θεραπεία για την πρόληψη της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας. Πράγματι, σε καμία κλινική μελέτη δεν έχει φανεί ότι τα διουρητικά είναι λιγότερο δραστικά σε σχέση με τα υπόλοιπα αντιυπερτασικά φάρμακα στη μείωση της νοσηρότητας και της θνητότητας.⁵⁴ Ωστόσο, η εμφάνιση των επιπλοκών του ΣΔ έχει άμεση σχέση με τη διάρκεια της νόσου, με αποτέλεσμα τα λίγα έτη (4-5 έτη) που διαρκεί μία κλινική μελέτη να μην είναι αρκετά για να αυξηθεί η νοσηρότητα και η θνητότητα των ασθενών που αναπτύσσουν ΣΔ κατά τη διάρκεια της μελέτης.⁷⁰ Επιπροσθέτως, ο επανέλεγχος ασθενών που συμμετείχαν σε διάφορες κλινικές μελέτες μετά από δύο δεκαετίες περίπου έδειξε ότι ο φαρμακευτικός ΣΔ επηρεάζει αρνητικά την πρόγνωση αυξάνοντας την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα.⁷⁰⁻⁷⁴

Συμπερασματικά, τα διουρητικά, έχοντας βέβαιη διαβητογόνο επίδραση αλλά και δυσμενείς μεταβολικές επιδράσεις στο λιπιδαιμικό προφίλ, μακροχρονίως μπορεί να επηρεάσουν την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα στα διαβητικά άτομα. Έτσι, δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται ως πρώτη γραμμής αντιυπερτασικά σε διαβητικούς ασθενείς. Δεν πρέπει όμως να λησμονούμε ότι τα διουρητικά έχουν ίσως την ισχυρότερη δράση από όλα τα αντιυπερτασικά φάρμακα και στην πλειοψηφία των περιπτώσεων η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης στους διαβητικούς ασθενείς απαιτεί τη συγχρόνηση δύο, τριών ή και περισσότερων αντιυπερτασικών φαρμάκων. Κατά συνέπεια, τα διουρητικά μπορεί να χορηγηθούν σε διαβητικούς ασθενείς όποτε κρίνεται απαραίτητο για την επίτευξη της συνιστώμενης αρτηριακής πίεσης,⁷⁵ αρκεί η χορήγησή τους να είναι λελογισμένη.

Θεωρείται φρόνιμο η χορήγηση των διουρητικών να διέπεται από κάποιους κανόνες:

1) Να χορηγούνται σε μικρές δόσεις. Εξάλλου είναι γνωστό ότι περίπου το 80% της αντιυπερτασικής δρά-

σης της υδροχλωροθειαζίδης επιτυγχάνεται με 12,5 mg/ημέρα και το 100% με 25 mg/ημέρα.⁷⁶

2) Τα επίπεδα καλίου να διατηρούνται > 4 mEq/L.

3) Να υπάρχει επαγρύπνηση για πιθανή απώλεια γλυκαιμικού ελέγχου που μπορεί να απαιτήσει την ενίσχυση της αντιδιαβητικής αγωγής.

Επίσης, ιδιαίτερη προσοχή απαιτεί η χορήγηση των διουρητικών σε υπερτασικούς μη διαβητικούς ασθενείς που ανήκουν όμως σε ομάδα υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση ΣΔ στο μέλλον.⁷⁷

B-αναστολείς του συμπαθητικού

Οι β-αναστολείς του συμπαθητικού χρησιμοποιούνται αναπόφευκτα στους διαβητικούς, γιατί είναι φάρμακα πολύτιμα στη νόσο στεφανιαίων αρτηριών και αρκετά αποτελεσματικά στην υπέρταση.⁷⁸ Ωστόσο, αποκλείοντας τους β-αδρενεργικούς υποδοχείς είναι δυνατόν να επηρεάσουν, εκτός των άλλων, τα επίπεδα της γλυκόζης του πλάσματος (πίνακας 6.3.3).⁷⁹

Κατά συνέπεια, η χρήση τους στους διαβητικούς που κάνουν θεραπεία με ινσουλίνη δεν είναι άμοιρη κινδύνων, γιατί μπορεί να ελαττώσουν την αντίληψη των αδρενεργικών συμπτωμάτων της υπογλυκαιμίας⁸⁰⁻⁸⁴ και να μειώσουν την αυτόματη ανάνηψη από την υπογλυκαιμία. Η τελευταία δράση τους οφείλεται στην αναστολή της ηπατικής γλυκογονόλυσης.⁸⁵

Επίσης, εδώ και πολλά έτη, από πολυάριθμες μελέτες έχει φανεί ότι οι β-αναστολείς μπορεί να προκαλέσουν διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης^{86,87} και σακχαρώδη διαβήτη σε υπερτασικούς και μη ασθενείς,⁸⁸ επιδείνωση του γλυκαιμικού ελέγχου των ήδη διαβητικών ασθενών⁸⁹ ή ακόμη και υπερωσμωτικό, μη κετονικό υπεργλυκαιμικό κώμα.⁹⁰ Στην προοπτική μελέτη ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) διάρκειας έξι ετών που περιελάμβανε 3.804 υπερτασικούς ασθενείς ηλικίας 45-64 ετών, ο Gress και συν. βρήκαν ότι με τη χορήγηση β-αναστολέων ο κίνδυνος εμφάνισης ΣΔ τύπου 2 αυξάνεται κατά 28% (σχέση 1,28).⁵¹ Μάλιστα η δυσμενής επίδρασή τους φαίνεται ότι είναι δοσο- και χρονοεξαρτώμενη, ενώ μετά τη διακοπή τους μπορεί

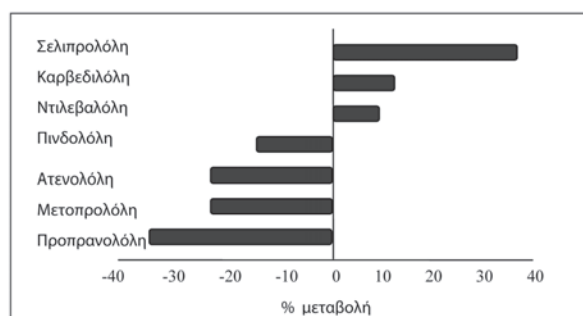
να απαιτηθεί χρονικό διάστημα 3 έως 6 μηνών για την υποστροφή της μεταβολικής διαταραχής.⁹¹

Η συγχρόνηση διουρητικών και β-αναστολέων δρα συνεργικά στην επιδείνωση της υπεργλυκαιμίας.⁹² Σε υπερτασικά άτομα που παίρνουν συνδυασμό β-αναστολέων και διουρητικών η συχνότητα του ΣΔ είναι δεκαπλάσια της συχνότητας του διαβήτη στον φυσιολογικό πληθυσμό.⁹³ Επίσης στην πρόσφατη μελέτη SHEP, η προσθήκη ατενολόνης σε χλωροθαλιδόνη αύξησε το ποσοστό εμφάνισης διαβήτη κατά 40% (16,4% έναντι 11,8%).⁹⁴

Αρχικά ως μοναδική αιτία της διαβητογόνου επίδρασης των β-αναστολέων θεωρήθηκε η μείωση της έκκρισης της ινσουλίνης.⁸⁹ Πολλές μελέτες, που έγιναν in vitro σε Β κύτταρα ή σε απομονωμένο πάγκρεας, αλλά και in vivo, έδειξαν ότι οι β-αποκλειστές, κυρίως οι μη καρδιοεκλεκτικοί, αναστέλλουν την έκκριση της ινσουλίνης και ότι αυτή η αναστολή γίνεται μέσω του β2 υποδοχέα.^{95,96} Εξάλλου, ήταν γνωστό ότι το ANS συμμετέχει στον μηχανισμό της έκκρισης της ινσουλίνης, καθώς η β2 διέγερση του συμπαθητικού την αυξάνει, ενώ η β2 αδρενεργική αναστολή την ελαττώνει.⁹⁷⁻⁹⁹ Αντίθετα, η α-διέγερση ελαττώνει και η α-αναστολή αυξάνει την έκκριση της ινσουλίνης (πίνακας 3.3.3).¹⁰⁰

Αργότερα, σε διάφορες μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκε η ευγλυκαιμική υπερινσουλιναιμική τεχνική καθήλωσης (euglycaemic – hyperinsulinaemic clamp), βρέθηκε ότι οι β-αναστολείς, τόσο οι μη καρδιοεκλεκτικοί, όπως η προπρανολόλη,¹⁰¹ όσο και οι καρδιοεκλεκτικοί, όπως η ατενολόλη^{102,103} και η μετοπρολόλη,^{102,104} αυξάνουν σημαντικά την ινσουλινοαντίσταση (σχήμα 6.3.1).¹⁰⁵

Έχουν περιγραφεί διάφοροι μηχανισμοί που ίσως να ευθύνονται για τη μείωση της ινσουλινοευαισθησίας από τους β-αναστολείς. Η επικρατέστερη θεωρία



σχήμα 6.3.1. Επίδραση των β-αναστολέων στην ινσουλινοευαισθησία

βασίζεται στη μείωση της περιφερικής ροής αίματος στους σκελετικούς μυς που οδηγεί σε μειωμένη ιστική διάθεση της γλυκόζης. Πράγματι, οι β-αναστολείς, κυρίως οι μη καρδιοεκλεκτικοί, περιορίζουν την περιφερική ροή αίματος επηρεάζοντας την καρδιακή παροχή μέσω β1 αποκλεισμού και μειώνοντας την περιφερική αγγειοδιαστολή μέσω β2 αποκλεισμού.¹⁰⁶

Αντίθετα, αρκετές μελέτες υποστηρίζουν ότι τα νεότερα σκευάσματα της κατηγορίας παρουσιάζουν αγγειοδιασταλτική δράση είτε λόγω έντονης ενδογενούς συμπαθητικομιμητικής δράσης, όπως η σελιπρολόλη,¹⁰⁷ είτε λόγω ταυτόχρονου αποκλεισμού και των α-υποδοχέων, όπως η καρβεδιλόλη,^{104,108,109} είτε λόγω ευνοϊκής επίδρασης στην έκκριση του μονοξειδίου του αζώτου, όπως η νεμπιβολόλη.¹¹⁰ Έτσι έχουν μικρότερη επίδραση στη περιφερική ροή αίματος και την ινσουλινοευαισθησία και επηρεάζουν σε μικρότερο βαθμό τα επίπεδα γλυκόζης του πλάσματος.

Συμπερασματικά, μπορούμε να πούμε ότι οι νεότεροι αγγειοδιασταλτικοί β-αναστολείς βελτιώνουν την ινσουλινοευαισθησία και έχουν ουδέτερη επίδραση στον γλυκαιμικό έλεγχο. Κατά συνέπεια, μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε υπερτασικούς ασθενείς με ή χωρίς ΣΔ, χωρίς να υπάρχει φόβος εμφάνισης υπερ-

πίνακας 6.3.3. Κατανομή και δράση των αδρενεργικών υποδοχέων που σχετίζονται με τα επίπεδα γλυκόζης αίματος.

Όργανο	Κύριος υποδοχέας	Δράση
Πάγκρεας	α2 β2	Αναστολή έκκρισης ινσουλίνης Διέγερση έκκρισης ινσουλίνης
Ήπαρ	α1 β2	Γλυκογονόλυση Γλυκογονόλυση Γλυκονεογένεση
Σκελετικοί μύες	β2	Γλυκογονόλυση
Λιπώδης ιστός	α2 β2>β1	Αναστολή λιπόλυσης Διέγερση λιπόλυσης
Λείες μυϊκές ίνες αγγείων	α1 α2 β2 β1	Αγγειοσύσπαση Αγγειοσύσπαση Αγγειοδιαστολή Αγγειοδιαστολή (στεφανιαίων)

γλυκαιμίας. Ωστόσο, τα πιθανά οφέλη των νεότερων β-αναστολέων έναντι των παλαιότερων θα πρέπει να επιβεβαιωθούν μέσα από τυχαιοποιημένες μελέτες που θα εκτιμήσουν την έκβαση των ασθενών με υπέρταση και ΣΔ μετά τη χορήγηση των παραπάνω φαρμάκων.¹¹¹

Ανταγωνιστές ασβεστίου

Δεδομένου ότι τα ιόντα Ca^{++} παίζουν ρόλο στον μηχανισμό έκκρισης ινσουλίνης, είναι λογικό να υποθέσει κανείς ότι οι αναστολείς των διαύλων ασβεστίου μπορεί να επηρεάσουν την έκκριση ινσουλίνης. In vitro, σε απομονωμένα νησίδια του παγκρέατος, βρέθηκε ότι η νιφεδιπίνη προκαλεί μία δοσοεξαρτώμενη αναστολή της έκκρισης της ινσουλίνης.¹¹² Σε οξέα πειράματα βρέθηκε ότι επηρεάζεται η ανοχή γλυκόζης με αντίστοιχη μείωση της έκκρισης ινσουλίνης.^{113,114} Σε δύο εργασίες οι διαφορές ήταν μικρές ή στατιστικά μη σημαντικές.^{115,116} Σε μακροχρόνιες μελέτες δεν βρέθηκαν σημαντικές επιδράσεις στα επίπεδα της γλυκόζης και στην έκκριση της ινσουλίνης.¹¹⁷⁻¹²² Η ευαισθησία των ιστών στη δράση της ινσουλίνης δεν επηρεάζεται από τη λήψη νιφεδιπίνης.¹²³ Και με τη βεραπαμίλη έχει διαπιστωθεί υπεργλυκαιμική δράση in vitro¹²⁴ αλλά όχι in vivo.¹²⁵

Συμπερασματικά, μόνο σε οξέα πειράματα και σε in vitro μελέτες βρέθηκε ότι η νιφεδιπίνη επηρεάζει την έκκριση της ινσουλίνης. Σε μακροχρόνιες μελέτες δεν βρέθηκε να επηρεάζεται ο μεταβολισμός της γλυκόζης, ούτε η ευαισθησία των ιστών στην ινσουλίνη.

Β-αδρενεργικοί διεγέρτες

Τα φάρμακα αυτά (ριτοντρίνη, σαλβουταμόλη, τερβουταλίνη) χορηγούνται σε υψηλές δόσεις ως χαλαρωτικά του μυομητρίου για την αναστολή πρόωρης έναρξης τοκετού. Αν και διεγείρουν την έκκριση της ινσουλίνης, η δράση τους αυτή υπερκαλύπτεται από την αυξημένη γλυκογονόλυση και λιπόλυση που προκαλούν, με αποτέλεσμα τελικά να εμφανίζεται υπεργλυκαιμία.¹²⁶

Οι β-αδρενεργικοί διεγέρτες αυξάνουν τη γλυκόζη στο αίμα τόσο σε διαβητικούς ασθενείς όσο και σε μη διαβητικούς, αλλά σε μικρότερο βαθμό. Η ενδοφλέβια χορήγηση σαλβουταμόλης προκαλεί μεγαλύτερη αύξηση της γλυκόζης, των ελεύθερων λιπαρών οξέων, των κετονών και της γλυκερόλης σε διαβητικούς ασθενείς σε σχέση με μη διαβητικά άτομα.¹²⁷ Ωστόσο, έχει αναφερθεί διαβητική κετοξέωση μετά την ενδοφλέβια χορήγηση υψηλών δόσεων σαλβουταμόλης (1,2 mg ανά ώρα) σε μη διαβητική έγκυο γυναίκα.¹²⁸ Σημαντική διαταραχή στην ανοχή της γλυκόζης εμφανίζεται και μετά την από του στόματος χορήγηση τερβου-

ταλίνης,¹²⁹ όπως και μετά την ενδοφλέβια χορήγηση ριτοντρίνης (Yutoran, Prepar) η οποία αυξάνει σαφώς τη γλυκόζη στο αίμα στις γυναίκες που έχουν διαβήτη κύησης και η δράση αυτή είναι δοσοεξαρτώμενη.¹³⁰ Αντίθετα, η χορήγηση αυτών των φαρμάκων μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση υπερινσουλινικής υπογλυκαιμίας στα νεογνά λόγω αυξημένης έκκρισης ινσουλίνης.¹³¹ Τέλος, έχει αναφερθεί εμφάνιση υπεργλυκαιμίας σε παιδί με βρογχικό άσθμα που έλαβε υψηλές δόσεις σαλβουταμόλης μέσω νεφελοποιητή.¹³²

Γενικά μπορεί να λεχθεί ότι η υπεργλυκαιμική δράση των β-αδρενεργικών διεγερτών είναι σημαντική και πρέπει να λαμβάνεται υπόψη με ενεργητική αναζήτηση στην κλινική πράξη. Ιδιαίτερη επιδείνωση εμφανίζει ο διαβήτης κύησης. Στις περιπτώσεις αυτές χρειάζεται θεραπεία με ινσουλίνη ή αύξηση των ήδη χορηγούμενων δόσεων και χορήγηση καλίου για πρόληψη υποκαλιαιμίας.

Η επινεφρίνη (αδρεναλίνη),¹³³ η ντοπαμίνη¹³⁴ και η θεοφυλλίνη¹³⁵ μπορούν επίσης να προκαλέσουν υπεργλυκαιμία μέσω παρόμοιων μηχανισμών.

Κλονιδίνη (α/2 αγωνιστής)

Η χορήγηση κλονιδίνης σε διαβητικούς ασθενείς μπορεί να προκαλέσει αύξηση της γλυκόζης πλάσματος και πτώση των συγκεντρώσεων ινσουλίνης μέσω διέγερσης των α2 υποδοχέων, χωρίς όμως σημαντική απορρόθμιση του γλυκαιμικού ελέγχου. Έτσι, μετά τη χορήγηση 10 εβδομάδων η κλονιδίνη προκάλεσε μικρή επιδείνωση του μεταβολισμού της γλυκόζης, χωρίς αύξηση της HbA1c.¹³⁶ Επίσης σε άλλη εργασία, ύστερα από τρεις μήνες χορήγησης, οδήγησε σε μικρή μόνο αύξηση της HbA1c.¹³⁷ Ωστόσο, έχει αναφερθεί και εμφάνιση σοβαρής υπεργλυκαιμίας σε συγχορήγηση κλονιδίνης και μετοπρολόλης.¹³⁸

Νικοτινικό οξύ

Η υπεργλυκαιμική δράση του νικοτινικού οξέος θεωρείται μειονέκτημα για την εφαρμογή του σε διαβητικούς ασθενείς. Το φάρμακο Acipimox (Olbetam), ενώ διατηρεί τις επωφελείς επιδράσεις στα λιπίδια, δεν επιδεινώνει τον μεταβολισμό της γλυκόζης, όπως και εμείς είχαμε την ευκαιρία να διαπιστώσουμε.^{139,140}

Αντιφυματικά φάρμακα

Υπάρχουν περιγραφές για υπεργλυκαιμική δράση της ριφαμπικίνης¹⁴¹ και λιγότερο της ισονιαζίδης.¹⁴² Η ριφαμπικίνη αυξάνει την αντίσταση στην ινσουλίνη,¹⁴¹ αλλά και επιταχύνει τον μεταβολισμό των υπογλυκαιμικών φαρμάκων.¹⁴³

Ασπιρίνη

Η ασπιρίνη σε μικρές δόσεις μπορεί να προκαλέσει υπογλυκαιμία,¹⁴⁴ γιατί αυξάνει την έκκριση της ινσουλίνης.^{145,146} Ο μηχανισμός της δράσης αυτής ασκείται μέσω αναστολής της σύνθεσης της προσταγλανδίνης E.^{147,148} Αντιθέτως η ασπιρίνη, χορηγούμενη σε μεγάλες δόσεις, προκαλεί υπεργλυκαιμία, λόγω αναστολής της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης.¹⁴⁹ Επειδή η δηλητηρίαση με ασπιρίνη προκαλεί μεταβολική οξέωση, ο συνδυασμός οξέωσης με υπεργλυκαιμία μπορεί να οδηγήσει σε λανθασμένη διάγνωση κετοξέωσης.¹⁵⁰ Στη θεραπεία με ασπιρίνη μειώνεται και η ευαισθησία στην ινσουλίνη.¹⁵¹

Οινόπνευμα

Η επίδραση του οινοπνεύματος στον μεταβολισμό αναπτύσσεται σε ειδικό κεφάλαιο (κεφ. 6.1.5). Επιγραμματικά το οινόπνευμα μπορεί να προκαλέσει υπογλυκαιμία σε ασθενείς που παίρνουν υπογλυκαιμικά φάρμακα ή κάνουν ινσουλινοθεραπεία,^{152,153} αλλά και αλκοολική κετοξέωση.^{154,155} Οι διαβητικοί δεν πρέπει να πίνουν συχνά και σε μεγάλες ποσότητες οινοπνευματώδη ποτά.

Ψυχοτρόπα φάρμακα

Η υπεργλυκαιμία που μπορεί να προκληθεί από τη χορήγηση αρκετών ψυχοτρόπων φαρμάκων είναι μικρής σημασίας σε σχέση με τη χρησιμότητά τους. Όμως υπάρχουν και εξαιρέσεις αυτού του κανόνα.

Λίθιο

Οι επιδράσεις του λιθίου στην ανοχή γλυκόζης και στη ρύθμιση του διαβήτη διαγνωσμένων ασθενών είναι ποικίλη και πολυπαραγοντική.¹⁵⁶⁻¹⁵⁸ Οι καταθλιπτικοί ασθενείς έχουν μεγαλύτερη συχνότητα σακχαρώδη διαβήτη, ο οποίος επιδεινώνεται στην καταθλιπτική φάση. Σε *in vitro* πείραμα με απομονωμένα νησίδα φάνηκε ότι το λίθιο αναστέλλει την έκκριση ινσουλίνης.¹⁵⁹ Από το λίθιο έχει προκληθεί και υπερσωματικό μη κετονικό υπεργλυκαιμικό κώμα.¹⁶⁰

Συμπερασματικά, οι ασθενείς που παίρνουν λίθιο πρέπει να ελέγχουν τακτικά το σάκχαρο του αίματος για κάθε ενδεχόμενο. Μπορεί να απαιτείται μεταβολή των δόσεων των χορηγούμενων υπογλυκαιμικών φαρμάκων και ορισμένοι ασθενείς είναι απαραίτητο να κάνουν ινσουλινοθεραπεία στη φάση της κατάθλιψης.

Χλωροπρομαζίνη

Η διαβητογόνος δράση της χλωροπρομαζίνης οφείλεται στο ότι έχει α-αδρενεργική δράση. Επομένως χρει-

άζεται κάποια προσοχή, όταν χορηγείται σε διαβητικά άτομα.¹⁶¹

Άτυπα αντιψυχωσικά

Τα δεύτερης γενεάς ή άτυπα, όπως ονομάζονται, αντιψυχωσικά φάρμακα (ρισπεριδόνη, κλοζαπίνη, ολανζαπίνη, κουετιαπίνη, αμισουλπρίδη, αριπιπραζόλη, ζιπραζιντόνη) προσφέρουν σημαντικά οφέλη σε ασθενείς με παθήσεις όπως η σχιζοφρένεια, ενώ ταυτοχρόνως μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης εξωπυραμιδικών ανεπιθύμητων ενεργιών, που ήταν αρκετά σημαντικός με τα κλασικά αντιψυχωσικά φάρμακα.¹⁶²

Όμως, από το 1994 και μετά, έχουν δημοσιευθεί αρκετές περιπτώσεις διαβητικών ασθενών που παρουσίασαν απώλεια του γλυκαιμικού ελέγχου ή ασθενών που εμφάνισαν σακχαρώδη διαβήτη, διαβητική κετοξέωση ή και υπερσωματικό μη κετονικό κώμα μετά τη λήψη αυτών των φαρμάκων.¹⁶³ Έτσι, μέχρι τον Ιούνιο του 2003 είχαν δημοσιευθεί συνολικά 52 τέτοιες περιπτώσεις για την ολανζαπίνη, 30 για την κλοζαπίνη, τέσσερις για την κουετιαπίνη, δύο για τη ρισπεριδόνη, μία για τη ζιπραζιντόνη και καμία για την αμισουλπρίδη και την αριπιπραζόλη.¹⁶³ Σε μία πρόσφατη, μέλετη ο κίνδυνος εμφάνισης διαβήτη αυξανόταν κατά 7 φορές με τη χορήγηση κλοζαπίνης, 3,4 φορές με τη χορήγηση ρισπεριδόνης, 3,2 φορές με τη χορήγηση ολανζαπίνης και 1,8 φορές με τη χορήγηση κουετιαπίνης σε σχέση με τη χορήγηση των κλασικών αντιψυχωσικών φαρμάκων.¹⁶⁴ Επίσης, σε μία μετανάλυση 17 μελετών φάνηκε ότι η χορήγηση ολανζαπίνης αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη και μάλιστα σε μεγαλύτερο βαθμό σε σχέση με τη ρισπεριδόνη.¹⁶⁵

Φαίνεται ότι σημαντική παράμετρος της διαβητογόνου δράσης των άτυπων αντιψυχωσικών είναι η αύξηση του σωματικού βάρους που προκαλείται κυρίως από τη χορήγηση της ολανζαπίνης και της κλοζαπίνης. Από διάφορες κλινικές μελέτες έχει φανεί ότι σε διάρκεια ενός έτους η αύξηση του βάρους από τη χορήγηση ολανζαπίνης και κλοζαπίνης είναι μεγαλύτερη από 6 Kg,¹⁶⁶ από τη χορήγηση ρισπεριδόνης και κουετιαπίνης είναι 2-3 Kg,^{167,168} από τη χορήγηση αμισουλπρίδης είναι 1,5 Kg,¹⁶⁹ ενώ, τέλος, από τη χορήγηση αριπιπραζόλης¹⁷⁰⁻¹⁷² και ζιπραζιντόνης μόλις 1 Kg.¹⁷³⁻¹⁷⁵ Μάλιστα ασθενείς που έλαβαν ολανζαπίνη σε δόσεις 12,5-17,5 mg παρουσίασαν μέση αύξηση του βάρους μεγαλύτερη των 10 Kg.¹⁶⁶ Το γεγονός αυτό ίσως να σχετίζεται με τα αυξημένα επίπεδα γκρελίνης που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτή την ομάδα φαρμάκων, καθώς η συγκεκριμένη ορμόνη έχοντας ορεξιογόνο δράση συμμετέχει στην αύξηση του βάρους.¹⁷⁶

Σύμφωνα με πρόσφατες παρατηρήσεις, φαίνεται ότι

ενδεχομένως η ολανζεπίνη και η κλοζαπίνη έχουν άμεση δυσμενή επίδραση στην ινσουλινοευαισθησία και την έκκριση της ινσουλίνης, ανεξαρτήτως της μεταβολής του σωματικού βάρους.¹⁷⁷⁻¹⁸⁴

Η δυσμενής επίδραση κυρίως της ολανζαπίνης και της κλοζαπίνης στο γλυκαιμικό προφίλ οδήγησε στη δημιουργία συστάσεων σχετικά με τη χορήγηση των άτυπων αντιψυχωσικών φαρμάκων, με ιδιαίτερη έμφαση στη συχνή παρακολούθηση του σακχάρου, των λιπιδίων και του σωματικού βάρους.¹⁸⁵

Οπιούχα

Η μορφίνη και άλλα οπιοειδή παρουσιάζουν κάποια υπεργλυκαιμική δράση. Τα ανθρώπινα νησίδια παράγουν β-ενδορφίνες και εγκεφαλίνες. Τόσο σε υγιή όσο και σε διαβητικά άτομα η έγχυση β-ενδορφινών προκαλεί υπεργλυκαιμία με συνοδό υπεργλυκαγοναιμία.¹⁸⁶ Σε άτομα εθισμένα στα ναρκωτικά υπάρχει διαταραγμένη απαντητικότητα των Β κυττάρων στο ερέθισμα της γλυκόζης.¹⁸⁷

Κοκαΐνη

Μπορεί να προκαλέσει υπεργλυκαιμία διεγείροντας την έκκριση της αδρεναλίνης.¹⁸⁸

Καφεΐνη

Η λήψη υψηλών δόσεων μπορεί να οδηγήσει σε υποκαλιαιμία, υπεργλυκαιμία και υψηλή αρτηριακή πίεση.¹⁸⁹

Γλυκοκορτικοειδή

Τά φάρμακα αυτά λόγω της σπουδαίας αντιφλεγμονώδους και ανοσοκατασταλτικής τους δράσης έχουν

πολυάριθμες ενδείξεις με αποτέλεσμα να χρησιμοποιούνται ευρέως, αφού μόνο στις ΗΠΑ 22 εκατομμύρια άτομα πάσχουν από άσθμα και 9 εκατομμύρια από κάποια αυτοάνοση πάθηση.¹⁹⁰ Στο Ηνωμένο Βασίλειο, 1% του πληθυσμού έχει λάβει γλυκοκορτικοειδή κατά τη διάρκεια της ζωής του.¹⁹¹ Δυστυχώς τα σπουδαία αυτά φάρμακα παρουσιάζουν ταυτόχρονα και πολυάριθμες ανεπιθύμητες ενέργειες που συχνά περιορίζουν τη χρήση τους (πίνακας 6.3.4). Μία από τις συχνότερες είναι η διαταραχή στην ανοχή της γλυκόζης, καθώς τα γλυκοκορτικοειδή παρουσιάζουν μακράν την ισχυρότερη υπεργλυκαιμική δράση από όλα τα συνταγογραφούμενα φάρμακα.

Τα γλυκοκορτικοειδή επιδεινώνουν τη γλυκαιμική ρύθμιση των διαβητικών ασθενών, ενώ μπορεί να προκαλέσουν και υπεργλυκαιμία σε μη διαβητικούς ασθενείς, ιδίως όταν χορηγηθούν σε υψηλές δόσεις. Έτσι, σε χαμηλές δόσεις (5-10 mg πρεδνιζολόνης) προκαλούν ΣΔ σε ποσοστό 8,9%,¹⁹² ενώ σε υψηλές δόσεις (30-60 mg) το ποσοστό ανέρχεται στο 50%.¹⁹³ Γενικά έχει φανεί ότι η αύξηση της ημερήσιας δόσης της πρεδνιζολόνης κατά 0,01 mg/KgΒΣ αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη κατά 5%, ενώ για κάθε ημερήσια αύξηση της δόσης της υδροκορτιζόνης κατά 40 mg ο κίνδυνος υπεργλυκαιμίας αυξάνεται κατά 80%.¹⁹⁴ Σε συγχορήγηση με άλλα διαβητογόνα φάρμακα, όπως η κυκλοσπορίνη και το τρακόλιμους, το ποσοστό εμφάνισης ΣΔ φθάνει το 30% και της διαταραγμένης ανοχής γλυκόζης (IGT) ξεπερνά το 30%.¹⁹⁵

Ο βαθμός της υπεργλυκαιμίας σε άτομα που παίρνουν κορτιζόνη σχετίζεται και με την ικανότητα του παγκρέατος να αυξάνει αντιρροπιστικά την έκκριση της ινσουλίνης. Η χορήγηση μίας δόσης 80 mg πρεδνιζόνης σε υγιή άτομα προκαλεί μικρή αύξηση του σακ-

πίνακας 6.3.4. Ανεπιθύμητες ενέργειες γλυκοκορτικοειδών

<ul style="list-style-type: none"> • Πάγκρεας • Επινεφρίδια • Καρδιαγγειακό σύστημα • ΚΝΣ 	Δευτεροπαθής σακχαρώδης διαβήτης Ατροφία, σύνδρομο Cushing Δυσλιπιδαιμία, ΑΥ, θρόμβωση, αγγειίτιδα Διαταραχές συμπεριφοράς και θυμικού, εγκεφαλική ατροφία
<ul style="list-style-type: none"> • Γαστρεντερικό σύστημα • Ανοσολογικό σύστημα • Δέρμα 	Αιμορραγία, παγκρεατίτιδα, πεπτικό έλκος Ανοσοκαταστολή, ευκαιριακές λοιμώξεις Ατροφία, καθυστερημένη επούλωση, ακμή, ερύθημα, υπερτρίχωση, τελαγγειεκτασίες, πετέχειες
<ul style="list-style-type: none"> • Μυοσκελετικό σύστημα 	Οστεονέκρωση, μυϊκή ατροφία, οστεοπόρωση, καθυστέρηση οστικής αύξησης
<ul style="list-style-type: none"> • Οφθαλμοί • Νεφροί • Αναπαραγωγικό σύστημα 	Καταρράκτης, γλαύκωμα Κατακράτηση νατρίου, απώλεια καλίου Καθυστέρωση εφηβείας, υπογοναδισμός

πίνακας 6.3.5. Τα γλυκοκορτικοειδή ανταγωνίζονται τη δράση της ινσουλίνης.

	Ηπατική Γλυκονεογένεση	Γλυκογονόλυση	Ηπατική παραγωγή γλυκόζης	Περιφερική πρόσληψη γλυκόζης
Ινσουλίνη	↓	↓↓	↓↓	↑↑
Κορτιζόλη	↑	-	↑	↓

χάρου, οδηγώντας όμως σε διπλασιασμό της παραγόμενης ινσουλίνης.¹⁹⁶ Παρόμοια είναι τα αποτελέσματα μετά τη χορήγηση πρεδνιζόνης σε δόση 0,8 mg/kgBΣ την ημέρα για μία εβδομάδα.¹⁹⁷ Αντίθετα χορήγηση πρεδνιζόνης σε δόση μεγαλύτερη από 7,5 mg την ημέρα ή ισοδύναμη δόση άλλου γλυκοκορτικοειδούς μπορεί να προκαλέσει υπεργλυκαιμία σε ασθενή που έχει ήδη διαταραχή στην ανοχή γλυκόζης.¹⁹⁸

Τα κορτικοειδή προκαλούν υπεργλυκαιμία διότι ανταγωνίζονται τη δράση της ινσουλίνης αυξάνοντας την ινσουλινοαντίσταση (πίνακας 6.3.5),¹⁹⁹⁻²⁰¹ ενώ ίσως έχουν και αρνητική επίδραση στην έκκριση της ινσουλίνης.^{202,203} Προκαλούν συγκριτικά μεγαλύτερη αύξηση της μεταγευματικής γλυκόζης σε σχέση με την αύξηση γλυκόζης νηστείας.¹⁹⁴

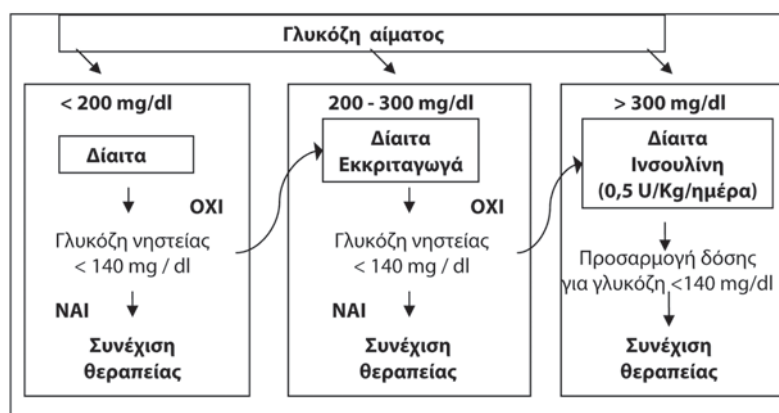
Αυξημένο κίνδυνο υπεργλυκαιμίας μετά τη χορήγηση γλυκοκορτικοειδών παρουσιάζουν κυρίως οι ηλικιωμένοι, οι ασθενείς που έχουν τιμές σακχάρου στα ανώτερα φυσιολογικά όρια, οι ασθενείς που λαμβάνουν υψηλές δόσεις κορτικοειδών, οι γυναίκες με ιστορικό διαβήτη κύησης και ορισμένες εθνικές ομάδες. Δεν φαίνεται να υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του διαβήτη του προκαλούμενου από γλυκοκορτικοειδή και της παχυσαρκίας ή του ιστορικού ΣΔ στην οικογένεια.¹⁹⁴

Περισσότερα προβλήματα εμφανίζονται με τη

συστηματική χορήγηση των γλυκοκορτικοειδών (από του στόματος ή παρεντερικώς). Ωστόσο και η τοπική εφαρμογή αυτών των φαρμάκων δεν είναι άμοιρη κινδύνων, ιδίως όταν γίνεται σε εκτεταμένες επιφάνειες με δερματική βλάβη και κλειστή επίδεση.²⁰⁴ Τα εισπνεόμενα κορτικοειδή, παρόλο που έχουν ενοχοποιηθεί για την εμφάνιση πολλών ανεπιθύμητων ενεργειών (οστεοπόρωση, καθυστέρηση ρυθμού ανάπτυξης σε παιδιά, καταρράκτης, γλαύκωμα, δερματική ατροφία, εκχυμώσεις), δεν φαίνεται να προκαλούν διαταραχές ανοχής γλυκόζης.²⁰⁵ Αναφέρεται μόνο μία περίπτωση ασθενούς με διαβήτη τύπου 2 που παρουσίασε απορρύθμιση της νόσου μετά τη λήψη υψηλών δόσεων εισπνοών προπιονικής φλουτικαζόνης.²⁰⁶

Σε μακράς διάρκειας χορήγηση γλυκοκορτικοειδών οι στόχοι ρύθμισης του σακχάρου θα πρέπει να είναι παρόμοιοι με του διαβήτη τύπου 2, ενώ σε βραχείας διάρκειας χορήγηση οι στόχοι μπορεί να είναι ελαστικότεροι. Οι αρχές αντιμετώπισης της υπεργλυκαιμίας από κορτικοειδή αναφέρονται στον πίνακα 6.3.6 και στο σχήμα 6.3.2.^{194,207}

Αν και η κύρια διαταραχή είναι η αύξηση της ινσουλινοαντίστασης, τα εκκριταγωγά (σουλφονουλουρίες, γλινίδες) αποτελούν την πρώτη θεραπευτική επιλογή από όλα τα αντιδιαβητικά δισκία. Η μετφορμίνη, αν και στοχεύει στη μείωση της ινσουλινοαντίστασης και φαι-



σχήμα 6.3.2. Αντιμετώπιση υπεργλυκαιμίας από γλυκοκορτικοειδή

πίνακας 6.3.6. Αρχές αντιμετώπισης υπεργλυκαιμίας από κορτικοστεροειδή

- Συχνή παρακολούθηση σακχάρου
- Μη φαρμακολογικά μέτρα (δίαιτα, άσκηση)
- Σε ήπια υπεργλυκαιμία: κυρίως εκκριταγωγιά
- Σε μέτρια-βαριά υπεργλυκαιμία: ινσουλίνη
- Αναπροσαρμογή αγωγής σε ασθενείς με γνωστό ΣΔ
- Αύξηση δόσης ινσουλίνης σε ΣΔ τύπου 1 και σε ινσουλινοθεραπευόμενο ΣΔ τύπου 2.

νομενικά αποτελεί την καταλληλότερη επιλογή, πολλές φορές δεν μπορεί να δοθεί γιατί οι ασθενείς που λαμβάνουν κορτικοειδή συχνά παρουσιάζουν κάποια από τις αντενδείξεις χορηγήσεώς της (νεφρική, ηπατική ή αναπνευστική ανεπάρκεια). Οι θειαζολιδινεδιόνες πρέπει να αποφεύγονται λόγω τόσο της βραδείας έναρξης της δράσης τους όσο και της κατακράτησης υγρών που προκαλούν.

Οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 οι οποίοι είναι σε δίαιτα με τιμές σακχάρου μεταξύ 125-180 mg/dl και πρόκειται να αρχίσουν θεραπεία με μεγάλες δόσεις γλυκοκορτικοειδών, χρειάζονται προσθήκη εκκριταγωγού ή ινσουλίνης. Οι ασθενείς που λαμβάνουν αντιδιαβητικά δισκία, χωρίς να ρυθμίζονται επαρκώς, θα χρειαστούν ινσουλίνη. Οι ασθενείς που ήδη λαμβάνουν ινσουλίνη θα πρέπει να αυξήσουν τη δόση τουλάχιστον κατά 50% ήδη από την πρώτη ημέρα της έναρξης της θεραπείας με τα γλυκοκορτικοειδή.²⁰⁷ Μεγάλες αυξήσεις της γλυκόζης στο αίμα παρατηρούνται κατά τη χορήγηση μεγάλων δόσεων κορτιζόνης (ώσεις), π.χ. σε μεταμόσχευση νεφρού. Για την αντιμετώπιση μιας σημαντικής υπεργλυκαιμίας, που προκλήθηκε από την κορτιζόνη, μπορεί να χορηγείται ινσουλίνη σε διπλάσιες από τις συνηθισμένες δόσεις ή, ακόμη καλύτερα, σε συνεχή iv έγχυση 3-4 u/h.²⁰⁸

Σε φάση μείωσης των δόσεων της κορτιζόνης πρέπει να μειώνονται αναλογικά και οι δόσεις των αντιδιαβητικών δισκίων ή της ινσουλίνης, για να αποφύγουμε την υπογλυκαιμία κατά τη διάρκεια της απόσυρσης. Ωστόσο δεν πρέπει να λησμονούμε ότι η υπεργλυκαιμική δράση των από του στόματος χορηγούμενων γλυκοκορτικοειδών μπορεί να διατηρηθεί για δύο περίπου 24ωρα, ενώ η υπεργλυκαιμική δράση αυτών των φαρμάκων μπορεί να διατηρηθεί για 3-10 24ωρα, εφόσον χορηγηθούν ενδομυϊκώς ή ενδοαρθρικών.¹⁹⁴

Τέλος πρέπει να τονίσουμε ότι από τους ασθενείς που εμφάνισαν υπεργλυκαιμία ύστερα από μακράς διάρκειας χορήγηση γλυκοκορτικοειδών, το 50% θα συνεχίσει να παρουσιάζει κάποια διαταραχή στην ανοχή γλυκόζης και μετά τη διακοπή τους. Αν η χορήγηση είναι βραχείας διάρκειας, η υπεργλυκαιμία συνήθως εξαφανίζεται, αλλά υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη στο μέλλον.¹⁹⁴

Ανοσοκατασταλτικά*Κυκλοσπορίνη*

Η κυκλοσπορίνη χορηγούμενη σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση κάποιου οργάνου, συχνά σχετίζεται με μείωση της ανοχής γλυκόζης ή και κλινική εκδήλωση διαβήτη. Έχουν διαπιστωθεί μειονεκτήματα τόσο στην έκκριση της ινσουλίνης όσο και στην ευαισθησία των ιστών στην ινσουλίνη.²⁰⁹ Φαίνεται ότι η κυκλοσπορίνη δρα τοξικά στον μηχανισμό έκκρισης της ινσουλίνης²¹⁰ αναστέλλει και τη δράση των σουλφονουλουριών στα Β κύτταρα.^{211,212} Σε συγχορήγηση κυκλοσπορίνης με γλιβενκλαμίδη, τα επίπεδα της αυξάνονται κατά 57% ακόμη και με φυσιολογικής ηπατικής και νεφρικής λειτουργία.²¹³ Κατά συνέπεια, η συγχορήγηση με σουλφονουλουρίες πρέπει να είναι ιδιαίτερα προσεκτική.

Τακρόλιμους

Το τακρόλιμους έχει επίσης αναφερθεί ότι σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα διαβήτη ή με επιδείνωση προϋπάρχουσας διαταραχής στην ανοχή γλυκόζης. Από διάφορες κλινικές μελέτες έχει επιβεβαιωθεί η δυσμενής επίδραση αυτού του φαρμάκου στην έκκριση της ινσουλίνης.²¹⁴ Μάλιστα η υπεργλυκαιμική δράση του τακρόλιμους φαίνεται ότι είναι ισχυρότερη της κυκλοσπορίνης. Στη μελέτη DIRECT, 33,6% των ασθενών που ελάμβαναν τακρόλιμους εμφάνισαν σακχαρώδη διαβήτη ή αύξηση της γλυκόζης νηστείας, έναντι 26% των ασθενών που ελάμβαναν κυκλοσπορίνη (p=0,046).²¹⁵ Επίσης σε μία μετανάλυση 56 τυχαιοποιημένων μελετών η επίπτωση του σακχαρώδη διαβήτη μετά τη χορήγηση τακρόλιμους ήταν 16,6% έναντι 9,8% μετά τη χορήγηση κυκλοσπορίνης.²¹⁶

Η υπεργλυκαιμία από κυκλοσπορίνη και από τακρόλιμους είναι δόσοεξαρτώμενη και συνήθως υποχωρεί μετά τη διακοπή των υπεύθυνων φαρμάκων.²¹⁷

Ιντερφερόνη α

Η θεραπεία με ιντερφερόνη α έχει συσχετιστεί με εμφάνιση ΣΔ τύπου 1, ΣΔ τύπου 2 και μερικές φορές με εμφάνιση διαβητικής κετοξέωσης. Στις περισσότερες περιπτώσεις έχουν ενοχοποιηθεί αυτοάνοσοι μηχανισμοί.²¹⁸ Στις περιπτώσεις αυτές υποστηρίζεται ότι η χορήγηση ιντερφερόνης α ενεργοποιώντας αυτοάνοσους μηχανισμούς μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση αντιησιδιακών αντισωμάτων (ICA) και αντισωμάτων έναντι της αποκαρβοξυλάσης του γλουταμινικού οξέος (αντι-GAD).²¹⁹ Επίσης, η θεραπεία με ιντερφερόνη α σε άτομα που ήδη παρουσιάζουν προδιάθεση για ΣΔ τύπου 1, με χαμηλούς τίτλους ICA και αντι-GAD, μπορεί να προκαλέσει επιδείνωση της αυτοάνοσης διατα-

ραχής, σημαντική αύξηση του τίτλου των παραπάνω αυτοαντισωμάτων και τελικά εμφάνιση ΣΔ τύπου 1.²²⁰ Κατά συνέπεια, πριν από τη χορήγηση ιντερφερόνης α προτείνεται να γίνεται έλεγχος για ύπαρξη παγκρεατικών αυτοαντισωμάτων.^{220,221}

Αναστολείς HIV πρωτεάσης

Η αντιρετροϊκή θεραπεία υψηλής δραστηριότητας (Highly Active AntiRetroviral Therapy-HAART) έχει τροποποιήσει σημαντικά την πορεία του συνδρόμου επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας (AIDS), βελτιώνοντας την επιβίωση και την ποιότητα ζωής αυτών των ασθενών. Ωστόσο η HAART, ειδικά όταν περιλαμβάνει αναστολείς της HIV πρωτεάσης (αμπρεναβίρη, ινδιναβίρη, λοπιναβίρη/ριτοναβίρη, νελφίναβίρη, ριτοναβίρη, σακουϊνάβιρη/αταζαναβίρη) σχετίζεται με την εμφάνιση διαταραχών στην ανοχή γλυκόζης.²²²

Το 80% των ασθενών που λαμβάνουν αναστολείς της HIV πρωτεάσης (PIs) εμφανίζουν ινσουλινοαντίσταση, η οποία σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση ΣΔ.²²³ Έτσι, διαβήτη εμφανίζεται σε 6-7% των ασθενών που λαμβάνουν PIs.^{224,225}

Επίσης 50% των ασθενών που λαμβάνουν PIs εμφανίζουν σωματικές μεταβολές με τη μορφή λιποδυστροφίας/λιποατροφίας. Οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν σε μεγάλο ποσοστό υπερλιπιδαιμία (70%), ινσουλινοαντίσταση, ΣΔ (8-10%) και αρτηριακή υπέρταση (>75%).²²²

Ο ακριβής μηχανισμός των παραπάνω σωματικών και μεταβολικών διαταραχών δεν έχει διευκρινιστεί. Έχουν ενοχοποιηθεί η μείωση της CRABP-1 (cytoplasmatic retinoic acid binding protein 1), της LPR (low-density lipoprotein receptor-related protein) και της αντιπνεκτίνης, αλλά και η αύξηση του TNFα και της IL-6. Όλα τα παραπάνω οδηγούν σε μείωση της διαφοροποίησης και σε αύξηση της απόπτωσης των λιποκυττάρων, με αποτέλεσμα την εμφάνιση λιποατροφίας, αλλά και σε αύξηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων, με αποτέλεσμα την εμφάνιση ινσουλινοαντίστασης.²²² Υπάρχουν στοιχεία ότι οι PIs μειώνουν την πρόσληψη γλυκόζης από τον λιπώδη και μυϊκό ιστό αναστέλλοντας άμεσα τους GLUT4 υποδοχείς.²²⁶

Λόγω της δυσμενούς επίδρασης αυτών των φαρμάκων στον μεταβολισμό της γλυκόζης, συνιστάται, κατά το πρώτο έτος της θεραπείας, έλεγχος του σακχάρου ανά τρίμηνο.²²⁷

Πενταμιδίνη

Είναι φάρμακο που χρησιμοποιείται από χρόνια για τη δερματική μορφή λείψμανίας και τελευταία για τη θεραπεία της πνευμονίας από πνευμονοκύστη Carinii, σε ασθενείς με σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής

ανεπάρκειας. Η υπεργλυκαιμία που εμφανίζεται είναι δοσοεξαρτώμενη.^{228,229}

Η δράση της πενταμιδίνης στα Β κύτταρα παρομοιάζεται με τη δράση της στρεπτοζοτοκίνης.²³⁰ Στην αρχή, όταν χορηγείται η πενταμιδίνη προκαλεί λύση των Β κυττάρων και πιθανώς υπογλυκαιμία.^{231,232} Αρκετές ημέρες ή και μήνες αργότερα εμφανίζεται μόνιμη υπεργλυκαιμία.²³³ Η υπογλυκαιμία δεν προηγείται σε όλες τις περιπτώσεις εμφάνισης διαβήτη από πενταμιδίνη. Η μορφή της μεσυλικής πενταμιδίνης είναι περισσότερο διαβητογόνος απ' ό,τι η ισεθιονική πενταμιδίνη.²³⁴ Από τη χρήση πενταμιδίνης έχει προκληθεί και διαβητική κετοξέωση,²³⁵ ενώ έχει χρησιμοποιηθεί και για την αντιμετώπιση υπογλυκαιμίας σε ασθενή με κακώθες ινσουλίωμα.²³⁶

Ορμόνες του φύλου

Υπάρχει μια επίδραση των ορμονών του φύλου στον μεταβολισμό των υδατανθράκων που μπορεί να συνοψιστεί στα εξής:

Ανδρογόνα

Τα επίπεδα των ανδρογόνων μπορεί να επηρεάσουν τον μεταβολισμό των υδατανθράκων και η επίδραση αυτή παρουσιάζει φυλετικό διμορφισμό, δηλαδή είναι διαφορετική σε άνδρες και γυναίκες. Καταστάσεις με περίσσεια ανδρογόνων, όπως το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS), σχετίζονται με διαταραχές στην ανοχή γλυκόζης και ινσουλινοαντίσταση στις γυναίκες, ενώ καταστάσεις με έλλειψη ανδρογόνων έχουν συσχετιστεί με ινσουλινοαντίσταση και αύξηση της λιπώδους μάζας στους άνδρες.²³⁷

Η τεστοστερόνη παρουσιάζει αντίστροφη συσχέτιση με τη μάζα του λιπώδους ιστού στους άνδρες και θετική συσχέτιση στις γυναίκες.^{238,239} Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η στέρηση των ανδρογόνων αυξάνει τη μάζα του λιπώδους ιστού και την ινσουλινοαντίσταση στους άνδρες,²⁴⁰ ενώ η θεραπεία με τεστοστερόνη μειώνει τη μάζα του λιπώδους ιστού²⁴¹⁻²⁴³ και βελτιώνει την ινσουλινοευαισθησία σε παχύσαρκους άνδρες και σε άνδρες με χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης.²⁴¹⁻²⁴⁴ Ειδικότερα, η εβδομαδιαία χορήγηση 250-500 mg ενδοφλέβιας τεστοστερόνης για 3 εβδομάδες, σε άνδρες, μείωσε τη μάζα του λιπώδους ιστού κατά 1 Kg,²⁴³ ενώ η χορήγηση μικρής δόσης τεστοστερόνης (6 mg ημερησίως) για 3 έτη μείωσε τη μάζα του λιπώδους ιστού κατά 3 Kg σε σχέση με το εικονικό φάρμακο.²⁴² Ακριβώς αντίθετα αποτελέσματα έχουν αναφερθεί σε γυναίκες, στις οποίες η θεραπεία με ανδρογόνα αυξάνει τη μάζα του λιπώδους ιστού,²⁴⁵ ενώ η αντιανδρογονική θεραπεία τη μειώνει.²⁴⁶

Επιπλέον, αρκετές κλινικές μελέτες δείχνουν ότι ο περιορισμός των ανδρογόνων βελτιώνει την ινσουλι-

νοευαισθησία στις γυναίκες ανεξαρτήτως μεταβολών του δείκτη μάζας σώματος (BMI),²⁴⁷ ενώ η θεραπεία με τεστοστερόνη μειώνει την ινσουλινοαντίσταση στους άνδρες, ανεξαρτήτως επίσης του BMI και τον λόγο περιμέτρου μέσης/γοφών (WHR).²⁴⁴

Πειραματικές μελέτες έχουν επιβεβαιώσει ότι η θεραπεία με τεστοστερόνη μειώνει τη γλυκοζοεξαρτώμενη πρόσληψη γλυκόζης σε θήλεα ποντίκια,²⁴⁸ ενώ ο αποκλεισμός των υποδοχέων των ανδρογόνων, ταχέως, προκαλεί σημαντική ινσουλινοαντίσταση σε άρρενα ποντίκια.²⁴⁹ Η τεστοστερόνη επίσης αυξάνει τη λιπογένεση στο σπλαγχνικό λίπος των γυναικών,²⁵⁰ ενώ αντίθετα διεγείρει τη λιπόλυση στο σπλαγχνικό λίπος²⁵⁰ και αναστέλλει την πρόσληψη των τριγλυκεριδίων από τον λιπώδη ιστό των ανδρών,²⁵¹ πιθανώς μέσω επίδρασης στη δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης. Επιπλέον, η χορήγηση τεστοστερόνης σε άνδρες μειώνει τα επίπεδα του TNFα, μιας φλεγμονώδους κυτταροκίνης η οποία μπορεί να αυξήσει την ινσουλινοαντίσταση τόσο στον λιπώδη όσο και στον μυϊκό ιστό και σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ τύπου 2.²⁵²

Σε μία πρόσφατη μετανάλυση 43 μελετών με 6.427 άνδρες και 6.974 γυναίκες βρέθηκε ότι τα υψηλά επίπεδα τεστοστερόνης στις γυναίκες σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ τύπου 2, ενώ στους άνδρες, αντίθετα, με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ.²³⁷

Οιστρογόνα

Υπάρχει η αντίληψη ότι τα οιστρογόνα επηρεάζουν δυσμενώς τον μεταβολισμό των υδατανθράκων. Πράγματι, η βραχεία χορήγηση υψηλών δόσεων οιστρογόνων, που υπήρχαν παλαιότερα στα αντισυλληπτικά δισκία, έχει προκαλέσει διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης.^{253,254} Γυναίκες με ιστορικό διαβήτη κύησης, με συγγενή διαβητικό πρώτου βαθμού, παχύσαρκες ή μεγαλύτερης ηλικίας βρίσκονταν σε υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης διαταραγμένης ανοχής γλυκόζης, η οποία συνήθως υποστρεφόνταν σε 6 μήνες περίπου από τη διακοπή των δισκίων.²⁵⁵ Φαίνεται ότι η χορήγηση υψηλών δόσεων οιστρογόνων καταστέλλει την πρώτη φάση της έκκρισης της ινσουλίνης και αυξάνει την ινσουλινοαντίσταση, ίσως μέσω αύξησης της δραστηριότητας των γλυκοκορτικοειδών.²⁵⁶

Αντιθέτως, η μακρά χορήγηση χαμηλών δόσεων οιστρογόνων φαίνεται ότι επιδρά ευνοϊκά στην έκκριση της ινσουλίνης και στην ομοίωση της γλυκόζης. Η θεραπεία υποκατάστασης με χαμηλές δόσεις οιστρογόνων μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών οδηγεί σε αύξηση της έκκρισης και της ηπατικής κάθαρσης της ινσουλίνης, καθώς ίσως και σε μείωση της ινσουλινοαντίστασης.²⁵⁶ Ο μηχανισμός της αυξημένης έκκρισης

της ινσουλίνης είναι αδιευκρίνιστος. Ενοχοποιείται άμεση επίδραση των οιστρογόνων στο πάγκρεας²⁵⁷ αλλά και έμμεση επίδραση τόσο μέσω ανταγωνισμού της δράσης της γλουκαγόνης²⁵⁸⁻²⁶⁰ όσο και μέσω υποκλινικών αυξήσεων των επιπέδων των γλυκοκορτικοειδών²⁶¹ και της αυξητικής ορμόνης.²⁶²

Πράγματι, σε δύο τυχαίοποιημένες διπλές τυφλές μελέτες φάνηκε ότι η χορήγηση θεραπείας υποκατάστασης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, με συνδυασμό οιστρογόνου και προγεστερονειδούς σε χαμηλές δόσεις, μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη ύστερα από πέντε έτη παρακολούθησης. Συγκεκριμένα στην Heart Estrogen Replacement Study ο κίνδυνος μειώθηκε κατά 35%²⁶³ και στη Women's Health Initiative Oestrogen plus Progesterone (O+P) trial κατά 21%.²⁶⁴ Επειδή η συγχορήγηση προγεστερονειδούς στις παραπάνω μελέτες έθεσε την υποψία ότι μπορεί να μείωσε την ευνοϊκή επίδραση των οιστρογόνων στη μείωση του κινδύνου εμφάνισης του ΣΔ, σχεδιάστηκε η μελέτη Women's Health Initiative Oestrogen trial, όπου ως θεραπεία υποκατάστασης στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες χρησιμοποιήθηκε μόνο χαμηλή δόση οιστρογόνων. Ωστόσο τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης δεν επιβεβαίωσαν τις αρχικές προβλέψεις, γιατί αν και ο κίνδυνος εμφάνισης διαβήτη μειώθηκε κατά 12%, η μείωση αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p=0,072$).²⁶⁵

Τέλος, τα νεότερα αντισυλληπτικά δισκία, που περιέχουν μικρότερες ποσότητες οιστρογόνων και προγεστερονειδούς σε σχέση με τα παλαιότερα, φαίνεται ότι επηρεάζουν ελάχιστα τον μεταβολισμό των υδατανθράκων των μη διαβητικών γυναικών.²⁶⁶ Ελάχιστη φαίνεται να είναι και η επίδρασή τους σε διαβητικές γυναίκες, στις οποίες όμως καλό είναι να γίνεται τακτικός έλεγχος του σακχάρου.²⁶⁷

Προγεστερονειδή

Τα προγεστερονειδή έχουν την τάση να προκαλούν αντίσταση στην ινσουλίνη που είναι ανάλογη του τύπου του σκεύασματος. Έτσι, μπορεί να προκαλέσουν διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης ιδίως σε γυναίκες υψηλού κινδύνου όπως γυναίκες με ιστορικό διαβήτη κύησης ή συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών. Η χορήγηση ενέσιμης μεδροξυπρογεστερόνης σε γυναίκες της φυλής Navaho, που είναι ομάδα πολύ υψηλού κινδύνου, διπλασίασε τον κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη. Οι γυναίκες αυτές αύξησαν επίσης το σωματικό τους βάρος κατά 3 Kg περίπου κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους χορήγησης, αλλά ο αυξημένος κίνδυνος παρέμεινε ανεξαρτήτως των μεταβολών του δείκτη μάζας σώματος.²⁶⁸

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Runyan JW. Influence of thiazide diuretics on carbohydrate metabolism in patients with mild diabetes. *N Engl J Med* 1962;267:541-543.
- 2 Breckenridge A, Welborn TA, Dollery CT, Fraser R. Glucose tolerance in hypertensive patients on long-term diuretic therapy. *Lancet* 1967;1:61-64.
- 3 Shapiro AP, Benedek TG, Small JL. Effect of thiazides on carbohydrate metabolism in patients with hypertension. *N Engl J Med* 1961;265:1028-1033.
- 4 Wolff FW, Parmley WW. Further observations concerning the hyperglycemic activity of benzothiadiazines. *Diabetes* 1964;13:115-121.
- 5 Murphy MB, Kohner E, Lewis PJ, Schumer B, Dollery CT. Glucose intolerance in hypertensive patients treated with diuretics; a fourteen year follow-up. *Lancet* 1982;2:1293-1295.
- 6 Donahue R, Abbott R, Wilson P. Effect of diuretics on the development of diabetes mellitus: the Framingham study. *Horn Metab Res* 1990;22(Suppl.):46-48.
- 7 Wales JK, Grant A, Wolff FW. Studies on the hyperglycaemic effects of non-thiazide diuretics. *J Pharmacol Exp Ther* 1968;159:229-235.
- 8 Hutcheon DE, Leonard G. Diuretic and antihypertensive effects of furosemide. *J Clin Pharmacol* 1967;7:26-33.
- 9 Andersen O, Persson I. Carbohydrate metabolism during treatment with chlorthalidone and ethacrynic acid. *Br Med J* 1968;2:798-801.
- 10 Lavender S, McGill RJ. Nonketotic hyperosmolar coma and furosemide therapy. *Diabetes* 1974;23:247-248.
- 11 Tasker P. Non-ketonic diabetic precoma associated with high-dose furosemide therapy. *Br Med J* 1976;1:626-627.
- 12 Wilkins R. New drugs for the treatment of hypertension. *Ann Intern Med* 1959;50:1-10.
- 13 Whitworth J, Kincaid-Smith P. Diuretics or beta blockers first for hypertension? *Drugs* 1982;23:394-402.
- 14 Ferguson MJ. Saluretic drugs and diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1961;7:568-569.
- 15 Hauman RL, Weller JM. Hyperglycemic effect of chlorothiazide. *Clin Res* 1961;9:180A.
- 16 Hollis WC. Aggravation of diabetes mellitus during treatment with chlorothiazide. *JAMA* 1961;176:947-949.
- 17 Khan F, Spergel G. Diabetogenic drugs. *Lancet* 1976;1:808.
- 18 Lewis PJ, Kohner EM, Petrie A, Dollery CT. Deterioration of glucose tolerance in hypertensive patients on prolonged diuretic treatment. *Lancet* 1976;1:564-566.
- 19 Wolff FW, Parmley WW, White K, Okun R. Drug induced diabetes. *JAMA* 1963;185:568-574.
- 20 Zatuchni J, Kordasz F. The diabetogenic effect of thiazide diuretics" *Am J Cardiol* 1961;7:565-567.
- 21 Weller JN, Borondy PE. Effects of benzothiadiazine drugs on carbohydrate metabolism. *Metabolism* 1965;1-1:708-714.
- 22 Shapiro AP, Benedek TG, Small JL. Effect of thiazides on carbohydrate metabolism in patients with hypertension. *N Engl J Med* 1961;265:1028-1033.
- 23 Gerber JG, Nies AS. Pharmacology of antihypertensive drugs. In: Genest J, Kuchel O, Hamet P, Cantin M. eds. *Hypertension*. 2nd ed. New York: McGraw Hill Book Co, Inc, 1983:1093-1127.
- 24 Freis ED. Treatment of mild hypertension. *Resident Staff Physician* 1975;21:55-69.
- 25 Goldner MG, Zarowitz H, Akgun S. Hyperglycemia and glucosuria due to thiazide derivatives administered in diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1960;262:403-405.
- 26 Kansal PC, Buse J, Buse MG. Thiazide diuretics and control of diabetes mellitus. *South Med J* 1969;62:1374-1379.
- 27 Runyan JW. Influence of thiazide diuretics on carbohydrate metabolism in patients with mild diabetes. *N End J Med* 1962;267:541-543.
- 28 Wales JK, Viktoria JK, Wolff FW. The effect of hydrochlorothiazides in normal subjects receiving high carbohydrate diets. *Am J Med Sci* 1967;254:499-504.
- 29 Rapaport MI, Heart HF. Thiazide-induced glucose intolerance treated with potassium. *Arch Intern Med* 1964;113:405-408.
- 30 Wollam GL, Gifford RW Jr, Tarazi RC. Antihypertensive drugs: clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 1977;14:420-460.
- 31 Bloomgarden ZT, Ginsberg-Fellner F, Rayfield EJ, Bookman J, Brown WV. Elevated hemoelobin A,C and low density lipoprotein cholesterol levels- in thiazide treated diabetic patients. *Am J Med* 1984;77:823-827.
- 32 Cannon PJ. Diuretics: their mechanism of action and use in hypertension. *Cardiovasc Rev Rep* 1983;4:649-666.
- 33 Ames RP, Hill P. Antihypertensive therapy and the risk of coronary heart disease. *J Cardiovasc Pharmacol* 1982;4(Suppl 2):S206-S212.
- 34 Ames RP. Negative effects of diuretic drugs on metabolic risk factors for coronary heart disease: possible alternative drug therapies. *Am J Cardiol* 1983;51:632-689.
- 35 Ames RP, Hill P. Improvement of glucose tolerance and lowering of glycohemoglobin and serum lipid concentrations after discontinuation of antihypertensive drug therapy. *Circulation* 1982;65:899-904.
- 36 Amery A, Berthaux P, Bulpitt C, et al. Glucose intolerance during diuretic therapy. Results of trial by the European Working Partv on Hvaertension in the Elderlv. *Lancet* 1978;1:681-683.
- 37 Goodfellow R, Wesberg B. The treatment of high blood pressure in the elderly: a multi-centre evaluation of a fixed

- combination of methoprolol and hydrochlorothiazide ('Co-Betaloc') in general practice. *Curr Med Res Opin* 1981;57:536-542.
- 38 Hutchinson JC. The hypotensive action of ethacrynic acid. *Vast Dis* 1968;5:104-117.
- 39 Hollifield J. Biochemical consequences of diuretic therapy in hypertension. *J Tenn Med Assoc* 1978;71:757-758.
- 40 Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects of treatment on morbidity in hypertension III. Influence of age, diastolic pressure and prior cardiovascular disease. Further analysis of side effects. *Circulation* 1972;45:991-1004.
- 41 Greenberg G, Brennan PJ, Miall WE. Effects of diuretic and beta blocker therapy in the Medical Research Council Trial. *Am J Med* 1984;76:45-51.
- 42 Arnesen E, Thelle DS, Forde OH, Mjos OD. Serum lipids and glucose concentrations in subjects using antihypertensive drugs: Finnmark 1977. *J Epidemiol Community Health* 1983;37:141-144.
- 43 Curb JD, Borhani NO, Blaszkowski TP, Zimbaldi N, Fotia S, Williams W. Long-term surveillance for adverse effects of antihypertensive drugs. *JAMA* 1985;253:3263-3268.
- 44 Marks P, Nimalasuriya A, Anderson J. The glucose tolerance test in hypertensive patients treated long-term with thiazide diuretics. *Practitioner* 1981;225:392-393.
- 45 Curtis J, Horrigan F. Chlorthalidone-induced hyperosmolar hyperglycemic nonketotic coma. *JAMA* 1972;220:1592-1593.
- 46 Diamond IMT. Hyperglycemic hyperosmolar coma associated with hydrochlorothiazide and pancreatitis. *NY State J Med* 1972;72:1741-1742.
- 47 Helgeland A, Leren P, Foss OP, Hjermann I, Holme I, Lung-Larsen PG. Serum glucose levels during long-term observation of treated and untreated men with mild hypertension: the Oslo study. *Am J Med* 1984;76:802-805.
- 48 Fletcher AE. Adverse treatment effects in the trial of the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly. *Am J Med* 1991;90:425-445.
- 49 Neaton JD, Grimm RH Jr, Prineas RJ, et al. Treatment of Mild Hypertension Study: final results. *JAMA* 1993;270:713-724.
- 50 Savage PJ, Pressel SL, Curb JD, et al. Influence of long-term, low-dose, diuretic-based, antihypertensive therapy on glucose, lipid, uric acid, and potassium levels in older men and women with isolated systolic hypertension: the Systolic Hypertension in the Elderly Program. *Arch Intern Med* 1998;158:741-751.
- 51 Gress WT, Nieto FJ, Shahar E, Wofford RM, Brancati LF. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *N Eng J Med* 2000;342:905-912.
- 52 Wales J, Vitkora J, Wolff F. The effect of hydrochlorothiazide in normal subjects receiving high fat or high carbohydrate diets. *Am J Med Sci* 1967;252:133-139.
- 53 Robinson D, Nilsson C, Leonard R, Horton E. Effects of loop diuretics on carbohydrate metabolism and electrolyte excretion. *J Clin Pharmacol* 1981;21:637-646.
- 54 Moser M. Diuretics and new onset diabetes: is it a problem? *J Hypertens* 2005;23:666-668.
- 55 Taylor NE, Hu BF, Curhan CG. Antihypertensive Medications and the Risk of Incident Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1065-1070.
- 56 Elliott JW, Meyer MP. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007;369:201-207.
- 57 Row JW, Tobin JD, Rosa RM, Andres R. Effects of experimental potassium deficiency on glucose and insulin metabolism. *Metabolism* 1980;29:493-502.
- 58 Gordon P, Sherman BM, Simopoulos AP. Glucose intolerance with hypokalemia: an increased proportion of circulating circulating nreinsulin-like component. *J Clin Endocrinol Metab* 1972;34:235-240.
- 59 Helderman JH, Elahi D, Andersen DK, et al. Prevention of glucose intolerance of thiazide diuretics by maintenance of glucose intolerance of thiazide diuretics by maintenance of body potassium. *Diabetes* 1983;32:106-111.
- 60 Fajans SS, Floyd JC, Knopf RF, Bull J, Gunthe EM, Conn JW. Benzothiadiazine suppression of insulin release from normal and abnormal islet cell tissue in man. *J Clin Invest* 1966;45:481-493.
- 61 Frerichs JH, Creutzfeldt W. Insulin release from pancreas of the rat, the rabbit and miniature-pig in vitro. *Diabetologia* 1965;1:80A.
- 62 Hiers BH, Ward JD, Jarrett RJ, Keen H, Wise PA. A controlled study of clopamine, clorexolone and hydrochlorothiazide in diabetes. *Metabolism* 1973;22:101-109.
- 63 Gordon P. Glucose intolerance with hypokalemia. *Diabetes* 1973;22:544-551.
- 64 Bloomfield RL, Wilson DJ, Buckalew VM Jr. The incidence of diuretic-induced hypokalemia in two distinct clinic settings. *J Clin Hypertens* 1986;2:331-338.
- 65 Morgan DB, Davindson C. Hypokalemia and diuretics: an analysis of publications. *BMJ* 1980;280:905-908.
- 66 Jounela AJ, Lilja M, Lumme J, Morlin C, Hoyem A, Wessel-Aas T, Borrild NJ. Relation between low dose of hydrochlorothiazide, antihypertensive effect and adverse effects. *Blood Press* 1994;3:231-235.
- 67 Materson BJ, Cushman WC, Goldstein G, Reda DJ, Freis ED, Ramirez EA, Talmers FN, White TJ, Nunn S, Chapman RH. Treatment of hypertension in the elderly: Blood pressure

- and clinical changes. Results of a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Hypertension* 1990;15:348-360.
- 68 Zillich JA, Garg J, Basu S, Bakris LG, Carter LB. Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes. A quantitative review. *Hypertension* 2006;48:219-224.
- 69 Psaty MB, Lumley T, Furberg DC, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman HM, Weiss SN. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents. *JAMA* 2003;289:2534-2544.
- 70 Mancina G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2006;24:3-10.
- 71 Opie HL, Schall R. Old antihypertensives and new diabetes. *J Hypertens* 2004;22:1453-1458.
- 72 Dunder K, Lind L, Zethelius B, Berglund L, Lithell H. Increase in blood glucose concentration during antihypertensive treatment as a predictor of myocardial infarction: population based cohort study. *BMJ* 2003;326:681-685.
- 73 Davey GS, Bracha Y, Svendsen KH, Neaton JD, Haffner SM, Kuller LH. Incidence of type 2 diabetes in the randomized multiple risk factor intervention trial. *Ann Intern Med* 2005;142:313-322.
- 74 Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Borgioni C, Gattobigio R, Filippucci L, et al. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. *Hypertension* 2004;43:963-969.
- 75 American Diabetes Association: Prevention and management of diabetes complications. *Diabetes Care* 2006;29 (Suppl 1):S17-S26.
- 76 Beerman B, Groschinsky-Grind M. Antihypertensive effect of various doses of hydrochlorothiazide and its relation to the plasma level of the drug. *Eur J Clin Pharmacol* 1978;13:195-201.
- 77 American Diabetes Association: Screening for diabetes. *Diabetes Care* 2006;29 (Suppl 1):S5-S7.
- 78 Ong HT. B blockers in hypertension and cardiovascular disease. *BMJ* 2007;334:946-949.
- 79 Cruickshank JM. Beta-blockers continue to surprise us. *European Heart Journal* 2000;21:354-364.
- 80 Cryer PE, White NH, Santiago JV. The relevance of glucose counterregulatory systems to patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Endocrinol Rev* 1986;7:131-139.
- 81 Gerich GE, Lorerzi M, Tsaklian E, Karan JM. Studies on the mechanism of epinephrine-induced hyperglycemia in man. *Diabetes* 1976;25:65-71.
- 82 Shimazu T. Neuronal regulation of hepatic glucose metabolism in mammals. *Diabetes Metab Rev* 1987;3:185-206.
- 83 Viberti GC, Keen M, Bloom SR. Beta blockage and diabetes mellitus: effect of oxprenolol and metoprolol on the metabolic, cardiovascular, and hormonal response to insulin-induced hypoglycemia in insulin-dependent diabetics. *Metabolism* 1980;29:873-879.
- 84 Popp DA, Tse TF, Shah SD, Clutter WE, Cryer PE. Oral propranolol and metoprolol impair glucose recovery from insulin-induced hypoglycemia in insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1984;7:243-247.
- 85 Diebert DC, DeFronzo RA. Epinephrine-induced insulin resistance in man. *J Clin Invest* 1980;65:717-721.
- 86 Mohler H, Bravo EL, Tarazi RC. Long-term use of beta blockers may precipitate diabetes. *Am Fam Physician* 1979;20:128.
- 87 Andersson D, Berglund G, Hansson L. Anti-hypertensive action, time of onset and effects on carbohydrate metabolism of labetalol. *Br J Clin Pharmacol* 1976;3(4 Suppl 3):757-61.
- 88 Berglund G, Andersson O. Beta-blockers or diuretics in hypertension? A six year follow-up of blood pressure and metabolic side effects. *Lancet* 1981;1:744-747.
- 89 Wright AD, Barber SG, Kendall MJ, Poole PH. Beta-adrenoceptor-blocking drugs and blood sugar control in diabetes mellitus. *Br Med J* 1979;1:159-161.
- 90 Podolsky S, Pattavina CG. Hyperosmolar nonketotic diabetic coma. A complication of propranolol therapy. *Metabolism* 1973;22:685-93.
- 91 Houston MC, Tenn Nashville. The effects of antihypertensive drugs on glucose intolerance in hypertensive nondiabetics and diabetics. *Am Heart J* 1988;115:640-653.
- 92 Dornhorst A, Powell SH, Pensky J. Aggravation by propranolol of hyperglycaemic effects of hydrochlorothiazide in type 2 diabetics without alteration of insulin secretion. *Lancet* 1985;1:123-126.
- 93 Skarfors E, Lithell H, Selinus I, Aberg H. Do antihypertensive drugs precipitate diabetes in predisposed men? *Br Med J* 1989;298:1147-1152.
- 94 Kostis JB, Wilson AC, Freudenberger RS, Cosgrove NM, Pressel SL, Davis BR; SHEP Collaborative Research Group. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. *Am J Cardiol* 2005;95:29-35.
- 95 Bressler P, DeFronzo RA. Drugs and Diabetes. *Diabetes Review* 1994;2:53-84.
- 96 Sirek O, Sirek A, Policova Z. Inhibition of sulphonylurea-stimulated insulin secretion by beta adrenergic blockage. *Diabetologia* 1975;11:269-272.
- 97 Porte D. Beta adrenergic stimulation of insulin release in man. *Diabetes* 1967;16:150-155.
- 98 Loubatieres A, Mariani M, Sorel G, Sai L. The action of B-adrenergic blocking and stimulating agents on insulin secretion: characterization of the type of B-receptor.

- Diabetologia* 1971;7:127-132.
- 99 Hedstrand H, Aberg H. Insulin response to intravenous glucose during long-term treatment with propranolol. *Acta Med Scand* 1974;196:39-40.
- 100 Wallum BJ, Kahn SE, McCulloch DK, Porte D. Insulin secretion in the normal and diabetic human. In *International Textbook of Diabetes Mellitus*. Alberti KGMM, DeFronzo RA, Keen H, Zimmet P, eds, Chichester, UK, Wiley, 1992;285-302.
- 101 Lithell HO. Effect of antihypertensive drugs on insulin, glucose, and lipid metabolism. *Diabetes Care* 1991;14:203-209.
- 102 Pollare T, Lithell H, Selinus I, et al. Sensitivity to insulin during treatment with atenolol and metoprolol: a randomised, double blind study of effects on carbohydrate and lipoprotein metabolism in hypertensive patients. *BMJ* 1989;298:1152-1157.
- 103 Pollare T, Lithell H, Morlin C, et al. Metabolic effects of diltiazem and atenolol: results from a randomized, double-blind study with parallel groups. *J Hypertens* 1989;7:551-559.
- 104 Jacob S, Rett K, Wicklmayr M, et al. Differential effect of chronic treatment with two beta-blocking agents on insulin sensitivity: the carvedilol-metoprolol study. *J Hypertens* 1996;14:489-494.
- 105 Jacob S, Rett K, Henriksen E J. Antihypertensive therapy and insulin sensitivity: Do we have to redefine the role of b-blocking agents? *AJH* 1998;11:1258-1265.
- 106 Blackburn DF, Wilson TW. Antihypertensive medications and blood sugar: Theories and implications. *Can J Cardiol* 2006;22:229-233.
- 107 Malminiemi K. Association between serum lipids, glucose tolerance, and insulin sensitivity during 12 months of celiprolol treatment. *Cardiovasc Drugs Ther* 1995;9:295-304.
- 108 Giugliano D, Acampora R, Marfella R, et al. Metabolic and cardiovascular effects of carvedilol and atenolol in non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997;126:955-959.
- 109 Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2227-2236.
- 110 Poirier L, Cleroux J, Nadeau A, et al. Effects of nebivolol and atenolol on insulin sensitivity and haemodynamics in hypertensive patients. *J Hypertens* 2001;19:1429-1435.
- 111 Sarafidis PA, Bakris GL. Do the metabolic effects of β blockers make them leading or supporting antihypertensive agents in the treatment of hypertension? *J Clin Hypertens* 2006;8:351-356.
- 112 Malaisse WJ, Sener A. Calcium-antagonists and islet function-comparison between nifedipine and chemically related drugs. *Biochem Pharmacol* 1981;30:1039-1041.
- 113 Giugliano D, Torella R, Cacciapuoti F, Gentile S, Verza M, Varricchio M. Impairment of insulin secretion in man by nifedipine. *Eur J Clin Pharmacol* 1980;18:395-398.
- 114 Sando M, Katagiri M, Okura R, Shoda R, Avai S, Matsud T, Kobayashi T. The effect of nifedipine and nicardipine on glucose tolerance, insulin and C-peptide (Abstract). *Diabetes* 1983;32(Suppl.1):66A.
- 115 Ferlito S, Fechera C, Carra G, Puleo F, Calafato M, Volpicelli D. Effect of nifedipine on blood sugar, insulin and glucagons levels after an oral glucose load. *Panminerva Med* 1981;23:75-80.
- 116 Deedwantia P, Shah J, Robinson C, Watson P, Hurks C. Effects of nifedipine on glucose tolerance and insulin release in man. *J Am Cardiol* 1984;3:577-578.
- 117 Tentorio A, Ghiraldi G, Pedroncelli A, Benco R, Stroppa S, Adib S, Gianola D, Pagani G. Insulin secretion and glucose tolerance in non-insulin dependent diabetic patients after nifedipine treatment. *Eur J Clin Pharmacol* 1989;36:311-313.
- 118 Collins WCJ, Cullen MJ, Feely J. Calcium channel blocker drugs and diabetic control. *Clin Pharmacol Ther* 1987;42:420-423.
- 119 Wincoor PH, Waldek S, Cohen H, Anderson DC, Gordon C. Glycaemic control and exercise tolerance in hypertensive insulin-treated diabetes during nifedipine therapy. *Br J Clin Pract* 1987;41:772-778.
- 120 Palumbo G, Barantani E, Pozzi F, Azzolini V, Gronda D, Ronchi E. Long-term nifedipine treatment and glucose homeostasis in hypertensive patients. *Curr Ther Res* 1988;43:171-179.
- 121 Ramirez LC, Koffler M, Arauz C, Schnurr-Breen L, Raskin P. Effect of nifedipine GITS on blood pressure, glucose metabolism, and lipid levels in hypertensive patients. *Curr Ther Res* 1992;52:468-477.
- 122 McFarlane SI, Farag A, Sowers J. Calcium antagonists in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Cardiovasc Drug Rev* 2003;21:105-118.
- 123 Giordano M, Sanders LR, DeFronzo RA. Effects of captopril, nifedipine, and doxazosin on blood pressure and renal function in non-insulin dependent diabetic hypertensive patients (Abstract). *J Am Soc Nephrol* 1993;4:533.
- 124 Devis G, Somers G, Van Obberghen E, Malaisse WJ. Calcium antagonists and islet function. Inhibition of insulin release by verapamil. *Diabetes* 1975;24:574-581.
- 125 Röjdmarm S, Andersson DEH, Hed R, Nordlund A, Sundblad L, Wiechel KL. Does verapamil influence glucose-induced insulin release in man? *Acta Med Scand* 1981;210:501-505.

- 126 Chan JCN, Cockram CS. Drug-induced disturbances of carbohydrate metabolism. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 1991;10:1-29.
- 127 Gundoglu AS, Brown PM, Juul S, Sachs L, Sonksen PH. Comparison of hormonal and metabolic effects of salbutamol infusion in normal subjects and insulin-requiring diabetics. *Lancet* 1979;ii:1317-1321.
- 128 Leslie D, Coats PM. Salbutamol-induced diabetic ketoacidosis. *Br Med J* 1977;ii:768.
- 129 Main EK, Main DM, Gabbe SG. Chronic oral terbutaline tocolytic therapy is associated with maternal glucose intolerance. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:644-647.
- 130 Spellacy WN, Cruz AC, Bui WC, Birk SA. The acute effects of ritodrine infusion on maternal metabolism: measurements of levels of glucose, insulin, glucagons, triglycerides, cholesterol, placental lactogen, and chorionic gonadotrophin. *Am J Obstet Gynecol* 1978;131:637-642.
- 131 Musci MN, Abbasi S, Otis C, Bolognese RJ. Prolonged fetal ritodrine exposure and immediate neonatal outcome. *J Perinatol* 1988;8:27-32.
- 132 Dawson KP, Penna AC, Manglick P. Acute asthma, salbutamol and hyperglycaemia. *Acta Paediatr* 1995;84:305-307.
- 133 Hamburg S, Hendler R, Sherwin R. Influence of small increments of epinephrine on glucose tolerance in normal humans. *Ann Intern Med* 1980;93:566-568.
- 134 Svedjeholm R, Hallhagen S, Ekroth R. Dopamine and high-dose insulin infusion (glucose-insulin-potassium) after a cardiac operation: effects on myocardial metabolism. *Ann Thorac Surg* 1991;52:262-270.
- 135 Shannon M. Hypokalemia, hyperglycemia and plasma catecholamine activity after severe theophylline intoxication. *J Toxicol Clin Toxicol* 1994;32:41-47.
- 136 Guthrie GP, Miller RE, Kotchen TA, Koenig SH. Clonidine in patients with diabetes and mild hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 1983;34:713-717.
- 137 Nilsson-Ehle P, Ekberg M, Fridström P, Ursing D, Lins LE. Lipoproteins and metabolic control in hypertensive type 2 diabetics treated with clonidine. *Acta Med Scand* 1988;224:131-134.
- 138 Josselson J, Sandler JH. Nephrotic-range proteinuria and hyperglycaemia associated with clonidine therapy. *Am J Med* 1986;80:545-546.
- 139 Lavezzasi M, Milaneri G, Ozzioni E, Pupparana F. Results of a phase IV study carried out in type 2 diabetic patients with concomitant hyperlipoproteinemia. *J Intern Med Res* 1989;17:373-380.
- 140 Κούρτογλου Γ, Μπακατσέλος Σ, Σάτσογλου Α, Χατζηκωνσταντίνου Χ, Διδάγγελος Τ, Καραμήτσος Δ. Αποτελεσματικότητα του Acipimox στο μεταβολισμό των λιπιδίων και της γλυκόζης σε μη ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη. *Ελλ Διαβ Χρον* 1992;5:119-124.
- 141 Takasu N, Yamada T, Miura H, Sakamoto S, Korenaga M, Nakajima K, Kanayama M. Rifampicin-induced early phase hyperglycemia in humans. *Am Rev Respir Dis* 1982;125:23-27.
- 142 Dickson I. Glycosuria and diabetes following INH therapy. *Med J Aust* 1962;1:325-326.
- 143 Baciewicz AM, Self TM. Rifampicin drug interactions. *Arch Intern Med* 1984;144:1667-1681.
- 144 Black MB, Rubenstein AM. Aspirin-induced hypoglycemia. *Lancet* 1971;2:1315-1316.
- 145 Micossi P, Pontiroli AE, Baron SM, Tamcyore, Lengel F, Bevilacqua M, Ruggi U, Nurbiuto G, Foci PP. Aspirin stimulates insulin and glucagons secretion and increases glucose tolerance in normal and diabetic subjects. *Diabetes* 1978;27:1176-1204.
- 146 Garcia J, Arata M, Fernandez ME, Astolfi E, Basabe JL: Salicylate intoxication and glucose-induced insulin secretion in the rat. *Horm Metab Res* 1982;14:553-554.
- 147 Metz SA, Robertson RP, Fijimoto WY. Inhibition of prostaglandin E synthesis augments glucose-induced insulin secretion in cultured pancreas. *Diabetes* 1981;30:551-557.
- 148 Robertson RP. Prostaglandins, glucose homeostasis, and diabetes mellitus. *Med Clin North Am* 1981;65:759-777.
- 149 Jorgensen TG, Weis-Fogh UT, Neilsen MM, Olesen MP. Salicylate and aspirin induced uncoupling of oxidate phosphorylation in mitochondria isolated from mucosal membrane of the stomach. *Scand J Clin Lab Invest* 1976;36:649-654.
- 150 Berg KJ, Berger A. Effects of different doses of acetylsalicylic acid on renal oxygen consumption. *Scand J Clin Lab Invest* 1977;37:238-241.
- 151 Bratusch-Marrain PR, Vierhapper H, Komjati M, Waldhäusl WK. Acetyl-salicylic acid impairs insulin-mediated glucose utilization and reduces insulin clearance in healthy and non-insulin dependent diabetic man. *Diabetologia* 1985;28:671-676.
- 152 Adler RA. Clinically important effects of alcohol on endocrine function. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:957-960.
- 153 Freinkel N, Arby RA, Singer DL, Cugin AK, Bleicher SJ, Anderson JB, Silbert SK, Foster AE. Alcohol hypoglycemia IV. Current concepts about its pathogenesis. *Diabetes* 1965;14:350-361.
- 154 Lu WT, Chen KW, Lin JD, Huang HS, Lee CR, Huang RS. Ketoacidosis with hyperglycemia in heavy drinkers: a report of 12 cases. *Chang Keng I Hsueh* 1997;20:34-38.
- 155 Gaches F, Freneau E, Le Gall S, Le Moullec N, Evrin M, Schwager JC. Clinical, biological and developmental

- aspects of alcoholic ketoacidosis. *Presse Med* 1996;25:924-928.
- 156 Jones GR, Lazarus JH, Davies CJ, Greenwood RH. The effect of short term lithium in type 2 diabetes mellitus. *Horm Metab Res* 1983;15:422-424.
- 157 Müller-Oerlinghausen B, Passoth PM, Poster W, Pudel V. Impaired glucose tolerance in long-term lithium-treated patients. *Int Pharmacopsych* 1979;14:350-362.
- 158 Vestergaard P, Schou M. Does long term lithium treatment induced diabetes mellitus? *Neuropsychobiology* 1987;17:130-132.
- 159 Anderson JH, Blackard WG. Effect of lithium on pancreatic islet insulin release. *Endocrinology* 1978;102:291-295.
- 160 Azam H, Newton RW, Morris AD, Thompson CJ. Hyperosmolar nonketotic coma precipitated by lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus. *Postgrad Med J* 1998;74:39-41.
- 161 Nakakate T, Muraki T, Kato R. Effect of alpha and beta-adrenergic blockers on chlorpromazine-induced elevation of plasma glucose and cyclic AMP in fed mice. *Jpn J Pharmacol* 1980;30:199-206.
- 162 Newcomer JW, Haupt DW. The metabolic effects of antipsychotic medications. *Can J Psychiatry* 2006;51:480-491.
- 163 Melkersson K, Dahl ML. Adverse metabolic effects of atypical antipsychotics—literature review and clinical implications. *Drugs* 2004;64:701-723.
- 164 Guo JJ, Keck PE, Corey-Lisle PK, Li H, Jiang D, Jiang R, L'Italien G. Risk of diabetes mellitus associated with atypical antipsychotic use among patients with bipolar disorder: A retrospective, population-based, case-control study. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1055-1061.
- 165 Ramaswamy K, Masand PS, Nasrallah HA. Do certain atypical antipsychotics increase the risk of diabetes? A critical review of 17 pharmacoepidemiologic studies. *Ann Clin Psychiatry* 2006;18:183-194.
- 166 Nemeroff CB. Dosing the antipsychotic medication olanzapine. *J Clin Psychiatry* 1997;58(Suppl 10):45-49.
- 167 Jones AM, Rak IW, Raniwalla J. Weight changes in patients treated with quetiapine. Poster presented at the 153rd Annual Meeting of the American Psychiatric Association; May 13-18, 2000; Chicago (IL).
- 168 Csernansky JG, Mahmoud R, Brenner R. A comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia. *N Engl J Med* 2002;346:16-22.
- 169 Leucht S, Wagenpfeil S, Hamann J, Kissling W. Amisulpride is an "atypical" antipsychotic associated with low weight gain. *Psychopharmacology (Berl)* 2004;173:112-115.
- 170 Marder SR, McQuade RD, Stock E, Kaplita S, Marcus R, Safferman AZ, and others. Aripiprazole in the treatment of schizophrenia: safety and tolerability in short-term, placebo-controlled trials. *Schizophr Res* 2003;61:123-136.
- 171 Kasper S, Lerman MN, McQuade RD, Saha A, Carson WH, Ali M, and others. Efficacy and safety of aripiprazole vs. haloperidol for long-term maintenance treatment following acute relapse of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003;6:325-337.
- 172 Pigott TA, Carson WH, Saha AR, Torbeyns AF, Stock EG, Ingenito GG. Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patients with chronic schizophrenia: a placebo-controlled 26-week study. *J Clin Psychiatry* 2003;64:1048-1056.
- 173 Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, and others. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry* 1999;156:1686-1696.
- 174 Daniel DG, Zimbroff DL, Potkin SG, Reeves KR, Harrigan EP, Lakshminarayanan M. Ziprasidone 80 mg daily and 160 mg daily in the acute exacerbation of schizophrenia and schizoaffective disorder: a 6-week placebo-controlled trial. Ziprasidone Study Group. *Neuropsychopharmacology* 1999;20:491-505.
- 175 Hirsch SR, Kissling W, Bauml J, Power A, O'Connor R. A 28-week comparison of ziprasidone and haloperidol in outpatients with stable schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2002;63:516-523.
- 176 Palic E, Birkas KD, Faludi G, Karadi I, Cseh K. Correlation of serum ghrelin levels with body mass index and carbohydrate metabolism in patients treated with atypical antipsychotics. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;68(Suppl 1): S60-S64.
- 177 Johnson DE, Yamazaki H, Ward KM et al. Inhibitory effects of antipsychotics on carbachol-enhanced insulin secretion from perfused rat islets. Role of muscarin antagonism in antipsychotic-induced diabetes and hyperglycemia. *Diabetes* 2005;54:1552-1558.
- 178 Kemner C, Willemsen-Swinkels SH, de Jonge M, Tuynman-Qua H, van Engeland H. Open-label study of olanzapine in children with pervasive developmental disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:455-460.
- 179 Ebenbichler CF, Laimer M, Eder U, Mangweth B, Weiss E, Hofer A, and others. Olanzapine induces insulin resistance: results from a prospective study. *J Clin Psychiatry* 2003;64:1436-1439.
- 180 Houseknecht K, and others. Diabetogenic effects of some atypical antipsychotics: Rapid, whole body insulin resistance following a single dose. *Diabetologia* 2005;48(Suppl 1):A212.
- 181 Henderson DC, Cagliero E, Copeland PM, Borba CP, Evins E, Hayden D, and others. Glucose metabolism in patients with schizophrenia treated with atypical antipsychotic

- agents: a frequently sampled intravenous glucose tolerance test and minimal model analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:19-28.
- 182 Koller EA, Doraiswamy PM. Olanzapine-associated diabetes mellitus. *Pharmacotherapy* 2002;22:841-852.
- 183 Newcomer JW, Haupt DW, Fucetola R, Melson AK, Schweiger JA, Cooper BP, and others. Abnormalities in glucose regulation during antipsychotic treatment of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:337-345.
- 184 Koller E, Schneider B, Bennett K, Dubitsky G. Clozapine-associated diabetes. *Am J Med* 2001;111:716-723.
- 185 Melkersson KI, Dahl ML, Hulting AL. Guidelines for prevention and treatment of adverse effects of antipsychotic drugs on glucose-insulin homeostasis and lipid metabolism. *Psychopharmacology* 2004;175:1-6.
- 186 Feldman M, Kiser RS, Unger RH, et al. Beta-endorphin and the endocrine pancreas: studies in healthy and diabetic human beings. *N Engl J Med* 1983;308:349-353.
- 187 Giugliano D. Morphine, opioid peptides, and pancreatic islet function. *Diabetes Care* 1984;7:92-98.
- 188 Olsen GD. Potential mechanism of cocaine-induced developmental neurotoxicity: a mini-review. *Neurotoxicology* 1995;16:159-167.
- 189 Leson CK, McGuigan MA, Bryson SM. Caffeine overdose in an adolescent male. *J Toxicol Clin Toxicol* 1988;26:407-415.
- 190 Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids - New mechanisms for old drugs. *N Engl J Med* 2005;353:1711-1723.
- 191 van Staa TP, Leufkens HGM, Abenhaim L et al. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. *Q J Med* 2000;93:105-111.
- 192 Panthakalam S, Bhatnagar D, Klimiuk P. The prevalence and management of hyperglycaemia in patients with rheumatoid arthritis on corticosteroid therapy. *SMJ* 2004;49:139-141.
- 193 Iwamoto T, Kagawa Y, Naito Y, Kuzuhara S, Kojima M. Steroid-induced diabetes mellitus and related risk factors in patients with neurologic diseases. *Pharmacotherapy* 2004;24:508-514.
- 194 Hoogwerf B, Danese R. Drug selection and the management of corticosteroid-related diabetes mellitus. *Rheum Dis Clin North Am* 1999;25:489-505.
- 195 Hjelmestaeth J, Hartmann A, Kofstad J, Stenstrom J, Leivestad T, Egeland T, Fauchald P. Glucose intolerance after renal transplantation depends upon prednisolone dose and recipient age. *Transplanta* 1997;64:979-983.
- 196 Hoogwerf BJ, Goetz FC. Urinary C-peptide: A simple measure of integrated insulin production with emphasis on the effects of body size, diet and corticosteroids. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;56:60-67.
- 197 Kahn SE, Harber FF, Pridgeon RL, et al. Effect of glucocorticoid and growth hormone treatment on proinsulin levels in humans. *Diabetes* 1993;42:1082-1085.
- 198 Lieberman P, Patterson R, Kunske R. Complications of long-term steroid therapy for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1972;49:329-336.
- 199 Perry CG, Spiers A, Cleland SJ, Lowe GDO, Petrie JR, Connell JMC. Glucocorticoids and insulin sensitivity: Dissociation of insulin's metabolic and vascular actions. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:6008-6014.
- 200 Löfberg E, Gutierrez A, Wernerman J, Anderstam B, Mitch WE, Price SR, Bergström J, Alvestrand A. Effects of high doses of glucocorticoids on free amino acids, ribosomes and protein turnover in human muscle. *Eur J Clin Invest* 2002;32:345-353.
- 201 Meyer G, Badenhop K. Glucocorticoid-induced insulin resistance and diabetes mellitus. Receptor-, postreceptor mechanisms, local cortisol action, and new aspects of antidiabetic therapy. *Med Klin* 2003;25:266-270.
- 202 Lambillotte C, Gilon P, Henquin JC. Direct glucocorticoid inhibition of insulin secretion. An in vivo study of dexamethasone effects in mouse islets. *J Clin Invest* 1997;99:414-423.
- 203 Delaunay F, Khan A, Cintra A, Davani B, Ling ZC, Andersson A, Östenson CG, Gustafsson JÅ, Efendic S, Okret S. Pancreatic *b* cells are important targets for the diabetogenic effects of glucocorticoids. *J Clin Invest* 1997;100:2094-2098.
- 204 Gomez E, Frost P. Induction of glucosuria and hyperglycaemia by topical corticosteroid therapy. *Arch Dermatol* 1976;112:1559-1562.
- 205 Allen DB, Bielory L, Derendorf H, Dluhy R, Colice GL, Szeffler SJ. Inhaled corticosteroids: Past lessons and future issues. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:S1-S40.
- 206 Faul JL, Tormey V, Burke C. High dose corticosteroids and dose dependent loss of diabetic control. *BMJ* 1998;317:1491.
- 207 Gittoes NJL, Ayuk J, Ferner RE. Drug-induced diabetes. In: *Pickup JC, Williams G, eds. Textbook of Diabetes*, 3rd ed, 2003;26:1-26.12.
- 208 Boyle PJ. Cushing's disease, glucocorticoids excess, glucocorticoid deficiency and diabetes. *Diabetes Rev* 1993;1:301-308.
- 209 Walhstrom ME, Akimoto R, Endres D, Kolterman O, Moosa AR. Recovery and hypersecretion of insulin and reversal of insulin resistance after withdrawal of short term cyclosporin treatment. *Transplantation* 1992;53:1190-1195.
- 210 Sestior C, Odert-Pogo S, Bonneville M, Murel C, Leng F, Sai P. Cyclosporin enhances diabetes induced by low-dose streptozotocin treatment in mice. *Immunol Lett* 1985;10:57-60.

- 211 Pollock SM, Reichbaum MI, Collies BM, D' Souza M. Inhibitory effect of cyclosporine A on the activity of oral hypoglycemic agents in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1991;258:8-12.
- 212 Mopps V, Galione A, Vetri P, Vaccaso F, Sorrentino ML, Woodrow ME. Glybenclamide and cyclosporin A: An interaction on glucose metabolism. *Transplant Proct* 1988;XX:979-984.
- 213 Islam SI, Masuda QN, Bolaji OO, et al. Possible interaction between cyclosporine and glibenclamide in posttransplant diabetic patients. *Ther Drug Monit* 1996;18:624-626.
- 214 Penformis A, Kury-Paulin S. Immunosuppressive drug-induced diabetes. *Diabetes Metab* 2006;32:539-546.
- 215 Marchetti P, Vincenti F, Frisman S, et al. New-onset diabetes impaired fasting glucose after renal transplantation: results of a prospective, randomized trial comparing cyclosporine versus tacrolimus. *Diabetologia* 2006;49(Suppl.1):500[Abstract PS823].
- 216 Heisel O, Heisel R, Balshaw R, Keown P. New onset diabetes mellitus in patients receiving calcineurin inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant* 2004;4:583-595.
- 217 Hahn HJ, Dunger A, Laube F, et al. Reversibility of the acute toxic effect of cyclosporin A on pancreatic B cells of Wistar rats. *Diabetologia* 1986;29:489-494.
- 218 Bhatti A, McGarrity TJ, Gabbay R. Diabetic ketoacidosis induced by alpha interferon and ribavirin treatment in a patient with hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2001;96:604-605.
- 219 Bosi E, Minelli R, Bazzigaluppi E, Salvi M. Fulminant autoimmune type 1 diabetes during interferon-alpha therapy: a case of Th1-mediated disease? *Diabet Med* 2001;18:329-332.
- 220 Cozzolongo R, Betterle C, Fabris P, Paola Albergoni M, Lanzilotta E, Manghisi OG. Onset of type 1 diabetes mellitus during peginterferon alpha-2b plus ribavirin treatment for chronic hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:689-692.
- 221 Betterle C, Fabris P, Zanchetta R, Pedini B, Tositti G, Bosi E, de Lalla F. Autoimmunity against pancreatic islets and other tissues before and after interferon-alpha therapy in patients with hepatitis C virus chronic infection. *Diabetes Care* 2000;23:1177-1181.
- 222 Barbaro G. Highly active antiretroviral therapy – associated metabolic syndrome: Pathogenesis and cardiovascular risk. *Am J Ther* 2006;13:248-260.
- 223 Vigouroux C, Gharakhanian S, Salhi Y, et al. Diabetes, insulin resistance and dyslipidaemia in lipodystrophic HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy (HAART). *Diabetes Metab* 1999;25:225-232.
- 224 Dever LL, Oruwari PA, Figueroa WE, O'Donovan CA, Eng RH. Hyperglycemia associated with protease inhibitors in an urban HIV-infected minority based population. *Ann Pharmacother* 2000;34:580-584.
- 225 Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, Kaufmann GR, Chisholm DJ, Cooper DA. Diagnosis, prediction and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia and DM: a cohort study. *Lancet* 1999;353:2093-2099.
- 226 Murata H, Hruz PW, Mueckler M. The mechanism of insulin resistance caused by HIV protease inhibitor therapy. *J Biol Chem* 2000;275:20251-20254.
- 227 Luna B, Feinglos MN. Drug-induced hyperglycemia. *JAMA* 2001;286:1945-1948.
- 228 Jha Tk, Sharma VK. Pentamidini-induced diabetes mellitus. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1984;78:252-253.
- 229 Vilde JL, Assan R. Hypoglycemia and diabetes mellitus following parental pentamidine mesylate treatment in AIDS patients. *Diabetic Med* 1990;7:585-589.
- 230 Sai P, Boillot D, Boitard C, Debray-Sachs M, Reach G, Assan R. Pentamidine, a new diabetogenic drug in laboratory rodents. *Diabetologia* 1983;25:418-423.
- 231 Boillot D, Veld P, Sai P, Feutren G, Gepts W, Assan R. Functional and morphological modifications induced in rat islets by pentamidine and other diamidines in vitro. *Diabetologia* 1985;28:359-364.
- 232 Stahl-Bayliss CM, Kalman CM, Laskin OL. Pentamidine-induced hypoglycemia in patients with the acquired immune deficiency syndrome. *Clin Pharmacol Ther* 1986;39:271-275.
- 233 Bouchard P, Sai P, Reach G, Cauvarrere I, Ganeval D, Assan R. Diabetes mellitus following pentamidine-induced hypoglycemia in humans. *Diabetes* 1982;31:40-45.
- 234 Belehu A, Naafs B. Diabetes mellitus associated with pentamidine mesylate. *Lancet* 1982;1:1463-1464.
- 235 Lambertus MW, Murthy AR, Nagami P, Bidwell Goetz M. Diabetic ketoacidosis following pentamidine therapy in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *West J Med* 1988;149:602-604.
- 236 Osei K, Falko JM, Nelson KP, Stephens R. Diabetogenic effect of pentamidine: In vitro and in vivo studies in a patient with malignant insulinoma. *Am J Med* 1984;77:41-46.
- 237 Ding EL, Song Y, Malic VS, Liu S. Sex differences of endogenous sex hormone and risk of type 2 diabetes. *JAMA* 2006;295:1288-1299.
- 238 Kalish GM, Barrett-Connor E, Laughlin GA, Gulanski BI. Association of endogenous sex hormones and insulin resistance among postmenopausal women: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1646-1652.
- 239 Oh JY, Barrett-Connor E, Wedick NM, Wingard DL.

- Endogenous sex hormones and the development of type 2 diabetes in older men and women: the Rancho Bernardo study. *Diabetes Care* 2002;25:55-60.
- 240 Smith JC, Bennett S, Evans LM, et al. The effects of induced hypogonadism on arterial stiffness, body composition, and metabolic parameters in males with prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4261-4267.
- 241 Marin P, Holmang S, Jonsson L, et al. The effects of testosterone treatment on body composition and metabolism in middle-aged obese men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992;16:991-997.
- 242 Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, et al. Effect of testosterone treatment on body composition and muscle strength in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2647-2653.
- 243 Liu PY, Yee B, Wishart SM, et al. The short-term effects of high-dose testosterone on sleep, breathing and function in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3605-3613.
- 244 Simon D, Charles MA, Lahlou N, et al. Androgen therapy improves insulin sensitivity and decreases leptin levels in healthy adult men with low plasma total testosterone: a 3-month randomized placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2001;24:2149-2151.
- 245 Lovejoy JC, Bray GA, Bourgeois MO, et al. Exogenous androgens influence body composition and regional body fat distribution in obese postmenopausal women—a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2198-2203.
- 246 Gambineri A, Pagotto U, Tschop M, et al. Antiandrogen treatment increases circulating ghrelin levels in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest* 2003;26:629-634.
- 247 Ibanez L, Valls C, Ferrer A, Ong K, Dunger DB, De Zegher F. Additive effects of insulin-sensitizing and anti-androgen treatment in young, nonobese women with hyperinsulinism, hyperandrogenism, dyslipidemia, and anovulation. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2870-2874.
- 248 Rincon J, Holmang A, Wahlstrom EO, et al. Mechanisms behind insulin resistance in rat skeletal muscle after oophorectomy and additional testosterone treatment. *Diabetes* 1996;45:615-621.
- 249 Lin HY, Xu Q, Yeh S, Wang RS, Sparks JD, Chang C. Insulin and leptin resistance with hyperleptinemia in mice lacking androgen receptor. *Diabetes* 2005;54: 1717-1725.
- 250 Bjorntorp P. The regulation of adipose tissue distribution in humans. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996;20:291-302.
- 251 Marin P, Oden B, Bjorntorp P. Assimilation and mobilization of triglycerides in subcutaneous abdominal and femoral adipose tissue in vivo in men: effects of androgens. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:239-243.
- 252 Malkin CJ, Pugh PJ, Jones RD, Kapoor D, Channer KS, Jones TH. The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3313-3318.
- 253 Wynn V, Doar J. Some effects of oral contraceptives on carbohydrate metabolism. *Lancet* 1966;ii:715-719.
- 254 Wynn V, Adams P, Godsland I et al. Comparison of the effects of different combined oral-contraceptive formulations on carbohydrate and lipid metabolism. *Lancet* 1979;i:1045-1049.
- 255 Harvengt C. Effect of oral contraceptive use on the incidence of impaired glucose tolerance and diabetes mellitus. *Diabetes Med* 1992;18:71-77.
- 256 Godsland IF. Oestrogens and insulin secretion. *Diabetologia* 2005;48:2213-2220.
- 257 Nielsen J. Direct effect of gonadal and contraceptive steroids on insulin release from mouse pancreatic islets in organ culture. *Acta Endocrinol* 1984;105:245-250.
- 258 Ahmed-Sorour H, Bailey CJ. Role of ovarian hormones in the long-term control of glucose homeostasis: interaction with insulin, glucagon and epinephrine. *Horm Res* 1980;13:396-403.
- 259 Mandour T, Kissebah A, Wynn V. Mechanism of oestrogen and progesterone effects on lipid and carbohydrate metabolism: alteration in the insulin:glucagon molar ratio and hepatic enzyme activity. *Eur J Clin Invest* 1977;7:181-187.
- 260 Matute M, Kalkhoff R. Sex steroid influence on hepatic gluconeogenesis and glycogen formation. *Endocrinology* 1973;92:762-768.
- 261 Godsland IF. The influence of female sex steroids on glucose metabolism and insulin action. *J Int Med* 1996;240 Suppl 738:1-65.
- 262 Maw D, Wynn V. The relation of growth hormone to altered carbohydrate metabolism in women taking oral contraceptives. *J Clin Pathol* 1972;25:354-358.
- 263 Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E et al. Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. *Ann Intern Med* 2003;138:1-9.
- 264 Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ et al. Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologia* 2004;47:1175-1187.
- 265 Bonds DE, Lasser N, Qi L, Brzyski R, Caan B, Heiss G, Limacher MC, Liu JH, Mason E, Oberman A, O'Sullivan MJ, Phillips LS, Prineas RJ, Tinker L. The effect of conjugated equine oestrogen on diabetes incidence: The Women's Health Initiative randomised trial. *Diabetologia* 2006;49:459-468.
- 266 Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF. Steroidal contraceptives: effect on carbohydrate metabolism in women without

diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007;2:CD006133.

- 267 Radberg, Gustafson A, Skryten A, et al. Oral contraception in diabetic women. Diabetes control, serum and high density lipoprotein lipids during low-dose progestogen, combined oestrogen/progestogen and non-hormonal contraception. *Acta Endocrinol* 1981;98:246-251.
- 268 Kim C, Seidel KW, Begier EA, et al. Diabetes and depot medroxyprogesterone contraception in Navajo women. *Arch Intern Med* 2001;161:1766-1771.

6.4

ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ, ΨΥΧΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ

Γ. Πήτα, Κ. Μάλλιου και Γ. Τζήμου

Οι χρόνιες παθήσεις αποτελούν ένα ιδιαίτερα ψυχοπαιστικό γεγονός, το οποίο μπορεί να προκαλέσει έντονα αρνητικά συναισθήματα στον πάσχοντα, έτσι ώστε να καταστεί συχνά ανίκανος να χειριστεί την κατάσταση του. Η αδυναμία του ατόμου να αντιμετωπίσει τις δυσκολίες του ΣΔ επηρεάζει την ποιότητα της ζωής του. Συχνά δημιουργούνται στον πάσχοντα συναισθήματα άρνησης («Δεν το πιστεύω πως αυτό συμβαίνει σε μένα»), θυμού («Γιατί εγώ;»), αγανάκτησης, απογοήτευσης, κατάθλιψης («Νιώθω λυπημένος και αβοήθητος»), ενοχής («Πρέπει να έκανα κάτι λάθος»), αβοηθησίας («Δεν μπορώ να χειριστώ την κατάσταση») και χαμηλής αυτοεκτίμησης και αυτοπεποίθησης («Κάτι δεν πάει καλά μ' εμένα»).¹⁻³ Αυτό ισχύει σε μεγάλο βαθμό στην περίπτωση του σακχαρώδη διαβήτη, διότι απαιτείται συνεχής και δια βίου προσπάθεια για την καλή ρύθμισή του. Ειδικότερα, σχετικά με την «άρνηση», όταν ο διαβήτης εμφανίζεται σε νεαρή ηλικία, (κατά τη διάρκεια της οποίας το άτομο νιώθει γεμάτο ενέργεια, δύναμη και ζωτικότητα), οι νεαροί διαβητικοί δεν αποδέχονται τη σοβαρότητα της πάθησής τους, με αποτέλεσμα να μην ακολουθούν πιστά τις οδηγίες των γιατρών.⁴⁻⁶

Η παθητικότητα, η ανωριμότητα και η αδυναμία αποδοχής της πάθησης είναι μερικές από τις αντιδράσεις ατόμων που πάσχουν από διαβήτη και που επηρεάζουν δυσμενώς τη ρύθμιση του ΣΔ και τελικά την πορεία της υγείας του ασθενούς.⁷ Ακόμη, η ανακοίνωση στον ασθενή από το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό, ότι πάσχει από σακχαρώδη διαβήτη, ενδέχεται να προκαλέσει άσχημα συναισθήματα, όπως αυτό του μίσους, της απελπισίας και του φόβου. Ειδικό στον χώρο της ψυχικής υγείας υποστηρίζουν ότι άτομα που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη χαρακτηρίζονται

από τον «φόβο της ιδιαιτερότητας». Με άλλα λόγια, όσοι υποφέρουν από τη νόσο αυτή, διακατέχονται από τον φόβο μήπως στιγματιστούν. Επίσης, όσοι πάσχουν από διαβήτη αισθάνονται, μερικές φορές, τόση θλίψη και απογοήτευση, που μοιάζουν να πενθούν για την ξέγνοιαστη ζωή που ζούσαν, πριν από την έναρξη της νόσου.^{8,9}

Είναι αλήθεια ότι τα διαβητικά άτομα ταλαιπωρούνται από συνεχείς εξετάσεις αίματος, ιατρική περίθαλψη, καθημερινή λήψη φαρμάκων καθώς και «άσκηση θέλησης» από το ιδιαίτερο διαιτολόγιο που εφαρμόζουν. Τίποτα, ωστόσο, δεν μπορεί να τους στερήσει πολλές από τις χαρές της ζωής τους, τις οποίες απολάμβαναν και πριν από την εμφάνιση της νόσου, παρά μονάχα ο αρνητισμός, η παραίτηση και η τυφλή «υποταγή» στην πάθησή τους.¹⁰⁻¹⁴

Όλα τα παραπάνω αποτελούν φυσιολογικές συναισθηματικές αντιδράσεις και λαμβάνουν χώρα κατά τη διάρκεια της προσαρμογής του ατόμου στη νέα πραγματικότητα. Με την αποδοχή του προβλήματος το άτομο συνειδητοποιεί σταδιακά το παράλογο των σκέψεών του, κάνει ρεαλιστικές σκέψεις γύρω από την ασθένεια και τον χειρισμό της κατάστασης και αναλαμβάνει την ευθύνη του εαυτού του, ώστε να διατηρήσει την υγεία του, προσέχοντας συστηματικά τον τρόπο ζωής του, χωρίς ακρότητες και υπερβολική αυστηρότητα αλλά και χωρίς απεισκευές.^{15,16} Ωστόσο, είναι αξιοσημείωτο ότι ακόμη και μετά τη «αποδοχή του προβλήματος» από τον πάσχοντα και την ρεαλιστική αντιμετώπιση της πραγματικότητας, τα γκρίζα συναισθήματα δεν φεύγουν ποτέ εντελώς. Επομένως είναι πολύ σημαντικό να γνωρίζει κανείς πώς να τα χειρίζεται. Η συναισθηματική πλευρά του διαβήτη πρέπει να λαμβάνεται εξίσου σοβαρά υπόψη τόσο από τους ανθρώπους του περιβάλλοντος του ασθενούς όσο και από το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό, το οποίο έρχεται συστηματικά σε επαφή με τον τελευταίο.^{16,17}

Σήμερα είναι ευρέως γνωστό ότι ο διαβήτης μπορεί να προκαλέσει πολλά και ποικίλα σωματικά συμπτώματα. Όμως, εκείνο που συνήθως αγνοείται, είναι πόσο καθοριστική σημασία έχει η προσωπικότητα και οι συναισθηματικές αντιδράσεις του διαβητικού ατόμου και πώς οι αντιδράσεις αυτές μπορούν να επηρεάσουν την πορεία της νόσου. Άλλωστε, σύμφωνα με τον Πρωταγόρα, «Μέτρο και κριτήριο όλων των πραγμάτων είναι ο κάθε άνθρωπος χωριστά. Το ίδιο πράγμα φαίνεται διαφορετικό σε σένα, απ' ό,τι φαίνεται σε μένα». Αυτό σημαίνει ότι «Δεν υπάρχουν ασθένειες, αλλά ασθενείς» και πιο συγκεκριμένα ότι ο καθένας μας χωριστά αντιδρά στην αρρώστια βιολογικά και συναισθηματικά με τον δικό του τρόπο.¹⁸⁻²²

Η υγεία και η ευεξία, που αποτελούν ταυτόχρονα τις

θετικές παραμέτρους της ποιότητας ζωής ενός ατόμου, είναι έννοιες πολυδιάστατες και καλύπτουν ευρύ φάσμα σωματικών και ψυχολογικών χαρακτηριστικών, τα οποία καθιστούν το άτομο ικανό να λειτουργεί και να αντλεί ικανοποίηση από τη δραστηριότητά του. Η μελέτη της ποιότητας ζωής των ατόμων που πάσχουν από χρόνιες ασθένειες, όπως είναι ο σακχαρώδης διαβήτης, αποτελεί ένα σημαντικό κλινικό ζήτημα και, ταυτόχρονα, συμβάλλει προς την καλύτερη αντιμετώπιση της πάθησης και των συνεπειών της, τόσο για το άτομο όσο και για το περιβάλλον του.^{13,15,23} Η συμβολή της επιστήμης της ψυχολογίας αφορά στη διατήρηση, ενίσχυση και προαγωγή της υγείας, στη θεραπεία αλλά και στην πρόληψη της ασθένειας και στην αναγνώριση των παραγόντων εκείνων οι οποίοι συνδέονται αιτιολογικά και διαγνωστικά με τις καταστάσεις της υγείας και ασθένειας (ατομικοί, περιβαλλοντικοί παράγοντες, κ.λπ.). Η αναγνώριση ότι ψυχολογικοί παράγοντες επηρεάζουν την εμφάνιση αλλά και την εξέλιξη πολλών ασθενειών έχει θεμελιώδη σημασία για την πρόοδο της επιστήμης και προσφέρει πολλά οφέλη στον τομέα της πρόληψης αλλά και αποκατάστασης.²⁴ Η θεώρηση του ατόμου ως μιας ολότητας, με μια ισορροπία ανάμεσα στα βιοψυχοκοινωνικά και οργανικά μέρη του, οδηγεί στην ανακάλυψη των βαθύτερων σχέσεων που τα συνδέουν και στη διαπίστωση πως η παρέμβαση σε ένα τμήμα του συστήματος «ασθενής – περιβάλλον» έχει παράλληλα επιδράσεις και στο άλλο.^{13,24,25}

Η χρονιότητα της νόσου αποτελεί έναν από τους κυριότερους επιβαρυντικούς παράγοντες. Ακριβώς αυτή η χρονιότητα είναι που καταβάλλει το άτομο, εξασθενεί τις δυνάμεις του και μειώνει τις ψυχικές αντοχές του. Το αποτέλεσμα είναι η δημιουργία δυσμενών επιπτώσεων όχι μόνο στην υγεία αλλά και στις προσπάθειές του για συμμόρφωση στις θεραπευτικές οδηγίες. Η χρονιότητα της ασθένειας και οι ενδεχόμενες επιπλοκές της δημιουργούν συχνά προβλήματα στην ποιότητα ζωής ενός διαβητικού ατόμου, προβλήματα που ενέχουν συγχρόνως μια αντικειμενική και μια υποκειμενική διάσταση, γεγονός που καταδεικνύει την πολύπλευρη σημασία της «ποιότητα ζωής».²⁰

Η ποιότητα ζωής είναι έννοια που αναφέρεται στη συνολική κατάσταση υγείας του ατόμου, την προσωπική και κοινωνική ευημερία του, καθώς και στην ικανοποίησή του από τη ζωή. Επομένως, κριτήρια αντικειμενικά (δείκτες σωματικής υγείας και λειτουργικότητας), αλλά και υποκειμενικά (ψυχολογικές και περιβαλλοντικές παράμετροι) χαρακτηρίζουν την ποιότητα ζωής κάθε ατόμου.^{13,21,22} Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας «ως ποιότητα ζωής ορίζεται η υποκειμενική αντίληψη που έχουν οι άνθρωποι για τη θέση τους στη ζωή, μέσα στο πλαίσιο των

πολιτισμικών χαρακτηριστικών και του συστήματος αξιών της κοινωνίας στην οποία ζουν και σε συνάρτηση με τους προσωπικούς στόχους, τις προσδοκίες, τα πρότυπα και τις ανησυχίες τους» (WHO, 1995). Ο συγκεκριμένος ορισμός τονίζει τον πολυδιάστατο χαρακτήρα της ποιότητας ζωής, δίνοντας μεγαλύτερο βάρος στον υποκειμενικό παράγοντα, εισάγοντας ταυτόχρονα την πολιτισμική διάσταση,^{26,27} η οποία τροποποιεί τις ατομικές αντιδράσεις στην αρρώστια. Η έννοια της ποιότητας ζωής σχετίζεται επίσης στενά με τον ορισμό της υγείας (WHO, 1952) και χαρακτηρίζεται «ως μία κατάσταση πλήρους φυσικής, πνευματικής και κοινωνικής ευεξίας και όχι απλά η απουσία ασθένειας και αναπηρίας». Ιδιαίτερα για τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, έχουν σημασία η επίτευξη άριστου ελέγχου του διαβήτη και η ικανότητά τους να αντιμετωπίζουν μαζί με τον γιατρό τους τις απαιτήσεις της πάθησής τους. Η καλή προσαρμογή στην προγραμματισμένη καθημερινή ζωή, όπως καθορίζεται από τον ιατρό, η ψύχραιμη αντιμετώπιση όλων των συμπτωμάτων και των ενδεχόμενων επιπλοκών, η συνεχής ενημέρωση για τις νέες επιστημονικές εξελίξεις σε συνδυασμό με τη βιωματική εμπειρία αποτελούν τους κύριους παράγοντες για μια καλή ποιότητα ζωής και προσωπική ευημερία του ατόμου που ζει με τον διαβήτη.^{13,16,28}

Μέσα σε όλο αυτό το πλαίσιο είναι πιθανό να δημιουργούνται ποικίλες αντιλήψεις και συναισθηματικές αντιδράσεις στα άτομα με διαβήτη, ως απόρροια του άγχους και της ανησυχίας τους για την επικείμενη «επίδραση» της ασθένειας στην καθημερινότητα και την ποιότητα της ζωής τους. Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία, ορισμένοι από τους σημαντικότερους παράγοντες που δρουν επιβαρυντικά στην ποιότητα ζωής των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και 2, είναι οι εξής:¹³

Αρνητικές αντιλήψεις και συναισθηματικές αντιδράσεις απέναντι στην πάθηση. Οι απόψεις ενός διαβητικού ατόμου αναφορικά με την πάθησή του είναι συχνά τόσο ισχυρές για την ιδιοσυγκρασία του, ώστε να αλληλεπιδρούν ακόμη και με το είδος ή την ποιότητα των μεταβολικών διαταραχών. Σκέψεις και συναισθήματα με αρνητικό φορτίο για την ασθένεια μπορούν να οδηγήσουν σε μια κατάσταση σύγχυσης και άγχους. Επομένως, μια θετική στάση ζωής απέναντι στο πρόβλημα θα μπορούσε να έχει ως στόχο έναν καθημερινό έλεγχο με στόχο την καλή ρύθμιση.^{13,16}

Στρες. Η αρνητική συναισθηματική διάθεση που προξενεί ο διαβήτης στον πάσχοντα, σε συνδυασμό με τον παράγοντα της χρονιότητας του νοσήματος, των κινδύνων που επαπειλούνται και της δυσκολίας που ενέχει η αυτορρύθμιση της γλυκαιμίας, δημιουργεί

παρατεταμένο στρες και κατ' επέκταση μεγάλη ψυχολογική επιβάρυνση. Αποτέλεσμα της επιβάρυνσης αυτής είναι ο συνεχής επηρεασμός της ποιότητας της ζωής τους.^{13,29}

Κατάθλιψη. Ο σακχαρώδης διαβήτης προκαλεί συχνά κατάθλιψη, καθώς δημιουργεί μεγάλο ψυχοκοινωνικό άγχος στο διαβητικό άτομο. Το άγχος αυτό σχετίζεται με την ανάγκη για συνεχή αυτοέλεγχο του ΣΔ και αντιμετώπιση των επιπλοκών του,³⁰ τις απαιτήσεις για συμμόρφωση στις οδηγίες των γιατρών και την τήρηση του διαιτολογίου, αλλά και τις συνέπειες όλων αυτών στις κοινωνικές σχέσεις και επαγγελματικές δραστηριότητες, κ.ο.κ.,²⁸ όπως και την επίδραση του διαβήτη στην ικανοποίηση από τη ζωή, την αυτοεικόνα και το ηθικό του ατόμου.^{13,17,30,31α}

Σκορ κατάθλιψης. Μελέτη σε Έλληνες διαβητικούς δεν έδειξε αυξημένο βαθμό (σκορ) κατάθλιψης παρά μόνο αν έπασχαν από σοβαρές χρόνιες επιπλοκές.^{31β} Ο μεσογειακός χαρακτήρας των Ελλήνων ίσως δρα προστατευτικά στην εμφάνιση κατάθλιψης σε αντίθεση με άλλους λαούς στους οποίους τα διαβητικά άτομα έχουν αυξημένο βαθμό κατάθλιψης.

Αντιλήψεις, πεποιθήσεις και στάσεις γύρω από θέματα της υγείας. Οι «νεότεροι» ασθενείς, είτε πληροφορούμενοι για πρώτη φορά τη διάγνωση της πάθησής τους είτε διανύοντας ακόμη το στάδιο της αποδοχής και προσαρμογής τους στη νέα πραγματικότητα, βιώνουν συχνά δυσάρεστα και έντονα συναισθήματα, όπως είναι η υπερβολική ανησυχία και το άγχος, που συνοδεύονται από φόβο, αίσθημα αβοηθησίας, αποδιοργάνωση και -κάποιες φορές- κρίσεις πανικού.^{7,13} Οι «παλαιότεροι» ασθενείς, οι οποίοι έχουν ήδη προσαρμοστεί στις νέες συνθήκες της ζωής τους, εκφράζουν συχνότερα ανησυχίες σχετικά με την αναγκαστική συμμόρφωση στη θεραπεία, την ανάγκη να υιοθετήσουν ένα πειθαρχημένο και αυστηρό ίσως πρότυπο συμπεριφοράς για τον καλύτερο δυνατό έλεγχο του διαβήτη, καθώς και την προσκόλλησή τους σε έναν ψυχαναγκαστικό -ορισμένες φορές- τρόπο σκέψης που προκαλεί επιπρόσθετη δυσφορία.^{13,32,33} Η βασική ψυχοσύνθεση του ατόμου επιδρά φυσικά στον τρόπο που αντιμετωπίζει το στρες του σακχαρώδη διαβήτη. Άλλα άτομα είναι εξαρχής πιο ψύχραιμα και εφαρμόζουν τις ιατρικές οδηγίες χωρίς ιδιαίτερο άγχος και άλλα είναι δύσκολο να προσαρμοστούν και είτε εμφανίζουν καταθλιπτικά στοιχεία είτε επαναστατούν στους περιορισμούς και τις ιατρικές εντολές, συμπεριφερόμενα σαν να μην υπάρχει ανάγκη εφαρμογής θεραπείας. Η υπερπροστασία των γονέων συχνά προκαλεί δυσμενείς επιπτώσεις στη διαμόρφωση του χαρακτήρα των παιδιών τους, τα οποία γίνονται είτε πολύ εξαρτώμενα από τους γονείς είτε σε κάποια

φάση, από αντίδραση, επαναστατούν, βλάπτοντας τελικά τον εαυτό τους.^{13,15}

Διατροφικές συνήθειες. Οι διατροφικές συνήθειες των ατόμων με διαβήτη ασκούν σαφέστατα σημαντικές επιδράσεις τόσο στη βιολογική όσο και στην ψυχολογική λειτουργικότητά τους. Συμβάλλουν στην κλινική ρύθμιση του διαβήτη μέσω της διατήρησης των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα σε ανεκτά (αποδεκτά) επίπεδα, διαμορφώνουν μια ρεαλιστική εικόνα σώματος για το άτομο (με τις ανάλογες, βέβαια, ψυχολογικές προεκτάσεις για την εικόνα εαυτού), καθώς και ενισχύουν το προσωπικό αίσθημα ευθύνης για την πορεία της νόσου και τη γενικότερη βελτίωση της ποιότητας ζωής.^{13,34-37}

Συμπερασματικά, αξίζει να τονιστεί η επίδραση που ασκεί η ίδια η εμπειρία του σακχαρώδη διαβήτη (και του τρόπου που το άτομο τη βιώνει στο σύνολό της) στην αντίδραση του ατόμου σε αυτήν. Η γνωστική αντίληψη της πάθησης είναι το ερέθισμα για την παραπάνω αντίδραση. Η διαδικασία με την οποία το άτομο βιώνει τα κλινικά συμπτώματα είναι σύνθετη και επηρεάζεται όχι μόνο από την οργανική κατάσταση αλλά και από τη συναισθηματική διάθεση, τη μάθηση, αλλά και από γνωσιακούς και κοινωνικούς παράγοντες. Όμως, το άτομο δεν βιώνει μεμονωμένα τα συμπτώματα της νόσου του· αντιθέτως, τα οργανώνει σε ένα σύνολο και τα ερμηνεύει σύμφωνα με ορισμένες ιδέες και αντιλήψεις (εικόνες) που έχει σχετικά με τις διάφορες ασθένειες.^{13,38-40}

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Όπως έχει καταδειχθεί από αρκετές μελέτες, ο διαβήτης επηρεάζει ορισμένους τομείς της καθημερινότητας του ατόμου, γεγονός που υποδηλώνει ότι τα διαβητικά άτομα έχουν χαμηλότερη ποιότητα ζωής σε σχέση με εκείνη του γενικού πληθυσμού.^{41,42} Άλλες έρευνες, ωστόσο, καταδεικνύουν ότι οι διαβητικοί ασθενείς φανερώνουν εξίσου υψηλό επίπεδο ποιότητας ζωής σε σύγκριση τόσο με ομάδες ατόμων που πάσχουν από άλλου είδους χρόνιες ασθένειες όσο και με άτομα που ανήκουν στον υγιή πληθυσμό.^{10,42} Κάποιοι ερευνητές αναφέρουν επιπροσθέτως πως η πλειονότητα των διαβητικών ασθενών βιώνουν υψηλά ποσοστά ευεξίας, ικανοποίησης και ευχαρίστησης.^{43,44} Συνεπώς, σύμφωνα με τα παραπάνω ευρήματα, αν η θεραπεία σε μια χρόνια ασθένεια είναι επαρκής και προσαρμοσμένη στις καθημερινές δραστηριότητες του ασθενούς, τότε η ποιότητα ζωής του τελευταίου δεν επηρεάζεται αρνητικά.

Οι Issa και Baiyewu⁴⁵ σε μελέτη τους βρήκαν ότι η χαμηλή ποιότητα ζωής συνδέεται με κάποιες από τις σωματικές επιπτώσεις και επιπλοκές του διαβήτη, το

χαμηλό εισόδημα, το χαμηλό εκπαιδευτικό επίπεδο και τον ΣΔ τύπου 2. Οι αλλαγές που πρέπει να κάνει το άτομο στη ζωή του, για να προσαρμοστεί στον ΣΔ, συνάδουν με τον προσεκτικό σχεδιασμό της διατροφής του, την κατά περίπτωση χρήση φαρμάκων και για όλους τους ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 και κάποιους ασθενείς με διαβήτη τύπου 2, τη χρήση ινσουλίνης, καθώς και τη χρήση τεχνικών αυτο-παρακολούθησης των τιμών του σακχάρου του αίματος. Οι συγγραφείς επισημαίνουν ότι οι ασθενείς με ΣΔ επέλεξαν να μένουν μόνοι και να ζουν τη ζωή τους, χωρίς να αποκτήσουν παιδιά, συμμετείχαν σε λιγότερες κοινωνικές δραστηριότητες και ανέφεραν χαμηλή προσωπική ικανοποίηση σε σύγκριση με τον υγιή πληθυσμό. Οι γυναίκες φαίνεται να βιώνουν εντονότερα τις επιπτώσεις του διαβήτη, όπως και περισσότερες ανησυχίες για τις επιπλοκές του και για την εμφάνιση υπογλυκαιμίας, απ' ό,τι οι άνδρες.⁴⁵ Στο ίδιο άρθρο αναφέρεται ότι η πλειοψηφία των ασθενών με διαβήτη τύπου 1 και 2 βιώνουν υψηλού επιπέδου ευημερία, ικανοποίηση και ευχαρίστηση, αν και υπήρχε μια μικρή μειοψηφία από αυτούς, οι οποίοι ανέφεραν πως κάποιες πλευρές της ζωής τους επηρεάζονταν αρνητικά από τον διαβήτη. Πάντως, από τις έρευνες φαίνεται ότι ο ΣΔ τύπου 1 έχει ισχυρότερη αρνητική επίδραση στη ζωή του ασθενούς απ' ό,τι ο ΣΔ τύπου 2.^{11,45-48}

Ο διαβήτης επηρεάζει την ποιότητα ζωής μέσω χρόνιων επιπλοκών, καθώς και της επιπλέον νοσηρότητας που συνοδεύει αυτές τις επιπλοκές. Προσθέτει επιπλέον «φορτίο» (ψυχικό και σωματικό) στο ήδη υπάρχον λόγω της ασθένειας. Ο διαβήτης, ως πάθηση, βιώνεται με διαφορετικό τρόπο από τους ασθενείς ανά τον κόσμο. Σε μια ανασκόπηση⁴⁹ στο «Quality of life and diabetes» σημειώνεται ότι υπάρχει σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην ποιότητα ζωής και το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο στον γενικό πληθυσμό, ενώ δεν βρέθηκαν ανάλογες συσχετίσεις με τη φυλή και την εθνικότητα των ατόμων. Οι περισσότερες μελέτες δείχνουν μια μέτριο βαθμού συσχέτιση της ποιότητας ζωής με τον ΣΔ, κυρίως του τύπου 2. Οι παράγοντες που ευθύνονται για τη χειρότερη έκβαση της ποιότητας ζωής έχουν σχέση με τις χρόνιες επιπλοκές, όπως η νόσος των στεφανιαίων αρτηριών και οι σοβαρές επιπλοκές μικροαγγειοπάθειας. Οι ασθενείς που δεν έχουν μικροαγγειακές επιπλοκές δεν βιώνουν τόσο σημαντική επίδραση στην ποιότητα ζωής της υγείας τους. Οι μικροαγγειακές επιπλοκές στις περισσότερες περιπτώσεις για πολλά χρόνια δεν έχουν αισθητά συμπτώματα, κάτι που εξηγεί την αρχική έλλειψη επίδρασης στην ποιότητα ζωής. Οι ψυχιατρικές διαταραχές, όπως η κατάθλιψη και το άγχος, φαίνεται ότι εμφανίζονται αρκετά συχνά σε άτομα με ΣΔ, όπως και κάποιες

μυοσκελετικές διαταραχές ή και ορισμένα προβλήματα στοματικής υγιεινής.⁵⁰⁻⁵⁴

Κατά τη σύγκριση των γενικών στρατηγικών αντιμετώπισης του διαβήτη στη Νιγηρία με τις αντίστοιχες στρατηγικές στις χώρες της Βόρειας Ευρώπης δεν βρέθηκαν διαφορές. Αυτό υπονοεί, ενδεχομένως, ότι η επίδραση του διαβήτη, και ιδιαίτερα του ΣΔ τύπου 2, στη γενική υγεία είναι κατά πάσα πιθανότητα ίδια σε όλο τον κόσμο, σε σύγκριση με τον μη διαβητικό πληθυσμό.⁴⁵ Τα αποτελέσματα μακρόχρονης έρευνας στην Ευρώπη έδειξαν ότι οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 εμφανίζουν χειρότερη αντίληψη της υγείας τους και της λειτουργικότητάς τους πιο νωρίς από άτομα της ίδιας ηλικίας του γενικού πληθυσμού.⁵⁵

Η Diabetes Control and Complications Trial⁵⁵ έδειξε ότι όσο πιο «επιθετική» είναι η θεραπεία τόσο περισσότερο καθυστερεί η εμφάνιση και εξέλιξη μικροαγγειακών επιπλοκών.⁵⁶ Γ' αυτό τον λόγο οι ασθενείς που δεν ελέγχονται με συντηρητικά θεραπευτικά μέσα ενδείκνυται να ακολουθούν σχήμα 4 ενέσεων ινσουλίνης ημερησίως ή να χρησιμοποιούν αντλία ινσουλίνης, συγχρόνως με τον τακτικό αυτοέλεγχο του σακχάρου τους. Οι Wändell, Brorsson και Aberg,⁵⁷ καθώς και οι ερευνητές της DCCT,⁵⁵ μελέτησαν την επίδραση του διαβήτη τύπου 1 στην αντίληψη περί υγείας και λειτουργικότητας μέσα στον χρόνο. Καμία από τις δύο μελέτες δεν αναφέρει κάποια αλλαγή σε διάρκεια τριών και έξι ετών, αντιστοίχως. Η χειρότερη αντίληψη ζωής και λειτουργικότητας των ασθενών με διαβήτη τύπου 1, ενδεχομένως μπορεί να ερμηνευτεί από την εμφάνιση μικρο- ή μακροαγγειακών επιπλοκών.^{47,54,57-60}

Η ποιότητα ζωής του διαβητικού επηρεάζεται από τον ίδιο το διαβήτη αλλά και από τις συνθήκες διαβίωσης. Οι περισσότερες έρευνες^{61,62} για το θέμα αυτό έχουν εκπονηθεί σε ανεπτυγμένες χώρες, ενώ ανάλογες μελέτες σε αναπτυσσόμενες περιοχές είναι λιγοστές.⁶³⁻⁶⁵ Η αρνητική επίδραση των κοινωνικοοικονομικών συνθηκών στην ποιότητα ζωής μπορεί να είναι ιδιαίτερος ισχυρή όχι μόνο στις αναπτυσσόμενες χώρες, όπου υπάρχουν συνθήκες φτώχειας, αλλά κυρίως σε πληθυσμούς προσφύγων.⁶⁵ Σε έρευνα που έγινε στους προσφυγικούς καταυλισμούς της Γάζας καταδείχθηκε ότι η ποιότητα ζωής ήταν ακόμη πιο πτωχή σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας. Ακόμη, συνθήκες διαβίωσης στο προσφυγικό στρατόπεδο φάνηκε ότι είχαν μεγαλύτερη επίδραση στην ποιότητα ζωής των γυναικών, ενώ η φτώχεια βρέθηκε ότι έπαιζε σημαντικό ρόλο στην κακή ποιότητα ζωής, κυρίως στις νεότερες ηλικίες.⁶⁵

Σε μια άλλη έρευνα⁶⁶ χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από ένα διαπολιτισμικό δείγμα 21.620 Σουηδών και 2.072 «ξένων-Σουηδών» (γεννημένων εκτός Σουηδίας

ας), προκειμένου να διερευνηθεί η σχέση ανάμεσα στο κοινωνικοοικονομικό επίπεδο, τη γενέτειρα (ως δείκτη για εμπειρίες μετανάστευσης), την αυτο-αναφερόμενη κατάσταση υγείας και τον διαβήτη. Η έρευνα κατέληξε να συμπεριλάβει 446 Σουηδούς και 31 «ξένους» (ως προς τη γενέτειρά τους), που ήταν όλοι ασθενείς με διαβήτη. Αφού ελήφθησαν υπόψη η ηλικία, το φύλο των συμμετεχόντων, η ύπαρξη ή απουσία κυκλοφορικής νόσου, το κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο (εκπαίδευση, ιδιοκτησία αυτοκινήτου), το κοινωνικό δίκτυο, η σωματική δραστηριότητα, το κάπνισμα και ο δείκτης μάζας σώματος, στα διαβητικά άτομα βρέθηκε κατά 3,7 φορές μεγαλύτερος κίνδυνος κακής υγείας απ' ό,τι στα άτομα χωρίς διαβήτη. Ο ίδιος κίνδυνος ίσχυσε και για τους «ξένους».⁶⁶

Ένα άλλο θέμα που έχει διερευνηθεί σχετικά περιορισμένα^{55,67,68} είναι σχετικό με τα έλκη στα πόδια ή αλλιώς το «διαβητικό πόδι», που είναι μία από τις συνήθειες επιπλοκές της νόσου. Η παρουσία ενεργών ελκών προκαλεί σημαντικό άγχος στους ασθενείς, λόγω της πιθανότητας για ακρωτηριασμό. Πέρα από το ψυχικό τραύμα που προκαλείται από τον ίδιο τον ακρωτηριασμό, η παρεπόμενη αναπηρία εξαναγκάζει τους ασθενείς και τις οικογένειές τους σε αλλαγές, οι οποίες αφορούν στις συνθήκες διαβίωσης και κυρίως στέγασης. Οι Tennvall και Arpelquist⁶⁷ μελέτησαν διαχρονικά την ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία σε ασθενείς με διαβήτη είτε που είχαν ενεργά έλκη στα πόδια είτε θεραπευμένα έλκη, ή είχαν υποστεί μικρό ή μεγάλο ακρωτηριασμό. Οι ασθενείς με ενεργά έλκη φάνηκε ότι είχαν χαμηλότερη ποιότητα ζωής από τους θεραπευμένους από τα έλκη χωρίς να απαιτηθεί ακρωτηριασμός. Οι διαβητικοί που είχαν υποστεί μεγάλο ακρωτηριασμό είχαν χαμηλότερη βαθμολογία ως προς την ποιότητα ζωής τους. Σημειωτέον, ότι η βαθμολογία τους ήταν πιο χαμηλή σε σχέση με αυτήν από άλλες επιπλοκές του διαβήτη, ενώ εμφανίζονταν υψηλότερη, όταν οι ασθενείς ζούσαν μαζί με υγιή σύντροφο. Οι ασθενείς με ενεργά έλκη αξιολογούσαν ως χειρότερη την ποιότητα ζωής τους, γεγονός που ισχύει, εν γένει, για άτομα με μεγάλο ακρωτηριασμό.⁶⁷

Μια άλλη επιπλοκή του διαβήτη αποτελεί η νεφροπάθεια, η οποία οδηγεί σε ορισμένες περιπτώσεις στην αιμοκάθαρση για την αντιμετώπισή της. Σε έρευνα⁶⁸ που έγινε σε ηλικιωμένους λευκούς και μαύρους που υποβάλλονταν σε χρόνια αιμοκάθαρση (>3,5 έτη), προέκυψε ότι οι λευκοί ηλικιωμένοι ασθενείς παραπονούνταν περισσότερο για αίσθημα ναυτίας και κόπωσης, ενώ χρειάζονταν περισσότερο χρόνο για να συνέλθουν έπειτα από μια συνεδρία αιμοκάθαρσης. Οι λευκοί φάνηκε, επίσης, ότι πιο συχνά θεωρούσαν πλέον παρεμβατική τη νεφρική ανεπάρκεια και αιμοκάθαρση για την υγεία και τις καθημερινές διατρο-

φικές τους συνήθειες, με αποτέλεσμα να αναφέρουν έλλειψη ικανοποίησης από την κατάσταση της υγείας τους και από τη ζωή τους γενικότερα. Αντίθετα, μολονότι οι μαύροι ηλικιωμένοι ήταν πιο πιθανό να διαγνωστούν με διαβήτη πρωτογενώς και το εκπαιδευτικό τους επίπεδο ήταν χαμηλότερο από αυτό των λευκών, σύμφωνα με τις στατιστικά σημαντικές διαφορές που σχετίζονταν με την ποιότητα ζωής ανέφεραν καλύτερη ποιότητα ζωής από τους λευκούς.⁶⁸

Οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 συνήθως αρχίζουν τη φαρμακευτική τους αγωγή με αντιδιαβητικά χάπια, ενώ η ινσουλίνη χορηγείται μόνο όταν ο ΣΔ δεν ελέγχεται ικανοποιητικά από τον συνδυασμό υγεινοδαιτητικών μέτρων και την από του στόματος αντιδιαβητική αγωγή. Η σύγχρονη τάση στη θεραπεία αυτού του τύπου διαβήτη συνιστά την πρώιμη έναρξη ινσουλινοθεραπείας.⁶⁹ Αυτή η τάση έχει προκαλέσει σκέψεις κυρίως όσον αφορά στις αρνητικές επιδράσεις της πρώιμης έναρξης αγωγής ινσουλίνης στην ποιότητα ζωής των διαβητικών.⁴⁸ Η Canadian INSIGHT Study έδειξε ότι η χορήγηση ινσουλίνης από κοινού με την από στόματος αντιδιαβητική αγωγή βελτιώνει τον έλεγχο του σακχάρου των ασθενών και επιδρά θετικά στην ικανοποίηση από τη θεραπεία και στην ποιότητα ζωής των ασθενών.⁴⁸

Ο πρωταρχικός στόχος μιας πολυεθνικής μελέτης⁷⁰ αποσκοπούσε στο να αξιολογήσει την επίδραση του διαβήτη και συνυπαρχουσών χρόνιων ιατρικών καταστάσεων στον σωματικό, τον ψυχικό και τον κοινωνικό τομέα της ποιότητας ζωής. Οι ερευνητές ήθελαν να δουν αν η επίδραση των διαφόρων παραγόντων θα ήταν αθροιστική, συνεργική ή αφαιρετική. Από τα αποτελέσματα προέκυψε ότι τα άτομα με ΣΔ είχαν χαμηλότερη ποιότητα ζωής απ' ό,τι τα υγιή. Η παρουσία άλλων χρόνιων νοσημάτων οδηγούσε σε ακόμη χαμηλότερη ποιότητα ζωής. Δηλαδή η επίδραση των άλλων χρόνιων νοσημάτων ήταν γενικά αθροιστική. Σημειώνεται, επίσης, ότι βρέθηκε πως είναι σημαντικό να αποτραπούν ή να αντιμετωπιστούν επιπλοκές του διαβήτη για να μη χειροτερέψει ακόμα περισσότερο η ποιότητα ζωής, αλλά και να αντιμετωπιστούν οι παράγοντες που μπορούν να συμβάλουν στην ποιότητα ζωής των ασθενών με διαβήτη.⁷⁰

Οι Grigg, Thommasen, Tildesley και Michalos⁷¹ βρήκαν ότι οι διαβητικοί ανέφεραν σημαντικά χειρότερη υγεία και χαμηλότερη ικανοποίηση από την υγεία τους σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς. Όσοι διαβητικοί δεν ήταν συνεπείς ως προς τη φαρμακευτική τους αγωγή αξιολογήσαν την υγεία τους ως πιο κακή, σε σχέση με όσους συμμορφώνονταν στις οδηγίες του θεράποντος γιατρού. Τέλος, όσοι διαβητικοί έκαναν χρήση ινσουλίνης ανέφεραν λιγότερη ικανοποίηση

από την ποιότητα ζωής τους. Συμπερασματικά, οι διαβητικοί αντιλαμβάνονται ότι έχουν χειρότερη ποιότητα ζωής από τους υπόλοιπους ανθρώπους, αλλά δεν είναι γενικά λιγότερο ικανοποιημένοι από τη ζωή τους. Αυτό πιθανώς εξηγεί το γιατί οι διαβητικοί δυσκολεύονται να προσαρμόσουν τη ζωή τους στην πάθηση και να υιοθετήσουν συμπεριφορές οι οποίες μπορούν να βελτιώσουν την ποιότητα ζωής τους, όπως, για παράδειγμα, πρόγραμμα διατροφής, απώλεια βάρους, πρόγραμμα άσκησης ή λήψη φαρμάκων.^{64,72-76}

Πλήθος κλινικών δοκιμών⁷⁷⁻⁸⁸ διερευνούν τις επιπτώσεις του διαβήτη και της κατάθλιψης στην ποιότητα ζωής. Το 24% του διαβητικού πληθυσμού είχε κατάθλιψη έναντι του 17% του υγιούς πληθυσμού. Η συνύπαρξη διαβήτη και κατάθλιψης φαίνεται ότι επηρεάζει κάθε πτυχή της ποιότητας ζωής, σε σύγκριση με τα διαβητικά άτομα που δεν είχαν κατάθλιψη. Επιπλέον, διερεύνηση μεταξύ του διαβητικού πληθυσμού με κατάθλιψη και του μη διαβητικού πληθυσμού με κατάθλιψη έδειξε σημαντικές επιδράσεις και για τους δύο πληθυσμούς στις σωματικές και ψυχικές παραμέτρους της ποιότητας ζωής, με βαρύνουσες συνέπειες στους διαβητικούς. Συμπερασματικά, η συνύπαρξη κατάθλιψης με διαβήτη δημιουργεί σημαντικές επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής.⁷⁷

Ο ΣΔ είναι μια χρόνια πάθηση με σημαντική επίδραση στην ποιότητα ζωής των ασθενών, όπως φάνηκε από τα παραπάνω. Με την εμφάνιση του ΣΔ ο πάσχων επιφορτίζεται με μια σειρά «υποχρεώσεων», όπως, μεταξύ άλλων, να μετρά το σάκχαρό του πολλές φορές καθημερινά, να κάνει ενέσεις ινσουλίνης ή αντίστοιχα να παίρνει με συνέπεια τα φάρμακά του, να γυμνάζεται, να προσέχει τη διατροφή του και να παρακολουθείται κατά τακτά διαστήματα από ειδικό γιατρό. Η ζωή του διαταράσσεται και η ποιότητά της πολλές φορές χειροτερεύει. Οι επιπλοκές της νόσου παίζουν σημαντικό ρόλο στη χειροτέρευση της ποιότητας ζωής των διαβητικών.⁵⁷ Οι κοινωνικοοικονομικές συνθήκες παίζουν, επίσης, σημαντικό ρόλο.^{47,65} Επίσης, η συνυπάρχουσα κατάθλιψη και το άγχος επηρεάζουν την ποιότητα ζωής των ασθενών.⁷⁷

Προκειμένου ένα διαβητικό άτομο να διαχειριστεί το σημαντικό πρακτικό και ψυχικό «φορτίο», προσπαθεί να διαμορφώσει συγκεκριμένα γνωσιακά σχήματα αναφορικά με την πάθησή του, στοχεύοντας στην ελάττωση της αίσθησης του συγκεκριμένου φορτίου και την παράλληλη βελτίωση της συνολικής ποιότητας ζωής και της βέλτιστης καθημερινής λειτουργικότητάς του.⁸⁹ Οι γνωσιακές αναπαραστάσεις κάθε ατόμου για την πάθησή του μπορούν να προβλέψουν σε σημαντικό βαθμό την ποιότητα της ζωής του, καθώς και την αντίστοιχη συμπεριφορά και στάση που θα

διαμορφώσει το ίδιο ως προς αυτήν. Γι' αυτό τον λόγο, θεωρείται απαραίτητο, στο πλαίσιο της θεραπευτικής διαδικασίας, να περιλαμβάνεται η διδασκαλία τέτοιων γνωσιακών σχημάτων ή/και ψυχοθεραπευτικών τεχνικών και συμβουλευτικής.⁸⁹

Η αίσθηση που έχουν οι διαβητικοί για το ισόβιο θεραπευτικό τους πρόγραμμα, και την πάθησή τους συμβάλλει καταλυτικά στην ποιότητα της ζωής τους. Για παράδειγμα, αν ένας διαβητικός αντιλαμβάνεται τη θεραπευτική του αγωγή ως «ένα βαρύ φορτίο», τότε, όσο πιστά και αν την ακολουθεί, η άποψή του για την ποιότητα της ζωής του όχι απλά δεν θα βελτιώνεται, αλλά αντιθέτως θα μειώνεται. Επομένως, γίνεται κατανοητό το γιατί, πολλές φορές, οι άνθρωποι δεν έχουν διάθεση να επιλέξουν μια πειθαρχική συμπεριφορά χάριν της υγείας τους (λ.χ. σωστό διαιτολόγιο). Αυτό εξηγεί και το γεγονός ότι, ενώ η σωστή θεραπευτική αντιμετώπιση, μπορεί να συμβάλει στην καλή ρύθμιση του διαβήτη, οι ασθενείς δεν διακρίνουν κάποια σχέση μεταξύ του γλυκαιμικού ελέγχου και της ποιότητας ζωής τους, διότι τα κλινικά οφέλη από την αυτο-διαχείριση του διαβήτη είναι συνήθως μακροπρόθεσμα και μη άμεσα αντιληπτά από τους ίδιους.⁹

Από μελέτες προκύπτει σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στις τιμές της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης και στις παραμέτρους που ελέγχουν τον βαθμό ικανοποίησης και τον αντίκτυπο του διαβήτη.^{78,90} Ωστόσο, άλλες έρευνες δεν έδειξαν συσχέτιση μεταξύ των παραμέτρων της ποιότητας ζωής και των τιμών γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης.^{2,9} Παρότι η σωστή ατομική φροντίδα του διαβήτη βελτιώνει τον γλυκαιμικό έλεγχο,^{5,37,91} αυτό ενδέχεται να επιφέρει δυσμενή ψυχολογικά αποτελέσματα στην καθημερινή ζωή του ατόμου. Ο αυστηρά δομημένος και προγραμματισμένος τρόπος ζωής δημιουργεί άγχος σε πολλά διαβητικά άτομα.^{58,92} Από κάποιες μελέτες έχει αποδειχθεί ότι ο καλός γλυκαιμικός έλεγχος, ο οποίος προϋποθέτει συμμόρφωση στους περιορισμούς του θεραπευτικού σχήματος, σχετίζεται με μία περισσότερο αρνητική στάση απέναντι στην πάθηση,^{1,93} με χαμηλότερη ποιότητα ζωής και ευεξίας^{94,95} και με δυσκολίες στην κοινωνική ενσωμάτωση και τις κοινωνικές δραστηριότητες.⁹⁶

Το άτομο με διαβήτη αναγκάζεται να βρίσκεται σε συνεχή εγρήγορση και δραστηριοποίηση, καθώς θα πρέπει να επισκέπτεται συχνά τις υπηρεσίες φροντίδας υγείας, να προβαίνει σε τακτικό ιατρικό έλεγχο και εξετάσεις, να είναι σε θέση να εντοπίζει πρώιμες ενδείξεις επιπλοκών και να προλαμβάνει την εκδήλωσή ή επιδείνωσή τους. Από μελέτες φαίνεται ότι η διάρκεια της πάθησης δεν σχετίζεται με την ποιότητα ζωής.^{2,10,97} Επίσης, αναμένεται να υπάρξει σημαντική συσχέτιση

του δείκτη μάζας σώματος με την ποιότητα ζωής των διαβητικών ανθρώπων. Τέλος, ο γυναικείος πληθυσμός εμφανίζεται πιο ευεπίφορος σε ψυχική επιβάρυνση συγκρινόμενος με τον αντρικό.^{10,11,93,98}

Συμπεράσματα

Η ποιότητα ζωής και η καθημερινότητα των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη καθορίζεται από ποικίλους παράγοντες. Υπάρχει ανάγκη για διεξοδικότερη μελέτη των ψυχολογικών παραγόντων, όπως επίσης και των αντιλήψεων που διαμορφώνουν τα άτομα γύρω από την πάθησή τους, καθώς αποδεικνύεται ότι οι παράγοντες αυτοί διαδραματίζουν εξίσου σημαντικό, ίσως και μεγαλύτερο ρόλο στην ποιότητα ζωής και την καθημερινή λειτουργικότητα. Όσοι διαβητικοί έχουν υψηλότερο επίπεδο ποιότητας ζωής φαίνεται να είναι καλύτερα εφοδιασμένοι σωματικά και ψυχικά, ώστε να αντιμετωπίσουν τις δυσκολίες που ενέχει ο καθημερινός έλεγχος του διαβήτη τους. Παράλληλα, η καλύτερη ποιότητα ζωής των διαβητικών ατόμων μπορεί να συμβάλει καθοριστικά στη διευκόλυνση του καλύτερου έλεγχου, μέσω της βελτιωμένης αυτο-φροντίδας, ως μέρους μιας γενικότερα θετικής στάσης απέναντι στην πάθηση και της αντίληψης του ΣΔ όχι πλέον ως ασθένειας, αλλά ως τρόπου ζωής. Αν το άτομο αποδεχθεί την πραγματικότητα του υφιστάμενου ΣΔ και θεωρήσει την νόσο του ως «τρόπο ζωής» μπορεί να έχει μια φυσιολογική ζωή και ψυχολογική ισορροπία, καθώς και να ζει επιδιώκοντας να εκπληρωθούν οι προσωπικές προσδοκίες του.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Barbara J. Anderson PhD, Richard R. Rubin PhD. Practical Psychology for diabetes clinicians. 2nd edition American Diabetes Association. 2001.
- Aalto AM, Aro AR, Uutela A. Health related quality of life among insulin-dependent diabetics: disease-related and psychosocial correlates. *Patient Education and Counseling* 1997;30:215-225.
- Jacobson AM, de Groot M, Samson JA. The effects of psychiatric disorders and symptoms on quality of life in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Quality of Life Research* 1997;6:11-20.
- Karvonen M, Tuomihelto J, Libman I, La Porte R. A review of the recent epidemiological data on the worldwide incidence of type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1993;36:883-892.
- Lloyd CE, Wing RR, Orchard TJ, Becker DJ. Psychosocial correlates of glycemic control: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications (EDC) study. *Diabetes Res Clin Pract* 1993;21:187-195.
- Reichard P, Berglund B, Britz A, Cars I, Nilsson B, Rosenquist U. Intensified conventional insulin treatment retards the microvascular complications of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM): The Stockholm Diabetes Intervention Study (SDIS) after 5 years. *Journal of Int Med* 1999; 230:101-108.
- Taylor SE. Management of Chronic Illness. *Health Psychology* 1991;12:367-398.
- Diabetes Research Group, Royal Holloway, University of London, UK, edited by Clare Bradley. *Handbook of Psychology and Diabetes* 1994;5:65-87.
- Weinberger M, Kirkman S, Samsa GP, Cowper PA, Shortlife EA, Simel DL, Feussner JR. The relationship between glycemic control and health-related quality of life in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Med Care* 1994;32:1173-1181.
- Wikblad KF, Wibell LB, Montin KR. The patient's experience of diabetes and its treatment: construction of an attitude scale by a semantic differential technique. *Journal of Adv Nurs* 1990;15:1083-1091.
- Γρηγοριάδου Ε. Λειτουργικότητα και ποιότητα ζωής στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1. Μεταπτυχιακή εργασία τμήματος ψυχολογίας Α.Π.Θ. 2005.
- Δούραλη Μ. Ο διαβήτης και η ψυχολογία του ασθενούς με χρόνια νόσημα, τα συναισθήματα που δημιουργούνται σε άτομα που ανακαλύπτουν ότι πάσχουν από χρόνια ασθένεια. *Διαβητολογικά Νέα* 2003;21:20-24.
- Πήτα Ρ, Γρηγοριάδου Ε, Ελευθερίου Μ, Κουβάτσου Ζ, Καραμήτσος Δ. Ποιότητα ζωής και σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1. *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* 2006;19:282-294.
- Καλιφρονάς Μ. Διαβήτης και ψυχολογική δυσφορία ή επηρεάζει η ψυχολογική ένταση τη ρύθμιση του διαβήτη. *Διαβητολογικά Νέα* 2004;27:14-18.
- Καραμήτσος ΔΘ. Διαβητολογία: Θεωρία και Πρακτική στην αντιμετώπιση του Σακχαρώδη Διαβήτη. Θεσσαλονίκη: Ιατρικές Εκδόσεις Σιώκης, Θεσσαλονίκη 2000.
- Rose M, Fliege H, Hildebrandt M, Schirop T, Klapp B. The Network of Psychological Variables in Patients with Diabetes and Their Importance for Quality of Life and Metabolic Control. *Diabetes Care* 2003;25:35-42.
- Connell CM, Storandt M, Lichty W. Impact of health belief and diabetes-specific psychosocial context variables on self-care behaviors, metabolic control, and depression of older adults with diabetes. *Behavior, Health and Aging* 1991;1:63-75.
- Brown GC, Brown MM, Sharma S, Brown H, Gozum

- M, Denton P. Quality of life associated with diabetes mellitus in an adult population. *Diabetes Complications* 2000;14:18-24.
- 19 Young B, Dean JD. Navigating services for people with diabetes through the storms of health-care policy development. *Journal compilation Diabetes UK, Diabetic Medicine* 2006;23:1277-1280.
- 20 Taylor SE. Management of Chronic Illness. Health Psychology, Ch.12, 367-98. New York: Mc Graw-Hill, Inc. 1991.
- 21 Fayers MP & Machin, D. Quality of life. Assessment, Analysis and Interpretation. Chichester: John Wiley & Sons. 2000.
- 22 Fayers MP & Machin D. Ποιότητα ζωής - Αξιολόγηση, ανάλυση και ερμηνεία. (μετφρ. Πανέρα Α. και επιμ. Πήτα Ρ, Λέκκας Φ. Θεσσαλονίκη: University Studio Press 2006.
- 23 Καραμήτσος ΔΘ. Σακχαρώδης Διαβήτης: Από τη θεωρία στην πράξη. Β' έκδοση. Θεσσαλονίκη: Ιατρικές Εκδόσεις Σιώκης, Θεσσαλονίκη 1987.
- 24 American Diabetes Association (ADA). Basic Diabetes Information, 2003.
- 25 Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications of insulin-dependent diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine* 1993;329:977-986.
- 26 Hudelson P, Kuyken W, Orley J, Sartorius N. Quality of life assessment across cultures. *International Journal of Mental Health* 1994;23:5-14.
- 27 Guarnaccia PJ. Anthropological perspectives: The importance of culture in the assessment of quality of life. In: Spilker B. (ed). Quality of Life and Pharmacoeconomics in Clinical Trials. 2nd ed. Lippincot-Raven, Philadelphia. 1996.
- 28 Connell CM, Fisher EB, Houston CA. Relationships among social support, diabetes outcome, and morale for older men and women. *Journal of Aging and Health* 1992; 4:77-100.
- 29 Gonder-Frederick LA, Cox DJ, Ritterband LM. Diabetes and Behavioral Medicine: The Second Decade. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 2002;70:611-625.
- 30 Connell CM. Psychosocial predictors of morale among older adults with diabetes. *Psychology and Health* 1990;4:91-98.
- 31^a Harris MD. Psychosocial aspects of diabetes with an emphasis on depression. *Current Diabetes Reports* 2003;3:49-55.
- 31^b Liamou EA, Mylonakis EE, Karamitsos DT. Frequency of depression in IDDM patients in Greece. *Diabetes Care* 1994;17:1075.
- 32 Gatz M, Hurwicz M. Are old people more depressed? Cross-sectional data on Center for Epidemiological Studies Depression Scale factors. *Psychology and Aging* 1990;5:284-290.
- 33 Laffel L, Connell A, Vangsness L, Goebel-Fabbri A, Mansfield A, Anderson B. General Quality of Life in Youth with Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:3067-3073.
- 34 Herpertz S, Albus C, Kielmann R, et al. Comorbidity of diabetes mellitus and eating disorders. A follow-up study. *Journal of Psychosomatic Research* 2001;51:673-678.
- 35 Neumark-Sztainer D, Story M, Toporoff R, Cassuto N, Resnick M, Blum R. Psychosocial Predictors of Binge Eating and Purging Behaviors among Adolescents with and without Diabetes Mellitus. *Journal of Adolescent health* 1996; 19, 289-296.
- 36 Hoey H, Aanstoot HJ, Chiarelli F, et al. Good metabolic control is associated with better quality of life in 2.101 adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24, 1923-1928.
- 37 Kavanagh DJ, Gooley S, Wilson PH. Prediction of adherence and control in diabetes. *Journal of Behavioral Medicine* 1993;16:509-522.
- 38 Αναγνωστόπουλος Φ. Η γνωστική αναπαράσταση της αρρώστιας. Κεφάλαιο 4. Στο: Δ. Παπαδάτου και Φ. Αναγνωστόπουλος, Η Ψυχολογία στο Χώρο της Υγείας. Αθήνα: Ελληνικά Γράμματα 2000.
- 39 Tankova T, Dakovska G, Koev D. Education and quality of life in diabetic patients. *Patient Education and Counseling* 2004;53:285-290.
- 40 Hill-Briggs F. Problem solving in diabetes self-management: a model of chronic illness self-management behavior. *Annals of Behavioral Medicine* 2003;25:182-193.
- 41 Hart HE, Bilo HJG, Redekop WK, Stolk RP, Assink JH, Meyboom-de Jonk B. Quality of life of patients with type 1 diabetes mellitus. *Quality of Life Research* 2002;12:1089-1097.
- 42 Steward AL, Hays RD, Greenfield S. et al. Functional status and well-being of patients with chronic conditions. *Journal A.M.A.* 1989;262:907-913.
- 43 Hanestad B. Self-reported quality of life and the effect of different clinical and demographic characteristics in people with type 1 diabetes. *Diabetes Research Clinical Practice* 1993;19:139-149.
- 44 Mayou R, Bryant B, Turner R. Quality of life in non-insulin dependent diabetes and a comparison with insulin-dependent diabetes. *Journal of Psychosomatic Research* 1990;1-11.
- 45 Issa BA, Baiyewu O. Quality of life of patients with diabetes mellitus in a Nigerian teaching hospital. *Hong Kong Journal of Psychiatry* 2006;16:27-33.
- 46 Εθνικό Κέντρο Έρευνας, Πρόληψης και Θεραπείας του Σακχαρώδη Διαβήτη και των Επιπλοκών του (ΕΚΕΔΙ). Το βιβλίο μου για το σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και τύπου 2. 2002

- 47 Hill-Briggs F, Gary TL, Hill MN, Bone LR, Brancati FL. Health-related quality of life in Urban African Americans with type II diabetes. *Journal of General Internal Medicine* 2002;17:412-419.
- 48 Houlden R, Ross S, Harris S, Yale JF, Sauriol L, Gerstein HC. Treatment satisfaction and quality of life using an early insulinization strategy with insulin glargine compared to an adjusted oral therapy in the management of type 2 diabetes: The Canadian INSIGHT Study. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2007;78:254-258.
- 49 Rubin RR, Peyrot M. Quality of life and Diabetes. *Diabetes/ Metabolism Research and Reviews* 1999;15:205-218.
- 50 Polonsky WH. Understanding and Assessing Diabetes Specific Quality of Life. *Diabetes Spectrum* 2000;13:36-48.
- 51 The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, DCCT. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *The New England Journal of Medicine* 1993;329:977-986.
- 52 American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2004;27 (Suppl.1):15-35.
- 53 Onkamo P, Vaananen S, Karvonen M, Tuomihelto J. Worldwide increase in incidence of type 1 diabetes-the analysis of the data on published incidence trends. *Diabetologia* 1999;42:1395-1403.
- 54 Padgett DK. Sociodemographic and disease-related correlates of depressive morbidity among diabetic patients in Zagreb, Croatia. *Journal of Nervous Mental Disorders* 1993;181:123-129.
- 55 Hart HJ, Redekop WK, Bilo HJG, Berg M, Meyboom-de Jong B. Change in perceived health and functioning over time in patients with type I diabetes mellitus. *Quality of Life Research* 2005; 14:1-10.
- 56 Berger B, Stenstrom G, Chang YF, Sundkvist G. The prevalence of diabetes in a Swedish population of 280.411 inhabitants. A report from the Skaraborg Diabetes Registry. *Diabetes Care* 1998;21:546-548.
- 57 Wändell PE, Brorsson B, Aberg H. Quality of life among diabetic patients in Swedish primary health care and in the general population. Comparison between 1992 and 1995. *Quality of Life Research* 1998;7:751-760.
- 58 Lundman B, Asplund K, Norberg A. Living with diabetes: perceptions of well-being. *Research in Nursing and Health*, 1990;13:255-262.
- 59 Carroll P, Matz R. Uncontrolled diabetes mellitus in adults: Experience in treating diabetic ketoacidosis and hyperosmolar nonketotic, with low-dose insulin and a uniform treatment regimen. *Diabetes Care* 1983;6:579-585.
- 60 Bradley C. (Ed.). Handbook of Psychology and Diabetes. Amsterdam: Harwood academic publishers. 1994.
- 61 Garratt AM. A comparison of four approaches to measuring health outcome. DPhil Thesis. UK: University of Aberdeen. 1997.
- 62 Garratt AM., Schmidt L, Fitzpatrick R. Patient-assessed health outcome measures for diabetes: A structured review. *Diabetic Medicine* 2001;19:1-11.
- 63 Savli H, Sevinc A. The evaluation of the Turkish version of the Well-being Questionnaire (WBQ-22) in patients with Type 2 diabetes: The effects of diabetic complications. *Journal of Endocrinological Investigation* 2005;28:683-691.
- 64 Aghamollaei T, Eftekhari H, Mohammad K et al. Effects of a health education program on behavior, HbA1c and health-related quality of life in diabetic patients. *Acta Medica Iranica* 2005;43:89-94.
- 65 Eljedi A, Mikolajczyk RT, Kraemer A, Laaser U. Health-related quality of life in diabetic patients and controls without diabetes in refugee camps in the Gaza strip: a cross-sectional study. *BMC Public Health* 2006;6:268-275.
- 66 Hjelm K, Sundquist J, Apelquist J. The influence of socio-economic status and life style on self-reported health in diabetics and non-diabetics. A comparison of foreign-born and Swedish-born individuals. *Primary Health Care Research and Development* 2002;3:249-259.
- 67 Tennvall GR, Apelquist J. Health-related quality of life in patients with diabetes mellitus and foot ulcers. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2000;14:235-241.
- 68 Gafvels C, Lithner F, Borjeson B. Living with diabetes: Relationship to gender, duration and complications. A survey in northern Sweden. *Diabetic Medicine* 1993;10:768-773.
- 69 Ragnarson-Tennvall G. Health-related quality of life in patients with diabetes mellitus and foot ulcers. *Journal of Diabetes and its Complications* 2000;14:235-241.
- 70 Wee HL, Cheung YB, Li SC, Fong KY, Thumboo J. The impact of diabetes mellitus and other chronic medical conditions on health-related Quality of Life: Is the whole greater than the sum of its parts? *Health and Quality of Life Outcomes* 2005;3:1-11.
- 71 Grigg A, Thommasen HV, Tildesley H, Michalos AC. Comparing self-rated health, satisfaction and quality of life scores between diabetics and others living in the Bella Coola Valley. *Social Indicators Research* 2006;76:263-281.
- 72 Harris MA, Lustman PJ. The Psychologist in Diabetes Care. *Clinical Diabetes* 1998;16:1167-1178.
- 73 LaGreca A, Schwarz L, Satin W, Rafkin-Mervis L, Enfield G, Goldberg R. Binge eating among women with IDDM: Associations with weight dissatisfaction, adherence and metabolic control. *Diabetes* 1990;39(Suppl. 1):164A.
- 74 Wing RR, Epstein LH, Norwalk MP, Lamparski DM. Behavioral self-regulation in the treatment of patients with diabetes mellitus. *Psychological Bulletin* 1986;99:78-

- 89.
- 75 Wing RR, Norwalk MP, Marcus MD, Koeske R, Finegold D. Subclinical eating disorders and glycemic control in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1986;9:162-67.
- 76 DCCT Research Group. Reliability and Validity of a Diabetes Quality of Life Measure for the Diabetes Control and Complication Trial. *Diabetes Care* 1988;11:725-732.
- 77 Goldney RD, Phillips PJ, Fisher LJ, Hons B, Wilson DH. Diabetes, depression, and quality of life. *Diabetes Care* 2004;27:1066-1070.
- 78 Pita R, Fotakopoulou O, Kiosseoglou G, Zafiri M, Roikou K, Simos G, Didagelos T, Karamitsos D. Depression, quality of life and diabetes mellitus. *Hippokratia* 2002;6(Suppl. 1):44-48.
- 79 Kohen D, Burgess AP, Catalan J, Lant A. The role of anxiety and depression in quality of life and symptom reporting in people with diabetes mellitus. *Quality of Life Research* 1998;7:197-204.
- 80 Gaynes BN, Burns BJ, Tweed DL, Erickson P. Depression and health-related quality of life. *Journal of Nervous and Mental Disorders* 2002;190:799-806.
- 81 Weissman MM. Advances in psychiatric epidemiology: Rates and risks for depression. *American Journal of Public Health* 1987;77:450-451.
82. Wilkinson G, Borsley DQ, Leslie P, Newton RW, Lind C, Ballinger CB. Psychiatric morbidity and social problems in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *British Journal of Psychiatry* 1988;153:38-43.
- 83 Goldney RD, Phillips PJ, Fisher LJ, Wilson DH. Diabetes, Depression, and Quality of Life. *Diabetes Care* 2004;27:1066-1070.
- 84 Anderson R, Freedland K, Clouse R, Lustman P. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2001;24:1069-1078.
- 85 Katon W, Ciechanowski P. Impact of Major Depression on chronic medical illness. *Journal of Psychosomatic Research* 2002;53:859-863.
- 86 Lustman PJ, Griffith LS, Clouse RE. Depression in adults with diabetes: Results of a 5-year follow-up study. *Diabetes Care* 1988;11:605-612.
- 87 Ciechanowski PS, Katon WJ, Russo JE, Hirsch IB. The relationship of depressive symptoms to symptom reporting, self-care and glucose control in diabetes. *General Hospital Psychiatry* 2003;25:246-252.
- 88 Connell CM, Davis WK, Gallant MP, Sharpe PA. Impact of social support, social cognitive variables, and perceived threat on depression among adults with diabetes. *Health Psychology* 1994;13:263-273.
- 89 Watkins WK, Connell MC, Fitzgerald J, Hickey T, Klem L, Ingersoll-Dayton B. Effect of adult's self-regulation of diabetes on quality of life outcomes. *Diabetes Care* 2000;23:1511-1515.
- 90 Norris SL, Chowdhury F.M. et al. Effectiveness of community health workers in the care of persons with diabetes. *Diabetic Medicine* 2006;23:544-556.
- 91 Schafer LC, Glasgow RE, McGaul KD, Dreher M. Adherence to IDDM regimens: Relationship to psychosocial variables and metabolic control. *Diabetes Care* 1983;6:493-498.
- 92 Gafvels C, Lithner F, Borjeson B. Living with diabetes: Relationship to gender, duration and complications. A survey in Northern Sweden. *Diabetic Medicine* 1993;10:768-773.
- 93 Wikblad KF, Leksell J, Wibell L. Health-related quality of life in relation to metabolic control and late complications in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Quality of Life Research* 1996;5:123-130.
- 94 Nerenz DR, Repasky DP, Whitehouse FW, Kahkonen DM. On going assessment of health status in patients with diabetes mellitus. *Medical Care* 1992;30:112-123.
- 95 Wikby A, Hornqvist JO, Stenstrom U, Anderson PO. Background factors, long-term complications, quality of life and metabolic control in insulin dependent diabetes. *Quality of Life Research* 1993;2:281-286.
- 96 Hanestad BR, Hornqvist JO, Albrektsen G. Self-assessed quality of life and metabolic control in persons with insulin dependent diabetes mellitus (IDDM). *Scandinavian Journal of Social Medicine* 1991;19:57-65.
- 97 Parkerson G, Connis R, Broadhead W, Patrick D, Taylor T, Tse C. Disease-specific versus generic measurement of health-related quality of life in insulin-dependent diabetic patients. *Medical Care* 1993;31:629-639.
- 98 Σίμος Γ. Διερεύνηση των ψυχογενών διαταραχών στην πρόληψη τροφής και των δυνατοτήτων πρόληψης: Διδακτορική Διατριβή. Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας, Α.Π.Θ. 1996.

Επείγουσες Διαταραχές Μεταβολισμού - Κώματα

7.1 ΥΠΕΡΓΛΥΚΑΙΜΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ

Δ. Καραμήτσος

7.2 ΙΑΤΡΟΓΕΝΗΣ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑ

Σ. Μπακατσέλος, Δ. Καραμήτσος

7

7.1

ΥΠΕΡΓΛΥΚΑΙΜΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ

Δ. Καραμήτσος

➤ Διαβητική κετοξέωση

Η διαβητική κετοξέωση (ΔΚΟ) αποτελεί την τελική έκφραση του πλήρως αποδιοργανωμένου μεταβολισμού που δημιουργείται σε συνθήκες μεγάλης έλλειψης ινσουλίνης και υπερέκκρισης των ανταγωνιστικών της ορμονών. Εξακολουθεί να αποτελεί αιτία θανάτου των διαβητικών ασθενών παρά τις προόδους που έγιναν στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας της και την καλύτερη αντιμετώπισή της.¹⁻⁸

Επιδημιολογία

Η συχνότητα της ΔΚΟ δυστυχώς δεν έχει μειωθεί ιδιαίτερα και η θνητότητά της παραμένει σημαντική, ακόμη και στα εξειδικευμένα κέντρα, και ποικίλλει στις διάφορες μελέτες. Η ΔΚΟ ευθύνεται για 1,6% των νοσοκομειακών ημερών νοσηλείας² των διαβητικών ασθενών και 20% των περιπτώσεων αυτών αναφέρεται σε πρωτοδιαγνωσθέντες ασθενείς.³ Οι υπόλοιπες περιπτώσεις ΔΚΟ θα μπορούσαν, κατά το πλείστον, να είχαν προληφθεί με την καλύτερη εκπαίδευση των ασθενών, των επαγγελματιών υγείας και γενικώς του κοινωνικού συνόλου.

Σε εργασία που έγινε στη Δανία, τα αντίστοιχα ποσοστά πρωτοεμφανιζόμενου διαβήτη με ΔΚΟ αφορούσε σε ποσοστό 48% άνδρες και 30% γυναίκες.⁴

Στις ΗΠΑ αναφέρεται ετήσια συχνότητα της ΔΚΟ 4,6-13 επεισόδια ανά 1.000 διαβητικούς ασθενείς. Στην Β' Προπ. Παθολ. Κλιν. του ΑΠΘ (Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης), το 1993 παρατηρήθηκε αριθμός εισαγωγών για βαριά ΔΚΟ που αντιστοιχεί σε 2 περίπου περιπτώσεις στις 1.000 εισαγωγές παθολογικών ασθενών. Στην εργασία του Snorgaard το ποσοστό εμφάνισης ΔΚΟ ήταν 32/1.000 διαβητικούς με κριτήριο $\text{HCO}_3^- < 16 \text{ mMol/L}$.⁴ Όλοι οι ασθενείς την εποχή της μελέτης ακολουθούσαν συμβατική ινσουλινοθεραπεία. Η θνητότητα στην παραπάνω μελέτη

ήταν 3,4%, αλλά σε διάφορες μελέτες κυμαίνεται γύρω στο 5-10%. Σε σχετική εργασία με 528 περιπτώσεις ΔΚΟ η θνητότητα ήταν 4,9%.⁵ Σε ασθενείς που είναι σε συνεχή υποδόρια χορήγηση ινσουλίνης με αντλία, η συχνότητα της κετοξέωσης ήταν τριπλάσια τα πρώτα χρόνια εφαρμογής της.

Ο κίνδυνος θανάτου αυξάνεται με τη μεγάλη ηλικία, την ύπαρξη υπότασης, τα υψηλά αρχικά επίπεδα γλυκόζης και ουρίας και το πολύ χαμηλό pH αίματος.

Η θνητότητα από ΔΚΟ είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς άνω των 65 ετών⁶ και έχει περισσότερο σχέση με τους προδιαθεσικούς παράγοντες και λιγότερο με τη βαρύτητα της κετοξέωσης.⁴ Η ΔΚΟ ευθύνεται για 4.000 θανάτους ετησίως στις ΗΠΑ⁷ με μέση θνητότητα 10%. Σε αναπτυσσόμενες χώρες η θνητότητα από ΔΚΟ είναι σημαντική. Στην Ινδία (Κασμίρ) υπολογίστηκε θνητότητα από ΔΚΟ 6,7% και από υπερωσμωτικό κώμα 2,2% στο σύνολο των θανάτων διαβητικών ασθενών (δεκαετία 1986-1996).⁸

Αίτια και προδιαθεσικοί παράγοντες

Συχνότερα αίτια ΔΚΟ (35-55%) αποτελούν οι διάφορες λοιμώξεις και οξείες καταστάσεις που, όταν παρεμβάλλονται, προκαλούν υπερέκκριση των ορμονών του στρες (γλυκαγόνη, κατεχολαμίνες, κορτιζόλη, αυξητική ορμόνη).⁹ Η διακοπή της ινσουλινοθεραπείας στις μέρες μας παρατηρείται σε μικρή συχνότητα. Συμβαίνει είτε γιατί ο ασθενής πειραματίζεται και διακόπτει τη θεραπεία είτε γιατί παρεμβάλλεται μία λοίμωξη που του ελαττώνει την όρεξη ή προκαλεί εμέτους, οπότε ο ασθενής, φοβούμενος την υπογλυκαιμία, προβαίνει σε αναστολή της θεραπείας. Ακούσια διακοπή της θεραπείας γίνεται στις αντλίες χορήγησης ινσουλίνης, όταν χρησιμοποιούνται, λόγω τεχνικών προβλημάτων.¹⁰ Διακοπή ινσουλινοθεραπείας είναι συχνό αίτιο ΔΚΟ σε διαβητικούς που είναι χρήστες κοκαΐνης.¹¹

Σε ποσοστό 22-25% των περιπτώσεων ΔΚΟ, δεν ανευρίσκεται συγκεκριμένο αίτιο.^{7,12}

Επαναλαμβανόμενα επεισόδια κετοξέωσης εμφανίζουν μερικές νεαρές κοπέλες με σοβαρά ψυχολογικά και κοινωνικά προβλήματα, επειδή παραλείπουν να

κάνουν την ένεση της ινσουλίνης (ψυχογενής ασταθής διαβήτης).¹³

Παθοφυσιολογία

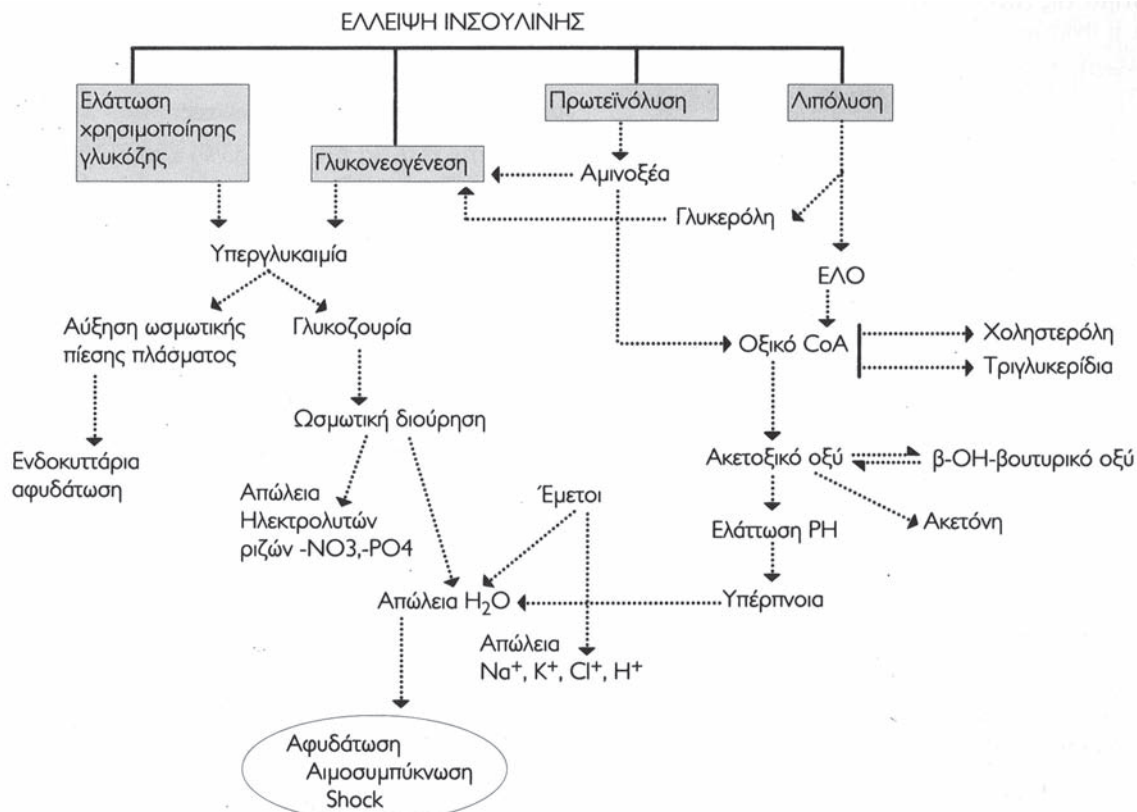
Η μεταβολική διαταραχή που χαρακτηρίζει τη ΔΚΟ είναι αποτέλεσμα απόλυτης ή μεγάλης έλλειψης ινσουλίνης. Τα χαμηλά ή μηδαμικά επίπεδα ινσουλίνης είναι ανεπαρκή για να αντirroπήσουν τις καταβολικές δράσεις των αυξημένων αντιρροπιστικών ορμονών και έτσι διαταράσσεται η φυσιολογική μεταβολική ομοιόσταση με συνέπεια την εμφάνιση υπεργλυκαιμίας, κέτωσης και οξέωσης (σχήμα 7.1.1).^{14,15}

Μεταβολισμός γλυκόζης. Στα φυσιολογικά άτομα, σε κατάσταση νηστείας, η γλυκόζη στο αίμα διατηρείται σταθερή μέσα στο εύρος των 55-90 mg/dl προερχόμενη αποκλειστικά από την ηπατική παραγωγή της. Η γλυκογονόλυση και γλυκονεογένεση προκαλούνται από την επίδραση της γλυκαγόνης, της αυξητικής ορμόνης και των κατεχολαμινών, αλλά αναστέλλονται μερικώς από τα χαμηλά επίπεδα ινσουλίνης του πλάσματος.

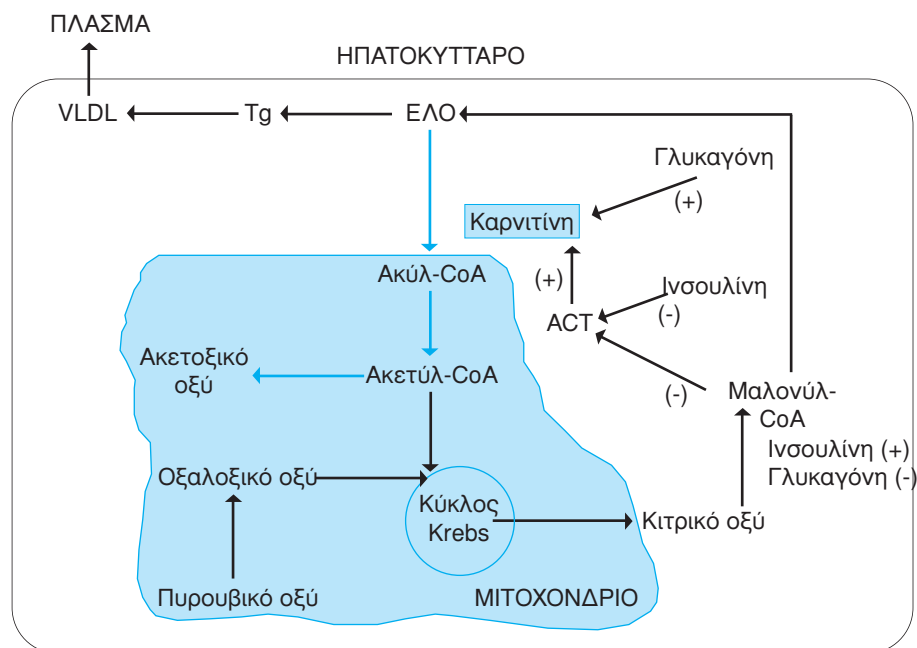
Στη ΔΚΟ, επειδή δεν υπάρχει σχεδόν καθόλου ινσουλίνη (έχουν μετρηθεί τιμές περίπου 5 μU/ml), παρά την υπεργλυκαιμία, επιτείνονται οι μεταβολές που συμβαίνουν στη νηστεία. Η ηπατική παραγωγή γλυκόζης

αυξάνεται πολύ. Η περιφερική χρησιμοποίηση της γλυκόζης είναι πολύ μειωμένη και δεν μπορεί να αντirroπήσει την αυξημένη ηπατική παραγωγή της. Έτσι, η γλυκόζη στο πλάσμα αυξάνεται πάρα πολύ. Η βασική ηπατική παραγωγή γλυκόζης στη ΔΚΟ είναι περίπου διπλάσια εκείνης των ρυθμισμένων διαβητικών ασθενών. Αντίθετα, η περιφερική χρησιμοποίηση της γλυκόζης είναι λίγο μικρότερη, γεγονός που επιβεβαιώνει τον πρωταρχικό ρόλο του ήπατος στην παθογένεια της σοβαρής υπεργλυκαιμίας.

Μεταβολισμός κετονικών σωμάτων. Στη ΔΚΟ οι δράσεις των αντιρροπιστικών ορμονών δεν αναστέλλονται, λόγω της πολύ μειωμένης έκκρισης ινσουλίνης. Η λιπόλυση όχι μόνο δεν αναστέλλεται, αλλά επιτείνεται, με αποτέλεσμα μεγάλη προσφορά ελεύθερων λιπαρών οξέων στο ήπαρ (σχήμα 7.1.2). Η έλλειψη ινσουλίνης προκαλεί άμεση ενεργοποίηση της ακυλ-CoA τρανσφεράσης I της καρνιτίνης και τα αυξημένα επίπεδα γλυκαγόνης αναστέλλουν τον σχηματισμό του μαλονυλ-CoA, το οποίο αναστέλλει την τρανσφεράση I. Συνέπεια αυτών είναι η αλλαγή του μεταβολικού δρόμου της εστεροποίησης των ελεύθερων λιπαρών οξέων προς την οξείδωση αυτών μέσα στα ηπατικά μιτοχόνδρια, με άμεση συνέπεια την αύξηση των κετονικών σωμάτων στο πλάσμα.¹⁶ Η γλυκαγόνη έχει



σχήμα 7.1.1 Παθογένεια της διαβητικής κετοξέωσης σχηματικά.



σχήμα 7.1.2. Απλοποιημένη παράσταση της κετογένεσης στα ηπατικά μιτοχόνδρια. Τα μπλε βέλη δείχνουν την κύρια κατεύθυνση των βιοχημικών αντιδράσεων. Το (+) σημαίνει θετική επίδραση, το (-) σημαίνει αναστολή. ACT=Ακετύλ-καρνιτίνη-τρανσφεράση. Η καρνιτίνη είναι απαραίτητη για την μεταφορά των ΕΛΟ μέσα στα ηπατικά μιτοχόνδρια όπου γίνεται η κετογένεση.

ιδιαίτερη σημασία στην παθοφυσιολογία της ΔΚΟ, διότι αυξάνεται νωρίς στην έναρξη της απορρύθμισης και συμβάλλει στα αυξημένα επίπεδα των ελεύθερων λιπαρών οξέων και κετονικών σωμάτων.¹⁴ Το πρώτο κετονικό σώμα που σχηματίζεται είναι το ακετοξικό οξύ. Από αυτό προέρχεται το β-υδροβουτυρικό οξύ και η ακετόνη (σχήμα 7.1.1). Η ακετόνη δεν είναι οξύ, αλλά ως πτητική ουσία αποβάλλεται με την αναπνοή και προσδίδει τη χαρακτηριστική απόπνοια σάπιου μήλου. Το ακετοξικό οξύ βρίσκεται σε συγκεκριμένη ισορροπία με το β-υδροξυβουτυρικό οξύ που εξαρτάται από την οξειδοαναγωγική κατάσταση του ήπατος.¹⁷

Οξεοβασική ισορροπία. Τα δύο κετονικά σώματα, β-υδροξυβουτυρικό οξύ και ακετοξικό οξύ, είναι οξέα που διασπώνται πλήρως σε φυσιολογικό pH. Το μεγάλο φορτίο υδρογονοϊόντων που συσσωρεύεται στη διαβητική κετοξέωση, πολύ γρήγορα ξεπερνά την ικανότητα του οργανισμού να διατηρεί την οξεοβασική ισορροπία και αναπτύσσεται μεταβολική οξέωση με αυξημένο χάσμα ανιόντων*.

Σε ασθενείς που εξακολουθούν να είναι ικανοί να προσλαμβάνουν υγρά, αναπτύσσεται συχνά υπερχλωραιμική οξέωση με φυσιολογικό χάσμα ανιόντων επειδή χάνονται (λόγω διατήρησης της διούρησης) Na^+ και κετονικά σώματα. Η υπερχλωραιμική οξέωση

συμβαίνει μόνο εφόσον η νεφρική λειτουργία είναι ικανοποιητική. Αν συμβεί μεγάλη αφυδάτωση και μείωση της νεφρικής ροής πλάσματος, έχουμε συσσώρευση κετονοξέων. Αν συμβεί υπόταση και περιφερική υποξία αρχίζει να συμμετέχει στην οξέωση και το γαλακτικό οξύ.¹⁸

Γαλακτική οξέωση μπορεί να επιπλέξει περισσότερο την οξέωση και αναπτύσσεται, ιδιαιτέρως, σε ασθενείς με σοβαρή υπόταση και απώλεια συνείδησης.

Η συγκέντρωση των υδρογονοϊόντων δεν συσχετίζεται με τον βαθμό της υπεργλυκαιμίας και έχουν αναφερθεί πολλές περιπτώσεις διαβητικής κετοξέωσης με τιμές γλυκόζης περί τα 250-300 mg/dl (Euglycemic ketoacidosis).¹⁹ Τέτοια κατάσταση δημιουργείται σε διαβητικούς που δεν σιτίζονται επαρκώς, ενώ εξακολουθούν και κάνουν μικρές δόσεις ινσουλίνης.²⁰

Διαταραχές ύδατος και ηλεκτρολυτών. Το ολικό έλλειμμα ύδατος και ηλεκτρολυτών φαίνεται στον πίνακα 7.1.1

Τα επίπεδα τον καλίου πλάσματος στη διαβητική κετοξέωση ποικίλλουν και στην πλειονότητα των περι-

πίνακας 7.1.1. Ολικό έλλειμμα ύδατος και ηλεκτρολυτών στη διαβητική κετοξέωση.

H_2O	5-8 λίτρα	Ασβέστιο	200 mEq
Νάτριο	400-700 mEq	Μαγνήσιο	100 mEq
Κάλιο	300-1000 mEq	Φώσφορος	50 mMol
Χλώριο	300-500 mEq	Διπτανθρακικά	400

* Το χάσμα ανιόντων υπολογίζεται από την εξίσωση:

$$\text{Χάσμα ανιόντων} = (\text{Na}^+ + \text{K}^+) - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$$

και έχει φυσιολογικές τιμές 16±4 mEq/L.

πτώσεων βρίσκονται αυξημένα ή στα ανώτερα φυσιολογικά όρια. Ωστόσο, υπάρχει σημαντική έλλειψη του ολικού σωματικού καλίου. Πολλοί είναι οι παράγοντες που συμβάλλουν στη δημιουργία αυτού του ελλείμματος. Η έλλειψη ινσουλίνης ελαττώνει τη δραστηριότητα της Na+K+ATPάσης με αποτέλεσμα ελαττωμένη διαμεμβρανική ανταλλαγή Na+ και K+, οπότε το K+ παραμένει εξωκυτταρίως. Η μεταβολική οξέωση θεωρείται επίσης ότι προκαλεί μετακίνηση ενδοκυττάρου K+ εξωκυτταρίως. Επίσης, η υπεργλυκαιμία per se και η υπεργλυκαγοναιμία προάγουν την ενδοκυττάρια απώλεια του K+. Η τελική συγκέντρωση K+ στον ορό, πιθανώς εξαρτάται από τον ρυθμό απώλειας K+ στα ούρα. Ασθενείς με προνεφρική αζωθαιμία θα έχουν υψηλά επίπεδα K+ ορού, ενώ ασθενείς με καλή νεφρική λειτουργία θα έχουν φυσιολογικά ή χαμηλά. Οι ασθενείς με τις υψηλότερες τιμές καλίου στο πλάσμα έχουν μεγαλύτερο επηρεασμό της νεφρικής λειτουργίας.^{18,21,22}

Βρέθηκε ότι ο συνδυασμός της έλλειψης ινσουλίνης με την πτώση του pH και του χάσματος ανιόντων είναι οι κύριοι παράγοντες που συμβάλλουν στην αύξηση του καλίου.²² Η υπερκαλιαιμία μπορεί να δώσει ψευδή εικόνα εμφράγματος στο ΗΚΓ.²³

Η υπεργλυκαιμία προκαλεί αύξηση της εξωκυτταρίας ωσμωτικότητας, η οποία μετακινεί νερό από τον ενδοκυττάριο στον εξωκυττάριο χώρο. Το γεγονός αυτό ευθύνεται, εν μέρει, για την υπονατρίαμία που βρίσκεται συχνά στη διαβητική κετοξέωση και εκτιμάται ότι αύξηση 3 mMol/L (περίπου 50 mg/dl) της γλυκόζης προκαλεί πτώση 1 mEq/L του Na+ στον ορό. Η σοβαρότητα του κώματος συσχετίζεται μόνο με την ωσμωτικότητα του πλάσματος, γεγονός που υποδηλώνει ότι η απώλεια ενδοκυττάρου ύδατος των νευρικών κυττάρων είναι ο υπεύθυνος παράγοντας. Η υπερτριγλυκεριδαιμία που υπάρχει στη διαβητική κετοξέωση μπορεί να προκαλεί ψευδοϋπονατρίαμία. Υπομαγνησισαιμία και υποφωσφαταιμία συμβαίνουν συχνά στη διαβητική κετοξέωση, αν και η κλινική τους σημασία δεν είναι σαφής. Η υποφωσφαταιμία πιστεύεται ότι καθυστερεί την επάνοδο των επιπέδων του 2,3 διφωσφορογλυκερικού οξέος (2,3 DPG) των ερυθρών, γι' αυτό διαταράσσει την απελευθέρωση του οξυγόνου στους ιστούς από την οξυαιμοσφαιρίνη. Η εξωνεφρική αζωθαιμία έχει ως συνέπεια μικρές αυξήσεις ουρίας και κρεατινίνης. Ας σημειωθεί, όμως, ότι σε ορισμένες μεθόδους προσδιορισμού κρεατινίνης, η υπεργλυκαιμία και η κέτωση παρεμβάλλονται και προκαλούν ψευδώς αυξημένη τιμή της κρεατινίνης.²⁴

Ωσμωτική πίεση. Η ωσμωτική πίεση (ΩΠ) σε περιπτώσεις ΔΚΟ μελετήθηκε σε 210 περιπτώσεις και βρέθηκε αυξημένη στο 52% των ασθενών. Επομένως στις

περιπτώσεις ΔΚΟ συνυπάρχει υπερωσμωτικότητα. Η υπερωσμωτικότητα συμβαδίζει με τις σχετικά υψηλές τιμές του νατρίου. Αν υπάρχει υπονατρίαμία, είναι σχετικά απίθανο να έχει φτάσει η ωσμωτική πίεση πάνω από τα 330 mOsm/Kg H₂O.²⁵

Αιματολογικές διαταραχές. Θρομβοεμβολικά επεισόδια δεν είναι ασυνήθη στους ασθενείς με διαβητική κετοξέωση. Πολλοί παράγοντες της πήξης είναι αυξημένοι. Τα αιμοπετάλια εμφανίζουν αυξημένη εκκριτική δραστηριότητα, αλλά ελαττωμένη συσσωρευτικότητα. Τα ουδετερόφιλα λευκά αιμοσφαίρια συχνά είναι αυξημένα, συσχετίζονται θετικά με τα επίπεδα των κετονικών σωμάτων στο πλάσμα και επομένως δεν υποσημαίνουν οπωσδήποτε υποκείμενη λοίμωξη.

Κλινική εικόνα

Τα σημεία της αφυδάτωσης, η υπέρπνοια με απόπνοια οξόνης και η διαταραχή του επιπέδου συνείδησης ποικίλου βαθμού είναι σταθερά γνωρίσματα της διαβητικής κετοξέωσης. Επιπλέον, μπορεί να υπάρχουν έμετοι και κοιλιακά άλγη, επίσχεση και απώλειες ούρων, κράμπες και διαταραχές της όρασης. Στους ασθενείς με αδιάγνωστο διαβήτη έχει προηγηθεί απώλεια βάρους αρκετών Kg, που οφείλεται σε απώλεια λίπους και μυϊκής μάζας (πίνακας 7.2). Επιγραμματικά η κλινική εικόνα της κετοξέωσης φαίνονται στον πίνακα 7.1.2

Σημεία αφυδάτωσης. Το πρόσωπο του ασθενούς συνήθως είναι εξέρυθρο ή και ωχρό, αν υπάρχει σημαντική υπόταση, το δέρμα του είναι ξηρό και χαρακτηρίζεται από έλλειψη σπαργής. Η γλώσσα είναι κατάξηρη και ο στοματικός βλεννογόνο είναι στεγνός, ακόμη και στην ουλοπαριακή αύλακα. Ο τόνος των βολβών είναι ελαττωμένος. Συχνά, διαπιστώνεται θολρότητα του φακού του οφθαλμού, που οφείλεται στην αφυδάτωση, και διορθώνεται με την ενυδάτωση.

Τα σημεία της πτωχής περιφερικής κυκλοφορίας είναι φανερά. Ο σφυγμός είναι συχνός και ασθενής, ο ρυθμός συνήθως υπερβαίνει τις 100 σφύξεις/min, ενώ η αρτηριακή πίεση είναι χαμηλή, π.χ. η συστολική πίεση σε ασθενείς που δεν ήταν υπερτασικοί βρίσκεται γύρω στα 90 mmHg.

Η θερμοκρασία στη μασχάλη είναι χαμηλή, ακόμη και αν υπάρχει λοίμωξη, ενώ σε μερικές περιπτώσεις παρατηρείται υποθερμία. Κυάνωση δεν παρατηρείται, εκτός αν συνυπάρχει πνευμονία ή βρογχοπνευμονία.

Υπέρπνοια. Υπάρχει κατά κανόνα η χαρακτηριστική εργώδης οξεωτική αναπνοή τύπου Kussmaul. Οι αναπνοές είναι βαθιές, με ταχύτερη την εκπνευστική φάση. Η συχνότητα της αναπνοής είναι επίσης αυξημένη, συνήθως περισσότερο από 30 αναπνοές στο λεπτό.

Απόπνοια οξόνης. Η χαρακτηριστική απόπνοια οξό-

πίνακας 7.1.2. Κλινική εικόνα διαβητικής κετοξέωσης.

Αφυδάτωση	Υπέρπνοια
Κοιλιακά άλγη	Πολυουρία, επίσχεση,
Απόπνοια οξόνης	απώλειες ούρων
Διαταραχή της συνείδησης	Διαταραχή της όρασης
Έμετοι	Κράμπες

νης (οσμή σάπιων μήλων) γίνεται εύκολα αντιληπτή από τον έμπειρο κλινικό γιατρό, γεγονός βεβαίως που εξαρτάται και από την οσφρητική ικανότητα του εξετάζοντος.

Η **διαταραχή της συνείδησης** είναι ποικίλου βαθμού. Σε ποσοστό 10% των περιπτώσεων παρατηρείται βαθύ κώμα, σε ποσοστό 70% έκπτωση του επιπέδου της συνείδησης, ενώ σε ποσοστό 20% των περιπτώσεων υπάρχει σχετική πνευματική διαύγεια.¹⁴

Ο ασθενής άλλοτε είναι ήρεμος και άλλοτε ιδιαίτερα ανήσυχος. Ορισμένες φορές διαπιστώνεται ότι η αιτία της ανησυχίας του είναι η διάταση της ουροδόχου κύστης ή η γαστρική στάση.

Έμετοι. Έμετοι παρατηρούνται στα 2/3 των περιπτώσεων σοβαρής κετοξέωσης. Η αιτία των εμέτων δεν είναι διευκρινισμένη. Πιθανολογούνται ως αιτίες η απευθείας δράση των κετονοξέων στο κέντρο του εμέτου και η γαστρική στάση λόγω των ηλεκτρολυτικών διαταραχών. Η γαστροπληγία και ο ατελής παραλυτικός ειλεός μερικές φορές προέχουν, ιδίως σε βαριές κετοξέωσεις. Στις περιπτώσεις αυτές τα εμέσματα περιέχουν ψήγματα αίματος (καφεοειδείς έμετοι), σπάνια όμως απαιτείται μετάγγιση αίματος.

Έντονα κοιλιακά άλγη παρατηρούνται σε ποσοστό 22% περίπου σε ενήλικους διαβητικούς και σε 80% στα παιδιά.²⁶ Πάντοτε υπάρχει ο κίνδυνος, ιδίως στα παιδιά, λόγω και της λευκοκυττάρωσης, να χειρουργηθούν για οξεία κοιλία, ενώ έχουν μόνο διαβητική κετοξέωση. Η παθογένεια του κοιλιακού άλγους δεν είναι εξακριβωμένη.

Αντιστρόφως, οξέα κοιλιακά προβλήματα, άλλης αιτιολογίας, προδιαθέτουν σε διαβητική κετοξέωση. Στην κετοξέωση διαγνωστικά προβλήματα δημιουργεί μια αύξηση της αμυλάσης ορού, που μπορεί να είναι σιαλικής προέλευσης, αλλά όχι πάντοτε, η οποία επιπλέκει περισσότερο τη διάγνωση.²⁷

Η μεγαλύτερη αύξηση της αμυλάσης παρατηρείται 24 ώρες μετά την έναρξη της θεραπείας και επανέρχεται σε φυσιολογικά επίπεδα σε 3-7 ημέρες. Δεν βρέθηκε συσχέτιση της αμυλάσης με τον βαθμό της οξέωσης, αλλά με εκείνον της ωσμωτικής πίεσης. Σε μία εργασία βρέθηκε ότι η αμυλάση αυξάνεται στο τετραπλάσιο της αρχικής τιμής της 24 ώρες μετά την έναρξη της ινσουλίνης.²⁸

Σε άλλη εργασία βρέθηκε ότι αύξηση αμυλάσης εμφανίζουν 79% των ασθενών με ΔΚΟ (48% παγκρεατικής προέλευσης, 36% σιαλικής, 16% μυϊκής).²⁹ Στις περιπτώσεις ΔΚΟ με υπεραμυλασαιμία πρέπει να αρχίζει αμέσως η θεραπεία της κετοξέωσης και να γίνεται συχνά επανεκτίμηση των αντικειμενικών κοιλιακών ευρημάτων. Αν δεν υπάρχει βελτίωση σε 3-4 ώρες πρέπει να αναζητηθεί άλλη διάγνωση. Παγκρεατίτιδα συνυπάρχει όταν η τιμή της αμυλάσης του ορού είναι ιδιαίτερα υψηλή και τα κοιλιακά άλγη δεν υποχωρούν παρά τη θεραπεία με ινσουλίνη και ενυδάτωση.

Υπόταση και υποθερμία παρατηρούνται συχνά και είναι αποτέλεσμα της αγγειοδιαστολής που προκαλεί η οξέωση. Η υποθερμία συσκοτίζει την κλινική εικόνα, όταν υπάρχει λοίμωξη, γιατί δεν διαπιστώνεται πυρετός.³⁰

Η πολυουρία στις περιπτώσεις διαβητικής κετοξέωσης είναι χαρακτηριστικό σύμπτωμα, αν συνδυαστεί με την υπάρχουσα αφυδάτωση. Παρά την αφυδάτωση, τα ούρα που αποβάλλει ο ασθενής είναι ανοιχτόχρωμα και έχουν υψηλό ειδικό βάρος, λόγω της περιεχόμενης γλυκόζης. Συχνά οι ασθενείς εμφανίζουν επίσχεση ούρων ή και ακράτεια από υπερπλήρωση. Όταν υπάρχει επίσχεση ούρων, οι ασθενείς είναι ιδιαίτερα ανήσυχτοι και ηρεμούν μετά τον καθετηριασμό της κύστης.

Οι διαταραχές της όρασης, λόγω θολερότητας των φακών των οφθαλμών, γίνονται αντιληπτές από τον γιατρό που διαθέτει παρατηρητικότητα και, σε ποσοστό 10% περίπου, προβάλλονται από τους ασθενείς που διατηρούν κάποιο επίπεδο συνείδησης.¹⁴

Κράμπες στις γαστροκνημίες δυνατόν να αποτελούν σύμπτωμα στη διαβητική κετοξέωση. Οφείλονται στις ηλεκτρολυτικές διαταραχές και αναφέρονται από τους ασθενείς σε ποσοστό 10%.¹⁴

Θεραπεία

Η θεραπεία της διαβητικής κετοξέωσης είναι συνήθως αποτελεσματική, αλλά απαιτείται προσοχή και στενή παρακολούθηση του ασθενούς, ώστε να αποφευχθούν ανεπιθύμητα συμβάματα. Διάφορα πρωτόκολλα θεραπείας βοηθούν, αλλά πρέπει να προσαρμόζονται κατά περίπτωση. Για παράδειγμα, δεν πρέπει να ακολουθείται ο γρήγορος ρυθμός χορήγησης υγρών, αν ο ασθενής είναι καρδιοπαθής ή νεφροπαθής. Η θεραπεία αποτελείται από τρία σκέλη: α) ενυδάτωση με χορήγηση υγρών και ηλεκτρολυτών, β) χορήγηση ινσουλίνης και γ) εντατική παρακολούθηση.

Ενυδάτωση. Η αρχική γρήγορη χορήγηση υγρών αποσκοπεί στη διατήρηση καλής κυκλοφορίας για την αιμάτωση ζωτικών οργάνων, πρέπει να αρχίζει χωρίς καθυστέρηση και μάλιστα από την ίδια βελόνα της

αιμοληψίας. Η ενυδάτωση από μόνη της ελαττώνει τα επίπεδα γλυκόζης μέχρι και 23%, απλώς με την επάνοδο της νεφρικής λειτουργίας και την απώλεια γλυκόζης στα ούρα.³¹ Συνιστάται χορήγηση NaCl (9‰), ενώ υπότονο διάλυμα (4,5‰) χορηγείται μόνο αν το Na⁺ στο πλάσμα είναι πάνω από 150 mEq/L. Χορηγούνται 2-4 λίτρα υγρών στις πρώτες 4 ώρες, 2 λίτρα στις επόμενες 8 ώρες και στη συνέχεια ένα λίτρο κάθε 8 ώρες. Ο ρυθμός χορήγησης των υγρών τροποποιείται ανάλογα με την κατάσταση ενυδάτωσης του ασθενούς και για καλύτερη ασφάλεια πρέπει να παρακολουθείται η κεντρική φλεβική πίεση. Όταν η γλυκόζη στο πλάσμα φτάσει περίπου στα 250 mg/dl, χορηγείται διάλυμα γλυκόζης 5% ή 10% και χορηγείται ταυτοχρόνως διάλυμα NaCl μόνο αν ο ασθενής είναι ακόμη αφυδατωμένος. Η χορήγηση σακχαρούχων διαλυμάτων επιτρέπει τη συνεχή χορήγηση ινσουλίνης, η οποία είναι απαραίτητη για την αναστολή της κετογένεσης και τη διόρθωση της οξέωσης.

Οι τιμές του K⁺ στο πλάσμα πέφτουν πάντα με τη θεραπεία και μπορεί εξ αυτής να συμβεί ακόμη και θανατηφόρος υποκαλιαιμία, γι' αυτό και απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή στην πρόληψη της υποκαλιαιμίας. Η πτώση του K⁺ είναι αποτέλεσμα της ενυδάτωσης, της επίδρασης της ινσουλίνης που μετακινεί το K⁺ ενδοκυτταρίως, της διόρθωσης της οξέωσης και της απώλειας K⁺ στα ούρα με τη βελτίωση της νεφρικής λειτουργίας. Η χορήγηση K⁺ πρέπει να αρχίζει αμέσως μόλις γίνει γνωστή η τιμή του ή όταν διαπιστωθεί ότι η διούρηση είναι ικανοποιητική. Επειδή, όπως αναφέρθηκε, η υποκαλιαιμία είναι επικίνδυνη και συμβαίνει στην πλειονότητα των ασθενών, σήμερα θεωρείται σκόπιμη η προσεκτική χορήγηση K⁺ (20-30 mEq/h) με την έναρξη της ινσουλινοθεραπείας. Ο ρυθμός χορήγησής του στη συνέχεια προσαρμόζεται αναλόγως των επιπέδων K⁺ στο πλάσμα. Η υποκαλιαιμία, ως επιπλοκή της θεραπείας της ΔΚΟ με ινσουλίνη και ενυδάτωση, συμβαίνει συχνότερα όταν χρησιμοποιούνται μεγάλες δόσεις ινσουλίνης.¹⁴

Η αρτηριακή πίεση πρέπει αρχικά να παρακολουθείται ανά 30 min. Συνήθως βελτιώνεται μετά τη χορήγηση 2 λίτρων NaCl. Αν η αρτηριακή πίεση παραμένει μικρότερη από 90 mmHg, απαιτείται χορήγηση κολλοειδών διαλυμάτων (1-2 λίτρα) ή πλάσματος.³²

Ινσουλίνη. Πολλοί προτείνουν την έναρξη θεραπείας με 5 u ινσουλίνης iv εφάπαξ, που ακολουθούνται από χορήγηση 4-8 u ανά ώρα σε συνεχή iv έγχυση. Η συνεχής ενδοφλέβια χορήγηση ινσουλίνης ταχείας δράσης σε δόση 6-8 u την ώρα, ακόμη και χωρίς να προηγηθεί εφάπαξ χορήγηση 5 u iv, επιτυγχάνει επίπεδα στο πλάσμα περίπου 100 mU/L, που είναι αρκετά για να αναστείλουν τις καταβολικές διεργασίες.^{33,34} Αν δεν πα-

ρατηρηθεί σημαντική πτώση της γλυκόζης δύο ώρες μετά την έναρξη της θεραπείας, η δόση της ινσουλίνης διπλασιάζεται.

Όταν οι τιμές της γλυκόζης στο πλάσμα πέσουν κάτω από 250 mg/dl, η χορήγηση της ινσουλίνης μπορεί να συνεχιστεί με τη δόση μειωμένη κατά 50%, δηλαδή 4 u/ώρα, ενώ συγχρόνως χορηγείται και διάλυμα γλυκόζης 5%. Η συγχορήγηση NaCl 9‰ και γλυκόζης 5% επιδρά στην ΩΠ του πλάσματος σαν ένα ημισότονο διάλυμα. Η δοσολογία της ινσουλίνης στη συνέχεια προσαρμόζεται αναλόγως

της τιμής της γλυκόζης, η οποία ελέγχεται ανά 1-2 ώρες. Ένα άλλο κριτήριο για την ελάττωση της δόσης της ινσουλίνης είναι η αύξηση των διττανθρακικών σε >18 mMol/L και η μείωση του χάσματος ανιόντων σε 15 mEq/L ή η αύξηση του pH σε 7,3, οπότε χορηγούμε ινσουλίνη σε δόση 3 u/h μαζί με τη γλυκόζη 5% 100-150 ml/h.

Η iv χορήγηση ινσουλίνης μπορεί να γίνει με τη χρησιμοποίηση αντλίας ινσουλίνης ή, αν δεν είναι αυτή διαθέσιμη, με τη διάλυση 25 u ινσουλίνης ταχείας δράσης σε 250 ml φυσιολογικού ορού. Χορηγούμε από το διάλυμα αυτό 25 σταγόνες το λεπτό. Το σχήμα αυτό χρησιμοποιούμε με επιτυχία από το 1976. Η συνεχής ενδοφλέβια έγχυση σπανίως χρειάζεται στις παραπάνω δόσεις περισσότερο από 12 ώρες. Κατόπιν χορηγείται για ένα 24ωρο η ινσουλίνη ανά 4 ώρες υποδορίως σε δόσεις εξατομικευόμενες (15-25) και έπειτα 1-2 24ωρα ανά 6ωρο.

Η ανά ώρα ενδομυϊκή χορήγηση ινσουλίνης είναι εξίσου αποτελεσματική και οι διαφορές από τη συνεχή ενδοφλέβια χορήγηση είναι ελάχιστες. Αρχικά χορηγούνται 20 u ως δόση εφόδου και ακολουθούν 6-10 u κάθε ώρα κατά το σχήμα που πρότεινε ο Alberti.³⁴ Υπενθυμίζεται ότι το σχήμα της ενδομυϊκής χορήγησης ινσουλίνης δεν πρέπει να εφαρμόζεται σε υποτασικούς ασθενείς και επιπλέον δημιουργείται το νοσηλευτικό πρόβλημα της επιτυχούς ενδομυϊκής χορήγησης, με τις συνηθισμένες μικρού μήκους βελόνες ινσουλίνης.

Η οξέωση και κέτωση υποχωρούν με βραδύτερο ρυθμό απ' ό,τι η υπεργλυκαιμία. Για τον λόγο αυτό είναι σημαντικό να συνεχίζεται η χορήγηση ινσουλίνης-γλυκόζης και μετά τον έλεγχο της υπεργλυκαιμίας.

Η ενδοφλέβια ή ενδομυϊκή χορήγηση ινσουλίνης συνεχίζεται μέχρι ο ασθενής να είναι σε θέση να τρώει και να μην έχει κετονουρία, οπότε μπορεί να αρχίσει η υποδόρια χορήγηση της ινσουλίνης. Οι μεταβολικές επιδράσεις των μικρών δόσεων ινσουλίνης σε συνεχή iv έγχυση μελετήθηκαν σε εργασία του Luzi και συν.³⁵ και βρέθηκαν τα εξής ενδιαφέροντα στοιχεία: ο ρυθμός της πτώσης της γλυκόζης στο πλάσμα ήταν 60+5

mg/dl/h. Η πτώση της τιμής της γλυκόζης οφείλεται περισσότερο στην αναστολή της ηπατικής παραγωγής (από 4,3+0,5 mg/Kg σε 1,7+0,2) και λιγότερο στην αύξηση της περιφερικής χρησιμοποίησής της (1,7+0,2 σε 2,6+0,3 mg/dl/h). Ο Wagner και συν. χρησιμοποίησαν πολύ μικρές δόσεις ινσουλίνης σε συνεχή iv έγχυση (0,5-4 u/h) και διαπίστωσαν μέσο ρυθμό πτώσης της γλυκόζης 50 mg/h, ενώ χορήγησαν NaCl 9‰ σε ρυθμό 1 L/h για τις 4 πρώτες ώρες. Αξιοσημείωτο είναι ότι από 114 ασθενείς δεν είχαν κανένα θάνατο.³⁶

Δεν υπάρχουν κλινικές ενδείξεις που να υπαγορεύουν τη χορήγηση και άλλων ηλεκτρολυτών όπως φωσφόρου, μαγνησίου και ασβεστίου, τα επίπεδα των οποίων είναι μειωμένα στη διαβητική κετοξέωση. Παρόλο που η ανάγκη χορήγησης φωσφορικών απασχόλησε τη βιβλιογραφία, στην πράξη δεν βρήκε υποστηρικτές και θεωρείται ότι νοσηλευτικά περιπλέκει υπερβολικά τη θεραπεία.

Χορήγηση διττανθρακικών. Η οξέωση προκαλεί διάφορες δυσμενείς παθοφυσιολογικές διαταραχές, όπως αρνητική ινότροπη δράση στην καρδιά, περιφερική αγγειοδιαστολή, καταστολή του κεντρικού νευρικού συστήματος και αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης.³⁷

Στις περισσότερες, όμως, περιπτώσεις η μεταβολική οξέωση διορθώνεται αυτομάτως μόνο με τη χορήγηση υγρών και ινσουλίνης. Η χορήγηση διττανθρακικών δεν είναι άμοιρη ανεπιθύμητων επιδράσεων. Προκαλεί τοπικό ερεθισμό στη φλέβα έγχυσης, υποκαλιαιμία, παράδοση επιδείνωση της οξέωσης του εγκεφαλονωτιαίου υγρού από την ελάττωση της υπέρπνοιας, αλκάλωση και ελάττωση της απελευθέρωσης O₂ από την αιμοσφαιρίνη στους ιστούς.³⁸ Επιπλέον, η χορήγηση διττανθρακικών έχει δείχθει ότι επιβραδύνει τον μεταβολισμό των κετονικών σωμάτων.³⁹ Πάντως το κυριότερο μειονέκτημα της χορήγησης διττανθρακικών είναι η επιδείνωση της υποκαλιαιμίας, η οποία μπορεί να αποβεί και θανατηφόρος.

Για τους παραπάνω λόγους, διττανθρακικά χορηγούνται μόνο σε ασθενείς με σοβαρή διαβητική κετοξέωση (pH<7). Όμως και σε αυτές τις περιπτώσεις το όφελος δεν είναι σαφές. Οι σύγχρονες απόψεις συγκλίνουν στη χορήγηση διττανθρακικών μόνο αν το pH είναι μικρότερο από 6,9 σε δόση 100 mEq σε 45 min μαζί με 20 mEq KCl. Η δόση αυτή επαναλαμβάνεται μέχρι το αρτηριακό pH να υπερβεί το 7.40*. Στις περισσότερες περιπτώσεις ΔΚΟ δεν χρειάζεται να χορηγηθούν διττανθρακικά.⁴¹

Κλινική παρακολούθηση. Τα πιο σημαντικά στοιχεία της κλινικής παρακολούθησης είναι ο συχνός κλινικός έλεγχος και η ουσιαστική εντατική παρακολούθηση, ασχέτως της παρουσίας του ασθενούς σε μονάδα

εντατικής θεραπείας. Τα ζωτικά σημεία του ασθενούς πρέπει να ελέγχονται ανά μισή ώρα τις πρώτες 4 ώρες, κάθε ώρα τις επόμενες 4 ώρες και στη συνέχεια κάθε 2-4 ώρες. Πρέπει να γίνεται ωριαία μέτρηση του ποσού των ούρων και της κεντρικής φλεβικής πίεσης, που είναι δείκτες χρήσιμοι στη χορήγηση των υγρών, ιδιαίτερος σε ηλικιωμένους ή καρδιοπαθείς. Αν ο ασθενής έχει μερική ή πλήρη απώλεια συνείδησης, πρέπει να εφαρμοστεί ρινογαστρικός καθετήρας παροχέτευσης, για να μη συμβεί εισρόφηση, καθώς και καθετήρας ουροδόχου κύστης. Επίσης πρέπει να γίνει προσεκτική έρευνα για υποκείμενο προδιαθεσικό παράγοντα, οπότε αν υπάρχουν ενδείξεις για λοίμωξη, χορηγείται ευρέως φάσματος αντιβίωση μετά τη λήψη των απαραίτητων καλλιιεργειών. Επειδή οι λοιμώξεις αποτελούν προδιαθεσικό παράγοντα ΔΚΟ σε μεγάλο ποσοστό, μπορεί να δίδεται γενικώς προληπτική αντιβίωση. Ηπαρίνη μικρού μοριακού βάρους χορηγείται προφυλακτικώς προς αποφυγή θρομβοεμβολικών επεισοδίων, ιδιαίτερος σε ηλικιωμένους ασθενείς ή σε ασθενείς με βαρύ κώμα. Για την καλύτερη παρακολούθηση συνιστάται η καταγραφή των κλινικών και εργαστηριακών παραμέτρων σε ειδικό έντυπο (σχήμα 7.1.3).

Επιπλοκές της θεραπείας

Εκτός από την υποκαλιαιμία, που ήδη αναφέρθηκε, υπάρχουν και οι παρακάτω επιπλοκές από τη χορήγηση υγρών.

Υπερφόρτωση υγρών. Αν δεν ληφθεί ιδιαίτερη φροντίδα, η υπερφόρτωση με υγρά μπορεί να προκαλέσει πνευμονικό οίδημα, ιδιαίτερος στους ασθενείς με καρδιακό νόσημα ή στους ηλικιωμένους. Για να μη συμβεί υπερφόρτωση με υγρά, πρέπει ανά δίωρο να υπολογίζεται το ισοζύγιο υγρών. Το ολικό έλλειμμα υγρών δεν πρέπει να αποκατασταθεί πολύ γρήγορα, αλλά τουλάχιστον μέσα σε ένα 24ωρο.

Εγκεφαλικό οίδημα. Το εγκεφαλικό οίδημα είναι μια επιπλοκή της διαβητικής κετοξέωσης, ιδιαίτερος στα παιδιά. Υποκλινικό οίδημα υπάρχει με την εμφάνιση της διαβητικής κετοξέωσης και μπορεί να επιδεινωθεί με τη θεραπεία. Μερικές φορές καταστροφικό εγκεφαλικό οίδημα συμβαίνει με ξαφνική επιδείνωση της κλινικής εικόνας του ασθενούς, ενώ η υπεργλυκαιμία και η οξέωση βελτιώνονται.⁴²

Η εμφάνιση κλινικών σημείων εγκεφαλικού οιδήματος προαναγγέλλει πολύ κακή πρόγνωση. Η θνητότητα εγκατεστημένου εγκεφαλικού οιδήματος φτάνει το 50%.⁴³

Για το οίδημα συχνά ευθύνεται η υπονατρία και ο γρήγορος ρυθμός χορήγησης υγρών. Σπάνια αναπτύσσεται εγκεφαλικό οίδημα, όταν η συγκέντρωση

Έντυπο παρακολούθησης διαβητικής κετοξέωσης																
Ωρα	Σφύξεις	Αρτηρ. Πίεση	Αναπν. /min	Κεντρική Φλ. Πίεση	Θερμοκρ. ορθού	Επίπεδο Συνεϊδ.	Οξόνη	Γλυκόζη	Κάλιο	Νάτριο	PH	HCO ₃	Ούρα/h	Levine	Χορηγούμενα υγρά	Δόση ινσουλίνης

σχήμα 7. 1.3 Έντυπο παρακολούθησης ασθενούς με διαβητική κετοξέωση.

γλυκόζης στο πλάσμα παραμένει περί τα 250 mg/dl. Η αιτία του εγκεφαλικού οιδήματος είναι αδιευκρίνιστη. Μία θεωρία ενοχοποιεί τα ενδοκυττάρια "ιδιογενή ωσμώλια" τα οποία δημιουργούνται κατά τη διάρκεια ανάπτυξης της κετοξέωσης σε μια προσπάθεια να διατηρήσουν τον ενδοκυττάριο όγκο των νευρικών κυττάρων. Κατά τη θεραπεία της ΔΚΟ η ωσμωτικότητα στον εξωκυττάριο χώρο ελαττώνεται πιο γρήγορα απ' ό,τι στον ενδοκυττάριο και έτσι, λόγω ωσμωτικής διαφοράς, νερό εισέρχεται στα νευρικά κύτταρα και αναπτύσσεται εγκεφαλικό οίδημα. Μία δεύτερη θεωρία ενοχοποιεί το σύστημα διαμεμβρανικής μεταφοράς Na^+/H^+ , το οποίο ρυθμίζει το ενδοκυττάριο pH. Η οξέωση προκαλεί μερική ενεργοποίηση του συστήματος αυτού, με συνέπεια την είσοδο Na^+ ενδοκυττάρως και τη δημιουργία περιορισμένου εγκεφαλικού οιδήματος. Με τη θεραπεία, η οξέωση διορθώνεται πιο γρήγορα στον εξωκυττάριο χώρο και έτσι χάνεται η εξωκυττάρια δράση του αντιμεταφορέα, ενώ στον ενδοκυττάριο χώρο, λόγω υψηλής ακόμη συγκέντρωσης υδρογονοϊόντων, το σύστημα μεταφοράς συνεχίζει να είναι ενεργοποιημένο και έτσι Na^+ εισέρχεται με ταχύτερο ρυθμό στα κύτταρα και αναπτύσσεται σοβαρότερο εγκεφαλικό οίδημα.

Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων. Είναι μια σπάνια επιπλοκή της διαβητικής κετοξέωσης, η οποία χαρακτηρίζεται από έναρξη οξείας δύσπνοιας, υποξυγοναιμία, ελαττωμένη ευενδοτότητα των πνευμόνων (compliance) και διάχυτες πνευμονικές διηθήσεις στην ακτινογραφία θώρακος. Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία και η θνητότητα είναι υψηλή. Η υπόταση, η υποθερμία και το κώμα φαίνεται να αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης του συνδρόμου αυτού. Η χορήγηση μεγάλης ποσότητας υγρών ελαττώνει την ενδαγγειακή ωσμωτική πίεση και μπορεί να προδιαθέτει στην ανάπτυξη του συνδρόμου, όπως συμβαίνει και με το εγκεφαλικό οίδημα. Η οξέωση και η υπέρπνοια θεωρείται ότι προκαλούν βλάβη στον τριχοκυψελίδικό φραγμό, η οποία αυξάνει τη διαπερατότητά του και προκαλείται το σύνδρομο.

Ραβδομύλωση. Επιπλοκή της διαβητικής κετοξέωσης συνδυαζόμενη με οξεία νεφρική ανεπάρκεια είναι η ραβδομύλωση. Εκδηλώνεται με υπερκαλιαιμία και μυοσφαιρινουρία. Συνήθως επιδεινώνει τη νεφρική λειτουργία και περιπλέκει μια ήδη βαριά κατάσταση. Εκδηλώνεται συνήθως 24 ώρες μετά την έναρξη της θεραπείας και θεωρείται ότι αιτιολογικά συμβάλλει σε αυτήν η σοβαρή υποφωσφαταιμία που δημιουργείται κατά την πτώση της γλυκόζης αίματος υπό την επίδραση της ινσουλίνης.⁴⁴

Πνευμομεσοπνευμόνιο είτε από αυτόματη ρήξη κυψελίδων είτε στα πλαίσια ρήξης οισοφάγου (σύν-

δρομο Borhaave) έχει περιγραφεί ως σπάνια επιπλοκή διαβητικής κετοξέωσης.^{45,46}

Πρόγνωση. Η πρόγνωση της διαβητικής κετοξέωσης είναι καλή, εφόσον δεν γίνουν σφάλματα στην αντιμετώπιση του ασθενούς και δεν συμβούν σοβαρές λοιμώξεις ή σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας. Σε οργανωμένα κέντρα η θνητότητα έχει πέσει στο 1%.

➤ Υπερωσμωτικό μη κετονικό υπεργλυκαιμικό κώμα

Η πρώτη τεκμηριωμένη περιγραφή του υπεργλυκαιμικού μη κετονικού υπερωσμωτικού κώματος (ΥΜΚΥΚ) έγινε το 1957 από τους Saments και Schwartz.⁴⁷ Παλαιότερα είχαν περιγραφεί αρκετές περιπτώσεις υπεργλυκαιμικού κώματος, χωρίς ιδιαίτερη οξοναιμία, αλλά δεν είχε αναγνωριστεί η μεγάλη αύξηση της ωσμωτικής πίεσης (ΩΠ) του πλάσματος σε αυτούς τους ασθενείς.

Στο ΥΜΚΥΚ, που συμβαίνει κυρίως σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, η έλλειψη ινσουλίνης είναι μάλλον σχετική παρά απόλυτη, η υπεργλυκαιμία είναι πιο σοβαρή και η κέτωση ελάχιστη ή μηδαμινή. Εμφανίζεται ιδιαίτερα σε μεσήλικες ή σε ηλικιωμένα άτομα.

Πρόδρομη κατάσταση του ΥΜΚΥΚ θεωρείται η εκσεσημασμένη υπεργλυκαιμία με υπερωσμωτικότητα χωρίς κώμα.⁴⁸ Τότε μόνο υπάρχει συνήθως κάποια ληθαργική κατάσταση. Αν δεν γίνει η διάγνωση στην πρόδρομη αυτή φάση, ο άρρωστος σιγά-σιγά πέφτει σε κώμα. Η υπερωσμωτικότητα χαρακτηρίζει και το 1/3 έως 1/2 περίπου των περιπτώσεων της διαβητικής κετοξέωσης. Οι αυξήσεις της ΩΠ στην κετοξέωση είναι όμως συγκριτικά μικρότερες από αυτές που παρατηρούνται στις περιπτώσεις ΥΜΚΥΚ. Επειδή όλοι οι ασθενείς με υπερωσμωση χωρίς κετοξέωση δεν είναι σε κατάσταση σοβαρού κώματος, τείνει να επικρατήσει ο γενικός όρος υπερωσμωτική κατάσταση ή υπερωσμωτικός διαβήτης.

Στο 18-35% των περιπτώσεων το ΥΜΚΥΚ αποτελεί την πρώτη εκδήλωση του σακχαρώδη διαβήτη.⁴⁹ Αν και σχεδόν αποκλειστικά αφορά ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, μπορεί να συμβεί και σε άτομα με ΣΔ τύπου 1, ακόμη και σε παιδιά.⁵⁰

Για να θεωρηθεί ένα κώμα ΥΜΚΥΚ, πρέπει να χαρακτηρίζεται από τα παρακάτω κριτήρια:

1. Υπεργλυκαιμία συνήθως πάνω από 600 mg/dl.
2. Έλλειψη κέτωσης ή ελάχιστη (1 ή 2 +οξόνος).
3. Μεγάλη αύξηση της ωσμωτικής πίεσης του πλάσματος (συνήθως πάνω από 330 mOsm/Kg H₂O).

Σχετική υπερνατρίαμία υπάρχει κατά κανόνα, αλλά όχι πάντοτε.⁵¹

Υπάρχουν και περιπτώσεις ασθενών που παραμένουν ασυμπτωματικοί, ενώ έχουν πολύ εκσεσημα-

σμένη υπεργλυκαιμία, όμως το νάτριο του πλάσματος είναι χαμηλό, οπότε η ΟΠ δεν είναι πολύ αυξημένη.⁵²

Επιδημιολογία

Η ετήσια συχνότητα του ΥΜΚΥΚ είναι περίπου το 1/3 με 1/10 εκείνης της διαβητικής κετοξέωσης, όπως προκύπτει από διάφορες δημοσιεύσεις.^{49,53} Σε προηγμένες ιατρικώς χώρες αποτελεί αιτία νοσηλείας σε ποσοστό 1% στο σύνολο νοσηλευόμενων ασθενών. Η μέση ηλικία εμφάνισης είναι μεταξύ 57 και 70 ετών. Ωστόσο περιγράφεται ότι το 10% των περιπτώσεων ΥΜΚΥΚ συμβαίνει σε παιδιά.⁵¹ Επειδή ο ΣΔ τύπου 2 είναι κατά πολύ συχνότερος του ΣΔ τύπου 1, το ΥΜΚΥΚ σε απόλυτους αριθμούς είναι πιο συχνό απ' ό,τι η διαβητική κετοξέωση, 17/100.000 έναντι 14/100.000.

Η θνητότητα του ΥΜΚΥΚ είναι πολύ υψηλή και σε μερικές μελέτες φτάνει το 40%. Η μεγάλη ηλικία των πασχόντων και οι σοβαρές συμπαρομαρτούσες παθολογικές καταστάσεις συμβάλλουν στη μεγάλη θνητότητα. Στατιστικά η θνητότητα συμβαδίζει με τη μεγάλη ηλικία, την υπερωσμωτικότητα και το υψηλό νάτριο στο πλάσμα, ενώ δεν σχετίζεται με την τιμή της γλυκόζης ή το χάσμα ανιόντων. Η κατανόηση των μεταβολικών και των ηλεκτρολυτικών διαταραχών του ΥΜΚΥΚ, καθώς και η απόκτηση πείρας στην αντιμετώπισή τους, μείωσε τη θνητότητα. Έτσι, σε πρόσφατη δημοσίευση με 82 περιπτώσεις η θνητότητα ήταν 14,6%.⁵

Προδιαθεσικοί παράγοντες

Οι λοιμώξεις (40%)⁵¹ και άλλα νοσήματα, ιδιαίτερα καρδιαγγειακά⁵⁴ και εγκαύματα,⁵⁵ είναι οι κύριοι προδιαθεσικοί παράγοντες. Το χαμηλό κοινωνικό επίπεδο είναι επίσης προδιαθεσικός παράγοντας.⁵³ Πολλά φάρμακα και ιδιαιτέρως κορτικοστεροειδή,⁵⁶ διουρητικά (38%),⁵⁷ προπρανολόλη,⁵⁸ διφαινυλοϋδαντοΐνη, ανταγωνιστές ασβεστίου κ.λπ., προδιαθέτουν σε ΥΜΚΥΚ.⁵¹ Επίσης περιγράφηκε ΥΜΚΥΚ από χορήγηση σωματοστατίνης.⁵⁹

Η θεραπεία με λίθιο, προκαλώντας νεφρογενή άποιο διαβήτη, μπορεί σε διαβητικούς να συμβάλει στην πρόκληση ΥΜΚΥΚ.⁶⁰

Κατάχρηση φρούτων και χυμών διαπιστώνεται συχνά.⁶¹

Επίσης το ΥΜΚΥΚ αποτελεί επιπλοκή περιτοναϊκών πλύσεων με υπέρτονα διαλύματα γλυκόζης που χρησιμοποιούνται για την αφαίρεση υγρών από οιδηματώδεις ασθενείς.^{62,63} Άλλες αιτίες είναι η εξωσωματική κυκλοφορία σε εγχειρήσεις ανοικτής καρδιάς⁶⁴ και η παρεντερική διατροφή (πίνακας 7.1.3).⁶⁵

Παθοφυσιολογία

Τα κλασικά βιοχημικά χαρακτηριστικά του ΥΜΚΥΚ

είναι η σημαντική υπεργλυκαιμία και η υπερωσμωτικότητα με ελάχιστο μόνο βαθμό κέτωσης και οξέωσης ή και εντελώς χωρίς κέτωση. Ο βαθμός της υπεργλυκαιμίας εξαρτάται από την έκκριση γλυκαγόνης και των άλλων ορμονών που δρουν υπεργλυκαιμικώς, με αποτέλεσμα αύξηση της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης, μέσω αύξησης της νεογλυκογένεσης και γλυκογονόλυσης. Η μεγάλη υπεργλυκαιμία δρα τοξικά πάνω στα Β κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος, με αποτέλεσμα περαιτέρω ελάττωση της έκκρισης ινσουλίνης και επιδείνωση της υπεργλυκαιμίας. Πολλοί ασθενείς έχουν προϋπάρχουσα νεφρική νόσο, ενώ η αφυδάτωση λόγω της ωσμωτικής διούρησης προκαλεί περαιτέρω πτώση της σπειραματικής διήθησης. Με την πτώση της σπειραματικής διήθησης αυξάνεται ο ουδός αποβολής της γλυκόζης. (Έχει βρεθεί ότι ενώ σε φυσιολογική νεφρική λειτουργία, με σπειραματική διήθηση 120 ml/min, ο ουδός είναι περί τα 180 mg/dl, σε σπειραματική διήθηση 60 ml/min, φτάνει στα 360 mg/dl). Τελικά, η αδυναμία των νεφρών να απεκκρίνουν μεγάλα ποσά γλυκόζης επιδεινώνει την υπεργλυκαιμία.⁶⁶

Υπάρχουν διάφορες υποθετικές εξηγήσεις για την απουσία σημαντικής κέτωσης στο ΥΜΚΥΚ.

α) Είναι γνωστό ότι η αναστολή της λιπόλυσης είναι πιο ευαίσθητη στη δράση της ινσουλίνης απ' ό,τι ο μεταβολισμός της γλυκόζης στους μυς.⁶⁷ Τα χαμηλά επίπεδα ινσουλίνης που διαθέτουν οι ασθενείς αυτοί είναι πιθανώς σε θέση να αναστέλλουν τη λιπόλυση, ενώ αδυνατούν να αυξήσουν την περιφερική χρησιμοποίηση της γλυκόζης και να αναστέλλουν την ηπατική παραγωγή της γλυκόζης, με αποτέλεσμα την υπερ-

πίνακας 7.1.3. Συνοδές παθολογικές καταστάσεις και προδιαθεσικοί παράγοντες ΥΜΚΥΚ.

- Λοιμώξεις
- Έμφραγμα μυοκαρδίου
- Πνευμονική εμβολή
- Υπερθυρεοειδισμός
- Εγκαύματα
- Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια
- Περιτοναϊκή κάθαρση ή αιμοκάθαρση
- Εξωσωματική κυκλοφορία σε εγχειρήσεις καρδιάς
- Παρεντερική διατροφή
- Φάρμακα
 - κορτικοειδή
 - θειαζίδες
 - διφαινυλοϋδαντοΐνη
 - χλωροπρομαζίνη
 - L-ασπαραγινάση
 - προπρανολόλη
 - ανοσοκατασταλτικά
 - σωματοστατίνη

γλυκαιμία χωρίς κέτωση. Έτσι το C πεπτίδιο βρίσκεται σε υψηλότερα επίπεδα απ' ό,τι στην κετοξέωση και τα λιπαρά οξέα είναι λίγο λιγότερο αυξημένα.

β) Η αφυδάτωση και η υπερωσμωτικότητα αναστέλλουν τη λιπόλυση και την κετογένεση σύμφωνα με πειραματική εργασία στην οποία η υπερωσμωτικότητα δημιουργήθηκε με μαννιτόλη.⁶⁸

γ) Έχει εκφραστεί και η άποψη του υπερινσουλινομένου ήπατος, ενώ τα επίπεδα ινσουλίνης στην περιφέρεια είναι μειωμένα. Η ινσουλίνη στο ήπαρ αναστέλλει την κετογένεση.

Επιπρόσθετοι παράγοντες που συμβάλλουν στην έντονη υπερωσμωτικότητα είναι η διαταραγμένη νεφρική λειτουργία, που αναφέρθηκε παραπάνω, η μειωμένη αίσθηση δίψας, καθώς και η μειωμένη φυσική και διανοητική ικανότητα των ασθενών να προσλαμβάνουν υγρά.⁶⁹ Οι περισσότεροι ασθενείς είναι υπερήλικες και χαρακτηρίζονται από μειωμένο αίσθημα δίψας⁷⁰ ή και δύσκολη πρόσβαση στο νερό, π.χ. όταν είναι μόνιμα κατακεκλιμένοι. Η μειωμένη λήψη νερού είναι ευνόητο ότι συμβάλλει στην υπερωσμωτικότητα.

Η σπασμοφιλική διάθεση στο ΥΜΚΥΚ αποδίδεται στην έλλειψη οξέωσης. Αντιθέτως, στη διαβητική κετοξέωση τα κετονοξέα εμποδίζουν την εμφάνιση σπασμών έστω και σε συνθήκες αυξημένης ωσμωτικής πίεσης.

Σε εργασία που αφορούσε 132 επεισόδια ΥΜΚΥΚ βρέθηκε συσχέτιση του βαθμού της αφυδάτωσης με την τιμή της γλυκόζης, της ωσμωτικής πίεσης, της ουρίας και του νατρίου του πλάσματος. Το επίπεδο συνείδησης είχε συσχέτιση με τον βαθμό της ωσμωτικότητας.⁷¹ Τα εγκεφαλικά κύτταρα, σε συνθήκες μεγάλης υπεργλυκαιμίας, διατηρούν την ωσμωτικότητά τους χάρη στη δημιουργία των ιδιογενών ωσμωλίων. Αυτά είναι μόρια που σχηματίζονται στα πλαίσια της μεγάλης υπεργλυκαιμίας και είναι η σορβιτόλη, η ταυρίνη, η μυοϊνοσιτόλη κ.ά. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η σορβιτόλη που παράγεται με την επίδραση του ενζύμου αναγωγή της αλδόζης και θεωρείται ότι δρα ως ρυθμιστής της ωσμωτικής πίεσης στα νευρικά κύτταρα. Όταν όμως η υπερωσμωτικότητα είναι μεγάλη, αρχίζει η δυσλειτουργία των εγκεφαλικών κυττάρων.

Κλινική εικόνα

Πριν από την πλήρη εγκατάσταση της κλινικής εικόνας προηγείται βραχύ στάδιο που χαρακτηρίζεται από πολυουρία, αφυδάτωση, αδυναμία και λήθαργο.⁵¹ Στην τυπική κλινική εικόνα του ΥΜΚΥΚ ο ασθενής έχει μειωμένο επίπεδο συνείδησης ή βαρύ κώμα και βαριά αφυδάτωση. Συνήθως έχουν προηγηθεί μερικές ημέρες με μεγάλη πολυουρία και μπορεί να υπάρχουν και άλλοι προδιαθεσικοί παράγοντες που επιδεινώνουν

γνωστό διαβήτη ή είναι πρώτη εκδήλωση του διαβήτη (30-60% των περιπτώσεων). Ο ασθενής μπορεί να βρίσκεται σε προστάδιο καταπληξίας και να έχει μειωμένη περιφερική κυκλοφορία με ταχυκαρδία, υπόταση και ψυχρά άκρα. Λόγω της μεγάλης αφυδάτωσης με αιμοσυμπύκνωση και της υπερωσμωτικότητας, μπορεί να υπάρχουν ποικίλες νευρολογικές εκδηλώσεις, όπως παραλύσεις ή και σπασμοί,⁵¹ αφασία,⁷² παραλήρημα,⁷³ χορεία-ημιχορεία⁷⁴ (πίνακας 7.1.4).

Η εργαστηριακή διερεύνηση των ασθενών αποκλύπτει πρώτα από όλα υπερβολικά υψηλές τιμές γλυκόζης στο πλάσμα, που συχνά δεν γίνονται πιστευτές από τους κλινικούς γιατρούς, εφόσον δεν διαθέτουν ανάλογη εμπειρία.⁵¹ Βιβλιογραφικά αναφέρονται τιμές πάνω από 1.000 mg/dl στα 2/3 των περιπτώσεων. Χαρακτηριστικό είναι το περιστατικό που αναφέρει ο Knowles με γλυκόζη πλάσματος 4.800 mg/dl.⁷⁵

Η μεγάλη αφυδάτωση σε συνδυασμό με την υπεργλυκαιμία προδιαθέτουν σε θρομβοεμβολικά επεισόδια, μερικά των οποίων είναι πολύ σοβαρά και αποτελούν αιτία θανάτου, π.χ. θρόμβωση άνω μεσεντερίου αρτηρίας. Αζωθαιμία λόγω της αφυδάτωσης υπάρχει πάντοτε, αλλά μπορεί να έχουμε και οξεία νεφρική ανεπάρκεια,⁶¹ στην οποία κύρια αιτία είναι η ραβδομυόλυση.^{76,77}

Οι ασθενείς με κλασικό ΥΜΚΥΚ δεν έχουν απόπνοια οξόνης και η αντίδραση οξόνης στα ούρα και το πλάσμα είναι αρνητική ή ασθενώς θετική (1 ή 2+).

Διάγνωση

Σε πολλές περιπτώσεις η διάγνωση του ΥΜΚΥΚ καθυστερεί ή τίθεται λανθασμένα η αρχική διάγνωση "αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο". Αυτό συμβαίνει γιατί προέχει εστιακή νευρολογική σημειολογία.⁵¹ Σε αδιάγνωστους διαβητικούς η διάγνωση τίθεται όταν έρθει το πρώτο αποτέλεσμα μέτρησης γλυκόζης στο αίμα,

πίνακας 7.1.4 Νευρολογική συμπτωματολογία ασθενών με ΥΜΚΥΚ.

- Διαταραχή συνείδησης
- Επιληπτοειδείς σπασμοί
- Ημιπάρεση-τετραπληγία
- Αφασία
- Παραλήρημα
- Χορεία-ημιχορεία
- Ημιανοψία
- Οπτικές ψευδαισθησίες
- Babinski +
- Νυσταγμός
- Απώλεια όρασης
- Υπερπυρεξία κεντρικής αιτιολογίας

που συνήθως είναι >600 mg/dl. Το νάτριο στο πλάσμα και η ουρία είναι συχνά σημαντικά αυξημένα, ανάλογα με τον βαθμό αφυδάτωσης. Το κάλιο στο πλάσμα είναι χαμηλό ή φυσιολογικό και σπανίως αυξημένο. Υπάρχει όμως σημαντικό έλλειμμα καλίου στον οργανισμό, γιατί η υπεργλυκαιμία και η απώλεια καλίου στα ούρα συνεχίζονταν για αρκετές ημέρες πριν από την εισαγωγή του ασθενούς στο νοσοκομείο. Η ωσμωτική πίεση είναι πάνω από 320 mOsm/L και στις βαριές περιπτώσεις πάνω από 350 mOsm/L. Η μέτρηση της ωσμωτικής πίεσης* πρέπει να γίνεται με ωσμόμετρο, αλλά στην πράξη υπολογίζεται από την εξίσωση:

$$\text{Δραστική } \Omega\text{Π} \text{ ή τονικότητα} = 2(\text{Na}^+ + \text{K}^+) + \frac{\text{γλυκόζη (mg/dl)}}{18}$$

Αυξημένη υπόνοια για ΥΜΚΥΚ πρέπει να δημιουργείται όταν ο ασθενής είναι σε κώμα με συνυπάρχουσα βαριά αφυδάτωση.

Το νάτριο του ορού μπορεί να βρεθεί χαμηλό, φυσιολογικό ή αυξημένο. Φυσικά υπάρχει γενικό έλλειμμα νατρίου, λόγω των απωλειών που προκαλεί η ωσμωτική διούρηση. Η μεγάλη όμως υπεργλυκαιμία έχει την τάση να δημιουργεί υπονατρίαemia από αραίωση με μετακίνηση ύδατος από τον ενδοκυττάριο χώρο στον εξωκυττάριο.⁷⁸ Γενικά για κάθε αύξηση της γλυκόζης κατά 100 mg/dl το νάτριο στον ορό ελαττώνεται κατά 1,6 mEq/L. Εφόσον, όμως, η αφυδάτωση γίνεται εντονότερη, η υπερνατρίαemia είναι ο κανόνας. Συχνά παρατηρείται το φαινόμενο της αύξησης του νατρίου στον ορό μετά τη χορήγηση υγρών και ινσουλίνης, ενώ παράλληλα πέφτει η γλυκόζη, η ωσμωτική πίεση, το κάλιο, η ουρία και ο αιματοκρίτης.⁷⁹

Το κάλιο, πριν να αρχίσει η θεραπεία του ΥΜΚΥΚ, σπανίως βρίσκεται αυξημένο. Συνήθως είναι φυσιολογικό ή χαμηλό, εκτός αν υπάρχει ολιγουρία και γαλακτική οξέωση, λόγω καταπληξίας. Ο κίνδυνος υποκαλιαιμίας είναι μεγάλος μετά την έναρξη της θεραπείας, επειδή η ινσουλίνη μετακινεί το κάλιο μέσα στα κύτταρα, γι' αυτό και συνήθως χορηγείται κάλιο *in* πολύ νωρίς ή και με τα πρώτα λίτρα υγρών.^{51,66} Ο φωσφόρος συνήθως παρακολουθεί τις μεταβολές του καλίου. Όπως συμβαίνει και με το κάλιο μειώνεται με τη θεραπεία μετά 4-6 ώρες. Η ουρία είναι συνήθως λίγο αυξημένη, λόγω της αφυδάτωσης. Δεν πρέπει να λησμονείται ότι υπάρχει πιθανότητα οξείας νεφρικής ανεπάρκειας ύστερα από ένα βαρύ επεισόδιο ΥΜΚΥΚ, παρόλο που η ωσμωτική διούρηση σε κάποιο βαθμό προστατεύει τη νεφρική λειτουργία. Ο αιματοκρίτης μπορεί να είναι αυξημένος από την αιμοσυμπύκνωση. Έχουν μάλιστα περιγραφεί δύο ασθενείς με αιματοκρίτη 90%.

Κατά κανόνα δεν υπάρχει μεγάλος βαθμός οξέω-

σης. Σε παραμελημένα περιστατικά, όμως, όταν έχει δημιουργηθεί καταπληξία (shock), δημιουργείται μεταβολική γαλακτική οξέωση. Οπωσδήποτε η οξέωση δεν οφείλεται κατά κύριο λόγο σε κετονοξέα. Αρκετά συχνά σε περιπτώσεις που διαπιστώνεται οξέωση συνυπάρχει κάποιος βαθμός νεφρικής ανεπάρκειας.

Θεραπεία

Η θεραπεία του ΥΜΚΥΚ περιλαμβάνει:

1. Χορήγηση υγρών.
2. Διόρθωση και πρόληψη ηλεκτρολυτικών διαταραχών.
3. Διόρθωση της υπεργλυκαιμίας με χορήγηση μικρών δόσεων ινσουλίνης.
4. Αντιμετώπιση συνοδών παθολογικών καταστάσεων.
5. Πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων.
6. Γενικά νοσηλευτικά μέτρα και εντατική παρακολούθηση.

Οι βασικές αρχές της θεραπείας είναι παρόμοιες με εκείνες της διαβητικής κετοξέωσης, με την ενυδάτωση και την πρόληψη της υποκαλιαιμίας να αποτελούν τους κύριους στόχους. Το μέσο έλλειμμα υγρών είναι περίπου 9 λίτρα και υπάρχει δυσανάλογο έλλειμμα H₂O σε σχέση με την απώλεια νατρίου. Τα χορηγούμενα υγρά πρέπει να είναι ισότονα (NaCl 9‰) και μόνο αν το Na⁺ είναι πάνω από 155 mEq/L ή η ωσμωτική πίεση πάνω από 350 mOsm/Kg H₂O χορηγούνται υγρά υπότονα (NaCl 4,5‰)*. Ο ρυθμός χορήγησης είναι ίδιος με αυτόν της διαβητικής κετοξέωσης και ισχύουν οι ίδιοι κίνδυνοι και προβληματισμοί, που απορρέουν ή από ολιγουρία στη θεραπεία ή από υπερβολικό ζήλο. Σε υπερήλικες ή σε άτομα με καρδιακή ανεπάρκεια τα υγρά χορηγούνται με βραδύτερο ρυθμό και με περιοδική μέτρηση της κεντρικής φλεβικής πίεσης. Η ωριαία καταγραφή των αποβαλλόμενων ούρων και η συσχέτιση με τον όγκο των χορηγούμενων υγρών είναι απαραίτητη, οπότε ύστερα αποφασίζονται και γίνονται οι απαιτούμενες προσαρμογές. Δεν πρέπει να διορθωθεί όλο το έλλειμμα υγρών από το πρώτο 24ωρο. Αν κατά τη διάρκεια της θεραπείας του ΥΜΚΥΚ με την ινσουλίνη και τη χορήγηση των υγρών και παρά την πτώση της γλυκόζης <300 mg/dl δεν έχουμε βελτίωση της εγκεφαλικής λειτουργίας, πρέπει να ελέγξουμε για δύο ενδεχόμενα:

α) Διατήρηση της υπερωσμωτικότητας με πολύ αυξημένο νάτριο πλάσματος.

β) Υπερβολικά ταχεία διόρθωση της υπερωσμωτικότητας, στην οποία οδηγεί η γρήγορη διόρθωση υπεργλυκαιμίας και η πτώση του νατρίου στο πλάσμα.

Η χορήγηση φωσφορικών, ασβεστίου και μαγνησίου δεν συνηθίζεται να γίνεται ως ρουτίνα. Αν υπάρχει μεγάλη πτώση φωσφόρου, π.χ. τιμές <0,5 mg/dl, χορη-

γείται φωσφόρος, σε δόση 5-10 mMol/L/h, αλλά τότε πρέπει να χορηγηθεί και μαγνήσιο και ασβέστιο, για να μη συμβεί τετανία. Μεγάλο έλλειμμα φωσφόρου μπορεί να υπάρχει σε ασθενείς αλκοολικούς και υποσιτιζόμενους. Σε μεγάλη έλλειψη φωσφόρου και μαγνησίου μπορεί να υπάρχει αδυναμία των αναπνευστικών μυών. Στην υποφωσφαταιμία μειώνεται το 2,3 DPG και δημιουργείται δυσχέρεια στην αποδέσμευση του O₂ από την αιμοσφαιρίνη.

Η ινσουλίνη χορηγείται iv σε συνεχή έγχυση, σε δόση 6-8 u/ώρα, (ή ακριβέστερα 0,1u/Kg βάρους σώματος), όπως και στη διαβητική κετοξέωση, με στόχο τη σταδιακή πτώση της γλυκόζης (όχι περισσότερο από 180 mg/ώρα) προς αποφυγή εγκεφαλικού οίδηματος ή κυκλοφορικού collapsus.

Αν η ινσουλίνη έχει ως αποτέλεσμα μεγάλη πτώση της γλυκόζης, χωρίς να έχει γίνει η απαιτούμενη χορήγηση υγρών, τα αφυδατωμένα κύτταρα έλκουν H₂O και προκαλείται μεγαλύτερη υποογκαιμία. Επομένως, μεγαλύτερη είναι η προτεραιότητα στην αποκατάσταση του ελλείμματος ύδατος. Όταν η γλυκόζη στο πλάσμα φτάσει στα 250 mg/dl περίπου, η δόση της ινσουλίνης ελαττώνεται κατά 50% και ταυτόχρονα χορηγείται σακχαρούχο διάλυμα 5% ή 10%, όπως και στη διαβητική κετοξέωση. Αν η γλυκόζη εξακολουθεί να μειώνεται, μειώνουμε περισσότερο τη δόση της ινσουλίνης. Όταν πάψει η ανάγκη για παρεντερική χορήγηση υγρών χορηγούμε ταχείας δράσης ινσουλίνη 15-20 u ανά 6ωρο υποδορίως, για δύο ημέρες, και έπειτα αρχίζουμε το χρόνιο σχήμα ινσουλινοθεραπείας.

Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται η αποκατάσταση του ελλείμματος K⁺. Για την αποφυγή υποκαλιαιμίας απαιτείται χορήγηση K⁺ από το πρώτο λίτρο υγρών, υπό την προϋπόθεση ότι η τιμή K⁺ είναι <5 mEq/L και υπάρχει συνεχιζόμενη διούρηση. Το K⁺ χορηγείται αρχικά σε ρυθμό 20 mEq/h, αν η τιμή του στο πλάσμα είναι από 4-5 mEq/L. Αν η τιμή του καλίου είναι 3-4 mEq/L χορηγείται K⁺ σε μεγαλύτερη δόση.

Η υπερωσμωτικότητα, η υπεργλυκαιμία, η μεγάλη ηλικία και το κώμα προδιαθέτουν σε θρομβοεμβολικά επεισόδια και για τον λόγο αυτό χορηγείται πάντοτε προφυλακτικώς ηπαρίνη σε μικρές δόσεις ή ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους, αφού βεβαιωθούμε ότι δεν υπάρχει απώλεια αίματος. Απώλεια αίματος από το ανώτερο πεπτικό είναι δυνατόν να προέρχεται από την τριχοειδική αιμορραγία που δημιουργεί η γαστροπληγία. Απώλεια αίματος από το κατώτερο πεπτικό μπορεί να είναι αποτέλεσμα θρόμβωσης της άνω μεσεντερίου αρτηρίας.

Η αντιμετώπιση των συνοδών παθολογικών καταστάσεων είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την καλή έκβαση της θεραπείας. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται στη χορήγηση υγρών σε ασθενείς που έχουν έμφρα-

μα μυοκαρδίου. Στις περιπτώσεις αυτές παρακολουθούμε συχνά την κεντρική φλεβική πίεση. Τα χορηγούμενα υγρά διακόπτονται αν ο ασθενής εμφανίζει ανουρία από οξεία σωληναριακή νέκρωση και έχει ήδη ενυδατωθεί.

Αν για την πρόκληση ΥΜΚΥΚ είναι υπεύθυνα τα φάρμακα που έπαιρνε ο ασθενής, πρέπει να αποφασίσουμε αν θα τα διακόψουμε. Ωστόσο, δεν είναι πάντοτε δυνατόν να διακόπτονται όλα τα φάρμακα, εφόσον είναι αναντικατάστατα και χορηγούνται για άλλο νόσημα.

Αν στην κλινική εικόνα προέχουν οι σπασμοί, μπορεί να δοθούν αντιεπιληπτικά φάρμακα, αλλά η δραστηκότητά τους είναι μικρή στους σπασμούς από την υπερωσμωτικότητα· ειδικά η φαινυλδαντοΐνη αντενδείκνυται, γιατί προκαλεί επιδείνωση της υπεργλυκαιμίας. Ευτυχώς η διόρθωση της υπερωσμωτικότητας εξαλείφει τη συμπτωματολογία των σπασμών.⁸⁰

Μετά την πλήρη ανάταξη του ΥΜΚΥΚ, αναφέρεται κατά κόρον ότι αρκετοί από τους ασθενείς δεν έχουν ανάγκη συνεχούς θεραπείας με ινσουλίνη και μπορούν να ρυθμιστούν με υπογλυκαιμικά δισκία ή και μόνο με δίαιτα. Σύμφωνα με τη δική μας πείρα, κάτι τέτοιο δεν είναι ο κανόνας αλλά μάλλον η εξαίρεση, και ενδέχεται να έχει εφαρμογή σε πρωτοδιαγνωσθέντες διαβητικούς ασθενείς.

Επιπλοκές

Εγκεφαλικό οίδημα μπορεί να δημιουργηθεί αν η πτώση της γλυκόζης και της ΩΠ είναι πολύ ταχεία. Επίσης, μπορεί να συμβεί αν η ταχύτητα χορήγησης υγρών είναι πολύ μεγάλη. Η συχνότητά του μειώθηκε πολύ με την προσεκτική χορήγηση υγρών και τη βαθμιαία πτώση της γλυκόζης στο αίμα.

Η ραβδομύωση με οξεία νεφρική ανεπάρκεια είναι μια αρκετά σπάνια επιπλοκή και πρέπει εγκαίρως να αναγνωρίζεται για να αντιμετωπιστεί κατάλληλα. Διαπιστώνεται από την μεγάλη αύξηση των μυϊκών ενζύμων. Η μυοσφαιρίνη μπορεί να βρεθεί αυξημένη, αλλά όχι πάντοτε.⁷⁶ Η ραβδομύωση αποδίδεται στην υποφωσφαταιμία και την παρατεταμένη συμπίεση μυϊκών μαζών στον κωματώδη ασθενή. Αν υπάρχει με ανουρία, είναι προτιμότερο να εφαρμοστεί αιμοκάθαρση και όχι περιτοναϊκή κάθαρση.

Η οξεία αιμόλυση είναι σπάνια επιπλοκή που αποδίδεται στην υποφωσφαταιμία, αλλά και την ταχεία πτώση της ωσμωτικής πίεσης.

Αρτηριακές και φλεβικές θρομβώσεις είναι επιπλοκές που συμβαίνουν σε αυτούς τους ασθενείς και τροποποιούν την πρόγνωση.

Οι κατακλίσεις είναι συχνές και απαιτείται εξαρχής φροντίδα για την πρόληψή τους.

Πρόγνωση

Το ΥΜΚΥΚ αναφέρεται σε παλιές βιβλιογραφικές αναφορές ότι έχει μεγάλη θνητότητα που φτάνει το 30-40% των περιπτώσεων. Η μεγάλη θνητότητα αποδίδεται στις συνοδούς παθολογικές καταστάσεις, στη μεγάλη ηλικία, στη σηπτική κατάσταση που οδηγεί σε καταπληξία,⁷³ στην καθυστέρηση της διάγνωσης και στη λαθεμένη αρχική θεραπεία.⁵¹ Η θνητότητα διακρίνεται σε πρώιμη (τις πρώτες 72 ώρες) και όψιμη. Αιτίες πρώιμης θνητότητας είναι η σηπτική καταπληξία, η κυκλοφορική καταπληξία και η υποκείμενη νόσος. Στην όψιμη θνητότητα υπάγονται τα θρομβοεμβολικά επεισόδια και οι επιπλοκές από τη θεραπεία. Σε σειρά 132 ασθενών με ΥΜΚΥΚ, ο Piniés και συν. ανέφεραν θνητότητα 17%.⁷¹ Σε ανεπίπλεκτες περιπτώσεις η θνητότητα είναι περίπου 10%. Τα διαφορετικά κριτήρια της διάγνωσης ΥΜΚΥΚ, αλλά και οι διαφορετικές ηλικίες των ασθενών εξηγούν τις μεγάλες διακυμάνσεις που υπάρχουν στις ανακοινώσεις της θνητότητας από ΥΜΚΥΚ.

Η βαρύτητα της παθολογικής κατάστασης που συνέβαλε στην εκδήλωση του ΥΜΚΥΚ και ο επηρεασμός της νεφρικής λειτουργίας έχουν άμεση συσχέτιση με τη θνητότητα. Οι ασθενείς που δεν έχουν περιπέσει σε κώμα κατά κανόνα δεν εμφανίζουν ιδιαίτερη θνητότητα. Πάντως, για την καλή έκβαση της θεραπείας ασθενών με ΥΜΚΥΚ απαιτείται καλή γνώση του θέματος και ικανότητα στην αντιμετώπιση των ωσμωτικών και ηλεκτρολυτικών διαταραχών.

➤ Γαλακτική οξέωση

Η γαλακτική οξέωση είναι σοβαρή μεταβολική οξέωση η οποία χαρακτηρίζεται από αυξημένο χάσμα ανιόντων. Γαλακτική οξέωση θεωρείται ότι υπάρχει όταν η πτώση του pH δεν εξηγείται από κετοξέωση, ουραιμία ή άλλη μεταβολική οξέωση και το γαλακτικό οξύ στον ορό υπερβαίνει τα 5 mmol/L. Η γαλακτική οξέωση συμβαίνει πιο συχνά στους διαβητικούς, για γνωστούς ή αδιευκρίνιστους λόγους, είναι πολύ σοβαρή κατάσταση και δυνητικά θανατηφόρος.

Τύποι γαλακτικής οξέωσης

Η γαλακτική οξέωση διακρίνεται σε δύο τύπους:

Τύπος Α. Είναι αποτέλεσμα κυτταρικής υποξίας (π.χ. σε καταπληξία). Στους διαβητικούς μπορεί να είναι συνοδός κατάσταση βαριάς διαβητικής κετοξέωσης.⁸¹ Μάλιστα παρατηρείται μια παράδοξη αύξηση του γαλακτικού οξέος, μετά την έναρξη θεραπείας της ΔΚΟ με ινσουλίνη, που αποδίδεται στην καταστολή της γλυκονογένεσης η οποία έχει ως συνέπεια την ελάττωση του μεταβολισμού του γαλακτικού στο ήπαρ,

τη στιγμή που βελτιώνεται ο μυϊκός μεταβολισμός και αυξάνεται κάπως και η παραγωγή του. Η αύξηση αυτή είναι παροδική και όχι κλινικά σημαντική.⁸²

Τύπος Β. Δεν συμμετέχει εμφανώς η κυτταρική υποξία. Παρατηρείται αυτοτελώς στον σακχαρώδη διαβήτη, στη νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια, στη λευχαιμία, στην έλλειψη βιταμίνης Β12 και Β1 και στην αστία. Συχνότερα προκαλείται από φάρμακα όπως διγουανίδες, ισονιαζίδη, σαλικυλικά, μεθανόλη και αιθανόλη. Τέλος, υπάρχει και η γαλακτική οξέωση που οφείλεται σε συγγενείς ενζυμικές ανεπάρκειες, όπως είναι η έλλειψη της γλυκοζο-6-φωσφατάσης, της πυρουβικής καρβοξυλάσης, της φρουκτοζο-1,6-διφωσφατάσης, της πυρουβικής δεϋδρογονάσης και της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης.⁸³ Γενικά μπορεί να λεχθεί ότι στη γαλακτική οξέωση που παρατηρείται στους διαβητικούς ασθενείς μία λανθάνουσα ιστική υποξία σε συνδυασμό με επιπρόσθετο παράγοντα, π.χ. φαινορμίνη, οδηγεί στην κλινικά έκδηλη γαλακτική οξέωση.

➤ Σακχαρώδης διαβήτης και γαλακτική οξέωση

Προδιαθεσικοί παράγοντες γαλακτικής οξέωσης στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη είναι οι διγουανίδες και η κετοξέωση. Οι διγουανίδες, και από αυτές κυρίως η φαινορμίνη, έχουν ενοχοποιηθεί σαφώς για την ανάπτυξη γαλακτικής οξέωσης. Οι διγουανίδες αυξάνουν την παραγωγή, αλλά και την οξείδωση του γαλακτικού οξέος. Γαλακτική οξέωση δημιουργείται, διότι η αύξηση της παραγωγής είναι μεγαλύτερη από την αύξηση της οξείδωσης. Ο κίνδυνος ανάπτυξης γαλακτικής οξέωσης είναι πολύ μικρότερος (περίπου 15 φορές) με τη μετφορμίνη απ' ό,τι με τη φαινορμίνη.⁸⁴ Σύμφωνα με μία εργασία βρέθηκε ότι η εισαγωγή της μετφορμίνης στις ΗΠΑ δεν αύξησε τις περιπτώσεις γαλακτικής οξέωσης⁸⁵ και θεωρείται ότι οι κίνδυνοι από τη μετφορμίνη είναι πολύ μικρότεροι σε σχέση με το όφελος από τη χρησιμοποίησή της.⁸⁶ Επίσης, η πρόγνωση της γαλακτικής οξέωσης από μετφορμίνη είναι πολύ καλύτερη από εκείνη της φαινορμίνης. Μερικά άτομα έχουν συγγενώς αδυναμία να εξουδετερώσουν τη φαινορμίνη.⁸⁷ Στις περισσότερες περιπτώσεις οι ασθενείς με γαλακτική οξέωση από διγουανίδες είχαν ήδη και κάποια άλλη νόσο όπως ουραιμία, ηπατική ανεπάρκεια, αλκοολισμός ή καρδιοαναπνευστική ανεπάρκεια. Στον πίνακα 7.1.5 φαίνονται οι προδιαθεσικοί παράγοντες για γαλακτική οξέωση, που όταν υπόκεινται δεν πρέπει να χορηγούνται διγουανίδες.

Τα επίπεδα του γαλακτικού οξέος γενικώς είναι αυξημένα στη διαβητική κετοξέωση και συμβάλλουν στη βαρύτητα της μεταβολικής οξέωσης. Ιδίως όταν, λόγω της αφυδάτωσης και οξέωσης, υπάρχει υπόταση, τα

πίνακας 7.1.5 Προδιαθεσικοί παράγοντες γαλακτικής οξέωσης (εκτός από τις διγουανίδες).

- Νεφρική ανεπάρκεια
- Εγχειρήσεις
- Καρδιοαναπνευστική ανεπάρκεια
- Ηπατική ανεπάρκεια
- Καταπληξία
- Αγγειοσυσπαστικά φάρμακα
- Βαριές λοιμώξεις
- Βαριά αναιμία
- Αλκοολισμός

επίπεδα του γαλακτικού οξέος είναι αρκετά αυξημένα, οπότε συμβαίνει μικτή μεταβολική οξέωση, κετονική και γαλακτική.

Κλινική εικόνα

Η εισβολή του συνδρόμου της γαλακτικής οξέωσης είναι συνήθως απότομη. Σε λίγες ώρες ή το πολύ σε δύο ημέρες αναπτύσσεται η οξέωση. Ο ασθενής στην αρχή εμφανίζει ανορεξία, υπνηλία, καταβολή και αργότερα ναυτία, εμέτους, θόλωση της διάνοιας, κοιλιακά άλγη και οξεωτική αναπνοή. Πολύ σύντομα δημιουργείται αφυδάτωση από τους εμέτους, την έλλειψη τροφής και την υπέρπνοια. Η απλή συγχυτική κατάσταση εξελίσσεται σε πλήρες κώμα. Πολύ συχνά επισυμβαίνει υπόταση, ταχυκαρδία και shock, ενώ μερικές φορές παρατηρείται υποθερμία.

Εκτός από τη βαριά γαλακτική οξέωση, υπάρχουν περιπτώσεις με υποκλινική γαλακτική οξέωση στην οποία οι ασθενείς εμφανίζουν κυρίως νωθρότητα, υπνηλία και μεγάλη καταβολή δυνάμεων. Συνήθως πρόκειται για υπερήλικες που λαμβάνουν φαινορφίνη ή και μετφορμίνη, ενώ η νεφρική τους λειτουργία είναι ελαφρώς επηρεασμένη. Η διακοπή των διγουανιδών και η έναρξη ινσουλινοθεραπείας εξαλείφουν τη συμπτωματολογία μέσα σε λίγες ημέρες.

Επειδή ο κύριος παράγοντας δημιουργίας γαλακτικής οξέωσης είναι η ιστική υποξία, σε αυτές τις περιπτώσεις πρέπει πάντοτε να γίνεται αναζήτηση παράγοντα που προκαλεί υποξία, π.χ. κυκλοφορική ανεπάρκεια ή σηπτική κατάσταση.

Η μέτρηση του γαλακτικού οξέος στο αίμα πρέπει να γίνεται όταν σε έναν διαβητικό υπάρχει ανεξήγητο χάσμα ανιόντων με θόλωση της διάνοιας.

Εργαστηριακά ευρήματα

Τα χρησιμοποιούμενα μέσα για τη μέτρηση της κετοναιμίας ή κετονουρίας (strips, tablets) ανιχνεύουν μόνο ακετοξικό οξύ και ακετόνη, ενώ δεν ανιχνεύουν το β-υδροξυβουτυρικό οξύ. Αν η αναλογία β-υδροξυ-

βουτυρικού οξέος προς ακετοξικό οξύ είναι αυξημένη, όπως συμβαίνει συχνά σε συνύπαρξη γαλακτικής οξέωσης, υποεκτιμάται η σοβαρότητα της κέτωσης.

Το pH του αίματος σε βαριά γαλακτική οξέωση είναι κάτω από 7,1, τα διττανθρακικά συχνά είναι λιγότερα από 10 mEq/L, με ελαττωμένη PCO₂. Το K⁺ στο πλάσμα είναι συνήθως αυξημένο. Υπάρχει η κλασική βιοχημική εικόνα με αυξημένο χάσμα ανιόντων (>20 mEq/L, που πολλές φορές φτάνει τα 30-50 mEq/L). Τα επίπεδα του γαλακτικού οξέος είναι μεγαλύτερα από 7 mMol/L και μπορεί να φτάνουν τα 30 mMol/L. Η γλυκόζη του αίματος μπορεί να είναι αυξημένη, φυσιολογική ή ελαττωμένη. Στις περιπτώσεις που σχετίζονται με λήψη διγουανιδών, τα επίπεδα της γλυκόζης μπορεί να είναι χαμηλά μέχρι και υπογλυκαιμικά. Σε πρόσφατες δημοσιεύσεις, ως κριτήρια διάγνωσης γαλακτικής οξέωσης αναφέρονται γαλακτικό οξύ >5 mMol/l και pH <7,35.⁸³

Θεραπεία

Η γαλακτική οξέωση είναι επικίνδυνη κατάσταση για τη ζωή και απαιτεί επιθετική αλλά προσεκτική αντιμετώπιση. Η θεραπεία συνίσταται στην απομάκρυνση του αιτιολογικού παράγοντα, στη χορήγηση διττανθρακικών και στην αντιμετώπιση της αφυδάτωσης και των άλλων ηλεκτρολυτικών διαταραχών (πίνακας 7.1.6). Η χορήγηση των διττανθρακικών γίνεται με στόχο την άνοδο του pH μέχρι 7,2. Ινσουλίνη χορηγείται σε μικρές δόσεις και μόνο εφόσον η κατάσταση του διαβήτη το απαιτεί. Η αιματοκάθαρση έχει χρησιμοποιηθεί στις περιπτώσεις που το καρδιαγγειακό σύστημα και η νεφρική λειτουργία δεν επιτρέπουν τη χορήγηση μεγάλων ποσοτήτων διττανθρακικού νατρίου.

Η χορήγηση διττανθρακικών πρέπει να γίνεται μόνο εφόσον υπάρχει pH < 7,2. Οι ανεπιθύμητες επιδράσεις από τη χορήγησή τους είναι οι ακόλουθες: (α) Η υπερνατριαιμία, η υπερωσμωτικότητα και η αύξηση του ενδαγγειακού κυκλοφορούμενου όγκου πλάσματος, που είναι ιδιαίτερα προβληματική κατάσταση, ιδίως σε ασθενείς που έχουν ήδη μειωμένη νεφρική λει-

πίνακας 7.1.6 Θεραπεία γαλακτικής οξέωσης.

1. Διόρθωση μικροκυκλοφορίας.
2. Μεγιστοποίηση της παροχής οξυγόνου στους ιστούς.
3. Θεραπεία λοίμωξης.
4. Προσεκτική χορήγηση διττανθρακικών με στόχο αύξηση του pH στο 7,2 και των διττανθρακικών στα 12 mMol/L.
5. Διχλωροξικό οξύ σε ανθιστάμενες περιπτώσεις (πειραματική μέθοδος).
6. Αιμοκάθαρση

τουργία. (β) Η χορήγηση διττανθρακικών αυξάνει την παραγωγή CO₂, το οποίο διαχέεται ταχέως μέσα στα μυοκαρδιακά κύτταρα και προκαλεί μία ελάττωση του ενδοκυττάρου pH και επιδείνωση της μυοκαρδιακής λειτουργίας.⁸³ (γ) Η χορήγηση διττανθρακικών αυξάνει τη δραστηριότητα της φωσφοφρουκτοκινάσης, αποτέλεσμα της οποίας είναι η αύξηση της παραγωγής γαλακτικού οξέος.

Παρόλα αυτά τα μειονεκτήματα, φαίνεται πιο σωστό να χορηγούνται διττανθρακικά όταν το pH είναι 6,8-7,2. Χορηγούνται σε συνεχή iv έγχυση με παράλληλο έλεγχο όλων των ζωτικών λειτουργιών και της κεντρικής φλεβικής πίεσης. Το pH ελέγχεται ανά ώρα και η χορήγηση διττανθρακικών πρέπει να διακόπτεται όταν το pH φτάνει στο 7,2.⁸⁸

Παράλληλα μπορεί να εφαρμοστεί οξεία αιμοκάθαρση για την αντιρρόπηση της υπερφόρτωσης με νάτριο, η οποία εξάλλου απομακρύνει και τις διγουανίδες.^{89,90}

Στην αγωγή με διττανθρακικά τελευταίως συνιστάται μείγμα διττανθρακικού και ανθρακικού νατρίου με την ονομασία Carbicarb.⁹¹

Το διχλωροξικό οξύ θεωρητικά βελτιώνει τη γαλακτική οξέωση, γιατί ελαττώνει την παραγωγή γαλακτικού οξέος και βελτιώνει την κυκλοφορία, αλλά στην πράξη δεν έχει δείχθει μείωση της θνητότητας.⁹² Ένα άλλο φαρμακευτικό μέσο που προτείνεται είναι η χορήγηση THAM (Τρις-Υδροξυ-Μεθυλ-Αμινο-Μεθάνιο), αλλά δεν υπάρχουν επαρκείς αποδείξεις πλεονεκτημάτων του.

➤ Διαβητική αλκοολική κετοξέωση

Η διαβητική αλκοολική κετοξέωση συμβαίνει λόγω κατάχρησης οινοπνεύματος σε υποσιτιζόμενους αλκοολικούς και ακόμη πιο εύκολα σε αλκοολικούς διαβητικούς.^{93,94,95} Αντιμετωπίζεται με χορήγηση υγρών και μικρών δόσεων ινσουλίνης. Αναφέρεται αναλυτικά στο κεφάλαιο 6, "Οι επιδράσεις του οινοπνεύματος στον μεταβολισμό φυσιολογικών και διαβητικών ατόμων".

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Genuth S. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar coma in adults. In Lebovitz HE, *Therapy for diabetes mellitus and related disorders*. ADA, Alexandria, Virginia 1991;63-75.
- 2 Williams DR. Hospital admissions of diabetic patients: information from hospital activity analysis. *Diabet Med* 1985;2:27-32.

- 3 Faich GA, Fishbein HA, Ellis SE. The epidemiology of diabetic acidosis: a population-based study. *Am J Epidemiol* 1983;117:551-518.
- 4 Snorgaard O, Eskildsen PC, Vadstrup S, Nerup J. Diabetic ketoacidosis in Denmark: epidemiology, incidence rates, precipitating factors and mortality rates. *J Intern Med* 1989;226:223-228.
- 5 Hamblin PS, Topliss DJ, Chosich N, Lording DW, Stockigt JR. Deaths associated with diabetic ketoacidosis and hyperosmolar coma. 1973-1988. *Med J Aust* 1989;151:439,441-444.
- 6 Holman RC, Herron CA, Sinnock P. Epidemiologic characteristics of mortality from diabetes with acidosis or coma, United States, 1970-78. *Am J Public Health* 1983;73:1169-1173.
- 7 Schade DS, Eaton RP. Diabetic ketoacidosis-pathogenesis, prevention and therapy. *Clin Endocrinol Metab* 1983;12:321-338.
- 8 Zargar AH, Wani AI, Masoodi SR, Laway BA, Bashir MI. Mortality in diabetes mellitus-data from a developing region of the world. *Diabetes Res Clin Pract* 1999;43:67-74.
- 9 Johnston DG, Alberti KGGM. Hormonal control of ketone body metabolism in the normal and diabetic state. *Clinics in Endocrinology and Metabolism* 1982:329-361.
- 10 Mecklenburg RS, Benson EA, Benson JN et al. Acute complications associated with insulin infusion pump therapy. Report of experience with 161 patients. *JAMA* 1984;252:3265-3269.
- 11 Warner EA, Greene GS, Buchsbaum MS, Cooper DS, Robinson BE. Diabetic ketoacidosis associated with cocaine use. *Arch Intern Med* 1998;158:1799-1802.
- 12 Sheldon J, Pyke DA. Severe diabetic ketosis: Precoma and Coma. In Oakley WG, Pyke DA, Taylor KW, *Clinical diabetes and its biochemical basis*. Oxford, Blackwell Scientific Publications 1968:420-455.
- 13 Καραμήτσος Δ, Μπακατσέλος Σ, Παπαδημητρίου Β. Η αιτιολογία και αντιμετώπιση του δυσρρυθμιστού και ασταθής διαβήτη. *Ελλην Ιατρ* 1986;52:30-36.
- 14 Albert KGGM, Hockaday TDR. Diabetic Coma: an appraisal after five years. *Clinics Endocrinol Metab* 1977;6:421-455.
- 15 Schade DS. The role of catecholamines in metabolic acidosis. *Ciba Found Symp* 1982;87:235-253
- 16 McGarry JD, Foster DW. Regulation of hepatic fatty acid oxidation and ketone body production. *Annu Rev Biochem* 1980;49:395-420.
- 17 Williamson DH, Lund P, Krebs HA. The redox state of free nicotinamide-adenine dinucleotide in the cytoplasm and mitochondria of rat liver. *Biochem J* 1967;103:514-527.
- 18 Adroge HJ, Eknoyan G, Suki WK. Diabetic ketoacidosis: role of the kidney in the acid-base homeostasis reevaluated. *Kidney Int* 1984;25:591-598.
- 19 Munro JF, Campbell IW, McCuish AC, Duncan

- LJ. Euglycaemic diabetic ketoacidosis. *Br Med J* 1973;866:578-580.
- 20 Burge MR, Hardy KJ, Schade DS. Short-term fasting is a mechanism for the development of euglycemic ketoacidosis during periods of insulin deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1192-1198.
- 21 Fulop M. Hyperkalemia in diabetic ketoacidosis. *Am J Med Sci* 1990;299:164-169.
- 22 Adroque HJ, Lederer ED, Suki WN, Eknayan G. Determinants of plasma potassium levels in diabetic ketoacidosis. *Medicine Baltimore* 1986;65:163-172.
- 23 Lim YH, Anantharaman V. Pseudo myocardial infarctelectrocardiographic pattern in a patient with diabetic ketoacidosis. *Singapore Med J* 1998;39:504-506.
- 24 Nanji AA, Campbell DJ. Falselyelevated serum creatinine values in diabetic ketoacidosis - clinical implications. *Clin Biochem* 1981;14:91-93.
- 25 Ionescu-Tirgoviste C, Bogathy I, Stamoran M, Mincu I. Study of plasma osmolarity during the treatment of diabetic keto-acidoses. *Med Interne* 1979;17:67-77.
- 26 Campbell IW, Duncan LJ, Innes JA, MacCuish AC, Munro JF. Abdominal pain in diabetic metabolic decompensation. Clinical significance. *JAMA* 1975;233:166-168.
- 27 Fontaine P, Hautefeuille P, Mathieu C, Siame C, Cappoen JP, Lefebvre J. Blood amylase and lipase in diabetic ketoacidosis. Article in French. *Press Med* 1987;16:895-898.
- 28 Kjaergaard JJ, Salling N, Magid E, Ditzel J. Serum amylase during recovery from diabetic ketoacidosis. *Diabetes Metab* 1984;10:25-30.
- 29 Vinicor F, Lehrner LM, Karn RC, Merritt AD. Hyperamylasemia in diabetic ketoacidosis: sources and significance. *Ann Intern Med* 1979;91:200-204.
- 30 Gale EAM, Tattersall RB. Hypothermia: a complication of diabetic ketoacidosis. *BMJ* 1978;2:1387-1389.
- 31 Waldhäusl W, Kleinberger G, Korn A, Dudczak R, Bratush-Marrain P, Nowotny P. Severe hyperglycaemia: effects of rehydration on endocrine derangements and blood glucose concentration. *Diabetes* 1979;28:577-584.
- 32 Adroque HJ, Barrero J, Eknayan G. Salutary effects of modest fluid replacement in the treatment of adults with diabetic ketoacidosis. Use in patients without extreme volume deficit. *JAMA* 1989;262:2108-2113.
- 33 Page M, Mcb, Alberti KGGM, Greenwood R et al. Treatment of diabetic coma with continuous low-dose infusion of insulin. *Br Med J* 1974;2:687-690.
- 34 Alberti KG. Low-dose insulin in the treatment of diabetic ketoacidosis. *Arch Intern Med* 1977;137:1367-1376.
- 35 Luzi L, Barrett EJ, Groop LC, Ferrannini E, DeFronzo R. Metabolic effects of low-dose insulin therapy on glucose metabolism in diabetic ketoacidosis. *Diabetes* 1988;37:1470-1477.
- 36 Wagner A, Risse A, Brill HL, Wienhausen-Wilke V, Rottmann M, Sondern K, Angelkort B. Therapy of severe diabetic ketoacidosis. Zero mortality under very low-dose insulin application. *Diabetes Care* 1999;22:674-677.
- 37 Adroque HJ, Wilson H, Boyd AE 3d, Suki WN, Eknayan G. Plasma acid-base patterns in diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 1982;23:1603-1610.
- 38 Okuda Y, Adroque HJ, Field JB, Nohara H, Yamashita K. Counterproductive effects of sodium bicarbonate in diabetic ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:314-320.
- 39 Hood VL, Keller U, Haymond MW, Kury D. Systemic pH modifies ketone body production rates and lipolysis in humans. *Am J Physiol* 1990;259:E327-334.
- 40 Riley LJ Jr, Cooper M, Narins RG. Alkali therapy of diabetic ketoacidosis: biochemical, physiologic, and clinical perspectives. *Diabetes Metab Rev* 1989;5:627-636.
- 41 Lutterman JA, Adriaansen AA, Van 't Laar A. Treatment of severe diabetic ketoacidosis. A comparative study of two methods. *Diabetologia* 1979;17:17-21.
- 42 Chan NN, Darko D, O'Shea D. Meningeal syndrome in diabetic ketoacidosis. Consider cerebral edema. *Diabetes Care* 1999;22:370-371.
- 43 Brink SJ. Diabetic ketoacidosis. *Acta Paediatr Suppl* 1999;88:14-24.
- 44 Woodrow G, Brownjohn AM, Turney JH. Acute renal failure in patients with type 1 diabetes mellitus. *Postgrad Med J* 1994;70:192-194.
- 45 Ba-Ssalamah A, Schima W, Umek W, Herold CJ. Spontaneous pneumomediastinum. *Eur Radiol* 1999;9:724-727.
- 46 Καραμήτσος Δ, Κούρτογλου Γ, Παπαδοπούλου Φ, Καρατζάς Ν, Τριαντόπουλος Ι. Πνευμομεσοπνευμόνιο και μη τραυματική ραβδομύλωση σε διαβητική κετοξέωση. *Ελλ Διαβ Χρον* 1988;1:75-80.
- 47 Sament S, Schwartz MD. Severe diabetic stupor without ketosis. *S Afr Med* 1957;31:893-897.
- 48 Hockaday T, Alberti K. Diabetic Coma. *Clin End Metab* 1972;1:751-788.
- 49 Wachtel TJ, Tetu-Mouradjian LM, Goldman DL, Ellis SE, O'Sullivan PS. Hyperosmolarity and acidosis in diabetes mellitus: a three-year experience in Rhode Island. *J Gen Intern Med* 1991;6:495-502.
- 50 Basso A, Dalla Paola L, Erle G, Nacamulli D, Armanini D. Hyperosmolar nonketotic coma at the onset of type 1 diabetes in a child. *J Endocrinol Invest* 1997;20:237-239.
- 51 Arrieff AI, Carroll HJ. Non Ketotic hyperosmolar coma with hypoglycemia. *Medicine* 1972;51:73-91.
- 52 Popli S, Leehey DJ, Daugirdas JT, Bansal VK, Ho DS, Hano JE, Ing TS. Asymptomatic, nonketotic, severe hyperglycemia with hyponatremia. *Arch Intern Med*

- 1990;150:1962-1964.
- 53 Danowski TS. Nonketonic hyperosmolar coma and diabetes mellitus. *Med Clin North Am* 1971;55:913-918.
- 54 Limas CJ, Samad A. Hyperosmolar nonketotic coma complicating acute myocardial infarction. *Acta Cardiol* 1971;26:105-113.
- 55 English A, Hinnie J, Kinsella J. A metabolic complication of severe burns. *Burns* 1995;21:212-214.
- 56 Miles AM, Sumrani N, Horowitz R, Homel P, Maursky V, Markell MS, Distant DA, Hong JH, Sommer BG, Friedman EA. Diabetes mellitus after renal transplantation: as deleterious as non-transplant-associated diabetes? *Transplantation* 1998;65:380-384.
- 57 Fonceca V, Phear DN. Hyperosmolar nonketotic diabetic syndrome precipitated by treatment by diuretics. *BMJ* 1982;284:36-37.
- 58 Podolsky S, Pattavina CG. Hyperosmolar nonketotic diabetic coma. A complication of propranolol therapy. *Metabolism* 1973;22:685-693.
- 59 Vandercam B, Hermans MP, Coumans P, Jacques D, Gala JL, Kolanowski J. Nonketotic hyperglycemic coma induced by somatostatin in an AIDS patient. *Presse Med* 1995;24:1389-1390.
- 60 Azam H, Newton RW, Morris AD, Thompson CJ. Hyperosmolar nonketotic coma precipitated by lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus. *Postgrad Med J* 1998;74:39-41.
- 61 Μεταξάς Π, Τριαντόπουλος Ι, Καραμήτσος Δ, Ζαμπουλήγ Χ, Βαλτής Δ. Υπερωσμωτικός διαβήτης. Πρακτικά Ιατρικής Εταιρείας, Θεσ/νίκη 1973;129-136.
- 62 Whang R. Dialysis-induced hyperglycemic nonketotic coma. *Acta Diabetol Lat* 1969;6:389-394.
- 63 Handa SP, Cushner GB. Hyperosmolar hyperglycemic non-ketotic coma during peritoneal dialysis. *South Med J* 1968;61:700-702.
- 64 Hiramatsu Y, Sakakibara Y, Mitsui T, Hori M, Sakai A, Oo-sawa M. Clinical features of hypernatremic delirium following open heart surgery. *Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi* 1991;39:1945-1948.
- 65 Ben Jaballah N, Khaldi F, Hubert P, Bennaceur B. A severe complication of parenteral nutrition. A propos of a pediatric case. *Cah Anesthesiol* 1993;41:81-83.
- 66 Gerich JE, Martin MM, Recant L. Clinical and metabolic characteristics of hyperosmolar nonketotic coma. *Diabetes* 1971;20:228-238.
- 67 Ziegler KL, Rabinovitz D. Effect of very small concentrations of insulin on forearm metabolism. Persistence of its action on potassium and free fatty acids without its effect on glucose. *J Clin Invest* 1964;43:950-954.
- 68 Gerich JE, Penhos JC, Gutman RA, Recant L. Effect of dehydration and hyperosmolarity on glucose, free fatty acid and glucose metabolism in the rat. *Diabetes* 1973;22:264-271.
- 69 Joffe BI, Goldberg RB, Krut LH, Seftel HC. Pathogenesis of nonketotic hyperosmolar coma. *Lancet* 1975;1:1069-1071.
- 70 McKenna K, Morris AD, Azam H, Newton RW, Baylis PH, Thompson CJ. Exaggerated vasopressin secretion and attenuated osmoregulated thirst in human survivors of hyperosmolar coma. *Diabetologia* 1999;42:534-538.
- 71 Pinies JA, Cairo G, Gaztambide S, Vazquez JA. Course and prognosis of 132 patients with diabetic non ketotic hyper-osmolar state. *Diabete Metab* 1994;20:43-48.
- 72 Manford M, Fuller GN, Wade JP. "Silent diabetes": non-ketotic hyperglycaemia presenting as aphasic status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;59:99-100.
- 73 Heramatsu Y, Sakakibara Y, Mitsui T, Hori M, Sakai A, Oo-sawa M. Clinical features of hypernatremic hyperosmolar delirium following open heart surgery. *Nippon Kyobu Gakkai Zasshi* 1991;39:1945-1948.
- 74 Lim YH, Anantharaman V. Pseudo myocardial infarction: electrocardiographic pattern in a patient with diabetic ketoacidosis. *Singapore Med J* 1998;39:504-506.
- 75 Knowles HC Jr. Syrupy blood. *Diabetes* 1966;15:760-761.
- 76 Nakazawa A, Ohishi A, Nakamura M, Kaneko K, Aosaki N, Sugiura H, Miyoshi Y, Hamaguchi K. Rhabdomyolysis related-acute renal failure in a patient with hyperosmolar non-ketotic diabetic coma (HNKC): demonstration of myoglobin casts after normalization of renal function. *Nippon Jinzo Gak-kai Shi* 1996;38:388-392.
- 77 Leung CB, Li PK, Lui SF, Lai KN. Acute renal failure (ARF) caused by rhabdomyolysis due to diabetic hyperosmolar non-ketotic coma: a case report and literature review. *Ren Fail* 1992;14:81-85.
- 78 Katz MA. Hyperglycemia induced hyponatremia-calculation of expected sodium depression. *N Eng J MED* 1973;289:843-844.
- 79 Podolsky S. Hyperosmolar nonketotic coma. Underdiagnosed and undertreated. In *Clinical Diabetes: Modern management*. Ed by Podolsky S, Appleton - Century - Crofts, New York 1980;209-236.
- 80 McCurdy DK. Hyperosmolar hyperglycemic nonketotic diabetic coma. *Med Clin NA* 1970;54:683-689.
- 81 Kreisberg RA. Pathogenesis and management of lactic acidosis. *Ann Rev Med* 1984;35:181-193.
- 82 Cohen RD. Lactic acidosis. New perspectives on origins and treatment. *Diabetes Rev* 1994;2:86-97.
- 83 Buchalter SE, Kreisberg RA. Lactic acidosis. In *Lebovitz HE, Therapy for diabetes mellitus and related disorders*. ADA, Alexandria, Virginia 1991;76-81.
- 84 Krentz AJ, Ferner RE, Bailey CJ. Comparative tolerability profiles of oral antidiabetic agents. *Drug Safety* 1994;11:223-241.
- 85 Brown JB, Pedula K, Barzilay J, Herson MK, Latore P.

- Lactic acidosis rates in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:1659-1663.
- 86 Howlett HC, Bailey CJ. A risk benefit assesment of metformin in type 2 diabetes mellitus. *Drug Saf* 1999;20:489-503.
- 87 Oates NS, Shah RR, Idle JR et al. Influence of oxidation polymorphism on pphemformin kinetics and dynamics. *Clin Pharmacol Ther* 1983;34:827-834.
- 88 Mizock BA. Controersies in lactic acidosis. *JAMA* 1987;258:497-501.
- 89 Frommer JP. Lactic acidosis. *Med Clin N Am* 1983;67:815-829.
- 90 Lalau JD, Andrejak M, Moriniere P et al. Hemodialysis in the treatment of lactic acidosis in diabetics treated by metformin: a study of metformin elimination. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1989;27:285-288.
- 91 Kucera RR, Shapiro JI, Whalen MA, Kindig NB, Filley GF, Chan L. Brain pH. Effects of NaHCO₃ and Carbicarb during systemic acidosis. *Crit Care Med* 1989;17:1320-1323.
- 92 Stacpool PW, Wright EC, Baumgartner TG et al. A controlled clinical trial of dichloroacetate for treatment of lactic acidosis. *N Engl J Med* 1992;327:1564-1569.
- 93 Lu WT, Chen KW, Lin JD, Huang HS, Lee CR, Huang RS. Ketoacidosis with hyperglycemia in heavy drinkers: a report of 12 cases. *Chang Keng I Hsueh* 1997;20:34-38.
- 94 Gaches F, Freneau E, Le Gall S, Le Moullec N, Evrin M, Schwager JC. Clinical, biological and developmental aspects of alcoholic ketoacidosis. *Press Med* 1996;25:924-928.
- 95 Williams H. Alcoholic hypoglycemia and ketoacidosis. *Med Clin Amer* 1984;68:33-38.

7.2

ΙΑΤΡΟΓΕΝΗΣ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑ

Σ. Μπακατσέλος, Δ. Καραμήτσος

Η υπογλυκαιμία είναι η συχνότερη και σοβαρότερη ανεπιθύμητη ενέργεια της ινσουλινοθεραπείας, μπορεί όμως να συμβεί και από τη λήψη υπογλυκαιμικών φαρμάκων.^{1,2} Η υπογλυκαιμία από την ινσουλίνη συμβαίνει πολύ συχνότερα απ' ό,τι με τα υπογλυκαιμικά δισκία και αφορά περισσότερο στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 παρά σε αυτούς με ΣΔ τύπου 2. Η υπογλυκαιμία από τη χρήση της ινσουλίνης συμβαίνει αρκετά συχνά και προκαλεί σε πολλούς ασθενείς έναν μόνιμο φόβο υπογλυκαιμίας, που αποτελεί ουσιαστικό εμπόδιο για την άριστη ρύθμιση του σακχαρώδη διαβήτη.

Ορολογία

Ως προς την υπογλυκαιμία χρησιμοποιείται η ακόλουθη ορολογία που είναι απαραίτητο να τη γνωρίζουν όλοι όσοι ασχολούνται με διαβητικούς ασθενείς.

α) **Κλινική υπογλυκαιμία**, θεωρούμε ότι εκδηλώνεται όταν υπάρχουν συμπτώματα και σημεία υπογλυκαιμίας, τα οποία ανατάσσονται με τη χορήγηση γλυκόζης. Τα συμπτώματα της κλινικής υπογλυκαιμίας διακρίνονται στα νευρογενή ή αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ), παλαιότερα αποκαλούμενα αδρενεργικά, στα νευρογλυκοπενικά και στα μη ειδικά ή αταξινόμητα. Τα τελευταία αποκαλούνται από μερικούς συγγραφείς συμπτώματα κακουχίας. Η ταξινόμηση των συμπτωμάτων της υπογλυκαιμίας φαίνεται αναλυτικά στον πίνακα 7.2.1.

β) **Βιοχημική υπογλυκαιμία**, όταν τα επίπεδα της γλυκόζης ολικού φλεβικού αίματος είναι κάτω από τα 50 mg/dl ή κάτω από τα 58 mg/dl για μέτρηση στο πλάσμα. Σε 40% των περιπτώσεων της βιοχημικής υπογλυκαιμίας δεν υπάρχουν υποκειμενικά συμπτώματα και αυτό σημαίνει παθολογικά μειωμένη αντίληψη της υπογλυκαιμίας. Αλλά και το αντίθετο μπορεί να συμβεί, δηλαδή να έχουν οι ασθενείς κλινικά συμπτώματα υπογλυκαιμίας σε επίπεδα γλυκόζης αίματος πολύ υψηλότερα από τα παραπάνω όρια.

γ) **Έλλειψη αντίληψης ή ανεπίγνωστη υπογλυκαιμία** είναι όροι που χρησιμοποιούνται όταν οι ασθενείς αδυνατούν να αντιληφθούν την επερχόμενη υπογλυκαιμία είτε διότι δεν εμφανίζουν νευρογενή συμπτώ-

πίνακας 7.2.1 Κατάταξη των υπογλυκαιμικών συμπτωμάτων.

Νευρογενή	Νευρογλυκοπενικά	Μη ειδικά
Άγχος	Αδυναμία πνευματικής	Ναυτία
Νευρικήτητα	συγκέντρωσης	Κόπωση*
Παλμοί	Σύγχυση	Κεφαλαγία
Τρόμος	Ζάλη	
Πείνα	Αιμωδία περιστοματική	
Εφίδρωση	Υπνηλία	
Ωχρότητα	Κόπωση	
Αίσθημα θερμότητας	Δυσκολία στην ομιλία	
Έκλυση στηθάγχης	Διαταραχές της όρασης	
	Αλλαγή συμπεριφοράς	
	Ρίγος	
	Παροδική ημιπληγία	
	Αφασία	
	Σπασμοί	
	Κώμα	

*Μερικοί κατατάσσουν την κόπωση στα νευρογλυκοπενικά συμπτώματα.

ματα ή διότι όταν τα εμφανίζουν, έχουν ήδη νευρογλυκοπενία και δεν τα αντιλαμβάνονται.

δ) **Μειονεκτική αντιρρόπηση υπογλυκαιμίας.** Αυτή συμβαίνει όταν ο μηχανισμός αντιρρόπησης δεν κινητοποιείται κανονικά και η μεν γλυκαγόνη δεν εκκρίνεται καθόλου, οι δε κατεχολαμίνες δεν εκκρίνονται στα γλυκαιμικά όρια που πρέπει για να αντιρροπηθεί μια υπογλυκαιμία, ενώ όταν εκκρίνονται είναι μειωμένες.³

Οι υπογλυκαιμίες κατατάσσονται σε ελαφρές, μέτριας βαρύτητας και βαριές. Στις τελευταίες ή έχει συμβεί απώλεια της συνείδησης ή έχει βοηθήσει για την ανάταξη της υπογλυκαιμίας άλλο πρόσωπο ή ο γιατρός.

Συχνότητα

Η συχνότητα της υπογλυκαιμίας είναι δύσκολο να καθοριστεί με ακρίβεια. Στις διάφορες δημοσιεύσεις παρατηρούνται για το θέμα αυτό μεγάλες διαφορές που οφείλονται στο ότι τα κριτήρια της υπογλυκαιμίας διαφέρουν, η μεθοδολογία των μελετών διαφέρει (είναι άλλοτε προοπτική και άλλοτε αναδρομική) και η ποιότητα των ασθενών, όσον αφορά τη μόρφωση και την εκπαίδευσή τους στον διαβήτη, είναι ποικίλη. Οι μικρής έντασης υπογλυκαιμίες άλλοτε δεν γίνονται αντιληπτές, π.χ. στον ύπνο, και άλλοτε δεν δίδεται σε αυτές η δέουσα προσοχή. Η αναφορά από τους ασθενείς των ελαφρών επεισοδίων υπογλυκαιμίας έχει μεγάλο περιθώριο λάθους.⁴

Έτσι θεωρείται ότι ο καλύτερος τρόπος εκτίμησης της συχνότητας της υπογλυκαιμίας είναι να μετρούνται μόνο οι βαριές υπογλυκαιμίες στις οποίες υπάρχει απώλεια συνείδησης ή απαιτείται βοήθεια υποχρεωτικά από άλλο πρόσωπο. Περίπου το 10% των ασθενών με ινσουλινοθεραπεύόμενο διαβήτη παθαίνουν ετησίως υπογλυκαιμικό κώμα,^{5,6} και 25-30% παθαίνουν υπογλυκαιμία στην οποία χρειάζονται τη βοήθεια άλλου προσώπου.^{7,8,9} Η συχνότητα της μέτριας υπογλυκαιμίας στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 ποικίλλει και σύμφωνα με μια μελέτη το 58% των ασθενών είχαν ένα επεισόδιο τον μήνα και σε 10% των ασθενών περισσότερα από 10 επεισόδια τον μήνα.⁷ Η υπογλυκαιμία είναι τρεις φορές συχνότερη στην εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία, σύμφωνα με τη DCCT που έγινε στις ΗΠΑ για μία περίοδο οκτώ ετών.¹⁰ Σύμφωνα με παρατηρήσεις που έγιναν στο Διαβητολογικό Κέντρο της Β' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής στο Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης, η συχνότητα της υπογλυκαιμίας δεν είναι μεγαλύτερη στην εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία παρά μόνο όταν οι στόχοι ρύθμισης είναι πιο αυστηροί.¹¹ Όσο χαμηλότερος είναι ο μέσος όρος των τιμών γλυκόζης που επιδιώκεται τόσο μεγαλύτερες είναι οι πιθανότητες βιοχημικής υπογλυκαιμίας.¹² Η συχνότητα της σοβαρής υπογλυκαιμίας

σχετίζεται θετικά με τα χαμηλά επίπεδα HbA1c, όπως βρέθηκε στη μελέτη EURODIAB⁹ και DCCT.¹⁰ Η υπογλυκαιμία συμβαίνει πολύ συχνότερα σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 απ' ό,τι σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2.^{13,14} Αυτό πρέπει να οφείλεται στη διατήρηση της έκκρισης γλυκαγόνης στον ΣΔ τύπου 2, στη μειωμένη κινητικότητα λόγω της μεγαλύτερης ηλικίας και στην αντίσταση στην ινσουλίνη που είναι χαρακτηριστική στον ΣΔ τύπου 2. Εξάλλου οι θεραπευτικοί στόχοι είναι χαλαρότεροι σε άτομα κάποιας ηλικίας, οπότε και τα σχήματα ινσουλινοθεραπείας είναι συνήθως λιγότερο επιθετικά. Ωστόσο, υπάρχει μελέτη σύμφωνα με την οποία, όταν η διάρκεια του διαβήτη είναι ίδια, η συχνότητα της υπογλυκαιμίας δεν διαφέρει.¹⁵ Το τελευταίο εύρημα είναι εκ πρώτης όψεως παράδοξο, λόγω των παθογενετικών διαφορών των δύο τύπων διαβήτη.

Η υπογλυκαιμία από ινσουλίνη είναι συχνότερη στα παιδιά που έχουν ΣΔ τύπου 1 για πολλούς λόγους. Τα παιδιά έχουν μεγαλύτερη κινητικότητα, που τα ευαισθητοποιεί στην ινσουλίνη, βαθύτερο ύπνο με υπογλυκαιμίες που ή δεν γίνονται αντιληπτές ή εξελίσσονται βαρύτερα. Ύστερα από μερικές έντονες κρίσεις υπογλυκαιμίας παύουν να αντιλαμβάνονται έγκαιρα τα κλασικά νευρογενή συμπτώματα της υπογλυκαιμίας. Στα πολύ μικρά παιδιά η αντίληψη της υπογλυκαιμίας είναι τροποποιημένη, ίσως και λόγω ανωριμότητας του αυτόνομου νευρικού συστήματος.

Φυσιολογία αντιρρόπησης της γλυκόζης

Ο εγκέφαλος δεν μπορεί να συνθέσει ούτε να αποθηκεύσει γλυκόζη και η καλή λειτουργία του εξαρτάται από τον διαρκή εφοδιασμό του με γλυκόζη. Έλλειψη της γλυκόζης προκαλεί δυσλειτουργία του εγκεφάλου που μπορεί να εξελιχθεί σε μόνιμη ιστική βλάβη. Σε ιδιαίτερα ακραίες περιπτώσεις, π.χ. σε απόπειρα αυτοκτονίας με ινσουλίνη, μπορεί να συμβεί και θάνατος.

Οι μεταφορείς γλυκόζης GLUT-1 και GLUT-3 που βρίσκονται στα εγκεφαλικά κύτταρα μπορούν και μεταφέρουν τη γλυκόζη χωρίς την ανάγκη ινσουλίνης.^{16,17} Όταν οι τιμές της γλυκόζης στο αίμα είναι συχνά ή παρατεταμένα χαμηλές, ο GLUT-1 αυξάνεται (up regulation, δηλαδή ρύθμιση προς τα πάνω) και έτσι τα εγκεφαλικά κύτταρα μπορούν να χρησιμοποιούν τη γλυκόζη πλεονεκτικότερα.^{17,18} Αυτό συμβαίνει ιδιαίτερα σε ορισμένα εξειδικευμένα κύτταρα τα οποία έχουν ιδιαίτερη ικανότητα να ανιχνεύουν τις μεταβολές των συγκεντρώσεων γλυκόζης στον περιβάλλοντα χώρο. Τα κύτταρα αυτά φέρουν υποδοχείς ανίχνευσης της γλυκόζης και έτσι αναγνωρίζουν την υπογλυκαιμία. Τα κύτταρα αυτά βρίσκονται κυρίως στον υποθάλαμο και αποτελούν τους γλυκοϋποδοχείς.¹⁹ Ωστόσο, εκτός από τον εγκέφαλο, γλυκοϋποδοχείς έχουν βρεθεί και

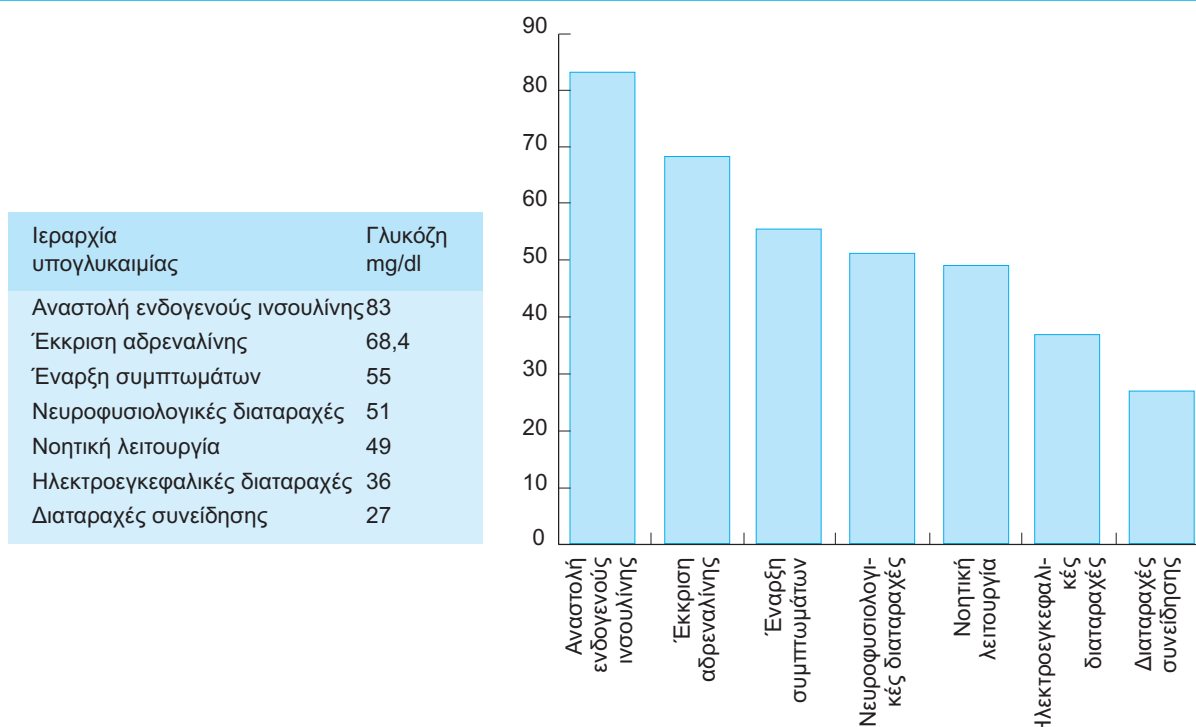
στα κύτταρα των αγγείων του πλαιοηπατικού συστήματος. Ο ρόλος αυτών των υποδοχέων κατά την οξεία υπογλυκαιμία στον άνθρωπο μελετήθηκε πρόσφατα και φαίνεται ότι παίζουν κάποιο ρόλο στον καθορισμό της φυσιολογικής απάντησης στην υπογλυκαιμία.²⁰

Για να εξασφαλιστεί ο συνεχής εφοδιασμός του εγκεφάλου με γλυκόζη υπάρχει ένας σύνθετος αντιρροπιστικός μηχανισμός. Η ινσουλίνη είναι η μόνη ορμόνη που ελαττώνει τα επίπεδα γλυκόζης, ενώ υπάρχουν τουλάχιστον πέντε ορμόνες που έχουν σημαντική υπεργλυκαιμική, αντιρροπιστική της ινσουλίνης, δράση. Αυτές είναι η γλυκαγόνη, η αδρεναλίνη, η νοραδρεναλίνη, η κορτιζόλη και η αυξητική ορμόνη, που αποκαλούνται και αντιρροπιστικές ορμόνες. Ως νευροδιαβιβαστές σημαντικό ρόλο παίζουν η νοραδρεναλίνη και η ακετυλοχολίνη. Άλλες ορμόνες που εκκρίνονται ως απάντηση στην υπογλυκαιμία είναι η CRH (εκλυτική ορμόνη της ACTH), η ACTH, η PRL (προλακτίνη), η ADH (αντιδιουρητική ορμόνη), η ωκυτοκίνη, το PP (παγκρεατικό πολυπεπτίδιο), η ρενίνη, η αλδοστερόνη, το κοιλιακό νατριοδιουρητικό πεπτίδιο, η γαστρίνη, η παραθορμόνη και άλλα νευροπεπτίδια.²¹

Φυσιολογικά τα αυτόνομα κέντρα του υποθαλάμου διεγείρονται, όταν η γλυκόζη αρτηριακού αίματος πέσει κάτω από τα 54 mg/dl, οπότε προκαλείται μία γενικευμένη νευρική εκφόρτιση του συμπαθοχρωμαφινικού συστήματος - συμπαθητικό και μυελός των επινεφριδίων - και παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος. Μία αιφνίδια υπογλυκαιμία αποτελεί ένα ισχυρό ερέθισμα έκκρισης κατεχολαμινών, συγκρίσι-

μο με αυτό που δημιουργείται αν συμβεί έμφραγμα μυοκαρδίου. Συγκεκριμένα προκαλείται έκκριση αδρεναλίνης από τον μυελό των επινεφριδίων και νοραδρεναλίνης από τις τελικές απολήξεις του συμπαθητικού. Τα περισσότερα νευρογενή συμπτώματα οφείλονται σε απευθείας δράση του ANΣ στα όργανα στόχους. Η αδρεναλίνη που εκκρίνεται από τα επινεφρίδια είναι υπεύθυνη για την ταχυκαρδία και το αίσθημα παλμών, τον τρόμο, την αύξηση της συστολικής αρτηριακής πίεσης, τη μείωση της διαστολικής καθώς και την αύξηση της καρδιακής συσταλτικότητας και του ΚΛΟΑ. Επειδή συσπώνται τα τριχοειδή του δέρματος, των νεφρών και του σπληνός, το αίμα ανακατανέμεται και αυξάνεται η κυκλοφορία του στον εγκέφαλο, το ήπαρ και το μυϊκό σύστημα. Η τελεολογία του φαινομένου είναι προφανής.

Υπάρχει διαφορετικός γλυκαιμικός ουδός για την έκκριση των αντιρροπιστικών ορμονών και την εμφάνιση των συμπτωμάτων της υπογλυκαιμίας που ονομάστηκε ιεραρχία στην υπογλυκαιμία.^{3,22} Έτσι, η γλυκαγόνη και η αδρεναλίνη έχουν γλυκαιμικό ουδό για την έκκρισή τους (τριχοειδικό αίμα) 68 ± 1 mg/dl, η αυξητική ορμόνη 67 ± 2 mg/dl και η νοραδρεναλίνη 65 mg/dl. Τα νευρογενή υπογλυκαιμικά συμπτώματα έχουν ουδό 55 ± 2 mg/dl, ενώ τα νευρογλυκοπενικά 51 ± 3 mg/dl και κατ' άλλους πιο υψηλά επίπεδα γλυκόζης (>55 mg/dl) (σχήμα 7.2.1). Η γλυκαγόνη και η αδρεναλίνη παίζουν πρωταρχικό ρόλο στη γρήγορη διόρθωση της υπογλυκαιμίας, ενώ η κορτιζόλη και η αυξητική ορμόνη, αν και εκκρίνονται ταυτόχρονα,



σχήμα 7.2.1 Φαίνεται η ιεραρχία των αντιδράσεων του οργανισμού στην υπογλυκαιμία.

δρουν καθυστερημένα, άρα δεν συμμετέχουν στην ταχεία αντιρρόπηση της υπογλυκαιμίας. Η κυριότερη ορμόνη της αντιρρόπησης της υπογλυκαιμίας είναι η γλυκαγόνη. Όμως στον ΣΔ τύπου 1, 3-5 χρόνια μετά την εκδήλωσή του, δεν παρατηρείται αύξηση της γλυκαγόνης στο ερέθισμα της υπογλυκαιμίας και έτσι παύει η γλυκαγόνη να παίζει τον αντιρροπιστικό της ρόλο ως προς την υπογλυκαιμία, ενώ αντίθετα αυξάνεται σε άλλα ερεθίσματα, όπως π.χ. στη χορήγηση αργινίνης.^{23,24} Η έλλειψη απάντησης της γλυκαγόνης στο ερέθισμα της υπογλυκαιμίας φαίνεται ότι σχετίζεται με την έλλειψη της ενδογενούς έκκρισης ινσουλίνης.^{25,26} Η αδρεναλίνη έχει τον κύριο ρόλο στην αντιρρόπηση της υπογλυκαιμίας, όταν δεν εκκρίνεται γλυκαγόνη. Στην περίπτωση αυτή η έκκριση αδρεναλίνης είναι απαραίτητη για την αντιρρόπηση και για την αντίληψη της υπογλυκαιμίας. Η αυξητική ορμόνη και η κορτιζόλη συμβάλλουν με καθυστέρηση στην ανάταξη μίας παρατεινόμενης υπογλυκαιμίας. Η αντιρρόπηση της γλυκόζης στον ΣΔ τύπου 2 είναι ακέραια στα αρχικά στάδια της νόσου και αυτό εξηγεί τη χαμηλή συχνότητα της ιατρογενούς υπογλυκαιμίας σε αυτό το χρονικό διάστημα της νόσου. Η κλινική εμπειρία μας λέει ότι η υπογλυκαιμία γίνεται όλο και πιο συχνό και σοβαρό πρόβλημα με την πάροδο της ηλικίας της νόσου και ιδιαίτερα μετά τη δευτεροπαθή αστοχία των υπογλυκαιμικών δισκίων και την έναρξη ινσουλινοθεραπείας. Πράγματι, οι ασθενείς που είναι στο τέλος του χρονικού φάσματος της ανεπάρκειας ινσουλίνης, δηλαδή ύστερα από μακροχρόνιο ΣΔ τύπου 2, παρουσιάζουν την ίδια παθοφυσιολογία αντιρρόπησης της γλυκόζης με τον ΣΔ τύπου 1 και γι' αυτό σε αυτή τη διάρκεια παρουσιάζουν συχνές υπογλυκαιμίες, και μάλιστα σοβαρές.²⁷ (βλ. πίνακα 7.2.2)

Συμπτώματα υπογλυκαιμίας

Τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας, βάσει του παθοφυσιολογικού υποστρώματός τους, διαιρούνται στα νευρογενή, σε νευρογλυκοπενικά και σε μη ειδικά ή αταξινόμητα. Για την ταξινόμηση των συμπτωμάτων

πίνακας 7.2.2 Διαφορές ως προς την υπογλυκαιμία μεταξύ των δύο τύπων πρωτοπαθή διαβήτη.*

Σακχαρώδης διαβήτης	Τύπος 1	Τύπος 2	p
Συχνότητα Υ/έτος	45±50	23,5±35	<0,001
Υ κώμα(συνολικά)	1,64±3,0	0,18±0,6	<0,001
Σκορ ανεπίγνωστης Υ	2,35±2,1	0,56±1,0	<0,001
Αντίληψη Υ καλή	42,9%	87,3%	<0,001
Αντίληψη Υ μέτρια	32,0%	11,9%	<0,001

Υ=Υπογλυκαιμία

* Η μελέτη αφορούσε 146 άτομα με ΣΔ τύπου 1 και 156 με ΣΔ τύπου 2 και έγινε στο Διαβητολογικό κέντρο της Β' Προπ. Παθολ. Κλινικής, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Θεσσαλονίκης.

της υπογλυκαιμίας έχουν χρησιμοποιηθεί πειράματα με φαρμακολογικούς αποκλεισμούς σε ζώα, καθώς και μελέτες σε ανθρώπους με φυσιολογικό μεταβολισμό ή με διαβήτη, αλλά και καθαρά στατιστικές μέθοδοι που εξετάζουν τη συσσώρευση των συμπτωμάτων σε ομάδες (Factor analysis) (πίνακας 7.2.3).²⁸

Τα νευρογενή συμπτώματα οφείλονται στη διέγερση - εκφόρτιση- του συμπαθοχρωμαφινικού συστήματος αλλά και του παρασυμπαθητικού. Τα νευρογλυκοπενικά συμπτώματα οφείλονται στην έλλειψη γλυκόζης στον εγκέφαλο και στην επακόλουθη δυσλειτουργία του. Τα μη ειδικά είναι δύσκολο να ταξινομηθούν. Ο όρος νευρογενή ή ΑΝΣ συμπτώματα έχει προταθεί αντί του παλαιού όρου "αδρενεργικά", διότι δεν είναι αδρενεργικά όλα τα συμπτώματα αυτής της ομάδας π.χ. η εφίδρωση δεν είναι αδρενεργικό αλλά χολινεργικό σύμπτωμα. Η πείνα κατατάσσεται στα νευρογενή συμπτώματα ως οφειλόμενη στη χολινεργική εκφόρτιση, αν και μερικοί την κατατάσσουν στα αταξινόμητα ή και στα νευρογλυκοπενικά.

Τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας διαφέρουν από άτομο σε άτομο και οι διαφορές αυτές θεωρούνται ιδιοσυγκρασιακές. Το μικρό σύνολο συμπτωμάτων που εμφανίζει ένα άτομο, π.χ. τρόμος, αίσθημα παλμών, εφίδρωση, μπορεί να παραμένει το ίδιο για χρόνια και εμφανίζεται σε υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης, σε αντίθεση με τα νευρογλυκοπενικά συμπτώματα και σημεία τα οποία αναπτύσσονται σε χαμηλότερα επίπεδα

πίνακας 7.2.3 Αναφερόμενη συχνότητα (%) των υποκειμενικών συμπτωμάτων υπογλυκαιμίας (μεταξύ 8 δημοσιεύσεων).¹

Ιδρώτας	47-84	Ζάλη	11-41
Τρόμος	32-78	Κεφαλαλγία	24-36
Αδυναμία	28-71	Άγχος	10-14
Διαταραχή όρασης	24-60	Ναυτία	5-20
Πείνα	39-49	Δυσκολία πνευματικής συγκέντρωσης	31-75
Αίσθημα παλμών	8-62	Κόπωση	38-46
Δυσκολία ομιλίας	7-41	Υπνηλία	16-33
Μούδιασμα στα χείλη	10-39	Σύγχυση	13-53

γλυκόζης.

Τα νευρογενή συμπτώματα που προειδοποιούν για την υπογλυκαιμία, σιγά-σιγά με την πάροδο πολλών ετών διαβήτη ή και αιφνιδίως οποτεδήποτε, μπορεί να αλλάξουν χαρακτήρα και να μη γίνονται αντιληπτά, οπότε έχουμε το φαινόμενο της ανεπίγνωστης υπογλυκαιμίας. Η αναφερόμενη συχνότητα (%) των υποκειμενικών συμπτωμάτων υπογλυκαιμίας διαφέρει αρκετά στις διάφορες μελέτες που έχουν δημοσιευθεί (πίνακας 7.2.3).

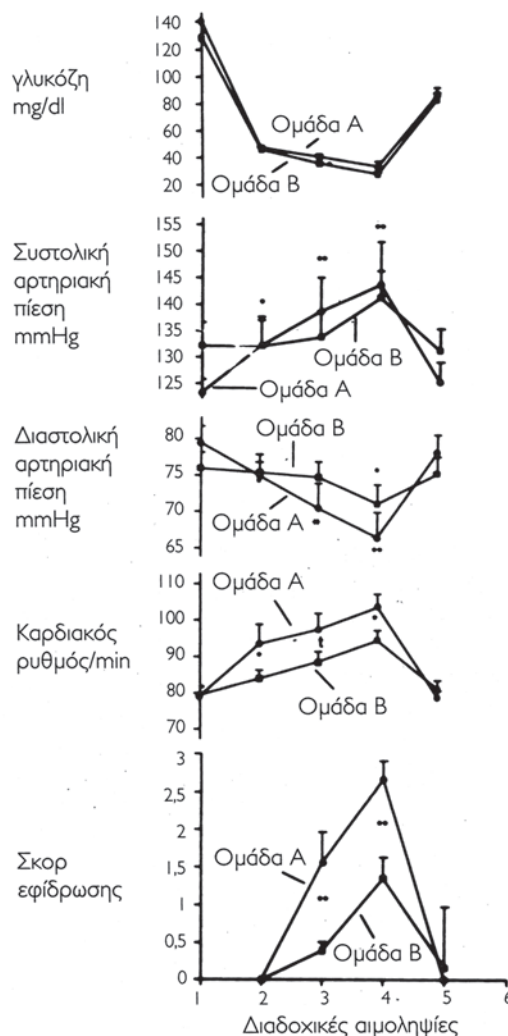
Η έλλειψη αντίληψης της υπογλυκαιμίας

Η έλλειψη αντίληψης της υπογλυκαιμίας παρατηρήθηκε μερικά χρόνια μετά την έναρξη εφαρμογής της ινσουλινοθεραπείας, αναφέρεται δε και στο κλασικό σύγγραμμα του RD Lawrence, *The diabetic life*. Οι ασθενείς δεν αντιλαμβάνονται έγκαιρα τα προειδοποιητικά συμπτώματα από τη διέγερση του αυτόνομου νευρικού συστήματος και πέφτουν σε νευρογλυκοπενία μην μπορώντας να αντιδράσουν. Ως προς την ορολογία του φαινομένου, ο I. Αλιβιζάτος έχει προτείνει τον σύντομο και περιεκτικό όρο "ανεπίγνωστη υπογλυκαιμία".²¹ Σύμφωνα με εργασία του Weinger, το 34% των ασθενών του με ΣΔ τύπου 1 εμφάνιζαν ανεπίγνωστη υπογλυκαιμία.²⁹ Η συχνότητα της διαταραχής αυτής, σύμφωνα με δική μας μελέτη, είναι 25% στον ΣΔ τύπου 1 και κάτω του 1% στον ΣΔ τύπου 2 (πίνακας 7.2.2).

Για την παθογένεια της ανεπίγνωστης υπογλυκαιμίας συνεχώς δημοσιεύονται εργασίες και πολλές πτυχές, άγνωστες πριν από λίγα χρόνια, έχουν διασαφηνιστεί. Η νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ), που είναι συχνό επακόλουθο της μακράς διάρκειας διαβήτη, θεωρήθηκε αρχικά ως η μόνη αιτία ανεπίγνωστης υπογλυκαιμίας. Στη συνέχεια όμως διαπιστώθηκε ότι η νευροπάθεια του ΑΝΣ δεν ήταν απαραίτητη προϋπόθεση για το φαινόμενο αυτό,³⁰ αν και οι ασθενείς με μεγάλη διάρκεια διαβήτη κατά κανόνα έχουν και νευροπάθεια. Μάλιστα ορισμένοι έφτασαν να υποστηρίξουν ότι η νευροπάθεια του ΑΝΣ δεν έχει καμία σχέση με την παθογένεια της ανεπίγνωστης υπογλυκαιμίας.³¹ Φαίνεται όμως ότι, όταν υπάρχει βαριά νευροπάθεια ΑΝΣ, συνήθως μάλιστα με έκδηλη ορθοστατική υπόταση, υπάρχει στενή σχέση με ανεπίγνωστη υπογλυκαιμία.³²

Η μελέτη ασθενών με ανεπίγνωστη υπογλυκαιμία έδειξε ότι έχουν μεγαλύτερη διάρκεια διαβήτη, χαμηλότερη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη και ιστορικό σοβαρότερων υπογλυκαιμιών απ' ό,τι οι ασθενείς με καλή αντίληψη υπογλυκαιμίας. Κατά τη διάρκεια της υπογλυκαιμίας, η έκκριση αντιρροπιστικών ορμονών, τα νευρογλυκοπενικά συμπτώματα και η νοητική δυ-

σλειτουργία αρχίζουν σε χαμηλότερες τιμές γλυκόζης απ' ό,τι στους ασθενείς με καλή αντίληψη υπογλυκαιμίας. Τέλος, η έκκριση κατεχολαμινών είναι λιγότερο έντονη στους ασθενείς με ανεπίγνωστη υπογλυκαιμία.^{30,33} Όταν οι ασθενείς ανέχονται χαμηλά επίπεδα γλυκόζης χωρίς αντίδραση, περιπίπτουν τελικά σε νευρογλυκοπενία, χωρίς να αντιληφθούν προειδοποιητικά νευρογενή συμπτώματα. Στις ελαφρότερες



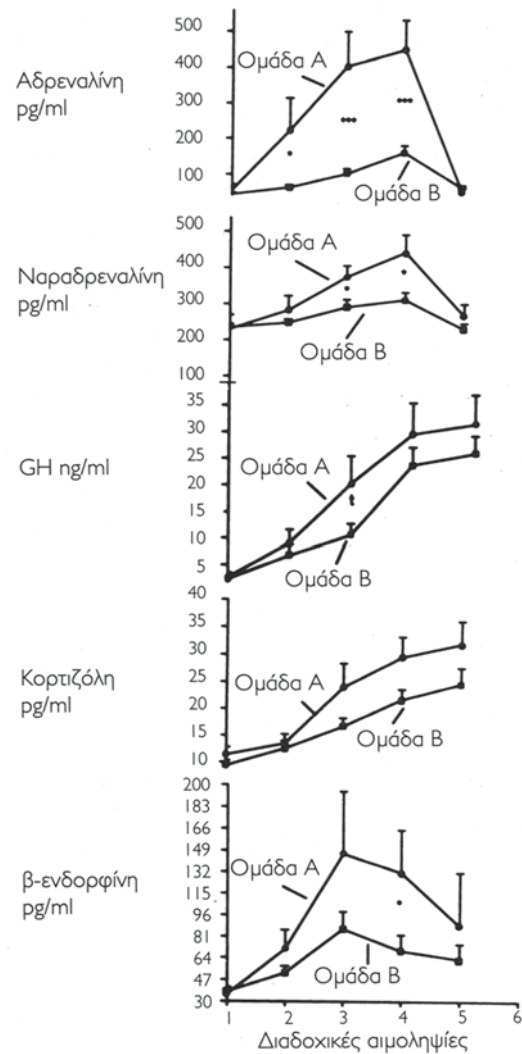
σχήμα 7.2.2 Μεταβολές της γλυκόζης του αίματος, της αρτηριακής πίεσης, του καρδιακού ρυθμού και του σκορ εφίδρωσης στη διάρκεια της υπογλυκαιμίας. Παριστάνονται οι μέσες τιμές και το σταθερό σφάλμα. Μία βουλίτσα σημαίνει σημαντικότητα $p < 0,05$, δύο βουλίτσες σημαντικότητα $p < 0,01$ και τρεις βουλίτσες σημαντικότητα $p < 0,001$. Βουλίτσες μεταξύ δύο καμπυλών συγκρίνουν τις δύο ομάδες ασθενών, βουλίτσες πάνω ή κάτω από τις καμπύλες συγκρίνουν τις δύο ομάδες ασθενών, βουλίτσες πάνω ή κάτω από τις καμπύλες συγκρίνουν τιμές μέσα στην ίδια ομάδα. Ομάδα A=καλή αντίληψη υπογλυκαιμίας, ομάδα B=κακή αντίληψη υπογλυκαιμίας.των βιοχημικών αντιδράσεων. Το (+) σημαίνει θετική επίδραση, το (-) σημαίνει αναστολή. ACT=Ακετύλ-καρνιτίνιο-τρανσφεράση. Η καρνιτίνη είναι απαραίτητη για την μεταφορά των ΕΛΟ μέσα στα ηπατικά μιτοχόνδρια όπου γίνεται η κετογένεση.

περιπτώσεις η αντίληψη είναι μειωμένη μόνο στον ύπνο. Στα σχήματα 7.2.2, 7.2.3 και 7.2.4 φαίνονται τα ευρήματα εργασίας μας³⁰ που αποτέλεσε και τη διδακτορική διατριβή του Σ. Μπακατσέλου.³⁴ Είναι φανερό ότι τα άτομα με ανεπίγνωστη υπογλυκαιμία είχαν καθυστερημένη και χαμηλότερη έκκριση αντιρροπιστικών ορμονών και κλινικών εκδηλώσεων. Η έκκριση κατεχολαμινών ήταν φυσιολογική στο ερέθισμα της ορθόστασης με τη χρήση ανατρεπόμενης κλίνης (tilting test). Άρα δεν πρόκειται για ανεπάρκεια της έκκρισης κατεχολαμινών, αλλά για καθυστερημένη αντίδραση του εγκεφάλου που δεν αντιδρά, όταν τα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος είναι σχετικώς χαμηλά (π.χ. 55 mg/dl), αλλά όταν είναι αρκετά χαμηλότερα (π.χ. 35 mg/dl). Επειδή η διαφορά της γλυκαιμίας που απαιτείται για τη διέγερση του ΑΝΣ και την εμφάνιση νευρογλυκοπενίας είναι πολύ μικρή ή είναι και ανάστροφη, δηλαδή προηγείται η νευρογλυκοπενία, το άτομο με ανεπίγνωστη υπογλυκαιμία δεν προλαβαίνει να αντιληφθεί τα υπογλυκαιμικά συμπτώματα, γιατί ο εγκέφαλός του ήδη δυσλειτουργεί.

Σε μελέτη του Davis και συν. δείχθηκε ότι ελαφρά υπογλυκαιμία ~70 mg/dl στο πλάσμα καταστέλλει σημαντικά την αντιρροπιστική έκκριση γλυκαγόνης και αδρεναλίνης σε επόμενη υπογλυκαιμία. Εντονότερη υπογλυκαιμία σε επίπεδα 59 mg/dl ελαττώνει περαιτέρω την αντιρροπιστική έκκριση ορμονών επιβραδύνοντας και τις άλλες ορμόνες της αντιρρόπησης της υπογλυκαιμίας.³⁵ Η πρόσφατη υπογλυκαιμία ελαττώνει την έκκριση αντιρροπιστικών ορμονών στην επόμενη υπογλυκαιμία, επειδή μεταβάλλει τον γλυκαιμικό ουδό της υπογλυκαιμίας, αλλά δεν μεταβάλλει το επίπεδο γλυκαιμίας στο οποίο εμφανίζεται νοητική δυσλειτουργία.³⁶ Μία άλλη αιτία που προκαλεί τελικά ανεπίγνωστη υπογλυκαιμία είναι οι μικρές και συχνές νυκτερινές υπογλυκαιμίες, όπως δείχθηκε σε πειραματική εργασία με υγιείς εθελοντές.³⁷ Η παθογένεια του συνδρόμου της ελαττωματικής αντιρρόπησης της γλυκόζης και του κλινικού συνδρόμου της ανεπίγνωστης υπογλυκαιμίας στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 αλλά και σε μερικούς με ΣΔ τύπου 2 φαίνεται να οφείλεται στην ίδια την υπογλυκαιμία.^{27, 38, 39, 40} Έτσι σχετικά πρόσφατα δημιουργήθηκε ο όρος Ανεπάρκεια του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος (συμπαθητικού και αδρενεργικού) οφειλόμενη στην υπογλυκαιμία (Hypoglycaemia Associated Autonomic Failure: HAAF).

Η υπόθεση αυτή βασίστηκε στην αρχική παρατήρηση ότι προηγηθείσα υπογλυκαιμία ελαττώνει την απάντηση του συμπαθητικοαδρενεργικού συστήματος και τη συμπτωματική απάντηση επόμενης, παρόμοιου βαθμού υπογλυκαιμίας σε φυσιολογικά άτομα.

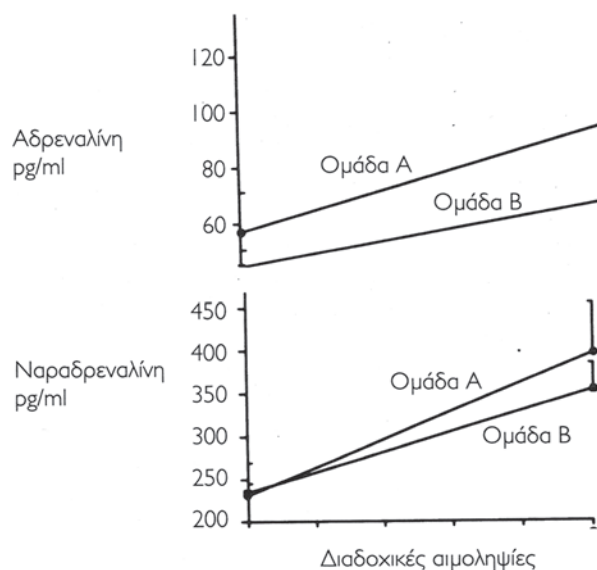
Το ίδιο φαινόμενο αποδείχθηκε και στον ΣΔ τύπου 1



σχήμα 7.2.3 Μεταβολές της αδρεναλίνης, ναραδρεναλίνης, αυξητικής ορμόνης (GH), κορτιζόλης και β-ενδορφίνης στη διάρκεια δοκιμασίας υπογλυκαιμίας.

μετά την πρόκληση υπερινσουλιναϊμικής υπογλυκαιμίας. Δείχθηκε ότι μια πρόσφατη προηγηθείσα υπογλυκαιμία μετακινεί τον γλυκαιμικό ουδό σε χαμηλότερα επίπεδα γλυκόζης, ωστόσο όμως και σε αυτά τα χαμηλότερα επίπεδα γλυκόζης η ένταση της απάντησης συνεχίζει να είναι χαμηλότερη συγκριτικά με εκείνη ασθενών που δεν υπέστησαν πρόσφατη υπογλυκαιμία.⁴¹ Αυτό μαζί με την απουσία γλυκαγόνης δημιουργεί ελαττωματική αντιρρόπηση της γλυκόζης και αυτή, με τη σειρά της, σε μειωμένα ή και καθόλου νευρογενή συμπτώματα, γεγονότα που οδηγούν στην ανεπίγνωστη υπογλυκαιμία και τελικά στη σοβαρή υπογλυκαιμία.

Το ίδιο ακριβώς συμβαίνει και στους ασθενείς με μακροχρόνιο ΣΔ τύπου 2 και ιδιαίτερα στους ινσουλινοθεραπευόμενους στους οποίους, όπως αναφέρθηκε, συνυπάρχει έλλειψη της γλυκαγόνης και επομένως



σχήμα 7.2.4 Η αδρεναλίνη και ναραδρεναλίνη του πλάσματος πριν και 3 min μετά την ορθοστάτηση, στις ομάδες με καλή και μειωμένη αντίληψη υπογλυκαιμίας.

είναι ιδιαίτερα επιρρεπείς στον κίνδυνο της σοβαρής υπογλυκαιμίας.

Η υπόθεση της HAAF στηρίχθηκε ακόμη περισσότερο από την παρατήρηση ότι η προσεκτική αποφυγή της ιατρογενούς υπογλυκαιμίας σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 επί δύο έως τρεις εβδομάδες επαναφέρει την αντίληψη της υπογλυκαιμίας και βελτιώνει σημαντικά την απάντηση της αδρεναλίνης, ενώ δεν επανέρχεται η απάντηση της γλυκαγόνης. Υποστηρίχθηκε από μελέτες ότι η παρατεταμένη υπογλυκαιμία αυξάνει τη μεταφορά γλυκόζης από την κυκλοφορία στα εγκεφαλικά κύτταρα, τον μεταβολισμό της γλυκόζης από τον εγκέφαλο καθώς επίσης και την κυκλοφορία τόσο στα πειραματόζωα όσο και στον άνθρωπο. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την ικανοποίηση των αναγκών των νευρώνων του εγκεφάλου σε γλυκόζη μετά την υπογλυκαιμία, με συνέπεια τη μη διέγερση αυτών και τη μειωμένη αντίδραση του συμπαθητικοαδρενεργικού συστήματος αλλά και του άξονα υποθάλαμος – υπόφυση – επινεφρίδια.^{19,42} Πρόσφατες μελέτες χρησιμοποιώντας ραδιοσημασμένες ουσίες (γλυκόζη και νερό) και τη μέθοδο της τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (PET) έδειξαν ότι δεν αυξάνεται η ολική μεταφορά γλυκόζης στα νευρικά κύτταρα, ούτε ο αριθμός μεταβολισμού της ούτε η μικροκυκλοφορία.⁴³ Αυτό όμως δεν αποκλείει την πιθανότητα οι μεταβολές αυτές να γίνονται σε μια συγκεκριμένη περιοχή του εγκεφάλου και ιδιαίτερα στον υποθάλαμο και οι διαταραχές να εντοπίζονται πέραν του αιματοεγκεφαλικού φραγμού σε ενδοκυτταρικό επίπεδο. Πράγματι, μελέτη σε ασθενείς με αντίληψη και χωρίς αντίληψη

χρησιμοποιώντας την 18-fluorodeoxyglucose (FDG) ως μεταβολική ουσία πρόσληψης και τη μέθοδο PET έδειξε ότι οι ασθενείς με το σύνδρομο της ανεπίγνωστης υπογλυκαιμίας είχαν μειωμένη πρόσληψη στην περιοχή του υποθαλάμου της ουσίας κατά την υπογλυκαιμία, ενώ οι άλλοι όχι.^{44,45} Οι μηχανισμοί και διάφοροι διαμεσολαβητές του φαινομένου της HAAF δεν είναι προς το παρόν απολύτως γνωστοί.

Ενδιαφέρουσα είναι και η παρατήρηση ότι τα διαβητικά άτομα αντιλαμβάνονται καλύτερα τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας όταν βρίσκονται σε όρθια στάση παρά σε ύπτια.⁴⁶ Στον ύπνο η αντίληψη της υπογλυκαιμίας είναι γενικά δυσκολότερη, γιατί και η έκκριση κατεχολαμινών μειονεκτεί.⁴⁷ Από τα παραπάνω γίνεται κατανοητό γιατί, σε περιπτώσεις μικρής μείωσης της αντίληψης της υπογλυκαιμίας, το πρόβλημα υπάρχει πρώτα στη διάρκεια του ύπνου.

Η κατανάλωση οινοπνευματωδών εμποδίζει την αντιρρόπηση της υπογλυκαιμίας. Πιθανώς αυτό γίνεται και από την αναστολή της λιπόλυσης, που προκαλεί το μεταβολιζόμενο οινόπνευμα, η οποία θα συνέβαλε στη γλυκονογένεση.⁴⁸

Στους υπερήλικες ασθενείς η υπογλυκαιμία προκαλεί σοβαρότερες νοητικές δυσλειτουργίες απ' ό,τι σε νεαρούς ασθενείς και υπάρχουν περισσότερες πιθανότητες να μη εμφανιστούν τα νευρογενή συμπτώματα. Το γήρας, κατά συνέπεια, αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ανεπίγνωστη υπογλυκαιμία.⁴⁹

Συνοψίζοντας μπορούμε να πούμε ότι στην εμφάνιση του συνδρόμου της ανεπίγνωστης υπογλυκαιμίας συντελούν:

α) Τα βαριά επεισόδια υπογλυκαιμίας. Ύστερα από ένα τέτοιο επεισόδιο ο ασθενής δεν αντιλαμβάνεται καλά μία νέα υπογλυκαιμία και η αντιρρόπηση της υστερεί.

β) Οι πολύ χαμηλές τιμές γλυκόζης στη ρύθμιση του διαβήτη. Οι πολύ αυστηροί στόχοι ρύθμισης του διαβήτη και η παραμονή συνεχώς πολύ χαμηλών τιμών γλυκόζης στο αίμα προκαλούν εθισμό του εγκεφάλου και ανεπίγνωστη υπογλυκαιμία.

γ) Η βαριά νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Συνήθως παρατηρείται ύστερα από πολλά χρόνια ΣΔ και συνυπάρχουν ορθοστατική υπόταση ή άλλες κλινικές εκδηλώσεις σοβαρού βαθμού νευροπάθειας.

δ) Το γήρας και η κατανάλωση οινοπνεύματος προδιαθέτουν σε ανεπίγνωστη υπογλυκαιμία.

Στις περιπτώσεις ανεπίγνωστης υπογλυκαιμίας, επειδή οι ασθενείς αυτοί κινδυνεύουν από σοβαρή υπογλυκαιμία, οι στόχοι του γλυκαιμικού ελέγχου πρέπει να είναι υψηλότεροι, π.χ. 120-180 mg/dl και όχι 80-140 mg/dl. Η κατανάλωση καφέ αυξάνει την αντίληψη της

υπογλυκαιμίας. Σχετικά βρέθηκε ότι η καφεΐνη αυξάνει την αντίληψη υπογλυκαιμίας και τα επίπεδα αδρεναλίνης, αυξητικής ορμόνης και κορτιζόλης. Η νοητική δυσλειτουργία εμφανίζεται στα ίδια επίπεδα υπογλυκαιμίας τόσο σε πότες όσο και σε μη πότες καφέ.⁵⁰

Η ανεπίγνωστη υπογλυκαιμία είναι στις περισσότερες περιπτώσεις αναστρέψιμο φαινόμενο εν όλω ή εν μέρει. Οι πρώτες παρατηρήσεις για υποστροφή του φαινομένου έγιναν σε ασθενείς με ινσουλίνωμα, οι οποίοι εμφανίζουν κυρίως νευρογλυκοπενικά συμπτώματα, και η κανονική αντίληψη των νευρογενών συμπτωμάτων έχει εξαφανιστεί. Μετά τη χειρουργική αφαίρεση του όγκου, η αντίληψη της υπογλυκαιμίας επανέρχεται.⁵¹ Ο Fanelli και συν. περιέγραψαν ότι η σχολαστική αποφυγή υπογλυκαιμίας είναι σε θέση να επαναφέρει στο φυσιολογικό την αντίληψη της υπογλυκαιμίας και τη νευροορμονική αντίδραση σε ασθενείς που βρίσκονται σε εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία.⁵² Επειδή τα άτομα που ακολουθούν εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία έχουν χαμηλές, σχετικά, τιμές HbA1c, η παρατήρηση του Fanelli και συν. αποκτά ιδιαίτερη αξία. Συνεπώς, στην κλινική πράξη η αποφυγή της υπογλυκαιμίας, και κυρίως της νυκτερινής, η οποία ούτως ή άλλως δεν γίνεται εύκολα αντιληπτή, είναι το μόνο θεραπευτικό μέσο αποφυγής της σοβαρής ιατρογενούς υπογλυκαιμίας.⁵³ Σε πειραματικό επίπεδο, κατά τη διάρκεια της υπογλυκαιμίας (Υπερινσουλιναιμικός υπογλυκαιμικός αποκλεισμός) βρέθηκε ότι η συγχορήγηση ενδοφλεβίως μικρής ποσότητας φρουκτόζης αύξησε τόσο το επίπεδο γλυκόζης στο οποίο παρατηρήθηκε η έναρξη της έκκρισης αδρεναλίνης (γλυκαιμικός ουδός) όσο και τα επίπεδά της στο πλάσμα σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 και ανεπίγνωστη υπογλυκαιμία.

Η χορήγηση φρουκτόζης σε ασθενείς με το φαινόμενο της ανεπίγνωστης υπογλυκαιμίας δεν μελετήθηκε στην κλινική πράξη, δηλαδή στο κατά πόσο πράγματι και σε ποια ποσότητα η κατανάλωση φρουκτόζης από τους ασθενείς αυτούς μειώνει τη συχνότητα και τη βαρύτητα της σοβαρής υπογλυκαιμίας.⁵⁴

Η ταχύτητα πτώσης της γλυκόζης δεν επηρεάζει την ιεραρχία στην έκκριση των αντιρροπιστικών ορμονών.^{55,56}

Υπερβολική αντίληψη υπογλυκαιμίας

Οι ασθενείς με σχετικά αρρυθμιστο διαβήτη αντιλαμβάνονται συμπτώματα υπογλυκαιμίας σε λίγο υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος σε σύγκριση με τα φυσιολογικά άτομα.⁴⁰ Πολλοί ασθενείς, μάλιστα, αρνούνται να επιτρέψουν ρύθμιση του διαβήτη με στόχο τη γλυκόζη πλάσματος κάτω από 140-160 mg/dl, γιατί πιστεύουν ότι θα αισθάνονται υπογλυκαιμικά συμπτώματα. Ενδεχομένως, πολλές φορές, αλλά όχι πάντοτε, να πρόκειται για αγχώδη άτομα με υπερβολι-

κό φόβο υπογλυκαιμίας που συγχέουν τα συμπτώματα κρίσης άγχους με αυτά της υπογλυκαιμίας, ίσως όμως και ο ουδός έκκρισης κατεχολαμινών να είναι αρκετά υψηλότερος του φυσιολογικού. Ότι κάτι τέτοιο συμβαίνει σε μερικές περιπτώσεις είναι τεκμηριωμένο.⁵⁷ Η μελέτη του γλυκαιμικού ουδού υπογλυκαιμίας έδωσε τα αποτελέσματα του πίνακα 7.2.4 σύμφωνα με μία μελέτη της ομάδας του Cryer.²⁶ Η σκέψη ότι μπορεί να προκληθεί υπογλυκαιμία, δηλαδή η υποκειμενική γνώση για την πιθανότητα υπογλυκαιμίας, αυξάνει τα επίπεδα κατεχολαμινών και τον καρδιακό ρυθμό, άρα και το ενδεχόμενο να γίνει αντιληπτή η υπογλυκαιμία ή να εκληφθεί σαν τέτοια το υποκειμενικό αίσθημα παλμών που προκαλείται από άγχος.⁵⁸

Η νυκτερινή υπογλυκαιμία

Πολλές φορές οι νυκτερινές υπογλυκαιμίες δεν γίνονται αντιληπτές. Υπάρχουν ωστόσο συμπτώματα και εκδηλώσεις που, αν προσεχτούν, βοηθούν στην αναγνώριση της υπογλυκαιμίας και στη λήψη μέτρων για τη μελλοντική αποφυγή της. Οι ασθενείς εμφανίζουν, λόγω της υπογλυκαιμίας, ανήσυχος ύπνο με εφιάλτες, πρωινή κεφαλαλγία, αίσθημα κόπωσης στην αφύπνιση ή ανεξήγητη υπνηλία παρά τον ύπνο που έχει μεσολαβήσει. Παρατηρούνται, επίσης, υγρά από ιδρώτα εσώρουχα. Μία έντονη υπογλυκαιμία στον ύπνο, που δεν γίνεται αντιληπτή, μπορεί τελικά να εκδηλωθεί με επιληπτοειδείς σπασμούς. Σε ασθενείς που είναι επιρρεπείς σε νυκτερινή υπογλυκαιμία συνιστάται αυτοέλεγχος της γλυκόζης αίματος πριν από τον ύπνο. Αν βρεθεί τιμή μικρότερη από 120 mg/dl, πρέπει να ληφθεί επιπλέον υδατανθρακούχος τροφή, π.χ. 40 g ψωμί και γάλα. Αν συμβεί νυκτερινή υπογλυκαιμία, μετά την ανάταξή της πρέπει να ληφθεί επίσης υδατανθρακούχος τροφή, για να μη συμβεί υποτροπή της υπογλυκαιμίας μέχρι το πρωί.

πίνακας 7.2.4 Γλυκαιμικός ουδός υπογλυκαιμίας (γλυκόζη σε mg/dl).

	Φυσιολογικοί	Διαβητικοί	
		αντίλ. Υ καλή	χωρίς αντίλ.
Αδρεναλίνη	68	70	50
Νοραδρεναλίνη	68	62	48
Αυξητική ορμόνη	68	68	59
Κορτιζόλη	59	59	45
Συμπτώματα ANΣ	61	65	42
Συμπτώματα ΝΓΠ*	51	51	45
Εγκεφ. δυσλειτ.	48	48	43

*ΝΓΠ=Νευρογλυκοπενία

Ύστερα από μέτρια χρήση οιοπνεύματος από μη διαβητικά άτομα και από ασθενείς με ΣΔ τύπου 1, η αντίληψη της υπογλυκαιμίας είναι μειωμένη. Επομένως, όταν υπάρχει πρόβλημα στην αντίληψη της υπογλυκαιμίας, η χρήση οιοπνεύματος είναι επικίνδυνη, γιατί αυξάνει τις πιθανότητες βαριάς υπογλυκαιμίας.⁵⁹ Η αντιρρόπηση της υπογλυκαιμίας καθυστερεί, όταν μεταβολίζεται το οινόπνευμα.⁶⁰

Γενικά οι παράγοντες της πρόκλησης υπογλυκαιμίας διακρίνονται σε:

- καταστάσεις με αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης στο αίμα
- καταστάσεις με αυξημένη ευαισθησία στην ινσουλίνη
- ανεπαρκή πρόσληψη υδατανθράκων
- άσκηση
- οινόπνευμα, φάρμακα

Οι παράγοντες που προδιαθέτουν σε υπογλυκαιμία φαίνονται αναλυτικά στον πίνακα 7.2.5.

Τα άτομα που εμφανίζουν συχνά νυκτερινές υπογλυκαιμίες μπορεί να βοηθηθούν με κατάλληλη εκπαίδευση, με προσθήκη μικρού γεύματος προ του ύπνου, με αποφυγή χορήγησης μικτής ινσουλίνης πριν από το βραδινό γεύμα και με χορήγηση της ενδιάμεσης διάρκειας ινσουλίνης προ του ύπνου. Αν είναι ανάγκη, μπορεί να βοηθηθούν από τη λήψη τερβουταλίνης ή αλανίνης προ του ύπνου. Η τερβουταλίνη δρα αυξάνοντας τη γλυκογονόλυση ως β2 αδρενεργικός διεγέρτης, ενώ η αλανίνη δρα αυξάνοντας την παραγωγή γλυκαγόνης. Η δράση των ουσιών αυτών είναι πιο παρατεταμένη απ' ό,τι η λήψη ενός μικρού γεύματος προ του ύπνου.⁶¹

Πρόγνωση της υπογλυκαιμίας

Η ιατρογενής υπογλυκαιμία αφενός μεν αναστατώνει τη ζωή πολλών ινσουλινοθεραπευόμενων ασθενών, αφετέρου δε είναι δυνητικά επικίνδυνη και για την ίδια τους τη ζωή. Έχει ενοχοποιηθεί για αρρυθμίες, εγκεφαλικά επεισόδια και επιληπτοειδείς κρίσεις. Τα διάφορα αναφερόμενα ποσοστά των θανάτων από υπογλυκαιμία δεν είναι ακριβή, γιατί υπάρχει η δυσκολία της διαπίστωσης της υπογλυκαιμίας ως αιτίας θανάτου. Αποψη του γράφοντος είναι ότι ο θάνατος από υπογλυκαιμία είναι εξαιρετικά σπάνιο φαινόμενο. Τα επαναλαμβανόμενα και σοβαρά υπογλυκαιμικά επεισόδια στα διαβητικά παιδιά, που έχουν ΣΔ τύπου 1 από τα πρώτα έτη της ζωής τους (πριν από το 5ο έτος), ενδέχεται να επηρεάσουν την ευφυΐα τους.^{62,63} Η νυκτερινή υπογλυκαιμία προκαλεί το επόμενο πρωί αίσθημα κόπωσης, αλλά δεν προκαλεί μείωση των νοητικών λειτουργιών, επομένως δεν παρεμποδίζει την καλή επίδοση στα μαθήματα ή άλλες πνευματικές εργασίες.⁶⁴ Τα σοβαρά υπογλυκαιμικά επεισόδια πιστεύεται ότι επιδεινώνουν τις χρόνιες επιπλοκές του διαβήτη

πίνακας 7.2.5 Παράγοντες που προδιαθέτουν σε υπογλυκαιμία.

- Καθυστέρηση ώρας λήψης γεύματος
- Μειωμένη ποσότητα γεύματος
- Παράληψη γεύματος
- Δίαιτα αδυνατίσματος
- Νευρογενής ανορεξία
- Ασυνήθιστη σωματική κόπωση ή άθληση
- Λήψη οιοπνεύματος ιδίως χωρίς φαγητό
- Ακατάλληλες δόσεις και τύπος ινσουλίνης
- Παθολογικός μηχανισμός αντιρρόπησης υπογλυκαιμίας
- Μειωμένη αντίληψη υπογλυκαιμίας
- Αλεπάλληλες υπογλυκαιμίες
- Πολύ αυστηροί στόχοι ρύθμισης του διαβήτη
- Ενδοκρινικές ανεπάρκειες (νόσος Addison, υποϋποφυσισμός, υποθυρεοειδισμός)
- Διακοπή ή μείωση δόσης κορτικοστεροειδών φαρμάκων
- Τερματισμός ή διακοπή κύησης χωρίς μείωση δόσεων ινσουλίνης
- Θηλασμός
- Ορμονικές μεταβολές λόγω εμμηνου κύκλου
- Γαστροπάρεση, έμετος
- Σύνδρομο δυσαπορρόφησης
- Μειωμένη αντίληψη οδηγιών, λάθη ασθενούς στις δόσεις ινσουλίνης, το ωράριο και τη δίαιτα.

(π.χ. αμφιβληστροειδοπάθεια, νευροπάθεια).^{65,66} Με όλα όσα αναφέρθηκαν, είναι φανερό γιατί η υπογλυκαιμία είναι η επιπλοκή της ινσουλινοθεραπείας που φοβούνται περισσότερο οι ασθενείς.⁶⁷

Τελευταία με τη χρήση μαγνητικής τομογραφίας έγιναν παρατηρήσεις με τις οποίες διαπιστώθηκαν εγκεφαλικές ανωμαλίες προσομοιάζουσες σε πρόωρη γήρανση σε άτομα με ΣΔ τύπου 1 μακράς διάρκειας. Επίσης βρέθηκε συσχέτιση ιστορικού συχνών και υποτροπιαζόντων επεισοδίων υπογλυκαιμίας με την εμφάνιση φλοιικής ατροφίας.⁶⁸ Έχει βρεθεί σε πειραματόζωα ότι η χορήγηση γλυκόζης ύστερα από παρατεταμένη και σοβαρή υπογλυκαιμία ακόμη και σε μεγάλες ποσότητες δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί από τα ευαίσθητα νευρικά κύτταρα. Αυτό οδηγεί σε μόνιμες βλάβες των νευρικών κυττάρων και τελικά στον θάνατο αυτών. Η συγχορήγηση γλυκόζης, πυροβικού ή κετογλουταρικού οξέος προφυλάσσει τα ευαίσθητα νευρικά κύτταρα από ανεπανόρθωτες και μόνιμες βλάβες. Το γεγονός αυτό παρατηρήθηκε σε πειραματόζωα ακόμη και όταν το πυροβικό ή α-κετογλουταρικό οξύ χορηγηθεί καθυστερημένα (1–3 ώρες) μετά την έναρξη σοβαρής και παρατεταμένης υπογλυκαιμίας. Αυτό συμβαίνει διότι ο μεταβολισμός του πυροβικού ή α-κετογλουταρικού

οξέος (κετονοξέα) γίνεται από τα νευρικά κύτταρα, χωρίς να είναι απαραίτητη η παρουσία NAD. Είναι γνωστό ότι κατά την υπογλυκαιμία γίνεται κατανάλωση του NAD μέσω ενεργοποίησης της πολυ-πολυμεράσης 1 (PARP-1). Το NAD είναι απαραίτητο για τη χρησιμοποίηση της γλυκόζης μέσω της γλυκολυτικής οδού και γι' αυτό τον λόγο η χορήγηση γλυκόζης δεν προλαμβάνει πάντα τις μόνιμες βλάβες των νευρικών κυττάρων ύστερα από σοβαρή και παρατεταμένη υπογλυκαιμία.

Η παρατήρηση αυτή στα πειραματόζωα πιθανόν να έχει σημασία για τη διόρθωση της σοβαρής και παρατεταμένης υπογλυκαιμίας στον άνθρωπο με τη συγχωρήγηση γλυκόζης και πυρουμενίου οξέος.⁶⁹

Αντιμετώπιση της υπογλυκαιμίας

Η χορήγηση 15-20 g γλυκόζης ή ζάχαρης από το στόμα δρα μέσα σε 10-15 λεπτά της ώρας και διορθώνει την υπογλυκαιμία. Η χορήγηση γάλακτος ή χυμού φρούτων διορθώνει την υπογλυκαιμία πιο αργά και κατά μικρότερο βαθμό απ' ό,τι η γλυκόζη. Σε ασθενείς με σοβαρή υπογλυκαιμία και αδυναμία συνεργασίας μπορεί να χορηγηθούν ενδοφλεβίως 20 cc από διάλυμα δεξτρόζης 35%, γλυκαγόνη ενδομυϊκώς ή υποδορίως σε δόση 1 mg. Επίσης η χορήγηση γλυκαγόνης μπορεί να γίνει και διαρρινικά με ειδικής φαρμακοτεχνίας σκεύασμα. Σε ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν παρατεταμένη και σοβαρή υπογλυκαιμία και δεν συνέρχονται, παρά την άνοδο της γλυκόζης στο πλάσμα, χορηγείται ενδοφλεβίως δεξαμεθαζόνη και μανιτόλη, επειδή η κατάστασή τους μπορεί να οφείλεται σε εγκεφαλικό οίδημα. Σε σοβαρή υπογλυκαιμία από υπογλυκαιμικά δισκία απαιτείται, μετά την ανάταξή της, συνεχής στάγδην χορήγηση γλυκόζης για ένα 24ωρο τουλάχιστον και παρακολούθηση του ασθενούς σε νοσοκομείο για δύο ημέρες, διότι υπάρχει η περίπτωση της υποτροπής, λόγω της παρατεταμένης δράσης των σουλφονουριών.⁷⁰ Στην υπογλυκαιμία από υπογλυκαιμικά φάρμακα, η εφόσον χορηγηθεί γλυκαγόνη, δεν δρα ιδιαιτέρως.

Η πρόληψη της υπογλυκαιμίας συνίσταται στην κατάλληλη ενημέρωση-εκπαίδευση του διαβητικού και των συγγενών του. Ύστερα από μία υπογλυκαιμία ο ασθενής πρέπει να σκεφτεί ποια ήταν η αιτία της. Αν δεν υπάρχει αιτία, πρέπει να μειωθεί η δόση της ινσουλίνης που προκάλεσε την υπογλυκαιμία κατά 10-20%. Δεν πρέπει να λησμονείται ότι μετά την υπογλυκαιμία ο ασθενής είναι ευαίσθητος στην ινσουλίνη και υπάρχουν αυξημένες πιθανότητες για νέο επεισόδιο. Επίσης, ο γιατρός πρέπει να λαμβάνει υπόψη του ότι οι β αποκλειστές του συμπαθητικού εμποδίζουν την αντίληψη και την αντιρρόπηση της υπογλυκαιμίας με την καταστολή των αδρενεργικών συμπτωμάτων και

την παρεμπόδιση της γλυκογονόλυσης. Οι εκλεκτικοί β αναστολείς έχουν σε μικρότερο βαθμό αυτό το αποτέλεσμα και πρέπει να προτιμούνται όταν η χορήγησή τους κρίνεται απαραίτητη.⁷¹

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Cryer PE et al. Technical Review. *Diabetes Care* 1994;17:734-754.
- 2 Seltzer HS. Drug-induced hypoglycemia. A review of 1418 cases. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989;18:163-183.
- 3 Cryer PE. Hierarchy of physiological responses to hypoglycemia; relevance to clinical hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus. *Horm Metab Res* 1997;29:92-96.
- 4 Heller S, Chapman J, McCloud J, Ward J. Unreliability of reports of hypoglycemia by diabetic patients. *Br Med J* 1995;310:440.
- 5 Mühlhauser I, Berger M, Sonnenberg G et al. Incidence and management of severe hypoglycemia in 434 adults with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1985;8:268-273.
- 6 Mühlhauser I, Bruckner I, Berger M et al. Evaluation of an intensified insulin treatment and teaching programme as routine management of Type 1 (insulin-dependent) diabetes. The Bucharest-Düsseldorf Study. *Diabetologia* 1987;30:681-690.
- 7 Goldgewicht C, Slama G, Paroz L, Tchobrousky G. Hypoglycemia reactions in 172 Type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1983;24:95-99.
- 8 MacLeod KM, Hepburn DA, Frier BM. Frequency and morbidity of severe hypoglycaemia in insulin-treated diabetic patients. *Diabet Med* 1993;10:238-245.
- 9 The EuroDiab IDDM Complications Study Group. Microvascular and acute complications in IDDM patients: the EuroDiab IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1994;37:278-285.
- 10 The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. *Am J Med* 1991;90:450-459.
- 11 Καραμήτσος Δ. Σύγχρονα σχήματα και μέθοδοι ινσουλινοθεραπείας. *Ελλην Διαβ Χρονικά* 1988;1:2-23.
- 12 Thorsteinsson B, Pramming S, Lauritzen T, Binder C. Frequency of daytime biochemical hypoglycaemia in insulin-treated diabetic patients: relation to daily median blood glucose concentrations. *Diabet Med* 1986;3:147-151.

- 13 Heller SR. Hypoglycaemia and Type 2 diabetes: insulin therapy. In Frier BM, Fisher BM, eds. *Hypoglycaemia and Diabetes: Clinical and Physiological Aspects*. London Edward Arnold 1993;393-400.
- 14 Henry RR, Wallace P, Gumbiner B et al. Intensive conventional insulin therapy for type II diabetes. Metabolic effects during a 6-mo outpatient trial. *Diabetes Care* 1993;16:21-23.
- 15 Hepburn DA, MacLeod KM, Pell AC, Scougal IJ, Frier BM. Frequency and symptoms of hypoglycaemia experienced by patients with type 2 diabetes treated with insulin. *Diabet Med* 1993;10:231-237.
- 16 Maher F, Vannucci SJ, Simpson IA. Glucose transporter proteins in brain. *FASEB J* 1994;8:1003-1011.
- 17 Boado RJ, Pardridge WM. Glucose deprivation causes post-transcriptional enhancement of brain capillary endothelial glucose transporter gene expression via GLUT1 mRNA stabilization. *J Neurochem* 1993;60:2290-2296.
- 18 Nishizaki T, Matsuoka T. Low glucose enhances Na⁺/glucose transport in bovine brain artery endothelial cells. *Stroke* 1998;29:844-849.
- 19 Boyle PJ, Kempers SF, O'Connor AM et al. Brain glucose uptake and unawareness of hypoglycemia in patients with insulin dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med* 1995;333:1726-1731.
- 20 Matveyenco AV, Donovan CM. Metabolic sensors mediate hypoglycemic detection at the portal vein. *Diabetes* 2006;55:1276-1282.
- 21 Αλιβιζάτος Ι. Υπογλυκαιμία στον σακχαρώδη διαβήτη. Στο Χ.Δ. Τούντα, Σακχαρώδης Διαβήτης. Θεωρία-Πράξη. Εκδόσεις Επτάλοφος, Αθήνα 1995:326-352.
- 22 Mitrakou A, Ryan C, Veneman T et al. Hierarchy of glycemic thresholds for counterregulatory hormone secretion, symptoms, and cerebral dysfunction. *Am J Physiol* 1991;260:E67-E74.
- 23 Gerich JE, Langlois M, Noacco C, Karam JH, Forsham PH: Lack of glucagon response to hypoglycemia in diabetes: Evidence for an intrinsic pancreatic alpha cell defect. *Science* 1973;182:171-173.
- 24 Bolli G, De Feo P, Compagnucci P, Cartechini MG, Angeletti G, Santeusano F, Brunetti P, Gerich JE: Abnormal glucose counterregulation in insulin-dependent diabetes mellitus: interaction of anti-insulin antibodies and impaired glucagon and epinephrine secretion. *Diabetes* 1983;32:134-141.
- 25 Banarar S, McGregor VP, Cryer PE: Intraislet hyperinsulinemia prevents the glucagon response to hypoglycemia despite an intact autonomic response. *Diabetes* 2002;51:958-965.
- 26 Raju B, Cryer PE. Loss of the decrement in intraislet insulin plausibly explains loss of the glucagon response to hypoglycemia in Insulin-Deficient Diabetes. *Diabetes* 2005;54:757-764.
- 27 Segel SA, Paramore DS, Cryer PE: Hypoglycemia-associated autonomic failure in advanced type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51:724-733.
- 28 Hepburn DA, Deary IJ, Frier BM. Classification of symptoms of hypoglycaemia in insulin-treated diabetic patients using factor analysis: relationship to hypoglycaemia unawareness. *Diabet Med* 1992;9:70-75.
- 29 Weinger K, Jacobson AM, Draelos MT et al. Blood glucose estimation and symptoms during hyperglycemia and hypoglycemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 1995;98:22-31.
- 30 Bacatselos SO, Karamitsos DT, Kourtoglou GI, Zamboulis CX, Yovos JG, Vyzantiadis AT. Hypoglycemia unawareness in type 1 diabetic patients under conventional insulin treatment. *Diab Nutr Metab* 1995;8:267-275.
- 31 Ryder REJ, Owens DR, Hayes TM, Ghatei MA, Bloom SR. Unawareness of hypoglycemia and inadequate hypoglycemic counterregulation: no causal relation with diabetic autonomic neuropathy. *Br Med J* 1990;301:783-787.
- 32 Bottini P, Boschetti E, Pampanelli S et al. Contribution of autonomic neuropathy to reduced plasma adrenaline responses to hypoglycemia in IDDM. Evidence for a non-selective defect. *Diabetes* 1997;46:814-823.
- 33 Mokan M, Mitrakou A, Veneman T et al. Hypoglycemia unawareness in IDDM. *Diabetes Care* 1994;17:1397-1403.
- 34 Μπακατσέλος Σ. Παθογένεια της έλλειψης προειδοποιητικών συμπτωμάτων υπογλυκαιμίας σε ινσουλινοεξαρτώμενους διαβητικούς ασθενείς. Διδακτορική διατριβή, Ιατρικό τμήμα ΑΠΘ, 1992.
- 35 Davis SN, Shavers C, Mosqueda-Garcia R, Costa F. Effects of differing antecedent hypoglycemia on subsequent counterregulation in normal humans. *Diabetes* 1997;46:1328-1335.
- 36 Hvidberg A, Fanelli CG, Hershey T et al. Impact of recent antecedent hypoglycemia on hypoglycemic cognitive dysfunction in nondiabetic humans. *Diabetes* 1996;45:695-698.
- 37 Veneman T, Mitrakou A, Mokan M, Cryer P, Gerich J. Induction of hypoglycemia unawareness by asymptomatic nocturnal hypoglycemia. *Diabetes* 1993;42:1233-1237.
- 38 Cryer PE. Hypoglycemia: the limiting factor in the glycaemic management of Type I and II Diabetes. *Diabetologia* 2002;45:937-948.
- 39 Cryer PE. Hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *Am J Physiology* 2001;281:E1115-E1121.
- 40 Cranston I, Lomas J, Maran A, Macdonald I, Amiel SA: Restoration of hypoglycaemia awareness in patients with long-duration insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1994;344:283-287.

- 41 Cryer PE: Iatrogenic hypoglycemia as a cause of hypoglycemia-associated autonomic failure in IDDM: a vicious cycle. *Diabetes* 1992;41:255-260.
- 42 Boyle PJ, Nagy RJ, O'Connor AM et al. Adaptation in brain glucose uptake following recurrent hypoglycemia. *Proc Natl Acad Sc USA* 1994;91:9352-9356.
- 43 Segel SA, Fanelli CG, Dance CS et al. Blood-to-brain glucose transport, cerebral glucose metabolism and cerebral blood flow are not increased following hypoglycemia. *Diabetes* 2001;50:1911-1917.
- 44 Levin BE, Routh VH, Kang L, et al. Neuronal Glucosensing. What do we know after 50 years? *Diabetes* 2004;53:2521-2528.
- 45 Bingham EM, Dunn JT, Smith D, et al. Differential changes in brain glucose metabolism during hypoglycemia accompany loss of hypoglycemia awareness in men with type I diabetes mellitus. An [11C]-3-O-methyl-D-glucose. PET study. *Diabetologia* 2005;48:2080-2089.
- 46 Hirach IB, Heller SR, Cryer PE. Increased symptoms of hypoglycemia in the standing position in insulin dependent diabetes mellitus. *Clin Sci* 1991;80:583-586.
- 47 Jones TW, Porter P, Shervin RS et al. Decreased epinephrine responses to hypoglycemia during sleep. *N Eng J Med* 1998;338:1657-1662.
- 48 Avogaro A, Beltramello P, Gnudi L et al. Alcohol intake impairs glucose counterregulation during acute insulin-induced hypoglycemia in IDDM patients. Evidence for a critical role of free fatty acids. *Diabetes* 1993;42:1626-1634.
- 49 Matyka K, Evans M, Lomas J et al. Altered hierarchy of protective responses against severe hypoglycemia in normal aging in healthy men. *Diabetes* 1997;20:135-141.
- 50 Debrah K, Sherwin RS, Murphy J, Kerr D. Effect of caffeine on recognition of and physiological responses to hypoglycemia in insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1996;347:19-24.
- 51 Mitrakou A, Fanelli C, Veneman T et al. Reversibility of unawareness of hypoglycemia in patients with insulinomas. *N Engl J Med* 1993;329:834-839.
- 52 Fanelli CG, Epifano L, Rambotti AM et al. Meticulous prevention of hypoglycemia normalizes the glycemic thresholds and magnitude of most of neuroendocrine responses to, symptoms of, and cognitive function during hypoglycemia in intensively treated patients with short-term IDDM. *Diabetes* 1993;42:1683-1689.
- 53 Bolli GB: How to ameliorate the problem of hypoglycemia in intensive as well as nonintensive treatment of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 22 (Suppl 2):1999;B43-B52.
- 54 Gabrieli I, Shamon H. Fructose Normalizes Specific Counterregulatory Responses to Hypoglycemia in Patients with Type I Diabetes. *Diabetes* 2005;54:609-616.
- 55 Amiel S, Simonson D, Tamborlane W et al. Rate of glucose fall does not affect counterregulatory hormone responses to hypoglycemia in normal and diabetic humans. *Diabetes* 1987;36:518-522.
- 56 Mitrakou A, Mokan M, Ryan C, Veneman T, Cryer P, Gerich J. Influence of plasma glucose rate of decrease on hierarchy of responses to hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:462-465.
- 57 Boyle PJ, Schwartz NS, Shah SD, Clutter WE, Cryer PE. Plasma glucose concentrations at the onset of hypoglycemic symptoms in patients with poorly controlled diabetes. *N Eng J Med* 1988;318:1487-1492.
- 58 Pohl J, Frohnau G, Kerner W, Fehm-Wolfsdorf G. Symptom awareness is affected by the subjects' expectations during insulin-induced hypoglycemia. *Diabetes* 1977;20:796-802.
- 59 Kerr D, Macdonald IA, Heller SR, Tattersall RB. Alcohol causes hypoglycaemic unawareness in healthy volunteers and patients with type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1990;33:216-221.
- 60 Rawat, A.K. Effects of ethanol on the redox state and meta-bolite levels in rat liver in vivo. *Eur J Biochem* 1968;6:585-592.
- 61 Saleh TY, Cryer PE. Alanine and terbutaline in the prevention of nocturnal hypoglycemia in IDDM. *Diabetes Care* 1977;20:1231-1236.
- 62 Deary IJ, Crawford JR, Hepburn DA, Langan SJ, Blackmore LM, Frier BM. Severe hypoglycemia and intelligence in adult patients with insulin-treated diabetes. *Diabetes* 1993;42:341-344.
- 63 Bjorgaas M, Gimse R, Vik T, Sand T. Cognitive function in type 1 diabetic children with and without episodes of severe hypoglycaemia. *Acta Paediatr* 1997;86:148-153.
- 64 King P, Kong MF, Parkin H, Macdonald IA, Tattersall RB. Well-being, cerebral function and physical fatigue after nocturnal hypoglycemia in IDDM. *Diabetes Care* 1998;21:341-345.
- 65 Boulton M, Gregor Z, McLeod D, et al. Intravitreal growth factors in proliferative diabetic retinopathy: correlation with neovascular activity and glycaemic management. *Br J Ophthalmol* 1997;81:228-233.
- 66 Tesfaye S, Malik R, Harris N, et al. Arterio-venous shunting and proliferating new vessels in acute painful neuropathy of rapid glycaemic control (insulin neuritis). *Diabetologia* 1996;39:329-335.
- 67 McCrimmon RJ, Frier BM. Hypoglycemia, the most feared complication of insulin therapy. *Diabete Metab* 1994;20:503-512.
- 68 Suh SW, Aoyama K, Matsumori Y, et al. Pyruvate Administered After Severe Hypoglycemia Reduces Neuronal Death and Cognitive Impairment. *Diabetes* 2005;54:1452-1458.

- 69 Perros P, Deary IJ, Sellar RJ, Best JJ, Frier BM. Brain abnormalities demonstrated by magnetic resonance imaging in adult IDDM patients with and without a history of recurrent severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 1997;20:1013-1018.
- 70 Moore DF, Wood DF, Volans GN. Features, prevention and management of acute overdose due to antidiabetic drugs. *Drug Saf* 1993;9:218-229.
- 71 Verschoor L, Wolffenbuttel BH, Weber RF. Beta-blockade and carbohydrate metabolism: theoretical aspects and clinical implications. *Cardiovasc Pharmacol* 1986;8 Suppl 11:S92-S95.



Χρόνιες Διαβητικές Επιπλοκές

8.1 ΧΡΟΝΙΕΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΚΑΙ ΡΥΘΜΙΣΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Τ. Διδάγγελος, Δ. Καραμήτσος

8.2 ΟΦΘΑΛΜΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

8.2.1 Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια - *Ν. Γεωργιάδης, Σ. Λάκε, Δ. Καραμήτσος*

8.2.2 Επίδραση του διαβήτη στον φακό του οφθαλμού - *Δ. Καραμήτσος*

8.3 ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΝΕΦΡΟΣ

Δ. Καραμήτσος

8.3.1 Διαβητική νεφροπάθεια - *Δ. Καραμήτσος*

8.3.2 Αντιμετώπιση διαβητικών ασθενών με ΧΝΑ τελικού σταδίου - *Δ. Καραμήτσος*

8.3.3 Η αιμοκάθαρση στην αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας διαβητικών ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου - *Σ. Βασιλείου, Δ. Γρέκας*

8.3.4 Σακχαρώδης διαβήτης και περιτοναϊκή κάθαρση - *Μ. Θεοδωρίδης, Β. Βαργιεμέζης*

8.3.5 Μεταμόσχευση παγκρέατος - *Α. Αντωνιάδη, Δ. Καραμήτσος*

8.4 ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ

Τ. Διδάγγελος, Δ. Καραμήτσος

8.5 ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΚΑΙ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΣΤΟΝ ΔΙΑΒΗΤΗ

Δ. Καραμήτσος

8.6 ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΑΘΗΡΩΜΑΤΩΣΗ

Τ. Διδάγγελος, Δ. Καραμήτσος

8.6.1. Ο ρόλος του διαβήτη στην αθηρωμάτωση και θρόμβωση - *Φ. Ηλιάδης, Δ. Καραμήτσος*

8.6.2 Στηθάγχη και έμφραγμα μυοκαρδίου στον σακχαρώδη διαβήτη - *Θ. Καραμήτσος, Δ. Καραμήτσος*

8.6.3 Επιλογές επαναϊμάτωσης του μυοκαρδίου σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη - *Κ. Αναστασιάδης*

8

8.6.4 Διαβητική Μυοκαρδιοπάθεια -Θ. Καραμήτσος

8.6.5 Περιφερική αρτηριοπάθεια κάτω άκρων -Δ. Κισκίνης, Ν. Μελάς, Ν. Σαρατζής

8.6.6 Το ισχαιμικό διαβητικό πόδι -Δ. Καραμάνος, Θ. Γερασιμίδης

8.6.7 Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και σακχαρώδης διαβήτης -Α. Χατζητόλιος, Χ. Σαββόπουλος, Δ. Καραμήτσος

8.6.8 Έμφραγμα μυός -Δ. Καραμήτσος

8.7 ΗΠΑΡ ΚΑΙ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

8.7.1 Ηπατική γλυκογονίαση στον σακχαρώδη διαβήτη -Δ. Καραμήτσος

8.7.2 Μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος -Δ. Κολιούσκας, Δ. Καραμήτσος

8.7.3 Λοιπές παθήσεις ήπατος και σακχαρώδης διαβήτης -Δ. Καραμήτσος

8.8 ΕΡΕΙΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

8.8.1 Οστά, τένοντες, αρθρώσεις και σύνδεσμοι στον διαβήτη -Δ. Καραμήτσος

8.8.2 Επίδραση του Σακχαρώδη Διαβήτη στην κινητικότητα των αρθρώσεων και στον τρόπο βαδίσματος - βηματισμού -Τ. Διδάγγελος

8.8.3 Διαβήτης, οστεοπόρωση και κατάγματα - Φ. Παπαδοπούλου

8.9 ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΜΑΣΤΟΠΑΘΕΙΑ

Δ. Καραμήτσος

8.1

ΧΡΟΝΙΕΣ ΔΙΑΒΗΤΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΚΑΙ ΡΥΘΜΙΣΗ ΔΙΑΒΗΤΗ**Τ. Διδάγγελος, Δ. Καραμήτσος**

Η εισαγωγή της ινσουλίνης στη θεραπευτική αύξησε την επιβίωση των διαβητικών ασθενών, με αποτέλεσμα να αυξηθεί η συχνότητα των χρόνιων διαβητικών επιπλοκών. Αυτές εμφανίζονται σε όλες τις μορφές του ΣΔ, τύπου 1, και τύπου 2, MODY και δευτεροπαθούς ΣΔ, αλλά το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί από την έναρξη της νόσου μέχρι την εμφάνιση κάποιας επιπλοκής ποικίλλει. Ο ΣΔ τύπου 2 μπορεί να προϋπάρχει αρκετά χρόνια της κλινικής εκδήλωσής του και γι' αυτό μπορεί ταυτόχρονα με τη διάγνωση να έχουμε διαπίστωση επιπλοκών. Η μεγαλύτερη ηλικία διάγνωσης των ασθενών με ΣΔ τύπου 2 σε σύγκριση με τους ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 έχει ως συνέπεια να εμφανίζονται στους πρώτους, συχνότερα, υπέρταση και επιπλοκές από τα μεγάλα αγγεία, χωρίς αυτό να σημαίνει ότι οι λοιπές επιπλοκές είναι σπάνιες. Όμως, επειδή πολλοί ασθενείς πεθαίνουν λόγω ηλικίας ή μακροαγγειοπάθειας, η συχνότητα των θανάτων, π.χ. από νεφροπάθεια, στον ΣΔ τύπου 2 είναι μικρότερη απ' ό,τι στον ΣΔ τύπου 1. Οι χρόνιες διαβητικές επιπλοκές προκαλούν μεγάλη νοσηρότητα, αυξημένη θνητότητα και ποικίλου βαθμού αναπηρίες στους διαβητικούς ασθενείς.

Επιπλοκές ειδικές που απαντώνται μόνο στον ΣΔ είναι η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, η διαβητική νεφροπάθεια, η διαβητική νευροπάθεια και ορισμένες δερματικές εκδηλώσεις, οι οποίες θεωρούνται σε μεγάλο ή μικρότερο βαθμό επιπλοκές μικροαγγειοπάθειας.

Επιπλοκές μη ειδικές, που εμφανίζονται ωστόσο σε αυξημένη συχνότητα, είναι η αθηρωμάτωση (μακροαγγειοπάθεια*), διάφορες δερματοπάθειες και η ευαισθησία στις λοιμώξεις. Η καλή ρύθμιση της γλυκαιμίας συμβάλλει στην πρόληψη των χρόνιων επιπλοκών του διαβήτη, όπως φάνηκε σε πολλές μελέτες. Στον πίνακα 1 φαίνονται οι βελτιώσεις της HbA1c και οι μει-

ώσεις του κινδύνου εμφάνισης επιπλοκών στις μελέτες DCCT, UKPDS, Kumamoto και STENO-2.

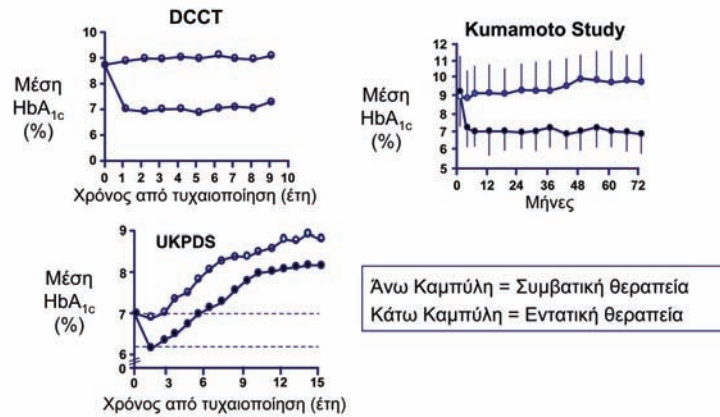
Στον σχήμα 1 φαίνεται η διακύμανση της HbA1c κατά τη διάρκεια των μελετών DCCT, UKPDS και Kumamoto.

Παθογένεια επιπλοκών μικροαγγειοπάθειας

Η βασική αιτία των διαβητικών επιπλοκών είναι οι μεταβολικές διαταραχές που χαρακτηρίζουν τον μη ρυθμιζόμενο διαβήτη. Η ακριβής όμως παθογένεια των χρόνιων διαβητικών επιπλοκών είναι ακόμη αντικείμενο έρευνας. Είναι εύλογη η προσπάθεια να αποδοθούν σε έναν κοινό παθογενετικό μηχανισμό όλες οι χρόνιες επιπλοκές του ΣΔ. Η θεραπευτική παρέμβαση σε ένα κύριο και κομβικό σημείο του κοινού παθογενετικού μηχανισμού θα παρείχε τη δυνατότητα αναστολής της εμφάνισης των ειδικών επιπλοκών του ΣΔ. Μία τέτοια θεωρία έχει αναπτυχθεί από τον Brownlee¹ και είναι αυτή του αυξημένου οξειδωτικού στρες που αναπτύσσεται στον ΣΔ και που δύναται να προκαλέσει διαταραχή της λειτουργίας των μιτοχονδρίων του κυττάρου. Στη συνέχεια μπορεί να προκληθεί ρήξη της αλυσίδας του DNA (single strand breakage), με τελικό αποτέλεσμα την απόπτωση του κυττάρου. Ο μηχανισμός αυτός συνδέεται και με την ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής κινάσης C στα αγγεία των σπειραμάτων του νεφρού, στα τριχοειδή του οφθαλμού και στα αγγεία των νεύρων. Η τάση για νεοαγγείωση, η μεταβολή της σύνθεσης του κολλαγόνου, των υποδοχέων των αυξητικών παραγόντων, της δραστηριότητας των αντλιών ιόντων και της μεταβολής του ενδοκυττάρου pH είναι μερικές επιδράσεις της πρωτεϊνικής κινάσης C.²⁻⁴ Ωστόσο, η διαφορετική συχνότητα και η χρονική αλληλουχία με την οποία εμφανίζονται οι ειδικές χρόνιες επιπλοκές στους ασθενείς, δημιουργούν δυσκολία στην κοινή ερμηνεία (π.χ. η αμφιβληστροειδοπάθεια προσβάλλει σχεδόν όλους τους ασθενείς, ενώ η νεφροπάθεια περίπου το 40%).

Στις τρεις ειδικές επιπλοκές του ΣΔ κοινή παθογενετική διαταραχή είναι η προσβολή των μικρών αγγείων

* Σωστότερος όρος είναι η αρτηριοπάθεια.



Από DelPrato et al. Int J Clin Practice 2000

σχήμα 8.1.1 Επίπεδα HbA_{1c} που επιτεύχθηκαν στη συμβατική ομάδα έναντι της εντατικής θεραπείας. Η DCCT σε ΣΔ τύπου 1 και οι άλλες δύο σε ΣΔ τύπου 2.

(αρτηριδίων, τριχοειδών, φλεβιδίων) που ονομάζεται μικροαγγειοπάθεια. Η μεταβολική διαταραχή της υπεργλυκαιμίας είναι η αρχική παθογενετική αιτία, η οποία ασκεί τις επιδράσεις της στους ιστούς, ιδίως σε εκείνους που στα κύτταρά τους, εισέρχεται η γλυκόζη χωρίς την ανάγκη της ινσουλίνης, οπότε σε συνθήκες υπεργλυκαιμίας δημιουργούνται μεγάλες πυκνότητες γλυκόζης και ενδοκυτταρίως. Τοπικές ιδιαιτερότητες στους διάφορους ιστούς, ανατομικές και λειτουργικές, π.χ. η ύπαρξη περικυττάρων ή η ικανότητα αυτορρύθμισης της κυκλοφορίας, έχουν τη δική τους σημασία στην παθογένεια των επιπλοκών.

Διάφοροι παράγοντες μπορούν να τροποποιήσουν τον κίνδυνο για την εμφάνιση επιπλοκών (γενετικοί, περιβαλλοντολογικοί, αρτηριακή υπέρταση κ.λπ.). Οπωσδήποτε, όμως, οι ειδικές χρόνιες επιπλοκές του ΣΔ είναι αδύνατον να συμβούν χωρίς τη μακρόχρονη επίδραση της υπεργλυκαιμίας. Οι χρόνιες διαβητικές επιπλοκές είναι αποτέλεσμα της χρόνιας υπεργλυκαιμίας και γι' αυτό εκδηλώνονται ύστερα από αρκετά

χρόνια μη ρυθμιζόμενου διαβήτη. Η επίδραση της υπεργλυκαιμίας φαίνεται σε ορισμένους ιστούς με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, ήδη από τα πρώτα δύο χρόνια διάρκειας του διαβήτη, αλλά οι κλινικές εκδηλώσεις των επιπλοκών απαιτούν αρκετά χρόνια που ποικίλλουν από ασθενή σε ασθενή, π.χ. από 5 έως και 35 χρόνια διαβήτη. Η ταχύτητα εξέλιξης των επιπλοκών διαφέρει επίσης από άτομο σε άτομο και πιθανόν, να παίζουν ρόλο πολλοί παράγοντες που σχετίζονται με τον μεταβολισμό, αλλά και η υπέρταση ή άλλοι επίκτητοι παράγοντες, καθώς και το γενετικό υπόστρωμα.

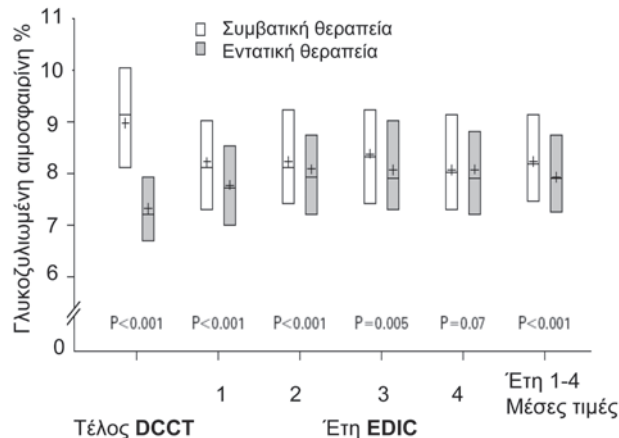
Η διάρκεια του ΣΔ και η ποιότητα του διαβητικού ελέγχου είναι παράγοντες πρωταρχικής σημασίας για την εμφάνιση των επιπλοκών, αλλά και με ίδιο επίπεδο ρύθμισης παρατηρούνται σημαντικές διαφορές στη συχνότητα και βαρύτητα των επιπλοκών. Υπολογίζεται ότι 25% των ασθενών δεν εμφανίζουν χρόνιες επιπλοκές παρά τα πολλά χρόνια του διαβήτη.⁵ Αυτή η παρατήρηση δείχνει ότι εκτός από το επίπεδο της ρύθμισης του ΣΔ και τη διάρκειά του, άλλοι παράγοντες επίσης

πίνακας 8.1.1 Η βελτίωση της έκβασης χρόνιων επιπλοκών του διαβήτη σύμφωνα με αποτελέσματα σημαντικών μελετών.

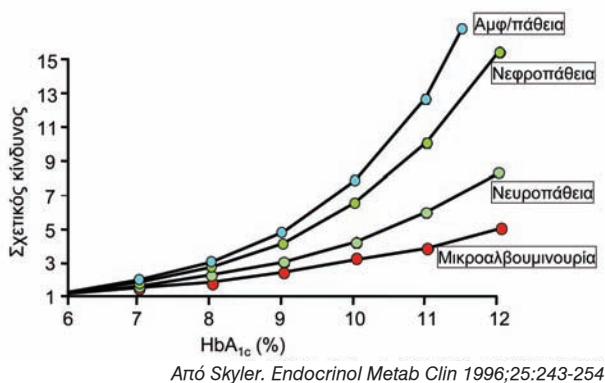
Όνομα μελέτης	DCCT	UKPDS	KUMAMOTO	STENO 2
Μείωση HbA _{1c}	2%	0.9%	2%	0.5%
Αμφιβληστροειδοπάθεια	63%	17-21%	69%	58%
Νεφροπάθεια	54%	24-33%	70%	61%
Νευροπάθεια ΑΝΣ	60%	-	-	63%
Αγγειοπάθεια	41%	16%	-	53%

εμπλέκονται στην ευαισθησία ή στην ανοχή του οργανισμού στις επιδράσεις της υπεργλυκαιμίας. Είναι πολύ πιθανή η ύπαρξη κληρονομικών ιδιοσυστασιακών παραγόντων, που κάνουν κάποιους ανθρώπους πιο επιρρεπείς σε επιπλοκές μικροαγγειοπάθειας και στον τομέα αυτό υπάρχουν σε εξέλιξη πολλές σχετικές έρευνες. Αναμφισβήτητος, όμως, είναι ο ρόλος της ρύθμισης του διαβήτη στην προστασία από τις επιπλοκές μικροαγγειοπάθειας.

Ο ΣΔ τύπου 2 δίνει πολλές φορές την εντύπωση, λόγω της ηπιότητας της υπεργλυκαιμίας κατά την εμφάνιση, ότι η άριστη ρύθμιση δεν απαιτεί επιτακτική προσπάθεια, επειδή πιθανολογείται ότι είναι εύκολο να επιτευχθεί. Η προϋπάρχουσα μεταβολική ρύθμιση φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο (μεταβολική μνήμη) στην εμφάνιση και στην εξέλιξη των ειδικών επιπλοκών του ΣΔ, καθ' όσον, όπως ήδη αναφέρθηκε, δεν είναι γνωστός ο ακριβής χρόνος εμφάνισης της υπεργλυκαιμίας στον ΣΔ τύπου 2 και πιθανόν ήδη κατά την πρώτη επίσκεψη του ασθενούς να υπάρχουν επιπλοκές. Συνεπώς, στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 πρέπει να επιδιώκεται με κάθε μέσο ο άριστος μεταβολικός έλεγχος ευθύς εξαρχής, ούτως ώστε να μην πα-



σχήμα 8.1.2 Διατήρηση καλύτερης ρύθμισης μετά την περίοδο εντατικής παρακολούθησης και ο ρόλος τη μεταβολικής μνήμης.



σχήμα 8.1.3 DCCT: Συσχέτιση HbA_{1c} με τον κίνδυνο μικροαγγειακών επιπλοκών.

πίνακας 8.1.2 Κίνδυνος εμφάνισης διαφόρων παθολογικών καταστάσεων στους διαβητικούς σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό.

Τύφλωση 20 πλάσιος
Νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου 25 πλάσιος
Ακρωτηριασμοί κάτω άκρων 40 πλάσιος

ρέλθει επιπλέον σημαντικός χρόνος με πτωχή ρύθμιση η οποία θα συμβάλει στη δημιουργία των επιπλοκών. Η ύπαρξη της μεταβολικής μνήμης παρατηρήθηκε στην μελέτη DCCT/EDIC, καθώς 4 χρόνια μετά το πέρας της DCCT, οι δύο ομάδες της εντατικής και της συμβατικής θεραπείας συνέκλιναν ως προς τη μεταβολική ρύθμιση (HbA_{1c} 7,9% έναντι 8,2%, αντίστοιχα). Ωστόσο, στην ομάδα της εντατικής θεραπείας ο περαιτέρω κίνδυνος ανάπτυξης αμφιβληστροειδοπάθειας και νεφροπάθειας ήταν σημαντικά μικρότερος στα επόμενα 4 χρόνια παρακολούθησης (σχήμα 8.1.2).⁶

Ιδιαίτερα απασχόλησε τη διαβητολογική έρευνα η πρόληψη των χρόνιων επιπλοκών του ΣΔ και το αν υπάρχει συγκεκριμένο όριο ρύθμισης που να εμποδίζει την εμφάνιση των επιπλοκών.

Σε εργασία του ο Krolewski⁷ υποστήριξε ότι υπάρχει ένα γλυκαιμικό όριο, με κριτήριο την HbA_{1c} <8%, κάτω από το οποίο τα διαβητικά άτομα προστατεύονται σε μεγάλο βαθμό από την εμφάνιση μικροαγγειοπάθειας και περαιτέρω μείωση της HbA_{1c} δεν έχει επίδραση αξία λόγω στη συχνότητα των επιπλοκών. Αντίθετα ήταν τα πορίσματα της μελέτης DCCT (Diabetes Control Complication Trial), σύμφωνα με τα οποία όσο χαμηλότερη είναι η HbA_{1c} τόσο μικρότερη είναι η συχνότητα εμφάνισης μικροαγγειοπάθειας⁸ (σχήμα 8.1.3). Φαίνεται ότι η σχέση της HbA_{1c} με τη συχνότητα της αμφιβληστροειδοπάθειας είναι συνεχώς μη γραμμική.⁹

Το όριο αυτό φαίνεται να καθορίζεται στις τιμές HbA_{1c} <7% σύμφωνα και με την μελέτη KUMAMOTO, στην οποία παρακολούθηθηκαν ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 για 8 χρόνια (σχήμα 8.1.4).¹⁰

Είτε ισχύει η πρώτη είτε η δεύτερη άποψη, δεδομένου ότι οι περισσότεροι ασθενείς έχουν HbA_{1c} >8%, είναι φανερό ότι πρέπει να αυξηθεί η προσπάθεια για καλύτερη ρύθμιση και αυτό είναι κάτι που αφορά όχι μόνο τους ασθενείς και το επίπεδο εκπαίδευσής τους, αλλά και τους γιατρούς και την έρευνα για πιο αποτελεσματικούς και ασφαλείς τρόπους θεραπείας.

Ανάλογη παρατήρηση υπάρχει για συσχέτιση της ρύθμισης του διαβήτη με τη συχνότητα μακροαγγειοπάθειας.¹⁰

Η εμφάνιση των χρόνιων διαβητικών επιπλοκών αυξάνει πολύ την οικονομική επιβάρυνση των ασθενών και προκαλεί ανυπολόγιστο κοινωνικό κόστος¹¹ (πίνακας 8.1.2).

Τα ευρήματα της μελέτης DCCT⁸ πιθανολογήθηκε ότι έχουν εφαρμογή κατ' επέκταση και στον ΣΔ τύπου 2.¹² Η μελέτη UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), συνηγορεί υπέρ της μεγάλης σημασίας της ρύθμισης του ΣΔ τύπου 2 στην πρόληψη των επιπλοκών του, αλλά επιπλέον τονίζει τη σημασία που έχει η παράλληλη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, σε περίπτωση που συνυπάρχει υπέρταση.^{13,14}

Σήμερα υπάρχουν πολλές και ισχυρές ενδείξεις για το ότι:

α) Η βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου μειώνει τον κίνδυνο για αμφιβληστροειδοπάθεια, νεφροπάθεια και νευροπάθεια.^{8,14}

β) Η αθηροθρόμβωση στους διαβητικούς ασθενείς, όπως προκύπτει από πολλές μελέτες, είναι πρωιμότερη, συχνότερη, περισσότερο εκτεταμένη και με χειρότερη πρόγνωση. Αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου και η μείωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας των ασθενών αυτών αποτελεί μία από τις σύγχρονες ιατρικές ερευνητικές προκλήσεις. Οι μέχρι πρότινος ενδείξεις για ανάλογη προστασία από τα καρδιαγγειακά προβλήματα δεν ήταν στατιστικά ισχυρές και υπήρχαν αρκετές διαφωνίες για το αν και κατά πόσο η άριστη ρύθμιση του ΣΔ συμβάλλει στη μείωση του σχετικού κινδύνου.^{8,14} Πρόσφατα, όμως, δημοσιεύθηκε η συνέχεια της DCCT, η μελέτη DCCT/EDIC, η οποία συνέδεσε για πρώτη φορά τον καλό γλυκαιμικό έλεγχο με τη στατιστικά σημαντική ελάττωση της συχνότητας των επιπλοκών λόγω αρτηριοπάθειας. Αναπαριστάται, πιθανότατα, και κατά τον πλέον πειστικό τρόπο το καθαρό αποτέλεσμα του καλού γλυκαιμικού ελέγχου στην πρόληψη εμφάνισης μακροαγγειοπάθειας, δεδομένου ότι στην DCCT μελέτη συμμετείχαν ασθενείς με ΣΔ τύπου 1, νέοι στην ηλικία, με μικρή σχετικά διάρκεια ΣΔ κατά την έναρξη της μελέτης και κατά το πλείστον ελεύθεροι άλλων παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου.¹⁵

Επιπλέον, τα τελευταία χρόνια δημοσιεύθηκαν αρκετές μελέτες με την επίδραση του ελέγχου της Αρτηριακής Υπέρτασης (ΑΥ) και της υπερλιπιδαιμίας σε διαβητικούς ασθενείς. Ήδη, έχει αναφερθεί το αποτέλεσμα του καλού ελέγχου της ΑΠ στην μελέτη UKPDS. Άλλη σημαντική μελέτη, στην οποία παρατηρήθηκε σημαντική μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων με τη ρύθμιση της ΑΥ, ήταν η μελέτη HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation).¹⁶

Επίσης, σημαντικές μελέτες έχουν δημοσιευθεί τα τελευταία χρόνια με τη φαρμακευτική αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας των ασθενών με ΣΔ και την επίδρασή της στην καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα. Για παράδειγμα, αναφέρονται οι μελέτες Heart Protection Study (HPS), Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) και GREEK Atorvastatin and

CHD Evaluation Study (GREACE).¹⁷⁻¹⁹ Η τελευταία αναφερόταν σε ελληνικό διαβητικό πληθυσμό που αποτελούσε υποομάδα παρακολούθησης στη μελέτη. Στις προαναφερθείσες μελέτες παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων στους ασθενείς με ΣΔ.

Επιπροσθέτως, δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα της μελέτης STENO-2, στην οποία παρατηρήθηκε μείωση, αφενός του σχετικού κινδύνου εμφάνισης μικροαγγειοπαθικών επιπλοκών κατά 50% ύστερα από 4 χρόνια παρακολούθησης, αφετέρου του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων κατά 50% ύστερα από 8 χρόνια παρακολούθησης. Στην ανωτέρω μελέτη πραγματοποιήθηκε προσπάθεια για πολυπαραγοντική θεραπευτική αντιμετώπιση (άριτος έλεγχος υπεργλυκαιμίας, ΑΥ, υπερλιπιδαιμίας, διακοπή του καπνίσματος, μείωση του σωματικού βάρους, σωστή διατροφή και άσκηση).²⁰

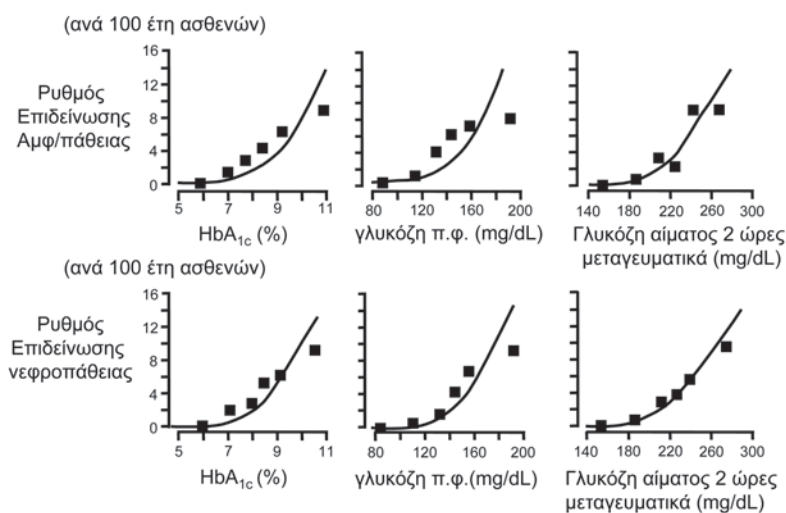
Στις ανωτέρω μελέτες, οι ευεργετικές επιδράσεις στα καρδιαγγειακά επεισόδια σε ασθενείς με ΣΔ του άριστου ελέγχου της ΑΥ και της υπερλιπιδαιμίας εμφανίστηκαν ύστερα από 4-5 χρόνια παρακολούθησης. Στις μελέτες DCCT/EDIC και STENO-2, ωστόσο, τα ευεργετικά αποτελέσματα του καλού γλυκαιμικού ελέγχου εμφανίστηκαν ύστερα από 17 και 8 χρόνια, αντιστοίχως. Με βάση τα ανωτέρω προκύπτει ότι η άριστη ρύθμιση του ΣΔ είναι δύσκολο να επιτευχθεί και να διατηρηθεί σε βάθος χρόνου. Πιθανόν, επίσης, σημαντικό ρόλο να παίζει και το ότι η θεραπευτική αντιμετώπιση του ΣΔ γίνεται δυσκολότερα αποδεκτή από τον ασθενή, καθώς από κάποιο σημείο και μετά στη διάρκεια του ΣΔ (δευτεροπαθής αστοχία δισκίων), απαιτείται η χορήγηση ινσουλίνης με τη μορφή ενέσεων, ενώ για τις άλλες δύο θεραπείες απαιτείται η αύξηση της δόσης ή και του αριθμού των δισκίων.

γ) Ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 είναι μικρότερος σε σχέση με τον ΣΔ τύπου 1 και η αύξηση του βάρους με την καλύτερη ρύθμιση είναι μέτρια, αν ο ασθενής έχει συχνή παρακολούθηση και σωστή εκπαίδευση σε θέματα διατροφής.

δ) Οι περισσότεροι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 θα ωφεληθούν από τη διατήρηση χαμηλότερης HBA1c (< 7%) απ' ό,τι προγενέστερα.

ε) Η ινσουλίνη, οι σουλφονουλορίες και η μετφορμίνη συμβάλλουν στην πρόληψη των χρόνιων διαβητικών επιπλοκών, δεν έχουν αυξητική επίδραση στη συχνότητα της μακροαγγειοπάθειας και ενδεχομένως τη μειώνουν.^{14,15}

Η γενίκευση του κατ' οίκον αυτοελέγχου της γλυκόζης στο αίμα, με τις μικρές συσκευές, έχει συμβάλει στη βελτίωση της ρύθμισης του διαβήτη και έγινε από τους ασθενείς καλύτερα κατανοητό ότι η προσπάθεια



Από Shichiri et al. Diab Care 2000

σχήμα 8.1.4 Kumamoto Study: 8 έτη παρακολούθησης.

για τη ρύθμιση του διαβήτη πρέπει να είναι καθημερινή και για 24 ώρες το 24ωρο.²¹

Η κύρια παθολογοανατομική βλάβη των μικροαγγειακών επιπλοκών είναι η πάχυνση της βασικής μεμβράνης των τριχοειδών, των φλεβιδίων και των αρτηριδίων. Οι λειτουργικές διαταραχές που ακολουθούν είναι η αυξημένη διαπερατότητα των τριχοειδών, η αυξημένη ροή αίματος και το αυξημένο ιξώδες αυτού, καθώς και η διαταραγμένη αιμοπεταλιακή λειτουργία. Οι αλλοιώσεις αυτές εμφανίζονται σχετικά νωρίς στην πορεία του ΣΔ και προηγούνται των κλινικών εκδηλώσεων των επιπλοκών από τους οφθαλμούς και τους νεφρούς.

Οι κυριότερες βιοχημικές-δομικές διαταραχές που παρατηρούνται στη βασική μεμβράνη είναι οι παρακάτω:²²⁻²⁴

- Αύξηση του κολλαγόνου τύπου IV και της γλυκοζυλίωσής του.
- Ελάττωση της θειϊκής ηπαράνης.
- Ελάττωση του σιαλικού οξέος.
- Αύξηση των ομάδων υδροξυλυσίνης.
- Ελάττωση της λυσίνης.
- Αύξηση της φιβρονεκτίνης και της λαμινίνης.
- Αύξηση της σύνδεσης πρωτεϊνών του πλάσματος (IgG, λευκωματίνη, IgM, C3).

Οι πιθανολογούμενοι παθογενετικοί μηχανισμοί της μικροαγγειοπάθειας είναι δυνατόν να ταξινομηθούν σε τρεις κατηγορίες:

1. Οι σχετιζόμενοι με την υπεργλυκαιμία (άμεση τοξικότητα της γλυκόζης), όπως το οξειδωτικό στρες, αύξηση πρωτεϊνικής κινάσης Cβ (PKCβ), διαταραχές στον μεταβολισμό των πολυολών (συσσώρευση σορβιτόλης) και η γλυκοζυλίωση των πρωτεϊνών (του πλάσματος και των κυτταρικών μεμβρανών).

2. Οι αγγειακοί μηχανισμοί, όπως διαταραχές ενδοθηλίου και υποστηρικτικών κυττάρων (τα περικύτταρα του αμφιβληστροειδούς και τα κύτταρα του μεσαγγείου στο σπείραμα), η υπερδιήθηση και η αυξημένη ενδοσπειραματική πίεση στον νεφρό.

3. Άλλοι μηχανισμοί, όπως διαταραχές αιμοπεταλίων, αυξητικοί παράγοντες, γενετικές επιδράσεις κ.λπ. Μερικοί από τους μηχανισμούς αυτούς ενοχοποιούνται για μία επιπλοκή ή για ένα συγκεκριμένο στάδιο της επιπλοκής αυτής.

Παρακάτω θα περιγραφούν ξεχωριστά οι χρόνιες επιπλοκές του διαβήτη και θα παρουσιαστεί αναλυτικά η παθογένεια κάθε επιπλοκής. Η ποικιλομορφία των εκδηλώσεων του ΣΔ και των επιπλοκών του τον καθιστά ένα νόσημα με πλούσια σημειολογία, προσβολή πολλών συστημάτων του οργανισμού, εμπλοκή πολλών ιατρικών ειδικοτήτων και ως εκ τούτου έχει μεγάλο ερευνητικό και θεραπευτικό ενδιαφέρον.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Brownlee M: Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001;414:813-820.
- 2 Lee TS, Saltsman KA, Ohashi H, King GL. Activation of protein kinase C by elevation of glucose concentration: proposal for a mechanism in the development of diabetic vascular complications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989;86:5141-5145.
- 3 Craven PA, Studer RK, Negrete H, DeRubertis FR. Protein kinase C in diabetic nephropathy. *J Diabetes Complications* 1995;9:241-245.
- 4 Wolf G, Ziyadeh FN. Molecular mechanisms of diabetic renal hypertrophy. *Kidney Int* 1999;56:393-405.
- 5 Strowig S, Raskin P. Glycemic control and diabetic complications. *Diabetes Care* 1992;15:1126-1140.
- 6 The Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and Nephropathy in Patients with Type 1 Diabetes Four Years after a Trial of Intensive Therapy. *N Engl J Med* 2000;342:381-389.
- 7 Krolewski AS, Laffel LMB, Rolewski M, Quinn M, Warram JH. Glucosylated Hemoglobin and risk of microalbuminuria in patients with insulin dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1995;322:1251-1255.
- 8 The Diabetes Control and Complications Research Group (DCCT). The effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus: The Diabetes Control and Complications Trial. *N Engl J Med* 1993;329:977-986.
- 9 Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long-term results of the Kumamoto study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000;23(S2):B21-B29.
- 10 Hanssen KF. Blood glucose control and microvascular and macrovascular complications in diabetes. *Diabetes* 1997;46 Suppl 2:S101-103.
- 11 Jonsson B. Diabetes-the cost of illness and the cost of control: an estimate for Sweden 1978. *Acta Med Scand* 1983;671: (suppl):19-27.
- 12 Nathan DM. Long term complications of Diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1993;23:1676-1685.
- 13 Turner R, Holman R, Stratton I et al. For United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular complications in type 2 diabetes: United Kingdom prospective diabetes study 38. *BMJ* 1998;317:703-713.
- 14 UKPDS 33. An intensive blood glucose control policy with sulphonylureas or insulin reduces the risk of diabetic complications in patients with Type 2 diabetes. *Lancet* 1998;352:837-853.
- 15 The Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643-53.
- 16 The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-53
- 17 Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-2016.
- 18 Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al: Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-696.
- 19 Athyros VG, Papageorgiou AA, Symeonidis AN, Didangelos TP, Pehlivanidis AN, Bouloukos VI, Mikhailidis DP; GREACE Study Collaborative Group. Early benefit from structured care with atorvastatin in patients with coronary heart disease and diabetes mellitus. *Angiology* 2003;54:679-690.
- 20 Gaede P, Vedel P, Larsen N, V.H. Jensen G, Parving H-H, and Pedersen O. Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-393.
- 21 Foster SA, Goode JV, Small RE. Home blood glucose monitoring. *Ann Pharmacother* 1999;33:355-363.
- 22 Ziyadeh F.N. The extracellular matrix in diabetic nephropathy. *Am Jour of Kidney Dis* 1993;22:736-744.
- 23 Westberg NG. Biochemical alterations of the human glomerular basement membrane in diabetes. *Diabetes* 1976;25:2 Suppl 920-924.
- 24 Schleicher E, Kolm V, Ceol M, Nerlich A. Structural and functional changes in diabetic glomerulopathy. *Kidney Blood Press Res* 1996;19:305-315.

8.2 ΟΦΘΑΛΜΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

8.2.1 Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια N. Γεωργιάδης, Σ. Λάκε, Δ. Καραμήτσος

Με τον όρο μικροαγγειοπάθεια εννοούμε την προσβολή των τριχοειδών, των αρτηριδίων και των φλεβιδίων των διαβητικών ατόμων. Θεωρητικά, κάθε περιοχή του οργανισμού προσβάλλεται από μικροαγγειοπάθεια, αλλά τα μικρά αγγεία του νεφρού και του οφθαλμού είναι τα πιο χαρακτηριστικά παραδείγματα. Ορισμένοι ιστοί, όπως τα σπειράματα, ο αμφιβληστροειδής και τα νεύρα, είναι πλούσιοι σε αναγωγή της αλδόζης. Σε συνθήκες υπεργλυκαιμίας ο μεταβολισμός της γλυκόζης εκτρέπεται ενδοκυτταρίως σε παραγωγή σορβιτόλης, η οποία ενδέχεται να ενέχεται στην παθογένεια της αμφιβληστροειδοπάθειας. Επίσης, ένα χαρακτηριστικό των ιστών που είναι ευπαθείς στη μικροαγγειοπάθεια είναι η είσοδος της γλυκόζης στα κύτταρά τους χωρίς την ανάγκη της ινσουλίνης. Η αυξημένη γλυκόζη προκαλεί γλυκοζυλίωση πρωτεϊνών και παραγωγή τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης (AGEs). Επιπροσθέτως, αιμορρολογικοί παράγοντες οδηγούν σε διαταραχές της μικροκυκλοφορίας και, τελικά, σε ισχαιμία.

Η μικροαγγειοπάθεια στον οφθαλμό προκαλεί τη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια και στον νεφρό τη διαβητική σπειραματοσκλήρυνση. Για τη διαβητική νευροπάθεια τα πράγματα είναι κάπως περίπλοκα, γιατί άλλοτε ευθύνεται γι' αυτήν η μικροαγγειοπάθεια και άλλοτε όχι.

Σήμερα όλοι παραδέχονται ότι η μικροαγγειοπάθεια είναι συνέπεια των μεταβολικών διαταραχών του σακχαρώδη διαβήτη. Ωστόσο ο Siperstein¹ περιέγραψε το 1968 ότι προδιαβητικά άτομα, δηλαδή άτομα που δεν είχαν εμφανίσει ακόμη διαβήτη, είχαν παχύτερη βασική μεμβράνη στα τριχοειδή μυών που εξετάζονταν στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο ύστερα από βιοψία. Θεωρήθηκε τότε ότι η μικροαγγειοπάθεια κληρονομείται παράλληλα με τη μεταβολική διαταραχή. Η άποψη αυτή ύστερα από τρία χρόνια αντικρούστηκε από τον Williamson,² καθώς και από άλλους ερευνητές. Σήμερα είναι γενικά παραδεκτό ότι η μικροαγγειοπάθεια είναι συνέπεια του διαβήτη, όμως κάποιοι ασθενείς παθαίνουν πιο εύκολα επιπλοκές από άλλους, ενώ έχουν συγκρίσιμη ρύθμιση, γεγονός που υποδηλώνει πιθανώς μεγαλύτερη ευαισθησία, λόγω κάποιου γενετικού μειονεκτήματος. Η μικροαγγειοπάθεια, ενώ ευθύνεται για την εμφάνιση αμφιβληστροειδοπάθειας, νεφροπάθειας και μορφών νευροπάθειας, δεν είναι υπεύθυνη για τις εκδηλώσεις ισχαιμίας στα κάτω άκρα όπως, από παρανόηση, συχνά αναφέρεται σε ιατρικές συζητήσεις.

Η ρύθμιση του διαβήτη είναι ο καλύτερος τρόπος για να προληφθεί η εμφάνιση των χρόνιων ειδικών επιπλοκών, αλλά σημαντικό ρόλο παίζει και ο έλεγχος της αρτηριακής υπέρτασης, ειδικά για τη νεφροπάθεια και σε μικρότερο βαθμό για την αμφιβληστροειδοπάθεια.

Ο μακροχρόνιος διαβήτης προσβάλλει συχνά τους οφθαλμούς και, σε σημαντικό ποσοστό, μπορεί να οδηγήσει σε τύφλωση, λόγω της προκαλούμενης αμφιβληστροειδοπάθειας. Ο διαβήτης είναι το πρώτο σε συχνότητα αίτιο τύφλωσης στις προηγμένες χώρες σε άτομα ηλικίας 20-74 ετών^{3,4} και συνολικά αποτελεί το 17% των διαφόρων αιτιών τύφλωσης. Ποσοστό 7% των περιπτώσεων τύφλωσης στη Μ. Βρετανία οφειλόταν στον ΣΔ, σύμφωνα με στοιχεία της δεκαετίας του 1960 που αφορούν όμως ασθενείς εξειδικευμένου τμήματος (King's College Hospital) στην παρακολούθηση διαβητικών.⁵

Σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 ειδικότερα, το ποσοστό τύφλωσης από διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια έχει μειωθεί τα τελευταία χρόνια σημαντικά, με την πρόοδο που επιτεύχθηκε στη ρύθμιση του διαβήτη και στην έγκαιρη εφαρμογή της φωτοπηξίας με Laser. Εξακολουθεί όμως η τύφλωση να είναι 25 φορές συχνότερη στους διαβητικούς απ' ό,τι στον υπόλοιπο πληθυσμό.⁶

Βυθοσκόπηση διαβητικού βυθού

Με την οφθαλμοσκοπική εξέταση του διαβητικού, που πρέπει να γίνεται με πλήρως διεσταλμένες κόρες, μπορεί να διαπιστωθούν τα παρακάτω ευρήματα διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας:

- Μικροανευρύσματα
- Μικρές αιμορραγίες
- Μεγαλύτερες φλογοειδείς αιμορραγίες
- Μεγάλες αιμορραγίες προαμφιβληστροειδικές
- Βαμβακόμορφα (μαλακά) εξιδρώματα
- Σκληρά (κηρώδη) εξιδρώματα
- Ανωμαλίες φλεβών (ελικοειδής πορεία, αλαντοειδής εμφάνιση)
- Ενδοαμφιβληστροειδικές μικροαγγειακές ανωμαλίες (συχνά αναφέρονται ως IRMA)
- Νεόπλαστα τριχοειδή αγγεία
- Ινώδης ιστός
- Ενδοϋαλοειδική αιμορραγία
- Αποκόλληση αμφιβληστροειδούς

Τα μικροανευρύσματα είναι πρώιμα και χαρακτηριστικά ευρήματα της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας. Μοιάζουν με στικτές αιμορραγίες, από τις οποίες όμως διακρίνονται από το πιο φωτεινό τους χρώμα. Δημιουργούνται στα βαθύτερα στρώματα του τριχοειδικού πλέγματος, προς τη φλεβική μοίρα

των τριχοειδών. Ουσιαστικά πρόκειται για σακκοειδή μικροανευρύσματα των φλεβιδίων. Τα τριχοειδή αυτά εμφανίζουν και υπερπλασία των ενδοθηλιακών κυττάρων, η οποία προκαλεί σχετική ισχαιμία σε περιοχές του αμφιβληστροειδούς. Τα μικροανευρύσματα συνήθως βρίσκονται στην περιοχή της ωχράς κηλίδας, αλλά και οπουδήποτε στον βυθό (εικόνα 8.2.1.1). Στη φλουροαγγειογραφία φαίνονται ως υπερφθορίζοντα λευκωπά στίγματα και συνήθως εμφανίζουν διαρροή της χρωστικής (εικόνα 8.2.1.2).⁷

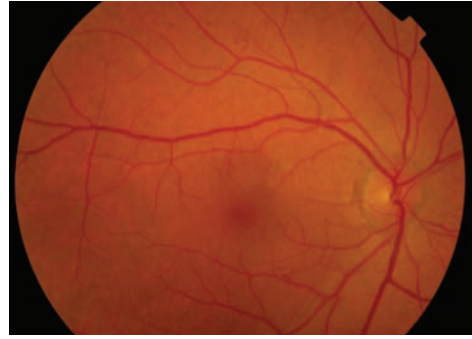
Οι αιμορραγίες εδράζονται συνήθως στο βάθος του αμφιβληστροειδούς, έχουν σχήμα στρογγυλό και μέγεθος ποικίλο. Οι μικρές αιμορραγίες συγχέονται με τα μικροανευρύσματα. Εντοπίζονται συχνά στην περιοχή της ωχράς κηλίδας, μεταξύ των άνω και κάτω κροταφικών αγγείων του βυθού (εικόνα 8.2.1.3). Οι αιμορραγίες, όταν είναι πολυάριθμες στην περιοχή της ωχράς κηλίδας, προκαλούν οίδημα του αμφιβληστροειδούς (ωχροπάθεια) και μείωση της όρασης. Ιδιαίτερα επηρεάζεται η κεντρική όραση. Οι αιμορραγίες συνήθως απορροφούνται αυτόματα και η οφθαλμοσκοπική εικόνα μεταβάλλεται. Μετά την απορρόφηση των αιμορραγιών παραμένουν λευκωπές κηλίδες. Αν οι αιμορραγίες γίνονται επιπολής στον αμφιβληστροειδή, εμφανίζονται υπό μορφήν φλόγας (φλογοειδείς αιμορραγίες). Οι φλογοειδείς αιμορραγίες είναι πιο συχνές, όταν συνυπάρχει υπέρταση. Στη φλουροαγγειογραφία εμφανίζονται ως μαύρες κηλίδες, γιατί καλύπτουν τον χοριοειδικό φθορισμό⁷ (εικόνα 8.2.1.2).

Τα εξιδρώματα του διαβητικού βυθού διακρίνονται σε μαλακά ή βαμβακόμορφα και σε σκληρά ή κηρώδη.

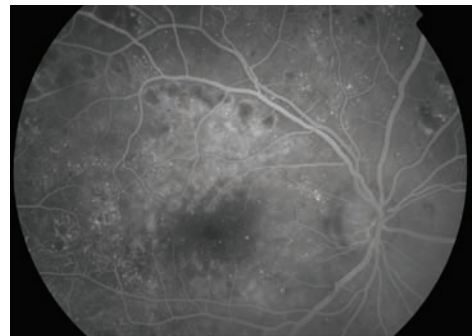
Τα **μαλακά ή βαμβακόμορφα εξιδρώματα** είναι λευκωπά, ευμεγέθη, παρόμοια με τα αντίστοιχα της υπέρτασικής αμφιβληστροειδοπάθειας (εικόνα 8.2.1.4). Διαρκούν συνήθως λίγες εβδομάδες. Αν υπάρχουν περισσότερα από πέντε βαμβακόμορφα εξιδρώματα θεωρείται πιθανή η εμφάνιση υπερπλαστικής μορφής αμφιβληστροειδοπάθειας στους επόμενους 18 μήνες.

Τα βαμβακόμορφα εξιδρώματα οφείλονται σε έμφρακτα του αμφιβληστροειδούς μετά την απόφραξη αρτηριδίων και αποτελούν εξοιδημένες περιοχές νευρικών ινών, που οφείλονται σε αποφράξεις αρτηριολίων του επιπολής τριχοειδικού δικτύου. Συνήθως είναι μεγαλύτερα από τα σκληρά εξιδρώματα (έως 1/2 θηλαίας διαμέτρου) και έχουν λευκάζουσα ή λευκογκρίζα απόχρωση. Η όψη τους θυμίζει χνούδι. Συνήθως απορροφώνται αυτόματα, αλλά η παρουσία τους, επειδή συνδυάζεται με ισχαιμία, συχνά προαναγγέλλει παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια.

Τα **σκληρά ή κηρώδη εξιδρώματα** είναι συχνότερα από τα προηγούμενα. Βρίσκονται έξω από τα αγγεία και οφείλονται σε συσσώρευση λιποειδών ουσιών και



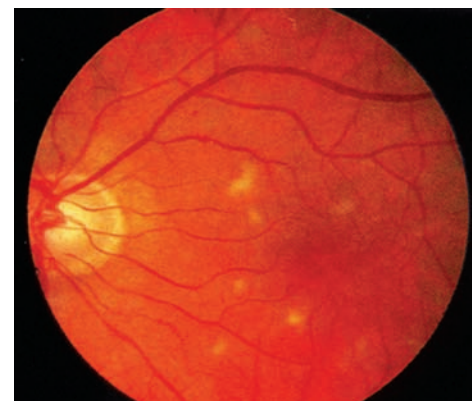
εικόνα 8.2.1.1 Μικροανευρύσματα.



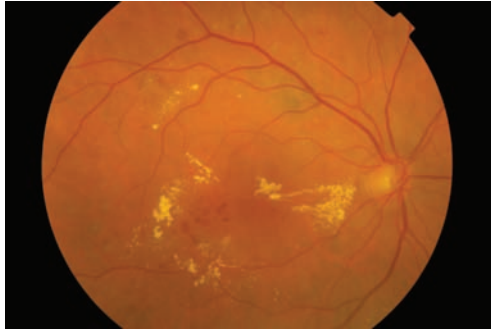
εικόνα 8.2.1.2 Φθοριοαγγειογραφία που δείχνει πολλά μικροανευρύσματα και άλλες αλλοιώσεις.



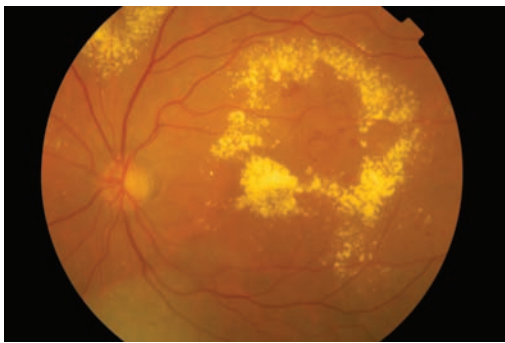
εικόνα 8.2.1.3 Μικρές αιμορραγίες.



εικόνα 8.2.1.4 Μαλακά εξιδρώματα.



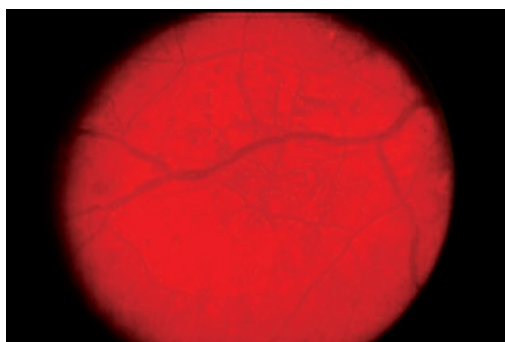
εικόνα 8.2.1.5 Σκληρά εξιδρώματα.



εικόνα 8.2.1.6 Σκληρά εξιδρώματα τα οποία μάλιστα συρρέουν και σχηματίζουν δακτύλιο στην περιοχή της ωχράς.



εικόνα 8.2.1.7 Οίδημα της ωχράς.



εικόνα 8.2.1.8 IRMA (μικροαγγειακές ενδοαμφιβληστροειδικές ανωμαλίες).

ινικής. Θεωρείται ότι δημιουργούνται από την εξαγωγή του πλάσματος, μέσα από το τοίχωμα παθολογικών τριχοειδών. Έχουν χρώμα κίτρινο και είναι συνήθως λαμπερά. Στην αρχή είναι μικρά, αλλά αργότερα συρρέουν και δημιουργούν μεγαλύτερα, ιδίως στην περιοχή της ωχράς κηλίδας (εικόνα 8.2.1.5). Εντοπίζονται μεταξύ της έξω δικτυωτής και της έσω κοκκώδους στιβάδας του αμφιβληστροειδούς. Πολλές φορές σχηματίζουν, αθροιζόμενα, μία στεφάνη γύρω από την ωχρά κηλίδα (εικόνα 8.2.1.6). Είναι δυνατόν να υποστραφούν μέσω φαγοκυττάρωσης, αλλά συνήθως εξελίσσονται αυξανόμενα.⁷

Τα σκληρά εξιδρώματα εξελίσσονται με βραδύ ρυθμό και τελικά προκαλούν εκφύλιση του αμφιβληστροειδούς. Μαζί με τις αιμορραγίες είναι υπεύθυνα για το οίδημα της ωχράς κηλίδας που προκαλεί δυνητικά τύφλωση (εικόνα 8.2.1.7).

Οι φλέβες του βυθού εμφανίζουν στη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια ανώμαλη οφιοειδή πορεία και αλλαντοειδείς διευρύνσεις. Σε μεταγενέστερη φάση εμφανίζουν κομβολογιοειδείς στενώσεις και διευρύνσεις.⁷ Μερικές φορές εμφανίζουν κύρτωση προς τα εμπρός και εισέρχονται μέσα στο υαλοειδές.

Οι ενδοαμφιβληστροειδικές μικροαγγειακές ανωμαλίες (IRMA, Intraretinal Microvascular Anomalies). Πρόκειται για αρτηριοφλεβικές αναστομώσεις, που δημιουργούνται ως συνέπεια των μεταβολών των πιέσεων της τριχοειδικής κυκλοφορίας. Θεωρούνται ευρήματα που προαναγγέλλουν την παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια και ταυτοποιούν το στάδιο της ως προπαραγωγικό (εικόνα 8.2.1.8). Δεν παρουσιάζουν διαρροή στη φλουοροαγγειογραφία.⁷

Τα νεόπλαστα τριχοειδή χαρακτηρίζουν την υπερπλαστική μορφή διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας. Είναι συχνότερο εύρημα σε οφθαλμούς ασθενών με διαβήτη τύπου 1. Μπορεί να αναπτυχθούν σε οποιοδήποτε σημείο του βυθού. Άλλοτε πορεύονται στην επιφάνεια του αμφιβληστροειδούς και άλλοτε μέσα στο υαλοειδές. Μπορεί να εκπορεύονται από την οπτική θηλή ή να βρίσκονται στην περιοχή της ωχράς κηλίδας. Στις περιπτώσεις αυτές η θεραπεία με φωτοπηξίες είναι πολύ λεπτή υπόθεση και μερικές φορές αδύνατη. Τα νεόπλαστα τριχοειδή είναι αποτέλεσμα ισχαιμίας περιοχών του αμφιβληστροειδούς. Αναπτύσσονται στα πλαίσια αντίδρασης για βελτίωση της αιμάτωσης ισχαιμικού αμφιβληστροειδούς. Είναι όμως εύθρυπτα τριχοειδή, συχνά ρήγνυνται και δημιουργούν αιμορραγίες στον αμφιβληστροειδή ή και μέσα στο υαλοειδές. Όταν πορεύονται μέσα στο υαλοειδές, προκαλούν αντιδραστική παραγωγή ινώδους ιστού (εικόνα 8.2.1.9).

Τα νεόπλαστα τριχοειδή ανευρίσκονται, επίσης, στη

νόσο του Eale's και σε τελικά στάδια φλεβικών θρομβώσεων.

Ο ινώδης ιστός περιβάλλει νεόπλαστα τριχοειδή. Όταν τα νεόπλαστα τριχοειδή πορευθούν μέσα στο υαλοειδές, γεγονός που συμβαίνει όταν δεν έχει πάψει η επαφή υαλοειδούς και αμφιβληστροειδούς, δημιουργούν μεγάλες ταινίες ή δεσμίδες ινώδους ιστού (εικόνα 8.2.1.10). Αυτές ρικνούμενες ασκούν έλξη στον αμφιβληστροειδή και είναι συχνό αίτιο αποκόλλησής του. Εξάλλου, ο ινώδης ιστός είναι αδιαπέραστος στις ακτίνες του φωτός και δημιουργεί οπτική απόφραξη με συνεπακόλουθα προβλήματα όρασης.

Προσβολή του υαλοειδούς

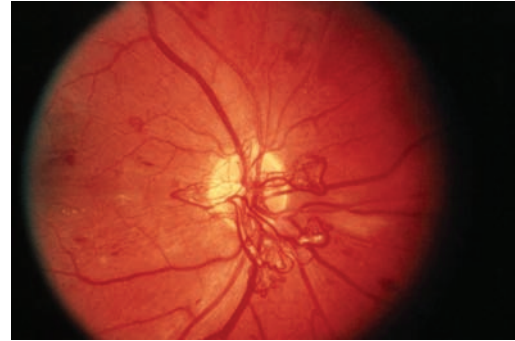
Η διαύγεια του υαλοειδούς μπορεί να επηρεαστεί από την πορεία μέσα σε αυτό νεόπλαστων τριχοειδών και από την ανάπτυξη ινώδους ιστού. Τα νεόπλαστα τριχοειδή είναι δυνατόν να αιμορραγήσουν και να χυθεί το αίμα μέσα στο υαλοειδές, το οποίο θολώνει. Τότε ο ασθενής έχει την εμπειρία αιφνίδιας απώλειας της όρασης ενός οφθαλμού. Ο γιατρός δεν μπορεί να εξετάσει με το οφθαλμοσκόπιο τον βυθό ή αντιλαμβάνεται μια ερυθρόφαιη ανταύγεια. Μερικές φορές ο ασθενής βλέπει θολά, με αντίληψη ερυθρής απόχρωσης. Μία ενδοϋαλοειδική αιμορραγία μπορεί να απορροφηθεί με βραδύ ρυθμό, οπότε η όραση επανέρχεται. Δεν είναι σπάνιο, όμως, το φαινόμενο των υποτροπών με νέα επεισόδια αιμορραγιών. Αν μία ενδοϋαλοειδική αιμορραγία δεν απορροφηθεί μέσα σε έξι μήνες, η επίπτωσή της στην όραση είναι μόνιμη.

Προσβολή της ίριδας

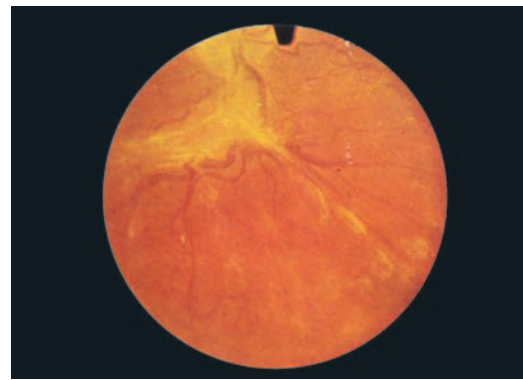
Η εμφάνιση νεόπλαστων τριχοειδών στην ίριδα προκαλεί τη λεγόμενη ερύθρωση της ίριδας. Χαρακτηρίζεται από την παρουσία πολυάριθμων μικρών αγγείων που αλληλοπλέκονται γύρω από τα όρια της κόρης και από άλλη ομάδα αγγείων που αναπτύσσονται στην περιφέρεια της ίριδας και συνδέονται συχνά με τα προηγούμενα (εικόνα 8.2.1.11). Η ερύθρωση της ίριδας είναι εκδήλωση βαριάς μορφής υπερπλαστικής αμφιβληστροειδοπάθειας και προκαλεί συχνά δυσχέρεια στην αποχέτευση του υδατώδους υγρού με αποτέλεσμα το γλαύκωμα, η χειρουργική αντιμετώπιση του οποίου είναι ιδιαίτερα δύσκολη.

➤ Νέες τεχνικές στη διάγνωση παθήσεων βυθού

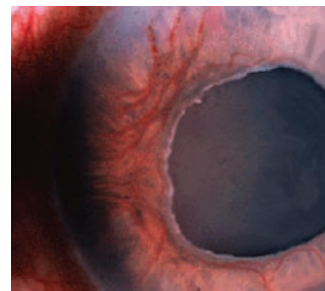
Στις δύο τελευταίες δεκαετίες υπήρξαν πολλές νέες τεχνικές για την υψηλής ανάλυσης απεικόνιση του αμφιβληστροειδούς που «μεταμόρφωσαν» εντελώς το τοπίο. Ωστόσο, η έρευνα συνεχίζεται και ολοένα



εικόνα 8.2.1.9 Νεόπλαστα τριχοειδή.



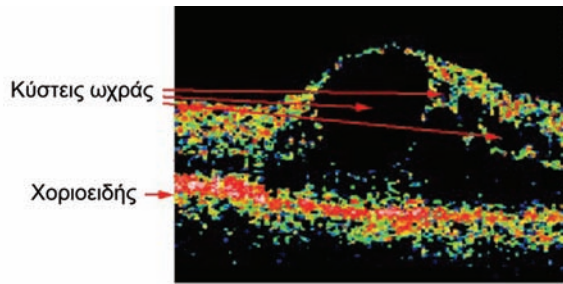
εικόνα 8.2.1.10 Αυξητική αμφιβληστροειδοπάθεια. Παραγωγή ινώδους ιστού.



εικόνα 8.2.1.11 Ερύθρωση της ίριδας.

νέες καινοτόμοι τεχνικές κατακλύζουν τον χώρο της απεικόνισης του βυθού του οφθαλμού. Παρακάτω θα αναλύσουμε τις περισσότερο υποσχόμενες μεθόδους στη διάγνωση και απεικόνιση των παθήσεων του βυθού του οφθαλμού.

Η βιομικροσκοπηση του βυθού με τη χρήση σχισμοειδούς λυχνίας και του ειδικού φακού, η στερεοσκοπική φωτογράφιση και απεικόνισή του καθώς και η διενέργεια αγγειογραφίας με τη χρήση είτε φλουοροσκεϊνης ή ινδοκυανίνης (indocyanine green, ICG), εξακολουθούν να αποτελούν τις κλασικές μεθόδους διάγνωσης και παρακολούθησης αλλοιώσεων και παθήσεων του αμφιβληστροειδούς.



εικόνα 8.2.1.12 OCT (οπτική τομογραφία συνοχής κυστικού οιδήματος της ωχράς).

Η φωτογράφιση και η αγγειογραφία του βυθού προσφέρουν αντικειμενική πληροφορία, χρήσιμη για τη διάγνωση και για μελλοντικές συγκρίσεις, ωστόσο η εκτίμησή τους γίνεται με καθυστέρηση στην περίπτωση της μη ψηφιακής φωτογράφισης και πραγματοποιείται μετά την εμφάνιση του φιλμ, με αποτέλεσμα την καθυστερημένη λήψη απόφασης για τυχόν θεραπεία μέχρι την επόμενη εξέταση του ασθενούς.

Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια, με την ανάπτυξη και βελτίωση της τεχνολογίας, έκαναν την εμφάνισή τους απεικονιστικές μέθοδοι που προσφέρουν γρήγορη οπτική απεικόνιση των στιβάδων του αμφιβληστροειδούς (OCT) και των αγγείων (HRA), αντικειμενικές μετρήσεις και ποσοτική (αριθμοποιημένη) αποτίμηση διαφόρων παραμέτρων του αμφιβληστροειδούς (τοπογραφικοί χάρτες πάχους κ.ά).

Σήμερα, έχει αποκτηθεί ιδιαίτερη εμπειρία από τη χρήση αυτών των απεικονιστικών μεθόδων, ωστόσο, η εξέλιξη αυτών, η προσθήκη βελτιώσεων και η εξαίρεση των μειονεκτημάτων τους κάνουν επιτακτική την αναφορά των πλεονεκτημάτων των πιο πρόσφατων μεθόδων, την επεξήγηση του τρόπου λειτουργίας τους αλλά και τον περιορισμό στην αξιοποίηση της παρεχόμενης πληροφορίας για τη διάγνωση, την παρακολούθηση της εξέλιξης και, τελικά, τη θεραπεία.

Οπτική τομογραφία συνοχής.

Η οπτική τομογραφία συνοχής (Optical Coherence Tomography, OCT) είναι μία σύγχρονη, μη επεμβατική διαγνωστική μέθοδος απεικόνισης της ανατομίας και της παθολογίας διαφόρων οφθαλμικών ιστών, σε πραγματικό χρόνο, με υψηλή ανάλυση της τάξεως 1-3 microns (στα πιο πρόσφατα μοντέλα), που είναι δύο φορές υψηλότερη των κλασικών διαγνωστικών μέσων (υπερήχων, MRI, CT). Προσθέτει επιπλέον διαγνωστική πληροφορία στις συμβατικές μεθόδους διάγνωσης (φωτογράφιση του βυθού, φλουροαγγειογραφία) και επιτρέπει την παρακολούθηση της επιτυχίας της θεραπείας και της εξέλιξης μιας πάθησης, καθώς και την απεικόνιση δομικών αρχιτεκτονικών στοιχείων του

αμφιβληστροειδούς (ωχράς, οπτικής θηλής, στιβάδας νευρικών ινών αμφιβληστροειδούς, στιβάδας γαγγλιακών κυττάρων, φωτούποδοχέων).

Το 1991 αναπτύχθηκε το πρότυπο μοντέλο του οποίου η λειτουργία βασιζόταν στη συμφοσική ιντερφερομετρία. Η OCT χρησιμοποιεί για τη σάρωση το υπέρυθρο φάσμα φωτός (840nm) που επιτρέπει την υψηλής ανάλυσης τομογραφία της εσωτερικής αρχιτεκτονικής των βιολογικών ιστών. Η μέθοδος βασίζεται στην ανάλυση και τη μέτρηση του χρόνου καθυστέρησης της επανασκέδασης της αντανάκλασης της προσπίπτουσας ακτινοβολίας από τον αμφιβληστροειδή. Η εξέταση είναι ανάλογη της υπερηχογραφίας (ultrasound-B scan) και υπάρχει εξαιρετικά μεγάλη αντιστοιχία μεταξύ της απεικόνισης της OCT και της ιστολογικής εικόνας του αμφιβληστροειδούς. Η εξέταση με την OCT βοηθά στη διάγνωση και παρακολούθηση της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας, του οιδήματος της ωχράς, της κεντρικής ορώδους χοριοαμφιβληστροειδοπάθειας, των οπών και της ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς, της χοριοειδικής νεοαγγείωσης, της επιωχρικής μεμβράνης και, τέλος, του γλαυκώματος αλλά και πολλών άλλων παθήσεων (εικόνα 8.2.1.12).

Αγγειογραφία Laser Υψηλής Ταχύτητας (HRA 2).

Η HRA2 είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στη διάγνωση και παρακολούθηση της εκφύλισης της ωχράς και της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας. Πρόκειται για μια αγγειογραφία αμφιβληστροειδούς, στην οποία η πηγή ερεθισμού είναι μία πηγή Laser και η λήψη των φωτογραφιών γίνεται με μία confocal scanning Laser κάμερα που επιτρέπει την καλύτερη ποιότητα εικόνων και την ταχύτερη λήψη αυτών. Η HRA2 έχει τη δυνατότητα διενέργειας ICG και φλουροσκείνης αγγειογραφίας ταυτόχρονα, ώστε να απεικονιστεί καλύτερα η κυκλοφορία στα αγγεία του αμφιβληστροειδούς και σε συσχέτιση πάντα με την κυκλοφορία του χοριοειδούς. Να σημειωθεί εδώ ότι αυτές είναι ιδιαίτερα σημαντικές πληροφορίες για την επιλογή της θεραπείας. Η έκθεση στην ακτινοβολία είναι ελάχιστη σε σχέση με τις κλασικές μεθόδους (1%) με αποτέλεσμα να είναι εξέταση ιδανική και πιο ασφαλής για ευαίσθητους ασθενείς (παιδιά κ.λπ). Είναι μια εξέταση εύκολη στη χρήση. Μπορεί να γίνει και σε μη μυδριασμένες ή μερικώς μυδριασμένες κόρες, κάτι ιδιαίτερος χρήσιμο όσον αφορά διαβητικούς ασθενείς (που δεν κάνουν πλήρη μυδρίαση εύκολα). Η ανάλυση της εικόνας ανέρχεται σε 10μ και είναι εξέταση ιδανική και για εκπαιδευτικούς σκοπούς (εικόνα 8.2.1.13).



εικόνα 8.2.1.13 Αγγειογραφία αγγείων βυθού με ΗΡΑ 2.

Μορφές διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας

Η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια ταξινομείται ως μη παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια (ΜΠΔΑ) και ως παραγωγική (ΠΔΑ). Πολλοί περιγράφουν και την προπαραγωγική μορφή που αποτελεί πρόδρομη φάση της παραγωγικής. Το διαβητικό οίδημα της ωχράς εμφανίζεται και στις δύο μορφές και θα αναπτυχθεί χωριστά.

Μη παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια

Ήπια ΜΠΔΑ: σημειούται από την ύπαρξη τουλάχιστον ενός μικροανευρύσματος ή μικροαιμορραγίας. Δεν παρατηρείται καμία άλλη αλλοίωση. Ο κίνδυνος εξέλιξης της σε ΠΔΑ εντός ενός έτους είναι 5% και σε υψηλού κινδύνου ΠΔΑ εντός πενταετίας 15%.

Μέσης βαρύτητας ΜΠΔΑ: χαρακτηρίζεται από μικροαιμορραγίες ή μικροανευρύσματα ή αμφότερα και επιπλέον μαλακά εξιδρώματα, κομβολογιοειδείς φλέβες και ήπιες ενδοαμφιβληστροειδικές μικροαγγειακές ανωμαλίες (IRMA). Ο κίνδυνος εξέλιξης σε ΠΔΑ εντός ενός έτους είναι 12 έως 27% και σε υψηλού κινδύνου ΠΔΑ εντός πενταετίας 33%.

Ασθενείς με ήπια έως μέσης βαρύτητας ΜΠΔΑ δεν είναι υποψήφιοι για παναμφιβληστροειδική φωτοπηξία και μπορούν να παρακολουθούνται με ασφάλεια σε μεσοδιαστήματα 6-12 μηνών. Όμως αν υφίσταται οίδημα της ωχράς, απαιτείται τακτικότερος έλεγχος και σε εμφάνιση κλινικά σημαντικού οιδήματος της ωχράς, συνιστάται εστιακή φωτοπηξία. Εγκυμοσύνη ή προβλήματα γενικής υγείας επιβάλλουν συντόμευση του μεσοδιάστηματος της επανεξέτασης.

Σοβαρή ΜΠΔΑ: χαρακτηρίζεται από μικροαιμορραγίες / μικροανευρύσματα και στα τέσσερα τεταρτημόρια ή κομβολογιοειδείς φλέβες σε > 2 τεταρτημόρια ή IRMA τουλάχιστον σε ένα τεταρτημόριο. Ο κίνδυνος ΠΔΑ εντός ενός έτους είναι 52% και για υψηλού κινδύνου ΠΔΑ εντός πενταετίας 60%. Η επανεξέταση γίνεται σε 2-4 μήνες. Θεραπεία του οιδήματος της ωχράς ενδείκνυται απαλύτω εξαιτίας του υψηλού κινδύνου

εξέλιξης σε ΠΔΑ. Ακόμη και σε σημαντικό, κλινικά, οίδημα ωχράς, απαιτείται εστιακή φωτοπηξία, ως προετοιμασία για την επικείμενη παναμφιβληστροειδική φωτοπηξία.

Πολύ σοβαρή ΜΠΔΑ: βασίζεται στην ανεύρεση δύο ή περισσότερων αλλοιώσεων της σοβαρής ΜΠΔΑ χωρίς αληθή νεοαγγείωση. Ο κίνδυνος για ΠΔΑ εντός ενός έτους είναι 75%. Οι ασθενείς αυτοί είναι υποψήφιοι για παναμφιβληστροειδική και σε παρουσία οιδήματος ωχράς απαιτείται θεραπεία. Ο χρόνος παρακολούθησης είναι 2-3 μήνες.

Προπαραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια.

Έτσι χαρακτηρίζονται οι περιπτώσεις αμφιβληστροειδοπάθειας με βαμβακόμορφα εξιδρώματα ή IRMA. Τα εν λόγω ευρήματα προαναγγέλλουν κατά κάποιο τρόπο την εμφάνιση παραγωγικής μορφής.⁸

Παραγωγική Διαβητική Αμφιβληστροειδοπάθεια

Χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη νεοαγγείωσης στον οπτικό δίσκο (ο.δ.) ή οπουδήποτε αλλού στον αμφιβληστροειδή.⁹ Περιγράφονται οι ακόλουθες δύο διαβαθμίσεις:

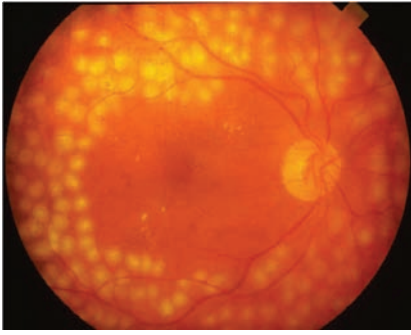
Πρώιμη ΠΔΑ: δεν πληροί τον ορισμό της υψηλού κινδύνου ΠΔΑ που θα αναφερθεί παρακάτω. Ο κίνδυνος ανάπτυξης υψηλού κινδύνου ΠΔΑ εντός πενταετίας είναι 75%. Αυτοί οι οφθαλμοί πρέπει να υποβληθούν σε παναμφιβληστροειδική φωτοπηξία· ακόμη και σε οίδημα της ωχράς έστω και σε μη κλινικά σημαντικό, ευνοούνται από την εστιακή φωτοπηξία πριν από την εφαρμογή της παναμφιβληστροειδικής.

Υψηλού κινδύνου ΠΔΑ: χαρακτηρίζεται από νεοαγγείωση του οπτικού δίσκου > 1/4 της διαμέτρου του ο.δ. ή μικρότερη νεοαγγείωση στον ο.δ. και ενδοϋαλοειδική ή προαμφιβληστροειδική αιμορραγία ή νεοαγγείωση οπουδήποτε αλλού στον αμφιβληστροειδή > 1/2 της διαμέτρου του ο.δ. και ενδοϋαλοειδική ή προαμφιβληστροειδική αιμορραγία.

Συμπερασματικά, ασθενείς με σοβαρή και πολύ σοβαρή ΜΠΔΑ και πρώιμη ΠΔΑ πρέπει να προγραμματίζονται για παναμφιβληστροειδική φωτοπηξία. Αν υπάρχει οίδημα της ωχράς, οι ασθενείς με τις προαναφερόμενες αλλοιώσεις πρέπει να προγραμματίζονται για εστιακή φωτοπηξία του οιδήματος της ωχράς, είτε είναι κλινικά σημαντικό είτε όχι, ως προετοιμασία για τη διενέργεια παναμφιβληστροειδικής φωτοπηξίας που εκτελείται 6-8 εβδομάδες μετά την εστιακή (εικόνα 8.2.1.14).

Διαβητικό οίδημα της ωχράς

Το διαβητικό οίδημα της ωχράς διακρίνεται σε εστιακό και διάχυτο.



εικόνα 8.2.1.14 Εικόνα βυθού με παναμφιβληστροειδική φωτοπηξία Laser.

Α. Ως εστιακό οίδημα της ωχράς εννοούμε το εντοπισμένο και σαφώς περιγεγραμμένο οίδημα, που είναι αποτέλεσμα διαρροής, προερχόμενης κυρίως από μικροανευρύσματα.¹⁰ Η περιοχή εστιακού οιδήματος διαχωρίζεται από μη οιδηματικό αμφιβληστροειδή με έναν πλήρη ή ατελή δακτύλιο εξιδρωμάτων. Βιοχημικά τα εξιδρώματα αποτελούνται από λιποπρωτεΐνες, προερχόμενες από το πλάσμα. Συλλογή μικροανευρυσμάτων βρίσκεται στο κέντρο του δακτυλίου, όπου φθοριοαγγειογραφικά φαίνεται η παρουσία και η ανώμαλη διαρροή των μικροανευρυσμάτων. Τα λιπίδια εναποτίθενται στην έξω και έσω δικτυωτή στιβάδα. Σε σοβαρές περιπτώσεις, τα εξιδρώματα μπορεί να εναποτεθούν κάτω από τον αμφιβληστροειδή και συνοδεύονται από σοβαρή βλάβη των φωτοϋποδοχέων. Περιστασιακά ινώδεις πλάκες μπορεί να εμφανιστούν κάτω από την ωχρά, αποτέλεσμα ινώδους μεταπλασίας του μελαγχρόου επιθηλίου.

Β. Διάχυτο οίδημα της ωχράς. Σε αυτό διαρρέει ολόκληρο το τριχοειδικό δίκτυο στον οπίσθιο πόλο. Σε οφθαλμούς με προεξάρχουσα τη διάχυτη διαρροή και οίδημα, εμφανίζονται λίγα ή καθόλου σκληρά εξιδρώματα. Ακόμη και μετά την αυτόματη απορρόφηση του οιδήματος δεν εμφανίζονται συνηθώς εξιδρώματα. Αυτό σημαίνει ότι στη διάχυτη ρήξη του έσω αιματοαμφιβληστροειδικού φραγμού επιτρέπεται η δίοδος μικρότερων μορίων, όπως το ύδωρ, και όχι μεγαλύτερων όπως είναι οι λιποπρωτεΐνες. Η εμφάνιση κυστεοειδών χώρων στους όψιμους χρόνους της φθοριοαγγειογραφίας είναι συνηθισμένο φαινόμενο στο διάχυτο οίδημα της ωχράς και σπάνιο στο εστιακό. Συστηματικές παθήσεις που επηρεάζουν την κατάσταση του οιδήματος είναι καρδιαγγειακές - νεφρικές παθήσεις και υπέρταση. Είναι δυνατόν η θεραπεία του γενικού σωματικού οιδήματος που εφαρμόζεται σε συστηματικά νοσήματα με διουρητικά, καρδιολογικά και αντιυπερτασικά φάρμακα να συμβάλλει στην απορρόφηση όχι μόνο του συστηματικού οιδήματος αλλά και του οιδήματος της ωχράς.¹¹

Παθογένεια της αμφιβληστροειδοπάθειας

Η αμφιβληστροειδοπάθεια, όπως και η διαβητική σπειραματοσκλήρυνση, είναι κατεξοχήν αποτέλεσμα μικροαγγειοπάθειας. Στην παθογένειά της συζητούνται πολλοί παράγοντες, που μπορεί να διακριθούν στους παρακάτω:

α) Παράγοντες που έχουν σχέση με τον μεταβολισμό και δρουν μέσω της γλυκοζυλίωσης πρωτεϊνών των μικρών αγγείων και της συσσώρευσης σορβιτόλης.

β) Παράγοντες που έχουν σχέση με την αιμορρολογία και την πηκτικότητα του αίματος.

γ) Ορμονικοί και αυξητικοί παράγοντες.

δ) Διαταραχές κυκλοφορίας και τελικά ισχαιμία του αμφιβληστροειδούς.

Μεταβολικοί παράγοντες

Η πρώτη αδρή εκδήλωση της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας (ΔΑ) είναι η εμφάνιση μικροανευρυσμάτων. Ωστόσο, πολύ πριν από την εμφάνισή τους, αρχίζουν οι διεργασίες που οδηγούν στην αμφιβληστροειδοπάθεια. Αυτές οι διεργασίες είναι η πάχυνση της βασικής μεμβράνης των τριχοειδών και η απώλεια περικυττάρων. Η απώλεια των περικυττάρων, αν και δεν είναι παθολογική του διαβήτη, φαίνεται ότι συμβάλλει στη δημιουργία των μικροανευρυσμάτων, λόγω της μείωσης της υποστήριξης του αγγειακού τοιχώματος.¹² Δημιουργούνται, επίσης, λειτουργικές μεταβολές, όπως αύξηση της κυκλοφορίας τους αίματος και αυξημένη διαπερατότητα του τοιχώματος των τριχοειδών. Η αυξημένη διαπερατότητα των τριχοειδών του αμφιβληστροειδούς φαίνεται χαρακτηριστικά στη φλουροαγγειογραφία.

Οι ομοιότητες με την παθογένεια της διαβητικής σπειραματοσκλήρυνσης είναι εμφανείς, αν και υπάρχουν αρκετές διαφορές. Ακόμη, έχει παρατηρηθεί, όμοια με τους νεφρούς, ότι μετά την έναρξη του διαβήτη, η βασική μεμβράνη των τριχοειδών προοδευτικά χάνει τις ουσίες που την απαρτίζουν και συγκεκριμένα την πρωτεογλυκάνη θειική ηπαράνη, ενώ αυξάνονται το κολλαγόνο τύπου IV και η λαμινίνη.¹³ Οι ουσίες αυτές υπόκεινται σε γλυκοζυλίωση, γεγονός που επηρεάζει τη λειτουργικότητά τους.¹⁴ Ακολουθώς, άλλα προϊόντα που προέρχονται από την κυκλοφορία, π.χ. φιβρονεκτίνη, πλασμινογόνο και α2-μακροσφαιρίνη, συσσωρεύονται στη βασική μεμβράνη, λόγω της αυξημένης διαπερατότητας που εμφανίζουν τα τριχοειδή.¹⁴

Στοιχεία του πλάσματος διαρρέουν έξω από τα τριχοειδή και από αυτά οι λιποπρωτεΐνες, ως λιγότερο ευδιάλυτες, συσσωρεύονται. Τα μακροφάγα έλκονται στην περιοχή εναπόθεσης λιποπρωτεϊνών και φαγοκυτταρώνουν το υλικό. Τελικά, οι λιποπρωτεΐνες και τα

μακροφάγα που είναι γεμάτα λίπη από τη φαγοκυττάρωση, αποτελούν μάζες που φαίνονται στη βυθοσκόπηση ως σκληρά εξιδρώματα.

Συσσώρευση σορβιτόλης

Λόγω του παθολογικού μεταβολισμού συσσωρεύεται σορβιτόλη στα περικύτταρα και δρα ως μωτικώς διευκολύνοντας το οίδημα των κυττάρων. Το οίδημα διευκολύνει την υποξία, η οποία είναι η αιτία της νεοαγγείωσης. Επίσης, το οίδημα στα ενδοθηλιακά κύτταρα προκαλεί ρήξη του έσω αμφιβληστροειδικού φραγμού, αύξηση της διαπερατότητας και διαρροή συστατικών του αίματος, με τελικό αποτέλεσμα εξιδρώματα, αιμορραγίες και τοπικό ή διάχυτο οίδημα του αμφιβληστροειδούς. Η διαρροή στοιχείων του πλάσματος προκαλεί την εμφάνιση σκληρών εξιδρωμάτων, ενώ η διαρροή έμμορφων στοιχείων προκαλεί την εμφάνιση μικρών αιμορραγιών.

Αιμορρολογικοί παράγοντες

Αιμορρολογικοί παράγοντες πιθανώς παίζουν ρόλο στην παθογένεια της αμφιβληστροειδοπάθειας προκαλώντας αύξηση της ηλεκτρικής και μείωση της κυκλοφορίας, με αποτέλεσμα θρομβώσεις και ισχαιμία. Έχουν περιγραφεί οι παρακάτω διαταραχές:

- α) Αύξηση της γλοιότητας του αίματος.¹⁵
- β) Αύξηση συγκολλητικότητας αιμοπεταλίων.¹⁶
- γ) Μειωμένη παραμορφωσιμότητα ερυθρών, με συνέπεια βραδύτητα κυκλοφορίας και υποξία¹⁷ από τα α, β, γ.
- δ) Αυξημένη HbA1c. Έχει υποτεθεί ότι μπορεί να παίζει κάποιο ρόλο, γιατί αποδίδει δυσκολότερα το οξυγόνο συμβάλλοντας σε σχετική υποξία.¹⁸
- ε) Μείωση του 2,3 DPG, που παρατηρείται σε απορρυθμισμένο διαβήτη, είναι ένας πιθανός βλαπτικός παράγοντας, γιατί συμβάλλει επίσης σε σχετική υποξία.¹⁹

Ο ρόλος της ισχαιμίας και οι αυξητικοί παράγοντες

Παράλληλα με την πάχυνση της βασικής μεμβράνης των τριχοειδών του αμφιβληστροειδούς παρατηρείται υαλοειδής εκφύλιση των αρτηριολίων και των τριχοειδών, με αποτέλεσμα στένωση ή και απόφραξη αγγείων, οπότε προκαλείται ισχαιμία και υποξία. Από κάποιο σημείο και πέρα λειτουργούν φαύλοι κύκλοι με αποτέλεσμα απώλεια ενδοθηλιακών κυττάρων και περικυττάρων, μείωση του τριχοειδικού πλέγματος του αμφιβληστροειδούς και σακκοειδείς ανευρύσεις των μετατριχοειδικών φλεβιδίων, που στη βυθοσκόπηση φαίνονται σαν στικτές αιμορραγίες, αλλά είναι μικροανευρύσματα.

Η ισχαιμία του αμφιβληστροειδούς προκαλεί έκκρι-

ση αγγειογενετικών παραγόντων, ουσιών, δηλαδή, που προάγουν τη δημιουργία νεόπλαστων τριχοειδών. Έχουν μελετηθεί κυρίως τρεις παράγοντες. Ο αυξητικός παράγοντας IGF-1 (Insulin like Growth Factor-1), ο αυξητικός παράγοντας των αιμοπεταλίων PDGF (Platelets Derived Growth Factor) και ο αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών FGF (Fibroblast Growth Factor).

Έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα του IGF-1 σε διαβητικούς με ταχέως εξελισσόμενη αμφιβληστροειδοπάθεια.²⁰ Επίσης βρέθηκε αυξημένη πυκνότητα IGF-1 στο υαλοειδές σώμα ασθενών που είχαν παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια. Οι άλλοι δύο παράγοντες δεν έχουν μελετηθεί ιδιαίτερα.

Σε παιδιά με χρονίως απορρυθμισμένο ΣΔ και σύνδρομο Mauriac η γρήγορη ρύθμιση της υπεργλυκαιμίας, που είχε ως κριτήριο την πτώση της HbA1c από >11% σε <8% μέσα σε 5 μήνες, αύξησε τα επίπεδα του IGF-1 70-220%. Η αμφιβληστροειδοπάθεια προόδευσε από ήπια σε σοβαρή αμφιβληστροειδοπάθεια, χωροπάθεια ή παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια.²¹

Νεότερες απόψεις σχετικά με την παθογένεια της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας Η ΔΑ αποτελεί κλασικό παράδειγμα ομάδας παθήσεων που είναι γνωστές ως «ισχαιμικές αμφιβληστροειδοπάθειες». Οι τελευταίες χαρακτηρίζονται από περιοχές απόφραξης της τριχοειδικής κυκλοφορίας του αμφιβληστροειδούς σε συνδυασμό με αγγειογένεση (νεοαγγείωση), η οποία συχνά επισυμβαίνει στα όρια του φυσιολογικού αιματούμενου και μη-αιματούμενου αμφιβληστροειδούς, μπορεί ωστόσο να εμφανιστεί και σε κεντρικότερες περιοχές (θηλή οπτικού νεύρου) ή και σε απομακρυσμένες περιοχές (ίριδα, γωνία πρόσθιου θαλάμου). Επιπλέον, η έκταση της σύγκλεισης της αμφιβληστροειδικής τριχοειδικής κυκλοφορίας είναι ανάλογη με τον κίνδυνο νεοαγγείωσης.

Πρώτος ο Michaelson το 1948 αντιλήφθηκε ότι η κοινή κλινική εικόνα οφείλεται σε κάποιο κοινό παθογενετικό μηχανισμό δημιουργίας τόσο της νεοαγγείωσης, όσο και της αυξημένης αγγειακής διαπερατότητας που επίσης παρατηρείται. Έτσι διατύπωσε τη θεωρία «του αυξητικού παράγοντα», σύμφωνα με την οποία η αμφιβληστροειδική ισχαιμία προάγει έναν ή περισσότερους παράγοντες ικανούς να διεγείρουν την ανάπτυξη νεοαγγείωσης.²² Η θεωρία αυτή αργότερα εμπλουτίστηκε περαιτέρω από τον μαθητή του, Ashton.²³ Σύμφωνα με τη θεωρία, η διαδικασία της ενδοφθαλμίου νεοαγγείωσης αφορά διαφορετικά στάδια: αρχικά ο σακχαρώδης διαβήτης προκαλεί βλάβη της αμφιβληστροειδικής μικροκυκλοφορίας μέσω ποικιλίας μηχανισμών, με αποτέλεσμα την ισχαιμία και υποξία των κυττάρων. Αυτή διεγείρει την

παραγωγή και έκκριση αυξητικών παραγόντων από διάφορα κύτταρα του αμφιβληστροειδούς, οι οποίοι στη συνέχεια διαχέονται μέσα στον αμφιβληστροειδή, αλλά και σε απομακρυσμένες περιοχές του οφθαλμού αρχικά μέσω του υαλοειδούς, και τελικά συνδέονται με υποδοχείς «υψηλής συνάφειας» στη μεμβράνη των ενδοθηλιακών κυττάρων. Αυτή η σύνδεση αποτελεί το έναυσμα συγκεκριμένων ενδοκυτταρικών βιοχημικών διεργασιών, που μεταδίδουν το μήνυμα για κυτταρική αναπαραγωγή, αγγειογένεση και αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας. Γίνεται εύκολα αντιληπτό ότι κάθε στάδιο τόσο αυτής της διαδικασίας όσο και των επιμέρους ρυθμιστικών μηχανισμών θα μπορούσε θεωρητικά να αποτελέσει στόχο θεραπευτικής φαρμακευτικής παρέμβασης.

Η έρευνα των τελευταίων ετών κατάφερε αφενός να αποδείξει την παραπάνω θεωρία, αφετέρου να αποσαφηνίσει τις λεπτομέρειες των βιοχημικών μηχανισμών, αλλά και να εστιάσει σε συγκεκριμένους αυξητικούς παράγοντες που παίζουν κεντρικό ρόλο στις παραπάνω διαδικασίες. Πρέπει να σημειωθεί ότι το αρχικό βασικό επιστημονικό πεδίο έρευνας των παραπάνω παραγόντων που έδωσε ισχυρή ώθηση στην εμβάθυνση και κλινική εφαρμογή της επιστημονικής γνώσης, ήταν αυτό της ογκολογίας. Έτσι, η έρευνα ανέδειξε τους αυξητικούς παράγοντες *Vascular endothelial growth factor (VEGF)*, *basic fibroblast growth factor (bFGF)*, *Growth Hormone (GH)*, *Hepatocyte growth factor (HGF)*, καθώς και ενδιάμεσα μόρια όπως *Ιντεγκρίνες*, *Αγγειοστατίνη*, *Ενδοστατίνη*, ως εμπλεκόμενα στην παραπάνω διαδικασία, με τον VEGF να παίζει προεξάρχοντα ρόλο και τους υπόλοιπους να ασκούν επικουρικό ή ενισχυτικό έργο.

Ο ρόλος του VEGF έχει μελετηθεί διεξοδικά τόσο *in vivo* όσο και *in vitro* κατά τα τελευταία χρόνια. Αποτελεί πρωτεΐνη με τέσσερις διαφορετικές μορφές. Οι δύο μεγαλύτερες (VEGF189,206) δρουν τοπικά, ενώ οι μικρότερες (VEGF121,165) μπορούν να διαχέονται και να δράσουν απομακρυσμένα. Ειδικά η μορφή 165 φαίνεται ότι παίζει κυρίαρχο ρόλο τόσο στην παθογένεια της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας και των άλλων ισχαιμικών αμφιβληστροειδοπαθειών²⁴ όσο και στη χοριοειδική νεοαγγείωση στα πλαίσια της ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς. Έτσι, γνωρίζουμε ότι ο VEGF αποτελεί ισχυρότατο μιτωγόνο παράγοντα των ενδοθηλιακών κυττάρων, του οποίου η έκκριση αυξάνεται τριάντα φορές σε συνθήκες υποξίας σε καλλιέργειες κυττάρων του οφθαλμού.²⁵ Επίσης, έχουν απομονωθεί τουλάχιστον δύο υποδοχείς του μορίου στις κυτταρικές μεμβράνες (VEGFR's).^{26,27} Η συγκέντρωση του VEGF βρέθηκε αυξημένη στο υαλοειδές ασθενών με ενεργό παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια²⁸ και

άλλες νεοαγγειακές παθήσεις και έχει επίσης απομονωθεί από παρασκευάσματα νεοαγγειακών μεμβρανών.²⁹ Επιπλέον, σημαντικός αριθμός εργασιών σε πειραματόζωα έχει αποδείξει τόσο την παραγωγή νεοαγγείωσης όσο και την αύξηση της τριχοειδικής διαπερατότητας με χρήση VEGF.³⁰ Νεότερες έρευνες έχουν εμπλέξει τον VEGF στην παθογένεια τόσο της πρώιμης ΔΑ όσο και του διαβητικού οιδήματος της ωχράς. Φαίνεται ότι εκτός από την παραγωγή VEGF αυξάνεται και η ευαισθησία έναντι του μορίου αυτού.

Ωστόσο οι έρευνες των τελευταίων ετών έχουν καταφέρει να αποσαφηνίσουν περαιτέρω και τους ενδοκυτταρικούς βιοχημικούς μηχανισμούς που επιτρέπουν την έκφραση και μετάδοση του μηνύματος του VEGF. Ένα ενδιαφέρον πεδίο από δυναμική θεραπευτική άποψη αποτελεί ο μηχανισμός με τον οποίο η υποξία προκαλεί την αύξηση του VEGF. Γνωρίζουμε ότι βασικό ρόλο εδώ παίζει το μόριο του ενδοκυτταρικού νουκλεοσιδίου «αδενοσίνη», η συγκέντρωση του οποίου αυξάνεται σε συνθήκες υποξίας και αποδεδειγμένα μεσολαβεί στην έκκριση του VEGF. Έτσι, η αναστολή της αδενοσίνης και των υποδοχέων της θα μπορούσε να αναστείλει την αγγειογένεση, κάτι που αποδείχθηκε αληθές σε έρευνες *in vitro*, και δίνει ελπίδα για μελλοντική θεραπευτική αξιοποίηση.³¹ Κατά παρόμοιο τρόπο ο VEGF υποδοχέας *Kinase Domain Receptor (KDR)* αποτελεί σπουδαίας σημασίας ρυθμιστικό παράγοντα στη βιοχημική αλυσίδα του VEGF και η αναστολή της λειτουργίας του θα μπορούσε να αναστείλει την αγγειογένεση και την τριχοειδική διαρροή. Τέλος, το επιστημονικό ενδιαφέρον έχει από καιρό εστιαστεί στο ενδοκυτταρικό ένζυμο «πρωτεϊνική κινάση C (PKC)», που επίσης παίζει πολυεπίπεδο ρόλο στην έκκριση VEGF και του οποίου η αναστολή θα έχει σημαντικό θεραπευτικό ή και προληπτικό ρόλο στη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, τόσο με από του στόματος χορήγηση όσο και με ενδοϋαλοειδική χρήση, όπως έχει καταδειχθεί σε *in vivo* και *in vitro* πειράματα.³²

Τα παραπάνω στοιχεία καταδεικνύουν ότι αν και η νεοαγγειακή απάντηση εξαρτάται από πολυάριθμους παράγοντες, ο VEGF είναι αφενός ικανός και αφετέρου απαραίτητος να προάγει την αμφιβληστροειδική και ιριδική νεοαγγείωση, ως αποτέλεσμα της ισχαιμίας στο πλαίσιο της ΔΑ. Ως εκ τούτου, κάθε παράγοντας που θα μπορούσε να αναστείλει άμεσα την ενέργεια του VEGF θα μπορούσε να επιτύχει από μόνος του σημαντική, αν και ίσως όχι πλήρη, μείωση της οφθαλμικής αγγειογένεσης και της τριχοειδικής διαρροής (βλέπε παρακάτω).

Η φυσική εξέλιξη της αμφιβληστροειδοπάθειας

Η φυσική εξέλιξη της αμφιβληστροειδοπάθειας είναι

δύσκολο να προβλεφθεί. Η υπερπλαστική μορφή, εφόσον εμφανιστεί, εξελίσσεται προς το χειρότερο μέσα σε λίγα χρόνια. Σε ποσοστό 15% των ασθενών με υπερπλαστική αμφιβληστροειδοπάθεια παρατηρείται εξέλιξη σε τύφλωση στα επόμενα δύο χρόνια.³³

Οι πιθανές επιπλοκές της παραγωγικής διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας, που δυνητικά οδηγούν σε τύφλωση, είναι οι ακόλουθες:

- Σοβαρή ενδοϋαλοειδική αιμορραγία.
- Παραμόρφωση της ωχράς κηλίδας.
- Συνδυασμένη ρηγμάτωση του αμφιβληστροειδούς και αποκόλληση.
- Αφθονη ανάπτυξη ινώδους ιστού με ή χωρίς αποκόλληση.
- Νεοαγγειακό γλαύκωμα.

Επιδημιολογία αμφιβληστροειδοπάθειας

Πολλά και ενδιαφέροντα στοιχεία μας έδωσε η μεγάλη επιδημιολογική μελέτη που έγινε στο Wisconsin των ΗΠΑ, τα οποία παρέχονται στους πίνακες 8.2.1.1 και 8.2.1.2. Στις μελέτες του Klein και συν. διακρίθηκαν οι ασθενείς σε τρεις ομάδες: (α) Ασθενείς με διάγνωση σε ηλικία κάτω των 30 ετών υπό ινσουλίνη (κατά τεκμήριο ΣΔ τύπου 1), (β) ασθενείς με διάγνωση σε ηλικία μεγαλύτερη των 30 ετών χωρίς ινσουλινοθεραπεία (κατά τεκμήριο ΣΔ τύπου 2α) και (γ) ασθενείς με διάγνωση σε ηλικία μεγαλύτερη των 30 ετών υπό ινσουλινοθεραπεία (προφανώς οι περισσότεροι ΣΔ τύπου 2, αλλά μπορεί και μερικοί με ΣΔ τύπου 1 όψιμης έναρξης). Μειονέκτημα της εργασίας είναι ότι δεν έγινε πλήρης ταυτοποίηση της μορφής του διαβήτη, αλλά η διάκριση βασίστηκε στο μειωμένης ακρίβειας κριτήριο της ηλικίας.

Σε ΣΔ τύπου 1 με έναρξη σε νεαρή ηλικία και διάρ-

πίνακας 8.2.1.1 Η συχνότητα της αμφι/πάθειας και η πρόοδος της σε παραγωγική μορφή μετά από 10 χρόνια διάρκεια διαβήτη²⁵

	Συχνότητα	Εξέλιξη σε παραγωγική μορφή
ΣΔ τύπου 1	89%	30%
ΣΔ τύπου 2 σε ινσουλίνη	79%	24%
ΣΔ τύπου 2 χωρίς ινσουλίνη	67%	10%

κεια διαβήτη 15-16 χρόνια, το 26% είχε αμφιβληστροειδοπάθεια. Σε διάρκεια ΣΔ μεγαλύτερη των 20 ετών, αμφιβληστροειδοπάθεια είχε το 56% των ασθενών.³⁴ Ύστερα από 10 χρόνια ΣΔ μεταξύ 891 ασθενών με ΣΔ τύπου 1 και 485 ασθενών με ΣΔ τύπου 2β (σε ινσουλίνη) και 502 με ΣΔ τύπου 2α (χωρίς ινσουλίνη), παρατηρήθηκε ποσοστό τύφλωσης 1,8%, 4,0% και 4,8% αντιστοίχως.³⁵

Η συχνότητα της αμφιβληστροειδοπάθειας είναι μηδαμινή πριν από τα πρώτα 5 χρόνια του διαβήτη σε ασθενείς που διαγνώστηκαν πριν από το 30ό έτος της ηλικίας τους, ενώ μπορεί να υπάρχει (σε μικρό ποσοστό ασθενών) κατά τη διάγνωση σε ασθενείς με διάγνωση μετά το 30ό έτος της ηλικίας τους.³⁶

Στους πίνακες 8.2.1.3 και 8.2.1.4 παρέχονται στοιχεία από τη μελέτη της συχνότητας της αμφιβληστροειδοπάθειας στο Διαβητολογικό ιατρείο του King's College Hospital στο Λονδίνο. Πρόκειται για στοιχεία από παλιά μελέτη, που δίνει τις πληροφορίες της με βάση το απλό βυθοσκόπιο.⁵

Οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 και διάγνωση πριν από το 30ό έτος της ηλικίας τους εμφανίζουν υψηλότερα ποσοστά διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας παραγωγικής μορφής.³⁷

πίνακας 8.2.1.2 Πίνακας 8.3 Συχνότητα και βαρύτητα της αμφι/πάθειας, σε ένα σύνολο διαβητικού πληθυσμού, άσχετα με τη διάρκεια του διαβήτη.²³

Αμφιβληστροειδοπάθεια	ΣΔ Τύπου 1	ΣΔ Τύπου 2α	ΣΔ Τύπου 2β
Αρχόμενη (Υποστρώματος)	30,4	27,3	30,6
Μέτρια έως σοβαρή μη παραγωγική μορφή	17,6	8,5	25,7
Παραγωγική μορφή χωρίς χαρακτηρισ υψηλού κινδύνου	13,2	1,4	9,1
Παραγωγική μορφή με χαρακτηρισ υψηλού κινδύνου	9,5	1,4	4,8
Οίδημα της ωχράς κηλίδας	5,9	3,7	11,6
Χωρίς αλλοιώσεις	29,3	61,3	29,9

Τύπος 2α: ΣΔ Τύπου 2 χωρίς ινσουλινοθεραπεία, Τύπος 2β: ΣΔ Τύπου 2 με ινσουλινοθεραπεία.

πίνακας 8.2.1.3 Η συχνότητα της βυθοσκοπικώς διαπιστωμένης αμφι/πάθειας μεταξύ 3438 ασθενών του King's College Hospital σε σχέση με τη γνωστή διάρκεια του διαβήτη.⁵

Διάρκεια διαβήτη	0	1-15	6-10	11-15	16-20	21-25	26-30	>30
Συχνότητα	6,4	12,9	24,3	38,6	57,9	65	63	56

πίνακας 8.2.1.4 Συχνότητα της αμφι/πάθειας % σε σχέση με την ηλικία διάγνωσης και τη γνωστή διάρκεια του διαβήτη 3438 ασθενών του King's College Hospital.⁵

Ηλικία διάγνωσης	Διάρκεια διαβήτη σε έτη			
	<1	1-10	11-20	
0-19	0	7	38	67
20-39	3	10	55	58
40-59	4	25	50	62
60+	11	24	33	

Από 996 ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 και 1.370 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 (λαμβάνοντες και μη λαμβάνοντες ινσουλίνη) βρέθηκε παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια σε ποσοστό 23%, 10% και 3% αντιστοίχως. Η υπεργλυκαιμία, η μεγάλη διάρκεια του διαβήτη και η σοβαρή αμφιβληστροειδοπάθεια κατά την πρώτη διαπίστωση σχετίζονται με την εμφάνιση παραγωγικής μορφής. Η ύπαρξη υπέρτασης σχετίζεται με την παραγωγική μορφή μόνο στην ομάδα με ΣΔ τύπου 1.³⁸

Στη μελέτη του Wisconsin διαπιστώθηκε ότι στην πρώτη διετία ΣΔ τύπου 1 βρίσκεται αμφιβληστροειδοπάθεια σε ποσοστό 2%. Το ποσοστό αυτό αυξάνεται σταθερά και στα 15 χρόνια φτάνει το 97,5%. Η μεθοδολογία ανίχνευσης της αμφιβληστροειδοπάθειας στη μελέτη αυτή ήταν λεπτομερής και τεχνολογικά προηγμένη.^{34,37,38} Σε παλαιότερες έρευνες αναφέρεται ότι το 50% των ασθενών έχουν αμφιβληστροειδοπάθεια ύστερα από 15 χρόνια διαβήτη και το ποσοστό αυτό φτάνει το 80% ύστερα από 25 χρόνια διαβήτη.⁵

Σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 εξακολουθούν να βρίσκονται άτομα που διαπιστώνεται ότι έχουν αμφιβληστροειδοπάθεια ήδη κατά την αρχική διάγνωση του διαβήτη. Το διάστημα κατά το οποίο ο διαβήτης προϋπήρχε στους ασθενείς αυτούς δύσκολα μπορεί να υπολογιστεί, αλλά συνήθως υπερβαίνει την πενταετία.

Ευτυχώς, η όραση δεν παραβλάπτεται σε όλους τους ασθενείς που έχουν αμφιβληστροειδοπάθεια. Δεν είναι σπάνιες οι περιπτώσεις διαβητικών με 30-40 χρόνια διαβήτη που έχουν άριστη όραση. Από 92 ασθενείς του King's College Hospital του Λονδίνου με διάρκεια ινσουλινοεξαρτώμενου διαβήτη πάνω από 40 χρόνια, 36 άτομα δεν είχαν καμία ένδειξη αμφιβληστροειδοπάθειας, 40 άτομα είχαν απλή αμφιβληστροειδοπάθεια, 16 είχαν βαριά αμφιβληστροειδοπάθεια (υπερπλαστική) και από αυτούς οι έξι είχαν φτάσει σε τύφλωση.³⁹

Με τη διακήρυξη του Αγίου Βικεντίου έγινε σαφές ότι με μέτρα πρόληψης, έγκαιρης διάγνωσης και καλύτερης ρύθμισης του διαβήτη, καθώς και με μέτρα πρόωξης διάγνωσης και θεραπείας της αμφιβληστροειδοπάθειας, θα επιδιωχθεί παγκοσμίως η μείωση της συχνότητας της τύφλωσης αλλά και των άλλων επιπλοκών.^{40,41}

Παράγοντες κινδύνου διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας

Παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας είναι η διάρκεια του διαβήτη, η κακή ρύθμιση του διαβήτη, η ύπαρξη υπερλιπιδαιμίας με αύξηση των LDL, η εφηβεία, η κύηση, η υπέρταση και το κάπνισμα.⁴²

Οι παράγοντες κινδύνου για αμφιβληστροειδοπάθεια παρουσιάζονται αναλυτικότερα παρακάτω:

Γλυκαιμικός έλεγχος και αμφιβληστροειδοπάθεια

Από πολλές κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες φαίνεται ότι η εξαρχής καλή ρύθμιση του ΣΔ προστατεύει από την εμφάνιση αμφιβληστροειδοπάθειας, ακόμη και σε διαβητικούς με διάρκεια διαβήτη μεγαλύτερη από 30 χρόνια.

Η μελέτη του Wisconsin έδειξε, πολύ χαρακτηριστικά, ότι το χαμηλότερο σάκχαρο του αίματος σε κάθε στάδιο αμφιβληστροειδοπάθειας, πριν από την παραγωγική φάση και με κάθε διάρκεια διαβήτη, σχετίζεται με χαμηλότερη συχνότητα και ταχύτητα εξέλιξής της.⁴³⁻⁴⁶

Η μελέτη DCCT έδειξε ότι σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 η εντατική ινσουλινοθεραπεία με στόχο άριστη ρύθμιση έχει ως συνέπεια τη μείωση εμφάνισης αμφιβληστροειδοπάθειας κατά 76% και τη μείωση του κινδύνου εξέλιξης κατά 54%.⁴⁷

Η υπεργλυκαιμία έχει συνέπεια τη γλυκοζυλίωση πρωτεϊνών των αγγείων και τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου.⁴⁸ Η επιβαρυντική δράση της υπεργλυκαιμίας φαίνεται και σε απλές συσχετίσεις γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης και συχνότητας αμφιβληστροειδοπάθειας.⁴⁹ Ωστόσο, παρά το ότι η ποιότητα ρύθμισης του διαβήτη σχετίζεται με την εμφάνιση ή όχι της αμφιβληστροειδοπάθειας, η φυσιοπαθολογία της συσχέτισης αυτής δεν είναι απλή. Η ξαφνική ρύθμιση του διαβήτη μπορεί και στη διάρκεια της κύησης να επιδεινώσει προϋπάρχουσα αμφιβληστροειδοπάθεια, γεγονός που συμβαίνει συχνά, λόγω της προσπάθειας των εγκύων να ρυθμίσουν άριστα το διαβήτη τους.⁵⁰

Σε πολλές μελέτες βρέθηκε ότι αν η ρύθμιση του διαβήτη γίνει απότομα και έντονα είναι πολύ πιθανό να προκληθεί επιδείνωση της αμφιβληστροειδοπάθειας τουλάχιστον τον πρώτο χρόνο και σταθεροποίησή της αργότερα.⁵¹⁻⁵³

Η μεταανάλυση πολλών εργασιών έδειξε ότι ο κίνδυνος εξέλιξης της αμφιβληστροειδοπάθειας με την εντατική ρύθμιση του διαβήτη ήταν στα δύο χρόνια σημαντικά μειωμένος κατά 50% περίπου.⁵⁴ Σε ανάλογα συμπεράσματα κατέληξε και η DCCT μελέτη που περιέλαβε 1.441 ασθενείς με ΣΔ τύπου 1. Στη μελέτη αυτή

φάνηκε ότι η εντατική θεραπεία με την επίτευξη καλύτερου γλυκαιμικού ελέγχου συνοδεύτηκε από μείωση της συχνότητας και της εξέλιξης της αμφιβληστροειδοπάθειας κάθε σταδίου, καθώς επίσης και με μείωση της ανάγκης φωτοπηξίας Laser.⁴⁷

Η βελτίωση της ρύθμισης του διαβήτη, τουλάχιστον για έναν χρόνο μετά την εμφάνιση της αμφιβληστροειδοπάθειας, δεν προστατεύει από επιδείνωσή της, υπάρχουν μάλιστα ενδείξεις ότι η αμφιβληστροειδοπάθεια επιδεινώνεται. Το τελευταίο φαινόμενο παρατηρήθηκε και με την εφαρμογή αντλίας συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης.^{51,55}

Η επιδείνωση αυτή αποδίδεται σε απότομη μείωση της κυκλοφορίας στον αμφιβληστροειδή, στην αύξηση αυξητικών παραγόντων και σε αύξηση της ενδοαγγειακής πήξης.^{56,57} Η επίτευξη της ευγλυκαιμίας σε αρρυθμιστους διαβητικούς δεν πρέπει να επιδιώκεται με απότομο τρόπο, γιατί τότε παρατηρείται μία πρόσκαιρη επιδείνωση. Για την αποφυγή της αμφιβληστροειδοπάθειας απαιτείται καλή ρύθμιση από την αρχή της διάγνωσης του διαβήτη και όχι απότομη διόρθωση της υπεργλυκαιμίας. Η ερμηνεία του είναι η ακόλουθη. Θεωρείται ότι στον μη ρυθμιζόμενο ΣΔ τα αγγεία του αμφιβληστροειδούς εμφανίζουν αγγειοδιαστολή. Η τελευταία είναι χρήσιμη, γιατί αντிரροπεί την ισχαιμία περιοχών του αμφιβληστροειδούς που έχουν αποφραγμένα αρτηρίδια. Με τη ρύθμιση του ΣΔ παύει η αγγειοδιαστολή και το ερέθισμα της ισχαιμίας οδηγεί σε νεοαγγείωση μέσω αυξητικών παραγόντων. Για τη σταθεροποίηση της κατάστασης του αμφιβληστροειδούς απαιτείται περισσότερο από ένας χρόνος εντατικής θεραπείας με αντλία ινσουλίνης. Επομένως, σε πολύ αρρυθμιστους διαβητικούς με αρκετά χρόνια ιστορικού σακχαρώδη διαβήτη, η επιδίωξη ευγλυκαιμίας πρέπει να γίνεται προοδευτικά, σε μερικούς μήνες, και όχι απότομα, για να μη συμβεί η περιγραφείσα επιδείνωση που στην περίπτωση προπαραγωγικής ή παραγωγικής αμφιβληστροειδοπάθειας είναι όλως ιδιαιτέρως ανεπιθύμητη.

Η βαρύτητα του διαβήτη με κριτήριο την υπολειπόμενη έκκριση του C πεπτιδίου καθώς και η εξωγενής ινσουλinoθεραπεία δεν σχετίζονται με τον κίνδυνο εμφάνισης αμφιβληστροειδοπάθειας.⁵⁸

Ηλικία και διάρκεια του διαβήτη σε σχέση με την αμφιβληστροειδοπάθεια

Η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια είναι σπάνια σε παιδιά με διαβήτη. Όπως προαναφέρθηκε, είναι αρκετά σπάνιο φαινόμενο η διαπίστωση αμφιβληστροειδοπάθειας πριν από την εφηβεία και στο θέμα αυτό συμφωνούν αρκετές δημοσιεύσεις.^{59,60} Η χρονική διάρκεια του ΣΔ είναι ο κυριότερος παράγοντας κινδύνου για

την εμφάνιση διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας, η οποία στα πρώτα 20 χρόνια του ΣΔ των ασθενών που έχουν διαγνωστεί σε ηλικίες μεταξύ 0-19 ετών είναι λιγότερο συχνή, ενώ είναι συχνότερη σε όσους έχουν διαγνωστεί σε μεγαλύτερες ηλικίες. Φαίνεται ότι τα χρόνια πριν από την εφηβεία δεν μετρούν ιδιαίτερα επιβαρυντικά στην εμφάνιση διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας.⁶¹

Οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 και διάγνωση πριν από το 30ό έτος της ηλικίας τους εμφανίζουν υψηλότερα ποσοστά διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας παραγωγικής μορφής.⁶⁰

Στον ΣΔ τύπου 1 η διάρκεια της νόσου σχετίζεται θετικά με τη συχνότητα της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας.^{62,63} Όλες οι μελέτες συμφωνούν στο ότι η αμφιβληστροειδοπάθεια στον ΣΔ τύπου 1 είναι σπάνια τα πρώτα 5 χρόνια, αλλά εμφανίζεται σχεδόν σε όλους τους ασθενείς ύστερα από 20 χρόνια διαβήτη.³⁴ Η παραγωγική μορφή αμφιβληστροειδοπάθειας είναι λιγότερο συχνή και προσβάλλει σε ποσοστό 60% ασθενείς με διάρκεια ΣΔ πάνω από 20 χρόνια και σε ποσοστό 66% ασθενείς με διάρκεια ΣΔ πάνω από 30 χρόνια.⁶²

Στον ΣΔ τύπου 2 τα στοιχεία δεν είναι τόσο σαφή, γιατί δεν είναι σχεδόν ποτέ γνωστή η έναρξή του, ωστόσο σε γενικές γραμμές, όσο αυξάνεται η διάρκεια του διαβήτη τόσο αυξάνεται και η συχνότητα της αμφιβληστροειδοπάθειας.^{37,64}

Αρτηριακή πίεση

Η αρτηριακή υπέρταση από μόνη της προκαλεί σοβαρή αμφιβληστροειδοπάθεια και η συνύπαρξή της με τον ΣΔ είναι ευνόητο να δρα επιβαρυντικά στην αμφιβληστροειδοπάθεια. Σε πολλές εργασίες έχει παρουσιαστεί η συσχέτιση υπέρτασης και αμφιβληστροειδοπάθειας στους διαβητικούς.^{37,44,65-69}

Η συσχέτιση της υπέρτασης με αμφιβληστροειδοπάθεια έχει φανεί σε διαβητικούς κάθε ηλικίας. Η συχνότητα της αμφιβληστροειδοπάθειας περίπου διπλασιάζεται, όταν συνυπάρχει υπέρταση.^{34,37} Σε κάποιες εργασίες δεν βρέθηκε συσχέτιση της υπέρτασης με την αμφιβληστροειδοπάθεια των ηλικιωμένων διαβητικών και το εύρημα αυτό συζητάει κριτικά η ομάδα του Wisconsin.⁷⁰

Στη μεγάλη μελέτη UKPDS φάνηκε ότι ο αυστηρός έλεγχος της αρτηριακής υπέρτασης στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 επιτυγχάνει μείωση του κινδύνου θανάτου του σχετιζόμενου με τον διαβήτη και τις διαβητικές επιπλοκές, καθώς και επιβράδυνση της εξέλιξης της αμφιβληστροειδοπάθειας και της επιδείνωσης της οπτικής οξύτητας.⁷¹

Εφηβεία-αυξητική ορμόνη

Η εφηβεία επιδρά δυσμενώς και ευνοεί την εμφάνιση αμφιβληστροειδοπάθειας.⁷² Η αυξητική ορμόνη δρα επιβαρυντικά στην αμφιβληστροειδοπάθεια, ενώ το ίδιο έχει περιγραφεί και για τον IGF-1.²⁰ Εξάλλου στη διάρκεια της εφηβείας δυσχεραίνεται και η ρύθμιση του διαβήτη.

Νεφροπάθεια και λευκωματουρία

Οι ασθενείς που έχουν μικρολευκωματινουρία βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας.^{73,74} Σχεδόν όλοι οι διαβητικοί με νεφροπάθεια εμφανίζουν και διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια.⁷⁵ Ειδικότερα, η παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια είναι περίπου τρεις φορές συχνότερη σε ασθενείς που έχουν διαβητική νεφροπάθεια με λευκωματουρία.^{34,37} Οι περισσότεροι ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, λόγω διαβητικής νεφροπάθειας, έχουν και παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια.⁷⁶ Σε σχετική εργασία βρέθηκε ότι 75% των οφθαλμών διαβητικών ασθενών που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση νεφρού ή υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, είχαν παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια και το 1/3 από αυτούς είχε ιδιαίτερα προβληματική όραση στα όρια της τύφλωσης.⁷⁷ Η μεταμόσχευση νεφρού μακροχρονίως έχει σταθεροποιητική επίδραση στην αμφιβληστροειδοπάθεια.⁷⁸ Βέβαια, η μεταμόσχευση αυξάνει και τις πιθανότητες καταρράκτη, λόγω της χορήγησης κορτικοστεροειδών.^{78,79} Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ενδοϋαλοειδικής αιμορραγίας, λόγω της ηπαρινοθεραπείας που γίνεται στη διάρκεια της συνεδρίας.⁷⁸

Λιπίδια

Τα αυξημένα λιπίδια του αίματος σχετίζονται με αυξημένη συχνότητα σκληρών εξιδρωμάτων, των οποίων εξάλλου αποτελούν συστατικό.^{80,81} Παρόμοιες συσχετίσεις δεν βρίσκονται σε όλες τις σχετικές εργασίες. Θεραπευτικά έχει δοκιμαστεί παλαιότερα και η χορήγηση φιμπράτης σε περιπτώσεις εξιδρωματικής αμφιβληστροειδοπάθειας.⁵ Παρά τη μείωση της έκτασης των εξιδρωμάτων, η οπτική οξύτητα δεν βελτιωνόταν, προφανώς γιατί η βλάβη είχε γίνει πριν από αρκετό διάστημα και δεν υπήρχε δυνατότητα βελτίωσης της εκφυλισμένης ωχράς κηλίδας.

Κάπνισμα

Το κάπνισμα βρέθηκε σε μερικές εργασίες, αλλά όχι σε όλες, να σχετίζεται θετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας.^{82,82β,83} Οι μηχα-

νισμοί με τους οποίους επιδρά το κάπνισμα είναι η πρόκληση υποξίας και η αύξηση συγκολλητικότητας και συνάθροισης των αιμοπεταλίων. Το κάπνισμα σχετίζεται θετικά και με τη βαρύτητα της αμφιβληστροειδοπάθειας (παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια).⁸² Περιέργως σε μία εργασία, ενώ βρέθηκε συσχέτιση καπνίσματος και αμφιβληστροειδοπάθειας σε άνδρες, δεν βρέθηκε το ίδιο και στις γυναίκες.⁸³ Σε αρκετές εργασίες δεν βρέθηκε συσχέτιση καπνίσματος και αμφιβληστροειδοπάθειας,^{45,67,84-86} γεγονός που δημιουργεί ερωτηματικά· πιθανόν η εν λόγω συσχέτιση να είναι περίπλοκη και να εξαρτάται από άλλους παράγοντες, π.χ. αριθμό σιγαρέτων, διάρκεια καπνίσματος σε έτη, συνύπαρξη άλλων παραγόντων κινδύνου κ.λπ.

Στην πιο πρόσφατη μελέτη της επίπτωσης του καπνίσματος στη συχνότητα των επιπλοκών από μικροαγγειοπάθεια (EURODIAB) βρέθηκε ότι οι καπνιστές είχαν χειρότερη μεταβολική ρύθμιση και μεγαλύτερη συχνότητα μικρολευκωματινουρίας και αμφιβληστροειδοπάθειας.⁸⁷

Κύηση

Η κύηση σε προϋπάρχοντα διαβήτη είναι παράγοντας που σχετίζεται με επιδείνωση ή με πρωτοεμφανιζόμενη αμφιβληστροειδοπάθεια.^{88,89} Η εξέλιξη της αμφιβληστροειδοπάθειας σχετίζεται με αυξημένη διάρκεια διαβήτη, αυξημένη βαρύτητα αμφιβληστροειδοπάθειας, πτωχή ρύθμιση του διαβήτη στο πρώτο τρίμηνο της κύησης και υψηλότερα επίπεδα προγεστερόνης.⁹⁰ Οι γυναίκες που σχεδιάζουν εγκυμοσύνη πρέπει να εξετάζονται από οφθαλμίατρο και, αν απαιτείται, να υποβάλλονται σε φωτοπηξία Laser. Γυναίκες που εμφανίζουν παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια στην εγκυμοσύνη πρέπει να υποβάλλονται σε φωτοπηξία Laser. Ευτυχώς, οι αλλοιώσεις που δημιουργούνται στη διάρκεια της κύησης, κατά κανόνα, υποστρέφονται μετά τον τοκετό.

Η μελέτη EURODIAB. Η πολυκεντρική αυτή μελέτη περιέλαβε 3.250 ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 με μέση διάρκεια ΣΔ 14,7 (±9,3) χρόνια. Η αμφιβληστροειδοπάθεια εκτιμήθηκε με φωτογράφιση του βυθού. Η συχνότητα της αμφιβληστροειδοπάθειας ήταν 46% στο σύνολο των ασθενών και 82% σε αυτούς που είχαν διάρκεια διαβήτη πάνω από 20 χρόνια. Νευροπάθεια διαπιστώθηκε σε ποσοστό 28% και μικρολευκωματινουρία σε ποσοστό 30,6%.⁹¹

Πρόγνωση

Από πολλές κλινικές μελέτες φαίνεται ότι η εξαρχής καλή ρύθμιση του ΣΔ προστατεύει από την εμφάνιση αμφιβληστροειδοπάθειας, ακόμη και σε διαβητικούς με διάρκεια διαβήτη μεγαλύτερη από 30 χρόνια.⁹² Η

μελέτη DCCT έδειξε ότι σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 η εντατική ινσουλινοθεραπεία με στόχο άριστη ρύθμιση είχε ως συνέπεια τη μείωση εμφάνισης αμφιβληστροειδοπάθειας κατά 76% και τη μείωση του κινδύνου εξέλιξης κατά 54%.⁴⁷

Η θεραπεία με ακτίνες Laser έχει μεταβάλει σημαντικά την πρόγνωση της αμφιβληστροειδοπάθειας.⁹³ Αν η θεραπεία ξεκινήσει σε αρχικά στάδια της αμφιβληστροειδοπάθειας, έχει περισσότερες πιθανότητες να ωφελήσει. Η πρόγνωση της απλής μορφής αμφιβληστροειδοπάθειας είναι καλύτερη. Η εξέλιξη της είναι συνήθως βραδεία. Η επίπτωσή της στην όραση εξαρτάται κυρίως από το αν συρρέουν αιμορραγίες και εξιδρώματα στην περιοχή της ωχράς κηλίδας.⁹⁴ Η κυριότερη αιτία τύφλωσης ύστερα από απλή αμφιβληστροειδοπάθεια είναι το επίμονο οίδημα της ωχράς κηλίδας. Είναι συχνότερο σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, οι οποίοι κινδυνεύουν κυρίως από ωχροπάθεια και λιγότερο από παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια. Η θεραπεία με ακτίνες Laser είναι επωφελής στην πρόληψη της ωχροπάθειας, αλλά προσφέρει μικρή βοήθεια στην ήδη από μακρού χρόνου εγκαταστημένη ωχροπάθεια, γιατί, αν και το οίδημα του αμφιβληστροειδούς μπορεί τελικά να υποχωρήσει, η όραση δεν αποκαθίσταται, επειδή έχουν ήδη εκφυλιστεί οι νευρικές ίνες. Η θεραπεία με ακτίνες Laser ελαττώνει κατά 50% τις επιπτώσεις της παραγωγικής μορφής αμφιβληστροειδοπάθειας.^{91,92}

Σχετική προστασία από αμφιβληστροειδοπάθεια

Παράγοντες σχετικής προστασίας από διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια θεωρούνται ότι είναι η προηγηθείσα χοριοαμφιβληστροειδίτιδα⁵ και η μεγάλη μυωπία. Ωστόσο, δεν βρέθηκε προστατευτικός ρόλος της μυωπίας στη συχνότητα της αμφιβληστροειδοπάθειας σε μεγάλη μελέτη που περιέλαβε 2.990 διαβητικούς.⁹⁴ Το ότι ασθενείς με ιστορικό χοριοαμφιβληστροειδίτιδας προστατεύονται από τη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια έδωσε την αφορμή για να ξεκινήσουν οι πρώτες εφαρμογές της φωτοπηξίας, η οποία, καταστρέφοντας με έγκαυμα περιοχές του αμφιβληστροειδούς, προστατεύει από την περαιτέρω εξέλιξη της διαβητικής αυτής επιπλοκής.

Αντιμετώπιση ΠΔΑ - Παναμφιβληστροειδική Φωτοπηξία

Οι ενδείξεις για θεραπευτική αντιμετώπιση με παναμφιβληστροειδική φωτοπηξία σχετίζονται με τον κίνδυνο σοβαρής απώλειας όρασης σε οφθαλμούς που χαρακτηρίζονται ως υψηλού κινδύνου. Τα κλινικά χαρακτηριστικά αυτών των οφθαλμών τέθηκαν από την DRS ερευνητική ομάδα και είναι τα ακόλουθα:⁹⁵

1. Νεοαγγείωση επί του οπτικού δίσκου (ο.δ.) σε απόσταση έως μία θηλαία διάμετρο από τον οπτικό δίσκο και έκτασης μεγαλύτερης από ένα τέταρτο του δίσκου.

2. Μικρότερης έκτασης νεοαγγείωση επί του ο.δ., συνδυαζόμενη με υαλοειδική ή προαμφιβληστροειδική αιμορραγία.

3. Νεοαγγείωση εκτός του ο.δ. έκτασης μεγαλύτερης από μισό ο.δ. σε συνδυασμό με υαλοειδική ή προαμφιβληστροειδική αιμορραγία.

Εφόσον ισχύουν τα ανωτέρω κριτήρια, αρχίζει η θεραπευτική αντιμετώπιση, ενώ σε αντίθετη περίπτωση επανεξετάζουμε τον ασθενή ανά 3μηνα χρονικά διαστήματα.

Μεταξύ των παραγόντων κινδύνου που ερευνηθήκαν από την DRS, τέσσερις θεωρήθηκαν υπεύθυνοι για την αύξηση εντός δύο ετών της σοβαρής απώλειας όρασης, η οποία ορίστηκε ως οπτική οξύτητα < 1/40 σε δύο ή περισσότερες συνεχείς επανεξετάσεις σε διαστήματα τεσσάρων μηνών. Οι τέσσερις παράγοντες κινδύνου είναι οι εξής: 1) Παρουσία υαλοειδικής ή προαμφιβληστροειδικής αιμορραγίας, 2) παρουσία νεοαγγείων, 3) η θέση της νεοαγγείωσης επί ή πλησίον του οπτικού δίσκου, 4) η βαρύτητα της νεοαγγείωσης. Με βάση τις ανωτέρω παρατηρήσεις, ο κίνδυνος σοβαρής απώλειας της όρασης αυξάνει όσο περισσότεροι παράγοντες επιπροστίθενται. Παραμένει σχετικά χαμηλός με δύο ή λιγότερους παράγοντες κινδύνου, ενώ ανέρχεται ραγδαίως από 8,5% σε 26,7% όταν αυξάνονται οι παράγοντες κινδύνου από δύο σε τρεις. Επιπλέον, ως οφθαλμοί με χαρακτηριστικά «υψηλού κινδύνου» ορίζονται εκείνοι που πληρούν τρεις ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου.⁹⁶

Επιπλοκές της Παναμφιβληστροειδικής Φωτοπηξίας

Η συνηθέστερη επιπλοκή της Παναμφιβληστροειδικής Φωτοπηξίας είναι η επιβάρυνση προϋπάρχοντος οιδήματος της ωχράς, με συνακόλουθη έκπτωση της οπτικής οξύτητας. Υποστηρίζεται ότι στις ανωτέρω περιπτώσεις η έναρξη της ΠΑΦ από την περιφέρεια του αμφιβληστροειδούς, επιφέρει μεγαλύτερη ελάττωση του οιδήματος της ωχράς ακόμη και σε οφθαλμούς με έντονο οίδημα και χαμηλή αρχικά οπτική οξύτητα. Ο περιορισμός του οπτικού πεδίου, η νυκταλπία, η ελάττωση της προσαρμογής και η ελάττωση της χρωματικής αντίληψης εξαρτώνται από την έκταση και την ισχύ των εγκαυμάτων. Η χοριοειδική διόδρωση, το γλαύκωμα ανοικτής γωνίας και η λειτουργική ανεπάρκεια του κερατοειδούς ελαχιστοποιήθηκαν με την εφαρμογή της μεθόδου σε περισσότερες συνεδρίες. Αρκετά συχνές είναι και οι αιμορραγίες από τις περιοχές νεοαγγείωσης, ιδιαίτερα επί του οπτικού δίσκου.

Η θόλωση του υαλοειδούς και η έντονη αντίδραση στο ΠΘ αντιμετωπίζεται με τοπική αγωγή. Η ρυτίδωση της ωχράς και η αύξηση των υαλοειδοαμφιβληστροειδικών συμφύσεων συναντάται σε υψηλού κινδύνου ΠΔΑ. Θολώσεις του φακού παρατηρήθηκαν, αλλά είναι αμφίβολο κατά πόσο η ΠΑΦ υπεισέρχεται στην όλη διαδικασία.

Αντιμετώπιση του διαβητικού οιδήματος της ωχράς

Το μόνο μέσο που διαθέτουμε για την αντιμετώπιση του οιδήματος είναι η φωτοπηξία με ακτίνες Laser. Τα ερωτήματα που ανέκυψαν για τη θεραπευτική αυτή αγωγή είναι εάν η μέθοδος είναι αποτελεσματική και ποιες είναι οι ενδείξεις εφαρμογής της. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης EDTRS, ένδειξη για τη θεραπευτική αντιμετώπιση με ακτίνες Laser των οφθαλμών με ΔΑΥ αποτελεί η παρουσία του «κλινικά σημαντικού οιδήματος της ωχράς», ανεξαρτήτως του επιπέδου της οπτικής οξύτητας. Σε οφθαλμούς με πολύ καλή οπτική οξύτητα ο σκοπός της θεραπείας είναι η διατήρησή της στα ίδια επίπεδα για μεγάλο χρονικό διάστημα, ενώ σε αυτούς με χαμηλή οπτική οξύτητα σκοπός είναι η βελτίωση ή η αποτροπή μεγαλύτερης ελάττωσης. Πριν από την ανάπτυξη του «κλινικά σημαντικού οιδήματος» ο κίνδυνος ελάττωσης της οπτικής οξύτητας είναι πολύ μικρός. Οι ασθενείς πρέπει να ελέγχονται ανά τετράμηνο και να αντιμετωπίζονται θεραπευτικά μόλις το οίδημα γίνει «κλινικά σημαντικό».

Ο όρος «κλινικά σημαντικό οίδημα της ωχράς» προορίζεται για τους οφθαλμούς εκείνους που παρουσιάζουν ένα τουλάχιστον από τα ακόλουθα βιομικροσκοπικά ή στερεοφωτογραφικά ευρήματα.

1. Πάχυνση του αμφιβληστροειδούς λόγω οιδήματος στα όρια ή εντός των 500 μm από το κεντρικό βοθρίο.
2. Σκληρά εξιδρώματα στα όρια ή εντός των 500 μm από το κεντρικό βοθρίο, εφόσον συνοδεύονται από πάχυνση του παρακείμενου αμφιβληστροειδούς λόγω οιδήματος.
3. Εστία πάχυνσης του αμφιβληστροειδούς λόγω οιδήματος, μεγέθους μεγαλύτερου από μία θηλαία διάμετρο, εφόσον οποιοδήποτε τμήμα της εντοπίζεται σε απόσταση μικρότερη της μίας θηλαίας διαμέτρου από το κεντρικό βοθρίο.

Όπως αναφέραμε, φλουροαγγειογραφικά διακρίνεται το διαβητικό οίδημα ωχράς σε εστιακό και διάχυτο.

Αντιμετώπιση εστιακού οιδήματος

Η αντιμετώπιση του εστιακού οιδήματος της ωχράς γίνεται με την εφαρμογή της εστιακής φωτοπηξίας (focal). Απαραίτητη προϋπόθεση για τη σωστή εφαρ-

μογή της τεχνικής αυτής είναι η μελέτη πρόσφατης φλουροαγγειογραφίας για την αντιμετώπιση των αλλοιώσεων που πρέπει να υποβληθούν σε φωτοπηξία.

Σκοπός της εστιακής φωτοπηξίας είναι να φωτοπήξουμε όλα τα μεμονωμένα μικροαγγεύσματα, τις ομάδες των μικροαγγειωμάτων ή και τις ενδοαμφιβληστροειδικές μικροαγγειακές ανωμαλίες που παρουσιάζονται σε απόσταση από 500 μ έως δύο θηλαίες διαμέτρους από το κεντρικό βοθρίο. Δεν εφαρμόζεται ποτέ φωτοπηξία σε αλλοιώσεις που βρίσκονται στην ανάγεια ζώνη. Οι αλλοιώσεις που βρίσκονται πέραν των δύο θηλαίων διαμέτρων συνιστάται να αντιμετωπίζονται όταν παρουσιάζουν έντονη διαρροή της χρωστικής και συνοδεύονται από οίδημα του αμφιβληστροειδούς ή σκληρά εξιδρώματα που εκτείνονται μέχρι τα όρια της απόστασης των δύο θηλαίων διαμέτρων. Οι παράμετροι της φωτοπηξίας που χρησιμοποιούνται είναι: το Green Argon Laser με διάμετρο στόχων 100 και 50 μ, χρόνο εφαρμογής 0,1 και 0,05 sec και ισχύ τέτοια, ώστε να παρατηρείται λεύκανση της φωτοπηχθείσης περιοχής. Πρέπει, επίσης, να αντιμετωπίζονται και όλες οι ισχαιμικές περιοχές που εντοπίζονται σε απόσταση μικρότερη των δύο θηλαίων διαμέτρων από το κεντρικό βοθρίο, με διάσπαρτη φωτοπηξία. Ο ασθενής πρέπει να υποβάλλεται σε οφθαλμοσκοπικό και φλουροαγγειογραφικό έλεγχο τέσσερις μήνες μετά τη φωτοπηξία. Εάν χρειαστεί, εφαρμόζεται και συμπληρωματική φωτοπηξία ακόμη και στις περιοχές εκείνες όπου η διαρροή της χρωστικής εντοπίζεται σε απόσταση από 300μm-500μm από το κεντρικό βοθρίο, υπό την προϋπόθεση ότι η οπτική οξύτητα του ασθενούς είναι κάτω από 5/10 και το περιωχρικό τριχοειδικό δίκτυο σε καλή κατάσταση. Τα εξιδρώματα κάνουν πολλές φορές 4-6 μήνες να απορροφηθούν, αφού η διεργασία της φαγοκυττάρωσης των λιποπρωτεϊνών είναι περισσότερο χρονοβόρα απ' ό,τι η απορρόφηση του οιδήματος.

Η σωστή εφαρμογή της εστιακής φωτοπηξίας σε οφθαλμούς με κλινικό σημαντικό οίδημα της ωχράς, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της ETDRS, ελαττώνει περισσότερο από 50% τον κίνδυνο μείωσης της οπτικής οξύτητας μέσα στην ερχόμενη τριετία. Επομένως, σκοπός της φωτοπηξίας δεν είναι η βελτίωση της οπτικής οξύτητας αλλά η διατήρησή της για όσο το δυνατόν μεγαλύτερο χρονικό διάστημα.

Αντιμετώπιση διάχυτου οιδήματος

Η σύγχρονη αντιμετώπιση του διάχυτου οιδήματος της ωχράς συνίσταται στη φωτοπηξία σε σχήμα δικτύου (grid pattern) αυτούσιο ή τροποποιημένο (modified grid pattern). Με την τεχνική αυτή διαπιστώθηκε σημαντική αλλαγή στην πρόγνωση της

πάθησης με ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Η τεχνική αυτή συνίσταται σε διάσπαρτες φωτοπηκτικές βολές με Green Argon Laser σε όλη την περιοχή της ωχράς και στο θηλωχρικό δεμάτιο μέχρι 500 μ από το κεντρικό βοθρίο. Η διάμετρος του στόχου είναι 100 μ, εκτός από τον εσωτερικό και εξωτερικό δακτύλιο της φωτοπηξίας που είναι 50 μ και 200 μ αντιστοίχως. Ο χρόνος εφαρμογής 0,1 sec και η ισχύς είναι τέτοια, ώστε να προκαλεί ήπιας ή μέτριας έντασης έγκαυμα (εικόνα 8.2.1.14).

Αν σε μερικές περιπτώσεις απαιτείται παναμφιβληστροειδική φωτοπηξία και συνυπάρχει διάχυτο οίδημα της ωχράς, πρέπει να προηγείται η φωτοπηξία της ωχράς και να ακολουθεί η παναμφιβληστροειδική φωτοπηξία. Σε καταστάσεις, επίσης, που αναπτύσσεται κυστικό οίδημα της ωχράς μετά από ranretinal φωτοπηξία, δεν υπάρχουν στοιχεία που να επιβεβαιώνουν την ευεργετική επίδραση της φωτοπηξίας grid pattern. Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο η φωτοπηξία σε σχήμα δικτύου συμβάλλει στη μείωση του ωχρικού οιδήματος δεν είναι γνωστός. Οι μέχρι τώρα επεξηγηματικές θεωρίες, όπως της νεαροποίησης των κυττάρων του μελάγχρου επιθήλιου, της καταστροφής αριθμού των φωτοϋποδοχέων με αποτέλεσμα την ελάττωση των αναγκών σε οξυγόνο των εξωτερικών στιβάδων του αμφιβληστροειδούς, φαίνεται ότι δεν δίδουν πλέον ικανοποιητικές απαντήσεις.

Οι σύγχρονες θεωρίες υποστηρίζουν ότι οι μεταβολές που προκαλούνται από τη Laser ακτινοβολία στον έξω αιματοαμφιβληστροειδικό φραγμό, δηλαδή το μελάγχρου επιθήλιο, έχουν δευτερογενώς ευεργετική επίδραση στην «αποκατάσταση» των ενδοθηλιακών κυττάρων στον έσω αιματοαμφιβληστροειδικό φραγμό. Έχει αποδειχθεί πειραματικά σε πιθήκους cynomolgus ότι το μελάγχρου επιθήλιο υφίσταται ανατομική ανασύσταση (remodeling) και αποκατάσταση των λειτουργιών του μετά την εφαρμογή ήπιας Laser φωτοπηξίας.

Η εφαρμογή αυτής της τεχνικής μπορεί να προκαλέσει μερικές φορές, εκτός από τα πλεονεκτήματα που είναι η σταθεροποίηση ή και η βελτίωση της οπτικής οξύτητας, σημαντικές επιπλοκές, όπως: νεοαγγείωση του χοριοειδούς, αύξηση σκληρών εξιδρωμάτων της ωχράς, υπαμφιβληστροειδική ή επαμφιβληστροειδική ανάπτυξη μεμβρανών, χοριοειδικές ή και αμφιβληστροειδικές αιμορραγίες, καθώς και βλάβες στα οπτικά πεδία. Η νεοαγγείωση του χοριοειδούς είναι η επιπλοκή με τη χειρότερη πρόγνωση. Οφείλεται σε ρήξη της μεμβράνης του Bruch, εμφανίζεται 2 εβδομάδες έως 5 μήνες μετά τη φωτοπηξία, η αντιμετώπισή της με φωτοπηξία Laser είναι πολύ δύσκολη και η υποτροπή της συμβαίνει συχνά.

Σύμφωνα με τη μελέτη ETDRS, μόνο το 12% των οφθαλμών που αντιμετωπίστηκαν με φωτοπηξία, παρουσίασε μείωση της οπτικής οξύτητας κατά τη διάρκεια των τριών ετών του χρόνου παρακολούθησης. Το αντίστοιχο ποσοστό για τους οφθαλμούς στους οποίους δεν εφαρμόστηκε θεραπευτική αγωγή έφθασε το 24%. Η διαφορά αυτή γινόταν κατά πολύ μεγαλύτερη στους ανθρώπους με κλινικά σημαντικό οίδημα της ωχράς, σε σύγκριση με εκείνους που παρουσίαζαν ελαφρότερο οίδημα.

Σχετικά με την αποτελεσματικότητα της φωτοπηξίας και την οπτική οξύτητα, φαίνεται ότι οι οφθαλμοί με καλή όραση κατά την έναρξη της θεραπείας έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να κρατήσουν την αρχική όρασή τους, εάν υποβληθούν σε θεραπεία. Ακόμη, οφθαλμοί με όραση > 5/10 κατά την έναρξη της θεραπείας έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να βελτιώσουν ελαφρώς την όρασή τους ή να τη διατηρήσουν στο ύψος της προ φωτοπηξίας οπτικής οξύτητας.

Επίσης, πρέπει να σημειώσουμε ότι μέσα στο πλαίσιο αντιμετώπισης του διάχυτου οιδήματος της ωχράς πρέπει να γίνεται προσπάθεια αυστηρής ρύθμισης των συστηματικών διαταραχών που παρουσιάζει ο ασθενής (σακχαρώδης διαβήτης, υπέρταση, καρδιαγγειακές ή νεφρικές παθήσεις).

Έχοντας υπόψη όλα όσα αναφέρθηκαν παραπάνω, μπορούμε να συμπεράνουμε ότι:

1. Ένδειξη εφαρμογής φωτοπηξίας σε ασθενείς με διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια του υποστρώματος αποτελεί η παρουσία κλινικά σημαντικού οιδήματος της ωχράς.

2. Η αναγνώριση του κλινικά σημαντικού οιδήματος της ωχράς γίνεται με τη βιομικροσκοπήση και όχι φλουροαγγειογραφικά.

3. Η φλουροαγγειογραφία βοηθά στον προσδιορισμό του είδους του οιδήματος της ωχράς (εστιακό / διάχυτο), στον καθορισμό της μεθόδου εφαρμογής της φωτοπηξίας (εστιακή / σε σχήμα δικτύου) και στην εντόπιση των αλλοιώσεων που πρέπει να φωτοπηχθούν κατά την εστιακή φωτοπηξία.

4. Η εστιακή φωτοπηξία πρέπει να εφαρμόζεται σε όλες τις αλλοιώσεις που παρουσιάζουν φλουροαγγειογραφικά διαρροή της χρωστικής και ευθύνονται για το οίδημα της ωχράς, με εξαίρεση εκείνες που εντοπίζονται στην ανάγγεια ζώνη.

5. Κατά τη διάρκεια της εφαρμογής της εστιακής φωτοπηξίας απαιτείται ταυτόχρονη μελέτη επιλεγμένων φάσεων φλουροαγγειογραφίας για τη σωστή εντόπιση όλων των αλλοιώσεων.

6. Σκοπός της εστιακής φωτοπηξίας είναι η διατήρηση της υπάρχουσας οπτικής οξύτητας για όσο το δυνατόν μεγαλύτερο χρονικό διάστημα. Στους διαβητι-

κούς ασθενείς η οπτική οξύτητα που έχει χαθεί σπάνια ανακάτται μετά την εφαρμογή της φωτοπηξίας.

7. Η φωτοπηξία σε σχήμα δικτύου (grid pattern) σε συνδυασμό με την αυστηρή ρύθμιση των συστηματικών διαταραχών που παρουσιάζει ο ασθενής αποτελούν τα μοναδικά μέσα που έχουμε προς το παρόν στη διάθεσή μας για την αντιμετώπιση του διάχυτου οιδήματος της ωχράς.

Υαλοειδεκτομή

Η υαλοειδεκτομή εφαρμόζεται όταν διαπιστώνονται:

- Ενδοϋαλοειδική αιμορραγία
- Δευτεροπαθής αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς
- Νεοαγγειακό γλαύκωμα

Στις περιπτώσεις που το υαλοειδές έχει θολώσει από αίμα ή και ινώδη ιστό, με αποτέλεσμα απώλεια της όρασης, γίνεται η εγχείρηση της υαλοειδεκτομής. Στην εγχείρηση αυτή, που είναι ιδιαίτερα λεπτή, αφαιρείται το υαλοειδές και αντικαθίσταται από διάλυμα Ringer ή άλλο ειδικό διαυγές διάλυμα, π.χ. σιλικόνη.^{97,98} Στη διάρκεια της υαλοειδεκτομής μπορεί να γίνει καθήλωση της ωχράς κηλίδας ύστερα από προηγηθείσα αποκόλληση, αρκεί η τελευταία να μη έχει διάρκεια μεγαλύτερη των τριών μηνών.⁹⁸

Η υαλοειδεκτομή εφαρμόζεται επίσης σε περιπτώσεις αποκόλλησης του αμφιβληστροειδούς από έλη που ασκεί ο ινώδης ιστός, ο οποίος αναπτύσσεται μεταξύ του αμφιβληστροειδούς και του υαλοειδούς.

Έχει παρατηρηθεί ότι ύστερα από εγχείρηση υαλοειδεκτομής δεν συμβαίνει συχνά υποτροπή νεοαγγείωσης. Η υαλοειδεκτομή μπορεί να συνδυαστεί σε έναν χρόνο με εγχείρηση καταρράκτη, εφόσον συνυπάρχει θόλωση του φακού. Η τελική επιτυχία της υαλοειδεκτομής στην αποκατάσταση της όρασης φτάνει το 70%. Οι ενδείξεις υαλοειδεκτομής συνεχώς διευρύνονται, καθώς βελτιώνεται η τεχνική και ελαττώνονται οι επιπλοκές.^{95,99}

Κίνδυνοι από την υαλοειδεκτομή. Οι κυριότερες επιπλοκές της υαλοειδεκτομής είναι η αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς και το νεοαγγειακό γλαύκωμα. Ο ειδικός στην εγχείρηση χειρουργός οφθαλμίατρος θα σταθμίσει τα υπέρ και τα κατά της επέμβασης και θα εξηγήσει τους κινδύνους στον ασθενή.

Ο ρόλος των α-MEA στη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια. Στη μελέτη EUCLID (που αποτελεί σκέλος της EURODIAB) χορηγήθηκε λισινοπρίλη σε μη υπερτασικούς διαβητικούς επί δύο χρόνια με τυχαίοποιημένη διπλή τυφλή μεθοδολογία. Η αμφιβληστροειδοπάθεια εξελίχθηκε σε λιγότερους ασθενείς που ήταν σε θεραπεία με λισινοπρίλη (13,2%) απ' ό,τι σε ασθενείς που έπαιρναν placebo (23,4%) ($p < 0,02$). Η εξέλιξη σε

παραγωγική μορφή παρατηρήθηκε σε λιγότερους ασθενείς στην ομάδα της λισινοπρίλης ($p < 0,05$). Ωστόσο, οι ασθενείς που πήραν λισινοπρίλη είχαν χαμηλότερη τιμή HbA1c κατά την έναρξη της παρακολούθησης, και η συχνότητα της αμφιβληστροειδοπάθειας ήταν μικρότερη, γεγονός που κάνει και τους ερευνητές να ζητούν επιβεβαίωση των ευρημάτων τους με άλλες μελέτες.¹⁰⁰

Θεραπευτικά μέτρα αμφίβολης αξίας

Διάφορα θεραπευτικά μέτρα αμφίβολης αξίας έχουν κατά καιρούς εφαρμοστεί για τη θεραπεία της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας. Από αυτά κανένα δεν έχει αποδειχθεί ότι πραγματικά προσφέρει ουσιώδη βοήθεια (πίνακας 8.2.1.5).⁵

Στο παρελθόν εφαρμόστηκε με σχετική επιτυχία η υποφυσεκτομή για την αντιμετώπιση βαριάς αμφοτερόπλευρης αμφιβληστροειδοπάθειας. Η μέθοδος ξεκίνησε μετά την παρατήρηση από τον Roulsen, το 1953, αυτόματης υποχώρησης της αμφιβληστροειδοπάθειας σε γυναίκα που εμφάνισε αυτόματη νέκρωση της υπόφυσης μετά τον τοκετό. Η υποφυσεκτομή στην Αγγλία γινόταν κατά προτίμηση με εμφύτευση ραδιενεργού υτρίου (Y90).¹⁰¹ Ωστόσο οι ανεπιθύμητες ενέργειες μίας τέτοιας ακρωτηριαστικής θεραπείας ήταν πολλές και σήμερα έχει εγκαταλειφθεί.

Στις ΗΠΑ εφαρμόστηκε τα τελευταία χρόνια ακτινοβολία της υπόφυσης με σωματίδια α. Η θεραπεία αυτή φάνηκε ότι δεν μειώνει την επιβίωση των ασθενών, ενδεχομένως μάλιστα να την αυξάνει.¹⁰²

Πολλές εργασίες έχουν γίνει για να φανεί αν η ασπιρίνη μπορεί να ωφελήσει στη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια ή αν είναι επιβλαβής (αύξηση των αιμορραγιών), λόγω της αντιαιμοπεταλιακής της δράσης. Στη μεγαλύτερη από αυτές τις εργασίες δεν φάνηκε να έχει ούτε επιβλαβή ούτε επωφελή επίδραση η λήψη ασπιρίνης, σε δόση 650 mg/24ωρο. Από 3.711 ασθενείς που τυχαίοποιήθηκαν σε δύο ομάδες, η μία ομάδα

Πίνακας 8.2.1.5 Θεραπευτικές εφαρμογές αμφίβολης αξίας που δεν υιοθετούνται.

- Αναβολικά, τεστοστερόνη
- ΠΑΣ
- Ρουτίνη, Φλαβονοειδή
- Υπολιπιδαιμικά
- Βιταμίνη Β12
- Οιστρογόνα
- Αντιπηκτικά
- Φρουκτόζη
- Κορτικοειδή τοπικώς
- Ακτινοθεραπεία τοπική
- Επινεφριδεκτομή

πήρε ασπιρίνη και η άλλη πήρε placebo. Η ομάδα της ασπιρίνης είχε ελαφρώς μικρότερο ποσοστό θνητότητας (σχετικός κίνδυνος 0,91), μικρότερο ποσοστό εμφράγματος μυοκαρδίου (σχετικός κίνδυνος 0,83), αλλά παρόμοιο ποσοστό επιδείνωσης της αμφιβληστροειδοπάθειας.¹⁰³

Νεότερες θεραπείες της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας

Με βάση την παραπάνω σύντομη αναφορά στην παθογένεια της ΔΑ, οι νεότερες φαρμακολογικές θεραπείες της νόσου θα μπορούσαν να διακριθούν ως εξής: α) αντιαγγειογενετικά στεροειδή, β) αντι-VEGF ουσίες, γ) ουσίες που αναστέλλουν ενδιάμεσα μόρια στη βιοχημική αλυσίδα της παραγωγής VEGF. Παρακάτω επιχειρείται σύντομη αναφορά των νεότερων θεραπειών με βάση τα μέχρι στιγμής επιστημονικά δεδομένα.

Αντιαγγειογενετικά στεροειδή

Πρόκειται για τα στεροειδή Τριαμκινολόνη (Triamcinolone Acetonide, TA) και Anecortave Acetate.

Τριαμκινολόνη

Τα κορτικοστεροειδή όπως η TA έχουν τόσο άμεση όσο και έμμεση δράση στην αγγειογένεση, αγγειακή διαπερατότητα και φλεγμονή. Παρολα αυτά, η αγγειοστατική τους ιδιότητα είναι σχετικά μικρή σε σχέση με την αντιφλεγμονώδη. Αναστέλλουν τη μετανάστευση και ενεργοποίηση των κυττάρων της φλεγμονής καθώς και τη σύνθεση και έκκριση των διαφόρων παραγόντων της φλεγμονής, όπως οι προσταγλανδίνες και οι λευκοτριένες. Η TA συγκεκριμένα χορηγείται με ενδοϋαλοειδική ένεση σε δόσεις 2-20mg.¹⁰⁴⁻¹⁰⁷

Τα τελευταία χρόνια έχει δει το φως της δημοσιότητας πληθώρα άρθρων που μελετούν τη δράση της TA, τόσο στη ΔΑ όσο και σε άλλες οφθαλμολογικές παθήσεις που προκαλούν οίδημα της ωχράς και νεοαγγείωση. Φαίνεται ότι η δράση της TA ως αποιδηματικού φαρμάκου είναι ανώτερη από την αγγειοστατική και αφορά κυρίως παθήσεις όπως η ΔΑ, η απόφραξη κεντρικής φλεβός του αμφιβληστροειδούς ή κλάδου, το μετεγχειρητικό και ίσως το ραγοειδικό οίδημα της ωχράς. Η δράση αυτή φαίνεται πως, αν και σημαντική, είναι παροδική και σε περιπτώσεις όπως η ΔΑ, όπου υπάρχει εμμονή των γενεσιουργών παραγόντων του οιδήματος, απαιτείται επανάληψη της χορήγησής της για διασφάλιση του οφέλους.¹⁰⁴⁻¹⁰⁷

Επίσης, διαφαίνεται ότι ο συδυασμός της TA και της Laser φωτοπηξίας ίσως αποδειχθεί ωφέλιμος, κυρίως με την έννοια της δημιουργίας καλύτερων συνθηκών για την επίδραση του Laser.¹⁰⁵ Τελευταία μελετάται η

δράση της ως αναστολέα της αμφιβληστροειδικής στη ΔΑ και χοριοειδική νεοαγγείωση, τόσο στην ΔΑ, όσο και στην χοριοειδική νεοαγγείωση (στην τελευταία κυρίως επικουρικά με τη φωτοδυναμική θεραπεία).¹⁰⁶ Τέλος, μπορεί να σταθεροποιήσει χρόνια υπότονους οφθαλμούς με την αύξηση της πίεσης που αυτή προκαλεί. Η τελευταία παρατηρείται ως και σε 40% των οφθαλμών και αποτελεί την κύρια επιπλοκή της ένεσης, με παροδικό όμως χαρακτήρα, αφού τελικά μόνο το 1% θα χρειαστεί αντιγλαυκωματική επέμβαση για έλεγχο της πίεσης. Άλλες επιπλοκές αποτελούν η δημιουργία καταρράκτη σε ποσοστό 10-15% σε έναν χρόνο από την ένεση, η λοιμώδης ενδοφθαλμίτιδα (1/1.000), η άσηπτη ενδοφθαλμίτιδα¹⁰⁷ και η αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς. Τελευταίες αναφορές μελετούν τον ρόλο του διαλύτη στη δημιουργία άσηπτης ενδοφθαλμίτιδας και την επίδραση της αφαίρεσής του στην ελάττωση της συχνότητάς της. Γενικά, η χρήση της TA έχει λάβει παγκόσμιο χαρακτήρα. Παρά την έλλειψη πολυκεντρικών μελετών που επιπλέον θα μελετήσουν τη μακροχρόνια δράση της και θα αποσαφηνίσουν τις λεπτομέρειες χρήσης της, συμπεριλαμβανομένων των δόσεων, επιπλοκών και συνδυασμένων θεραπειών, η TA αποτελεί την πρώτη ουσιαστικά τεκμηριωμένη φαρμακευτική προσπάθεια της ΔΑ και των άλλων παρεμφερών παθήσεων. Η χρήση της έδωσε ουσιαστική ώθηση στην αντιμετώπιση των παραπάνω παθήσεων και φαίνεται ότι θα συνεχίσει να αποτελεί βασικό παράγοντα στο μέλλον.

Anecortave acetate

Το Anecortave acetate αποτελεί αντιαγγειογενετική ουσία συγγενή με κορτιζόνη, η οποία δημιουργήθηκε έτσι ώστε να είναι απαλλαγμένη των μειονεκτημάτων των στεροειδών, όπως αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση και ανάπτυξη καταρράκτη. Δίδεται με οπίσθια παρασκληρική ένεση για περίοδο έξι μηνών. Η χρήση του στη θεραπεία της ηλικιακής εκφύλισης της ωχράς αποτελεί αντικείμενο εντατικής μελέτης με πρόσφατα ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Σε θεωρητικό επίπεδο, το φάρμακο αυτό είναι ικανό να αναστείλει την αγγειογένεση με πολυεπίπεδη δράση (τόσο ως αντι-VEGF όσο και σε άλλα στάδια της αγγειογένεσης). Κάποιες μελέτες, σε μοντέλο πειραματόζων που αφορούν την αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας νεογνών, απέδειξαν την σαφή αντιαγγειογενετική της δράση,¹⁰⁸ αλλά στη ΔΑ δεν έχουμε ακόμη σημαντικά στοιχεία που να υποστηρίζουν τη χρήση της στην κλινική πράξη.

Αντι-VEGF ουσίες

Χωρίζονται σε τρεις υποκατηγορίες: ουδετεροποιητικά

αντισώματα, ολιγονουκλεοτίδια και πρωτεΐνες εναντίον των VEGF υποδοχέων.

Ουδετεροποιητικά μονοκλωνικά αντισώματα (Ranibizumab-Lucentis, Bevacizumab-Avastin)

Πρόκειται για μονοκλωνικά αντισώματα που δεσμεύουν όλες τις ισομορφές του VEGF και χορηγούνται με επαναλαμβανόμενες ενδοϋαλοειδικές ενέσεις. Το Ranibizumab μελετάται εντατικά στη χρήση του ως αντι-VEGF στην ΗΕΩ με πρόσφατα στοιχεία μελέτης φάσης III για σταθεροποίηση και βελτίωση της όρασης στην πάθηση αυτή και αναμένεται έγκριση από την FDA των ΗΠΑ. Όσον αφορά στη ΔΑ, δεν υπάρχουν επίσημα στοιχεία για χρησιμότητα του φαρμάκου. Το παρεμφερές Bevacizumab έχει μελετηθεί εντατικά τα τελευταία χρόνια και έχει πάρει έγκριση από την FDA ως αντιογκολογικό φάρμακο στον καρκίνο του παχέος εντέρου. Τελευταία αρχίζουν να βλέπουν το φως της δημοσιότητας αποτελέσματα μικρών εργασιών από χρήση του φαρμάκου στην οφθαλμολογία τόσο στη ΔΑ¹⁰⁹ και άλλες παρεμφερείς παθήσεις, όσο και στην εξιδρωματική ΗΕΩ, με ενθαρρυντικά αποτελέσματα, ως αντιαγγειογενετικό και αποιδηματικό της ωχράς. Το φάρμακο δεν έχει πάρει έγκριση από την FDA για οφθαλμολογική χρήση και παρά τη διαφαινόμενη ευρεία χρήση που τείνει να λάβει, πολλές λεπτομέρειες ως προς τη χρήση του χρήζουν διαλεύκανσης. Υπάρχουν ενδείξεις ότι τα επόμενα χρόνια θα υπάρξει σημαντική πρόοδος στον τομέα αυτό, καθώς το κόστος του φαρμάκου, συν τοις άλλοις, δεν καθιστά απαγορευτική τη χρήση του και από λιγότερο εύπορα συστήματα υγείας.

Ολιγονουκλεοτίδια (Pegaptanib Sodium, PS- Macugen)

Το Pegaptanib sodium είναι ένα ολιγονουκλεοτίδιο το οποίο δεσμεύει ανταγωνιστικά ένα συγκεκριμένο ισομερές του VEGF (VEGF165) και αναστέλλει έτσι την σχετιζόμενη με τη VEGF υπερδιαπερατότητα των αγγείων καθώς και τη νεοαγγειογένεση. Χορηγείται με επαναλαμβανόμενη ενδοϋαλοειδική ένεση. Τυχασιοποιημένη μελέτη φάσεως II έδειξε ότι οι ασθενείς με ΔΑ στους οποίους χρησιμοποιήθηκε το Pegaptanib Sodium είχαν καλύτερη βελτίωση της οπτικής οξύτητας και μείωση του πάχους του αμφιβληστροειδούς, καθώς και μικρότερη πιθανότητα να χρειαστούν τη χρήση Laser φωτοπηξίας.¹¹⁰ Επιπλέον, με στατιστική ανάλυση καταδείχθηκε ότι η χρήση του PS οδήγησε σε μείωση της νεοαγγείωσης.¹¹¹ Τα παραπάνω, σε συνδυασμό με τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα της χρήσης του φαρμάκου στην εξιδρωματική εκφύλιση της ωχράς, όπου το φάρμακο έχει λάβει πρόσφατα έγκριση από την FDA

των ΗΠΑ, καθιστούν πιθανή τη διάδοση της χρήσης του φαρμάκου και στη ΔΑ στο άμεσο μέλλον.

Πρωτεΐνες εναντίον των VEGF υποδοχέων

Τα στοιχεία δείχνουν ότι η αναστολή του VEGF-υποδοχέα KDR (VEGFR2) κατέστειλε την αγγειογένεση, τη μετανάστευση ενδοθηλιακών κυττάρων, την καρκινική μετανάστευση και ανάπτυξη σε πειραματόζωα, καθώς και την αμφιβληστροειδική και χοριοειδική νεοαγγείωση σε δύο καθιερωμένα πειραματικά μοντέλα¹¹² και, μάλιστα, σε από του στόματος χρήση. Η περαιτέρω χρήση τους στην κλινική πράξη εξακολουθεί να είναι αντικείμενο μελέτης.

Ουσίες που αναστέλλουν ενδιάμεσα μόρια στη βιοχημική αλυσίδα της παραγωγής VEGF

Πρόκειται για τους αναστολείς της αδενοσίνης, αναστολείς της PKC-β, τους ανταγωνιστές των ιντεγκρινών και της αυξητικής ορμόνης/IGF, καθώς και τον παράγοντα PI-88. Η έρευνα των παραπάνω φαρμακευτικών ουσιών είναι ακόμη σε πειραματικό στάδιο και συνεπώς χρειάζονται περαιτέρω παρατηρήσεις μέχρι την απόφαση χρησιμοποίησής τους στην κλινική πράξη. Τα μόρια που συγκεντρώνουν το ενδιαφέρον και οι μελέτες τους βρίσκονται σε φάση II είναι η PKC-β και ο παράγοντας PI-88, που φαίνεται να έχουν κάποιες πιθανότητες εφαρμογής στην κλινική πράξη στο άμεσο μέλλον.

Αναμφισβήτητα, ζούμε στην αυγή μιας εποχής που είναι ιδιαίτερα ελπιδοφόρος ως προς την επίλυση δύσκολων κλινικών προβλημάτων στη ΔΑ, εκεί όπου η παραδοσιακή θεραπεία με Laser δεν αρκεί να δώσει ικανοποιητικά αποτελέσματα. Τα επόμενα χρόνια το θεραπευτικό οπλοστάσιο του οφθαλμιάτρου θα περιέχει νεότερα πανίσχυρα φάρμακα, η χρήση των οποίων θα ανοίξει νέες θεραπευτικές προοπτικές. Διάφορα ζητήματα ως προς την επιλογή, τον τρόπο χρήσης τους (ως μονοθεραπείας ή σε συνδυασμένη χρήση με Laser), τη δοσολογία, τη χρονική φάση χορήγησης και την ασφάλεια τους πρέπει να αποσαφηνισθούν. Επιπλέον, το ιδιαίτερα υψηλό κόστος θεραπείας που συνεπάγεται η χρήση ορισμένων φαρμάκων αναμένεται να επιφέρει προβλήματα στα συστήματα υγείας και να εμποδίσει την ευρεία χρήση τους. Επίσης διάφορες ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίζονται κατά την τοπική ή συστηματική χορήγησή τους σε σύγκριση με τη σχετικά καλά ανεκτή θεραπεία με Laser, μπορεί να επηρεάσουν αρνητικά τη χρήση τους. Η οφθαλμολογική κοινότητα, ύστερα από μια περίοδο σχετικής στασιμότητας, αναμένει με ενδιαφέρον τη διαφαινόμενη θεραπευτική επανάσταση και ατενίζει το μέλλον με ιδιαίτερη αισιοδοξία.

Συνοδοί επιπλοκές

Διαβητικό γλαύκωμα

Ο σακχαρώδης διαβήτης μπορεί να προκαλέσει δευτεροπαθές γλαύκωμα το οποίο δημιουργείται ύστερα από παραγωγική μορφή αμφιβληστροειδοπάθειας. Στο ένα τέταρτο των περιπτώσεων διαβητικού γλαυκώματος υπάρχουν νεοαγγεία στην ίριδα (ερύθρωση της ίριδας). Ο πόνος του ματιού δεν είναι ιδιαίτερα ισχυρός, είναι όμως επίμονος και διαρκής. Η επιπλοκή αυτή συνήθως καταλήγει σε απώλεια της όρασης. Στους διαβητικούς ασθενείς είναι επίσης συχνό το θρομβωτικό γλαύκωμα που οφείλεται σε θρόμβωση της κεντρικής φλέβας του αμφιβληστροειδούς. Μερικές φορές το γλαύκωμα από νεοαγγείωση είναι συνέπεια –ως επιπλοκή– υαλοειδεκτομής.

Η συχνότητα του γλαυκώματος, ύστερα από 10 χρόνια διαβήτη, ήταν 3,7% στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 1, αλλά 6,9% σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2α και 11,8% σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2β σε ινσουλινοθεραπεία στην εργασία του Klein και συν. που έγινε στο Wisconsin.¹¹³

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Siperstein MD, Raskin P, Burns H. Electron microscopic quantification of diabetic microangiopathy. *Diabetes* 1973;22:514-527.
- Williamson JR, Rowold E, Hoffman P, Kilo C. Influence of fixation and morphometric technics on capillary basement-membrane thickening prevalence data in diabetes. *Diabetes* 1976;25:604-613.
- Sorsby A. The incidence and causes of blindness in England and Wales 1963-1968. In *Reports on Public Health and Medical Subjects*. No. 28. Her Majesty's Stationary Office 1972;33.
- Dwyer MS, Melton LG, Ballard DJ et al. Incidence of diabetic retinopathy and blindness: A population-based study in Rochester. Minnesota. *Diabetes Care* 1985;8:316-322.
- Whittington TH. The Eyes. In Oakley WG, Pyke DA, Taylor KW, eds, *Clinical diabetes and its biochemical basis*. Blackwell, London 1968:457-505.
- Klein R. Diabetic Retinopathy. *Annu Rev Public Health* 1996;17:137.
- Bresnick GH. Background Diabetic Retinopathy. In *Retina*, Editor Ryan SJ, CV Mosby 1989:327-366.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report No. 12. *Ophthalmology* 1991;98:823-833.
- Davis M D. Proliferative diabetic retinopathy. *Retina*, 367-400. Editor Ryan SJ C V Mosby 1989.
- Οικονομίδης Π. Διαβητικό οίδημα της ωχράς. *Οφθαλμολογία* 1998;10:270.
- Klein R, Moss SE, Klein BE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. XI. The incidence of macular edema. *Ophthalmology* 1989;96:1501-1510.
- Cogan DG, Toussaint D, Kuwabar T. Retinal vascular patters. IV Diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1961;66:366-378.
- Frank RN. On the pathogenesis of diabetic retinopathy. A 1990 update. *Ophthalmology* 1991;98:586-593.
- Ashton NA. Vascular basement membrane changes in diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1974;58:344-366.
- Dintenfass L. Blood viscosity factors in severe nondiabetic and diabetic retinopathy. *Biorheology* 1977;14:151-157.
- Little HL, Sachs AH. Role of abnormal blood rheology in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1977;83:522-534.
- McMillan DE, Utterback NG, LaPoma J. Reduced erythrocyte deformability in diabetes. *Diabetes* 1978;27:895-901.
- Bunn HF, Haney DN, Gabbay KH et al. Further identification of the mature of linkage of the carbohydrate in hemoglobin A1c. *Biochem Biophys Res Commun* 1975;67:103-109.
- Ditzel J. Oxygen transport impairment in diabetes. *Diabetes* 1976;25(2 Suppl) :832-838.
- Merimee TJ, Zapf J, Froesch ER. Insulin like growth factors: Studies in diabetes with and without retinopathy. *N Eng J Med* 1983;309:527-530.
- Chantelau E. Evidence that upregulation of serum IGF-1 concentration can trigger acceleration of diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1998;82:725-730.
- Michaelson IC: The mode of development of the vascular system of the retina, with some observations on its significance for certain retinal diseases. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1948;68:137-180.
- Ashton N: Retinal Neovascularization in health and disease. *Am J Ophthalmol* 1957;44:7-24.
- Ferrara N. Vascular Endothelial Growth Factor: Basic Science and Clinical Progress. *Endocrine Reviews* 25:581-611.
- Aiello LP, Northrup JM Keyt BA, et al: Hypoxic regulation

- of vascular endothelial growth factor in retinal cells. *Arch Ophthalmol* 1995;113:1538-1544.
- 26 de Vries C, Escobedo JA, Ueno H, et al; The fins-like tyrosine kinase, a receptor for vascular endothelial growth factor. *Science* 1992;255:989-991.
- 27 Millauer B, Wizigmann-Voos S, Schnurch H, et al: High affinity VEGF binding and developmental expression suggest Flk-1 as a major regulator of vasculogenesis and angiogenesis. *Cell* 1993;72:835-846.
- 28 Adamis AP, Miller JW, Bernal MT, et al: Increased vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1994;118:445-450.
- 29 Chen YS, Hackett SF, Schoenfeld CL, et al: Localisation of vascular endothelial growth factor and its receptors to cells of vascular and avascular epiretinal membranes. *Br J Ophthalmol* 1997;81:919-926.
- 30 Tollentino MJ, Miller JW, Gragoudas ES, et al: Vascular endothelial growth factor is sufficient to produce iris neovascularization and neovascular glaucoma in a nonhuman primate. *Arch Ophthalmol* 1996;114:964-970.
- 31 Hashimoto E, Kage K, Ogita T et al. Adenosine as an endogenous mediator of hypoxia for induction of vascular endothelial growth factor mRNA in U-937 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;204:318-324.
- 32 Aiello LP, Bursell SE, Clermont A, et al : Vascular endothelial growth factor-induced retinal permeability is mediated by protein Kinase C in vivo and suppressed by an orally effective beta-isoform-selective inhibitor. *Diabetes* 1997;46:1473-1480.
- 33 Palmberg P, Smith M, Waltman S et al. The natural history of retinopathy in insulin-dependent juvenile-onset diabetes. *Ophthalmology* 1981;88:613-618.
- 34 Klein R, Klein BEK, Moss SE et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1984;102:520-526.
- 35 Moss SE, Klein R, Klein BE. Ten-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology* 1994;101:1061-1070.
- 36 Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of diabetic retinopathy. XIV. Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1994;112:1217-1228.
- 37 Klein R, Klein BEK, Moss SE et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is more than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1984;102:527-532.
- 38 Klein R, Klein BE, Moss SE. Epidemiology of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1992;15:1875-1891.
- 39 Oakley WG, Pyke DA, Tattersall RB, Watkins PJ. Long-term diabetes. A clinical study of 92 patients after 40 years. *Q J Med* 1974;43:145-156.
- 40 Retinopathy Working Party. A protocol for screening for diabetic retinopathy in Europe. *Diabetic Medicine* 1991;8:263-267.
- 41 Krans HMJ, Porta M, Keen H. *Diabetes care and research in Europe: the Saint Vincent Declaration action programme*. World Health Organization, Regional Office for Europe. Copenhagen 1992; 1-66.
- 42 Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology* 1998;105:1801-1815.
- 43 Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. Glycosylated hemoglobin predicts the incidence and progression of diabetic retinopathy. *JAMA* 1988;260:2864-2871.
- 44 Teuscher A, Schnell H, Wilson PWF. Incidence of diabetic retinopathy and relationship to baseline plasma glucose and blood pressure. *Diabetes Care* 1988;11:246-251.
- 45 Lloyd CE, Klein R, Maser RE, Kuller LH, Becker DJ, Orchard TJ. The progression of retinopathy over 2 years: The Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications (EDC) Study. *J Diab Comp* 1995;9:140-148.
- 46 Chase HP, Jackson WE, Hoops SL et al. Glucose control and the renal and retinal complications of insulin-dependent diabetes. *JAMA* 1989;261:1155-1160.
- 47 The Diabetes Control and Complications Research Group (DCCT). The effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus: The Diabetes Control and Complications Trial. *N Engl J Med* 1993;329:977-986.
- 48 Chen MS, Kao CS, Fu CC, Chen CJ, Tai TY. Incidence and progression of diabetic retinopathy among non-insulin-dependent diabetic subjects: a 4-year follow-up. *Int J Epidemiol* 1995;24:787-795.
- 49 Θαλασσινός Ν. Αιματολογικά παράμετροι και πιθανή σχέση αυτών προς τις επιπλοκές του σακχαρώδους διαβήτη. *Ιατρική* 1979;35:357-358.
- 50 Phelps RL, Sakol P, Metzger BE, et al. Changes in diabetic retinopathy during pregnancy: Correlations with regulation of hyperglycemia. *Arch Ophthalmol* 1986;104:1806-1810.
- 51 Lauritzen T, Frost-Larsen K, Larsen HW, Deckert T, Steno Study Group. Two-year experience with continuous subcutaneous insulin infusion in relation to retinopathy and neuropathy. *Diabetes* 1985;34(suppl 3):74-79.

- 52 The Kroc Collaborative Study Group. Diabetic retinopathy after two years of intensified insulin treatment: Follow-up of The Kroc Collaborative Study. *JAMA* 1988;260:37-41.
- 53 Dahl-Jorgensen K, Brinchmann-Hansen O, Hanssen KF et al. Effect of near normoglycemia for two years on progression of early diabetic retinopathy, nephropathy, and neuropathy. The Oslo Study. *Br Med J* 1986;293:1995-1999.
- 54 Wang RH, Lau J, Chalmers TC. Meta-analysis of effects of intensive blood glucose control on late complications of type 1 diabetes. *Lancet* 1993;341:1306-1309.
- 55 Dahl-Jorgensen K, Brinchmann-Hansen O, Hansen KF, Sand-vik L, Aagaes O, Aker Diabetes Group. Rapid tightening of blood glucose control leads to transient deterioration of retinopathy in insulin-dependent diabetes mellitus: The Oslo Study. *Br Med J* 1985;290:811-815.
- 56 Hilsted J, Madsbad S, Nielsen JD, Krarup T, Sestoft L, Gormsen J. Hypoglycemia and hemostatic parameters in juvenile-onset diabetes. *Diabetes Care* 1980;3:675-678.
- 57 Kohner E.M. The lessons and natural history of diabetic retinopathy. In: Pickup J, Williams G, (Eds), *Textbook of Diabetes*. Blackwell Oxford 1991:575-588.
- 58 Klein R, Moss SE, Klein BEK, Davis MD, DeMets DL. Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XII. Relationship of C-peptide and diabetic retinopathy. *Diabetes* 1990;39:1445-1450.
- 59 Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. IX. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1989;107:237-243.
- 60 Kostraba JN, Dorman JS, Orchard TJ et al. Contribution of diabetes duration before puberty to development of microvascular complications in IDDM subjects. *Diabetes Care* 1989;12:686-693.
- 61 Frank RN, Hoffman WH, Podgor MJ et al. Retinopathy in juvenile onset type 1 diabetes of short duration. *Diabetes* 1982;31:874-882.
- 62 Orchard TJ, Dorman JS, Maser RE, Becker DJ, Drash AL, Ellis D et al. Prevalence of complications in IDDM by sex and duration. Pittsburg Epidemiology of Diabetes Complications Study II. *Diabetes* 1990;39:1116-1124.
- 63 Agardh E, Torffvit O, Agardh C-D. The prevalence of retinopathy and associated medical risk factors in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *J Intern Med* 1989;226:47-52.
- 64 Chen MS, Kao CS, Chang CJ, Wu TJ, Fu CC, Chen CJ, Tai TY. Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy among non-insulin-dependent subjects. *Am J Ophthalmol* 1992;114:723-730.
- 65 Klein R, Klein BE, Moss SE. A population-based study of diabetic retinopathy in insulin-using patients diagnosed before 30 years of age. *Diabetes Care* 1985;8:71-76.
- 66 Knuiman MW, Welborn TA, McCann VJ et al. Prevalence of diabetic complications in relation to risk factors. *Diabetes* 1986;35:1332-1339.
- 67 Haffner SM, Fong D, Stern MP et al. Diabetic retinopathy in Mexican Americans and non-Hispanic whites. *Diabetes* 1988;37:878-884.
- 68 Hamman RF, Mayer EJ, Moo-Young GA et al. Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy in non-Hispanic with NIDDM. San Louis Valley Diabetes Study. *Diabetes* 1989;38:1231-1237.
- 69 McLeod BK, Thompson JR, Rosenthal AR. The prevalence of retinopathy in the insulin-requiring diabetic patients of English county town. *Eye* 1988;2:424-430.
- 70 Klein R, Klein BEK, Moss SE et al. Is blood pressure a predictor of the incidence or progression of diabetic retinopathy? *Arch Intern Med* 1989;149:2427-2432.
- 71 UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *BMJ* 1998;317:703-713.
- 72 Murphy RP, Nanda M, Plotnick L, Enger C, Vitale S, Patz A. The relationship of puberty to diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1990;108:215-218.
- 73 Jerneld B, Algvare P. Proteinuria and blood glucose levels in a population with diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1987;104:283-289.
- 74 Mogensen CE, Vigstrup J, Ehlers N. Microalbuminuria predicts proliferative diabetic retinopathy. *Lancet* 1985;1:1512.
- 75 Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Care* 1978;1:168-188.
- 76 Klein R, Moss SE, Klein BEK. Is gross proteinuria a risk factor for the incidence of proliferative diabetic retinopathy? *Ophthalmology* 1993;100:1140-1146.
- 77 Ramsey RC, Knobloch WH, Cantrill HL et al. Visual status in transplanted and dialyzed diabetic patients. In: Friedman EA, L'Esperance FA, eds, *Diabetic Renal-Retinal Syndrome: Prevention and Management*. New York Grune & Stratton 1982; 2.
- 78 Aiello LM, Rand LI, Brines JC et al. Nonocular clinical risk factors in the progression of diabetic retinopathy. In: Littel HL, Jack RL, Patz A et al, eds, *Diabetic Retinopathy*. New York Grune & Stratton 1983.
- 79 Καραμήτσος Δ, Βαργεμέζης Β, Μέμμος Δ,

- Παπαδημητρίου Μ. Ο σακχαρώδης διαβήτης σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε νεφρική μεταμόσχευση. *Mareria Medica* 1979;7:493-496.
- 80 Klein BEK, Moss SE, Klein R, Surawicz TS. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XIII. Relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudate. *Ophthalmology* 1991;98:1261-1265.
- 81 Chew EY, Klein ML, Ferris FL 3rd et al. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1079-1084.
- 82 Paetkau ME, Boyd TAS, Winship B et al. Cigarette smoking and diabetic retinopathy. *Diabetes* 1977;26:46.
- 82β Moss SE, Klein R, Klein BE. Association of cigarette smoking with diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1991;14:119-26
- 83 Nielsen MM, Hjollund E. Smoking and diabetic microangiopathy. *Lancet* 1978;2:533-534.
- 84 Ballard DJ, Melton LJ, Dwyer MS et al. Risk factors for diabetic retinopathy: A population-based study in Rochester, Minnesota. *Diabetes Care* 1986;9:334-342.
- 85 Klein R, Klein BEK, Davis MD. Is Cigarette smoking associated with diabetic retinopathy? *Am J Epidemiol* 1983;118:228-238.
- 86 Moss SE, Klein R, Klein BEK. Association of cigarette smoking with diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1991;14:119-126.
- 87 Chaturvedi N, Stephenson JM, Fuller JH. The relationship between smoking and microvascular complications in the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetes Care* 1995;18:785-792.
- 88 Rodman HM, Singerman LJ, Arello LM, Merkatz IR. Diabetic retinopathy and its relationship to pregnancy. In Merkanz ER, Adams PAJ, eds. *The Diabetic Pregnancy: A Perinatal Perspective*. New York Grune & Stratton;1979.
- 89 Ohrt V. The influence of pregnancy on diabetic retinopathy with special regard to the reversible changes shown in 100 pregnancies. *Acta Ophthalmol* (Copenh) 1984;62:603-616.
- 90 Larinkari J, Laatikainen L, Ranta T, Moronen P, Pesonen K, Laatikainen T. Metabolic control and serum hormone levels in relation to retinopathy in diabetic retinopathy. *Diabetologia* 1982;22:327-332.
- 91 EURODIAB. Microvascular and acute complications in IDDM patients: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1994;37:278-85
- 92 Klein R, Palta M, Allen C, Shen G, Han DP, D'Alessio DJ. Incidence of retinopathy and associated risk factors from time of diagnosis of insulin-dependent diabetes. *Arch Ophthalmol* 1997;115:351-356.
- 93 Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Treatment Techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 2. *Ophthalmology* 1987;94:761-774.
- 94 Fong DS, Ferris FL 3rd, Davis MD, Chew EY. Causes of severe visual loss in the early treatment diabetic retinopathy study: ETDRS report no. 24. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Am J Ophthalmol* 1999;127:137-141.
- 95 Λάκε Σ, Μαλτέζος Α, Διάφας Σ. Διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια. Στο Ν. Στάγκου και Σ. Δημητράκου (εκδ), *Σύγχρονες τάσεις στη θεραπεία των παθήσεων του αμφιβληστροειδούς*. University Studio Press, Θεσσαλονίκη 1999:143-173.
- 96 Moss SE, Klein R, Klein BE. Ocular factors in the incidence and progression of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1994;101:77-83.
- 97 Gardner TW, Elles AW, Friberg TR. Reduction of severe macular edema in eyes with poor vision after panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Graefes' Arch Clin Exp Ophthalmology* 1991;229:323-328.
- 98 Smiddy WE, Flynn HW Jr. Vitrectomy in the management of diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol* 1999;43:491-507.
- 99 Thompson JT, de Bustros S, Michels RG, Rice TA. Results and prognostic factors in vitrectomy for diabetic traction retinal detachment of the macula. *Arch Ophthalmol* 1987;105:497-502. 100 EURODIAB. Microvascular and acute complications in IDDM patients: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1994;37:278-285
- 101 Joplin GF, Fraser R, Hill DW, Oakley NW, Scott DJ, Doyle. Pituitary ablation for diabetic retinopathy. *Q J Med* 1965;34:443-462.
- 102 Klein BE, Linfoot JA, Nakagawa JS, Lee KE. Survival following alpha particle pituitary irradiation for diabetic retinopathy. *J Diabetes Complications* 1998;12:246-251
- 103 Chew EY, Klein ML, Murphy RP, Remaley NA, Ferris FL, 3rd. Effects of aspirin on vitreous/preretinal hemorrhage in patients with diabetes mellitus. Early Treatment Diabetic Re-tinopathy Study report no. 20. *Arch Ophthalmol* 1995;113:52-55.
- 104 Barak A, Regenbogen M, Goldstein M, Loewenstein A. Intravitreal triamcinolone injection for diffuse diabetic macular edema with foveal cystoid changes. *Isr Med Assoc J* 2006;8:83-87.
- 105 Zein WM, Nouredin BN, Jurdi FA, Schakal A, Bashshur

ZF. Panretinal photocoagulation and intravitreal triamcinolone acetonide for the management of proliferative diabetic retinopathy with macular edema. *Retina*. 2006;26:137-142

- 106 Nicolo M, Ghiglione D, Lai S, Nasciuti F, Cicinelli S, Calabria G. Occult with no classic choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration treated by intravitreal triamcinolone and photodynamic therapy with verteporfin. *Retina*. 2006;26:58-64.
- 107 Jonas JB, Kreissig I, Spandau UH, Harder B. Am J. Infectious and noninfectious endophthalmitis after intravitreal high-dosage triamcinolone acetonide. *Ophthalmol* 2006;141:579-580.
- 108 Penn JS, Rajaratnam VS, Collier RJ, Clark AF. The effect of an angiostatic steroid on neovascularization in a rat model of retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42:283-290.
- 109 Spaide RF, Fisher YL. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage. *Retina* 2006;26:275-278.
- 110 Cunningham ET Jr, Adamis AP, Altaweel M et al. Macugen Diabetic Retinopathy Study Group. A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005;112:1747-1757.
- 111 Adamis AP, Altaweel M, Bressler NM, et al. Changes in retinal neovascularization after pegaptanib (Macugen) therapy in diabetic individuals, Macugen Diabetic Retinopathy Study Group. *Ophthalmology* 2006;113:23-28.
- 112 Kinose F, Roscilli G, Lamartina S, et al. Inhibition of retinal and choroidal neovascularization by a novel KDR kinase inhibitor. *Mol Vis* 2005;27(11):366-373.
- 113 Klein BE, Klein R, Moss SE. Incidence of self reported glaucoma in people with diabetes mellitus. *Br J Ophthalmol* 1997;81:743-747.

8.2.2. Επίδραση του διαβήτη στον φακό του οφθαλμού

Δ. Καραμήτσος

Παροδικές μεταβολές προσαρμογής και διάθλασης-παροδικός καταρράκτης

Μεταβολές της προσαρμογής και της διάθλασης παρατηρούνται συχνά, όταν το σάκχαρο στο αίμα εμφανίζει μεγάλες διακυμάνσεις. Οι διακυμάνσεις του σακχάρου στο αίμα δημιουργούν διαφορές στην ωσμωτική πίεση μεταξύ του φακού και του εξωκυττάρου υγρού ή και μεταβολικές διαταραχές στο ακτινωτό σώμα. Συνήθως κατά τη διάρκεια σημαντικής υπεργλυκαιμίας ο οφθαλμός χάνει την ικανότητα να βλέπει μακριά, ενώ μετά τη γρήγορη ανάταξη της υπεργλυκαιμίας χάνει την ικανότητα να βλέπει κοντά. Η τελευταία διαταραχή είναι συχνή μετά την ανάταξη διαβητικού υπεργλυκαιμικού κώματος ή μετά την αρχική θεραπεία πρωτοδιαγνωσθέντος διαβήτη.¹

Παροδικός καταρράκτης, που υποχωρεί με τη ρύθμιση του διαβήτη, είναι δυνατόν να συμβεί και οφείλεται σε οίδημα του φακού και παροδικές θολερότητες, οι οποίες δημιουργούνται ύστερα από σοβαρή υπεργλυκαιμία.²

Νεανικός καταρράκτης

Ο νεανικός καταρράκτης που οφείλεται σε ΣΔ είναι αρκετά σπάνιος. Μεταξύ 1.000 περίπου ασθενών καταγράψαμε νεανικό καταρράκτη σε τέσσερις περιπτώσεις. Η παθογένειά του δεν είναι πλήρως διευκρινισμένη, αλλά η συσσώρευση φρουκτόζης και σορβιτόλης είναι μια πιθανή αιτία.³ Η χαμηλή περιεκτικότητα σορβιτόλης στον φακό του ενήλικα είναι η αιτία της σπανιότητας του οξέος καταρράκτη στους ενήλικες. Όσο μικρότερη ηλικία έχει ο ασθενής τόσο ταχύτερα εξελίσσεται η θόλωση του φακού. Εμφανίζεται συνήθως σε περίοδο μεγάλης απορρύθμισης του διαβήτη. Πλήρης θόλωση του φακού μπορεί να συμβεί μέσα σε δύο ή τρεις εβδομάδες μετά την αρχική διαπίστωση της. Οι θολερότητες του φακού μοιάζουν με νιφάδες χιονιού και εντοπίζονται αρχικά πίσω από το οπίσθιο και το πρόσθιο περιφάκιο. Αν η διαπίστωση των θολερότητων του φακού γίνει πρώιμως, είναι δυνατή η υποχώρησή τους με καλή ρύθμιση του διαβήτη. Αν, όμως, έχει ήδη συμβεί καθίζηση πρωτεΐνης με θολερότητα των εν τω βάθει στρωμάτων του φλοιού, η βλάβη δεν ανατάσσεται.

Γεροντικός καταρράκτης

Ο καταρράκτης είναι η συχνότερη αιτία απώλειας της όρασης σε ασθενείς με διάγνωση μετά το 30ό έτος

της ηλικίας.⁴ Ο γεροντικός καταρράκτης εμφανίζεται συχνότερα σε διαβητικούς ασθενείς και μάλιστα νωρίτερα απ' ό,τι στα άτομα που δεν πάσχουν από διαβήτη. Κατά τα άλλα, δεν διαφέρει σε τίποτε από τον συνηθισμένο γεροντικό καταρράκτη των μη διαβητικών. Εξετάζοντας την ανάκλαση του βυθού με οφθαλμοσκόπιο, διαπιστώνουμε συνήθως σκοτεινές θολερότητες του φακού που μοιάζουν με βελόνες διατεταγμένες ακτινοειδώς από την περιφέρεια προς το κέντρο, όπως οι ακτίνες ρόδας ποδηλάτου (ροδακοειδής καταρράκτης). Συνήθως το κέντρο του φακού διατηρείται διαυγές, γι' αυτό, αν δεν έχει προηγηθεί διαστολή των κορών, η ανακάλυψη του καταρράκτη μπορεί να διαφεύγει.

Κάτι που συμβαίνει συχνά είναι πως ενώ ο γιατρός εξαιτίας του καταρράκτη δεν μπορεί να εξετάσει άνετα τον βυθό, ο ασθενής εξακολουθεί να έχει ικανοποιητική όραση. Η εξέλιξη του καταρράκτη είναι αργή και ο χρόνος που θα χρειαστεί για να γίνει χειρουργική επέμβαση δεν είναι δυνατόν να προβλεφθεί. Εξάλλου, σήμερα με τις νεότερες τεχνικές δεν υπάρχει ανάγκη αναμονής μέχρι την πλήρη ωρίμανση του καταρράκτη. Η πρόγνωση της επέμβασης σε ανεπίπλεκτες περιπτώσεις είναι εξίσου καλή με την αντίστοιχη του γεροντικού καταρράκτη των μη διαβητικών ατόμων. Όταν, παράλληλα με τον καταρράκτη, υπάρχει και αμφιβληστροειδοπάθεια, η αποκατάσταση της όρασης μετά την επέμβαση είναι αβέβαιη, γιατί δεν μπορεί να ελεγχθεί πριν από την εγχείρηση η έκταση της αμφιβληστροειδοπάθειας. Επιπλέον, η συνύπαρξη αμφιβληστροειδοπάθειας επιβαρύνει την έκβαση της εγχείρησης. Έτσι είναι συχνότερη η νεοαγγείωση της ίριδας μετά την εγχείρηση, το οίδημα της χωράς κηλίδας και η ινώδης ιρίτιδα.⁵ Η οπτική οξύτητα μετά την εγχείρηση είναι μικρότερη απ' ό,τι σε εγχειρήσεις καταρράκτη που γίνονται σε μη διαβητικά άτομα.⁶

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Whittington TH. The Eyes. In Oakley WG, Pyke DA, Taylor KW, eds, *Clinical diabetes and its biochemical basis*. Blackwell, London 1968:457-505.
- 2 Gelvin JB, Thonn VA. The formation and reversal of acute cataracts in diabetes mellitus. *J Am Optom Assoc* 1993;64:471-474.
- 3 Jedziniak JA, Chylack LT Jr, Cheng HM, Gillis MK, Kalustian AA, Tung WH. The sorbitol pathway in the human lens: aldose reductase and polyol dehydrogenase. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1981;20:314-326.
- 4 Klein BE, Klein R, Moss SE. Visual impairment in diabetes.

Ophthalmology 1984;91:1-8.

- 5 Benson WE. Cataract surgery and diabetic retinopathy. *Curr Opin Ophthalmol* 1992;3:396-400.
- 6 Dowler JGF, Hykin PG, Lightman SL, Hamilton AM. Visual acuity following extracapsular cataract extraction in diabetes: a metaanalysis. *Eye* 1995;9:313-317.

8.3

ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΝΕΦΡΟΣ

8.3.1 Διαβητική νεφροπάθεια

Δ. Καραμήτσος

Το μέγεθος του προβλήματος

Ο ΣΔ είναι στον ανεπτυγμένο κόσμο η πρώτη αιτία χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας (ΧΝΑ), η οποία άμεσα ή έμμεσα αποτελεί αιτία θανάτου των διαβητικών ασθενών.¹ Η διαβητική νεφροπάθεια είναι κοινή επιπλοκή και των δύο κύριων τύπων διαβήτη, αλλά αφορά συχνότερα τους ασθενείς με ΣΔ τύπου 1, οι οποίοι έχουν και μακρό προσδόκιμο επιβίωσης. Στα άτομα με ΣΔ τύπου 2 η συχνότητα θανάτου με αιτία τη διαβητική νεφροπάθεια είναι μικρότερη, αφού κινδυνεύουν περισσότερο να πεθάνουν από καρδιαγγειακά νοσήματα. Ωστόσο, σε απόλυτους αριθμούς, οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και ΧΝΑ είναι λίγο περισσότεροι από τους ασθενείς τύπου 1, γιατί η συχνότητα του ΣΔ τύπου 2 είναι μεγαλύτερη. Έχει υπολογιστεί ότι ποσοστό 80% των ασθενών με ΣΔ τύπου 2 που έχουν ήδη μικρολευκωματινουρία είναι γνωστό ότι θα εξελιχθούν σε ασθενείς με ΧΝΑ.²

Στις ΗΠΑ 36% των ατόμων που αρχίζουν να υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση είναι διαβητικοί,² ενώ στην Ευρώπη το ποσοστό αυτό είναι μικρότερο (περίπου 17%).³ Στη χώρα μας τα τελευταία χρόνια σημαντικός αριθμός διαβητικών ασθενών υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, συνεχή φορητή περιτοναϊκή κάθαρση (ΣΦΠΚ) ή θα υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού.

Οι περισσότεροι θάνατοι από νεφροπάθεια συμβαίνουν σε άτομα που πάσχουν από ΣΔ 20-30 χρόνια. Όταν υπάρχει κλινικώς έκδηλη νεφροπάθεια, συνυπάρχουν και οι άλλες χρόνιες επιπλοκές του ΣΔ, οι οποίες και επιδεινώνονται στο τελικό στάδιο ΧΝΑ. Για παράδειγμα, το 1/3 των ασθενών που πεθαίνουν με ΧΝΑ και διαβήτη είναι και τυφλοί.

Η μέση επιβίωση, μετά την έναρξη της κλινικά έκδηλης νεφροπάθειας, στη Δανία ήταν 13,9 (11,8-17,2) έτη.⁴ Μία επίσης δυσμενής στατιστική δείχνει ότι η



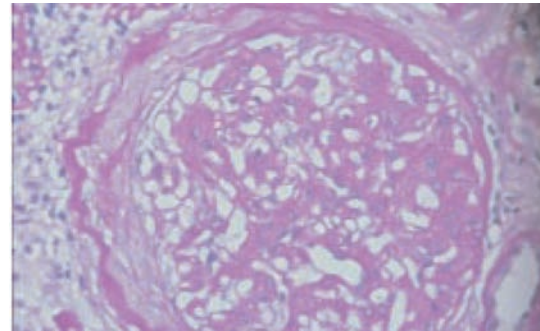
εικόνα 8.3.1.1 Οζώδης μορφή βλάβης του σπειράματος.

5ετής επιβίωση διαβητικών ασθενών που έφτασαν σε ΧΝΑ και κάνουν θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας είναι συνολικά μόνο 34% σε 5 χρόνια.⁵

Την εικοσαετία 1980-2000 έχουν γίνει πολλές πρόοδοι που αναμένεται να συμβάλουν στην ελάττωση του ποσοστού των διαβητικών ατόμων που εμφανίζουν διαβητική νεφροπάθεια. Οι πρόοδοι αυτές είναι η εφαρμογή μεθόδων εντατικοποίησης ινσουλινοθεραπείας (αντλίες ινσουλίνης ή πολλαπλές ενέσεις το 24ωρο με συσκευές τύπου στυλό) με γενίκευση του αυτοελέγχου με δοκιμαστικές ταινίες και μικρές φορητές συσκευές, που σε συνδυασμό με την καλύτερη εκπαίδευση των ασθενών συνολικά, αλλά και την πρώιμη και καλή αντιυπερτασική αγωγή, προσφέρουν πολλά στη βελτίωση της ρύθμισης του διαβήτη. Επιπλέον, οι γιατροί είναι καλύτερα ενημερωμένοι για τον διαβήτη και τη θεραπευτική του αντιμετώπιση. Συνέπεια των παραπάνω είναι να μειωθεί σε συχνότητα και να επιβραδυνθεί η εμφάνιση αλλά και η ταχύτητα εξέλιξης της διαβητικής νεφροπάθειας σε ΧΝΑ. Ωστόσο, ακόμη και σήμερα δεν έχει παύσει να παρατηρείται το φαινόμενο παραμελημένων ασθενών με προχωρημένη νεφρική ανεπάρκεια, χωρίς να υπάρχουν εργαστηριακά στοιχεία για τη χρονική έναρξη της νεφροπάθειας. Ακόμη, συμβαίνει -ευτυχώς σπανίως- να διαπιστώνεται νεφροπάθεια ταυτόχρονα με τη διάγνωση του διαβήτη.

Παθολογική ανατομική

Στο πλαίσιο της γενικότερης μικροαγγειοπάθειας που επιπλέκει τον διαβήτη, προσβάλλονται και τα τριχοειδή του νεφρού. Όλα τα μικρά αγγεία του οργανισμού προσβάλλονται από τη μικροαγγειοπάθεια, αλλά σε ορισμένα όργανα οι επιπτώσεις είναι πλέον έκδηλες και σαφείς. Για παράδειγμα, η διάγνωση της αμφιβληστροειδοπάθειας είναι πιο συχνή από τη διάγνωση της διαβητικής νεφροπάθειας, γιατί η βυθοσκόπηση και η φλουροαγγειογραφία γίνονται ευκολότερα και συχνότερα απ' ό,τι η βιοψία νεφρού. Η πραγματική συχνότητα της διαβητικής νεφροπάθειας δεν πρέπει



εικόνα 8.3.1.2 Διάχυτη μορφή βλάβης του σπειράματος.

να διαφέρει ιδιαίτερα από τη συχνότητα της αμφιβληστροειδοπάθειας, αν η διάγνωση βασιστεί σε ενδελεχή έρευνα.⁶⁻⁸

Οι σχετικές παρατηρήσεις βρίσκουν συσχέτιση των δύο αυτών επιπλοκών τόσο στον ΣΔ τύπου 1,^{6,7,9} όσο και στον ΣΔ τύπου 2.⁸ Παλαιότερα ο Pirart, που κατέγραψε τις χρόνιες διαβητικές επιπλοκές με αδρές κλινικές μεθόδους, βρήκε συχνότερη την αμφιβληστροειδοπάθεια.¹⁰ Ωστόσο, τότε που έκανε τις παρατηρήσεις του δεν ήταν γνωστή η μέθοδος μέτρησης μικρολευκωματινουρίας. Τέλος, είναι σπάνιο φαινόμενο το να διαπιστώνεται διαβητική νεφροπάθεια σε άτομα με ΣΔ τύπου 2 με κριτήριο τη λευκωματινουρία, χωρίς να υπάρχει εμφανής αμφιβληστροειδοπάθεια.⁸ Ίσως κάποιοι από αυτούς τους αρρώστους να έχουν νεφροπάθεια άλλης αιτιολογίας, που θα μπορούσε να αποκαλυφθεί από τη βιοψία νεφρού

Στο απλό μικροσκόπιο διακρίνονται δύο μορφές σπειραματοσκλήρυνσης, η οζώδης και η διάχυτη (εικόνα 8.3.1.1 και 8.3.1.2). Τις οζώδεις αλλοιώσεις περιέγραψαν πρώτοι οι Kimmestiel και Wilson το 1936 και τις συσχέτισαν με τη συνύπαρξη διαβήτη, υπέρτασης, οίδημάτων και ουραιμίας.¹¹ Αυτές οι αλλοιώσεις αποτελούνται από συσσωρεύσεις άμορφου υλικού παρόμοιου με του μεσαγγείου.¹² Οι οζώδεις σχηματισμοί δεν συμβαίνουν πάντοτε και μπορεί να έχουμε διαβητική νεφροπάθεια με αποκλειστικά διάχυτες αλλοιώσεις ή μόνο αυτές να φαίνονται στις ληφθείσες βιοψίες (πίνακας 8.3.1.1). Ο όρος σύνδρομο Kimmestiel και Wilson έχει σήμερα εγκαταλειφθεί, γιατί δεν βρίσκεται σε όλες τις περιπτώσεις διαβητικής νεφροπάθειας (σε ποσοστό 50% συνυπάρχει με διάχυτες βλάβες και η συσχέτιση με τις κλινικές εκδηλώσεις είναι ασταθής). Οι οζώδεις βλάβες, όμως, είναι χαρακτηριστικές της διαβητικής νεφροπάθειας. Όσο αυξάνεται η μεσαγγειακή ουσία τόσο ελαττώνεται η κυτταροβρίθεια των μεσαγγειακών διαστημάτων και τα οζίδια που σχηματίζονται είναι τελικά υλικά χωρίς κύτταρα. Οι τριχοειδείς αγκύλες που περιβάλλουν τα οζίδια αλλού

πίνακας 8.3.1.1 Ευρήματα διαβητικής σπειραματοσκλήρυνσης.

- Πάχυνση βασικής μεμβράνης τριχοειδών
- Αύξηση του μεσαγγείου
- Ουλοποίηση - απόφραξη σπειραμάτων
- Σχηματισμός οζωδών βλαβών
- Εξιδρωματικές βλάβες- μηνοειδείς σχηματισμοί
- Υαλινοποίηση αρτηριδίων σπειραμάτων
- Υαλινοποίηση σωληναρίων
- Κενοδοπιώδης εμφάνιση εγγύς σωληναρίων (γλυκογόνο)

συμπιέζονται και αλλού δημιουργούν ανευρύσματα. Τα πρώτα χρόνια του ΣΔ τα επιθηλιακά κύτταρα παραμένουν απρόσβλητα και οι ποδοειδείς προσεκβολές τους άθικτες. Αν όμως εμφανιστεί λευκωματουρία, παρατηρούνται κατά τόπους αποφράξεις των ποδοειδών προσεκβολών.

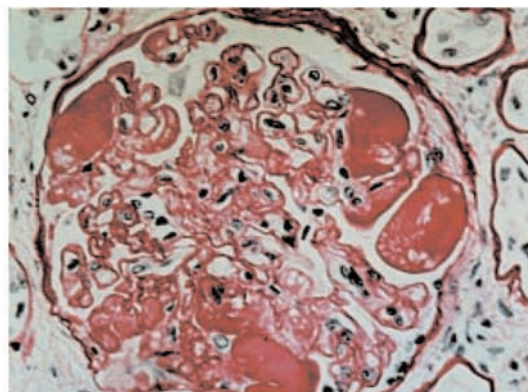
Οι υπόλοιπες παθολογοανατομικές αλλοιώσεις είναι “εξιδρωματικές βλάβες” που δεν θεωρούνται παθολογικές του διαβήτη. Πρόκειται για μηνοειδείς σχηματισμούς στην περιφέρεια του σπειράματος, που αποκαλούνται επίσης και “καψικές σταγόνες” (εικόνα 8.3.1.3). Τα αρτηρίδια των σπειραμάτων κατά κανόνα εμφανίζουν υαλινοποίηση. Τα μεγαλύτερα αγγεία έχουν άλλοτε άλλου βαθμού αθηρωματώδεις αλλοιώσεις.

Σωληναριακές βλάβες παρατηρούνται σε άτομα που πέθαναν με μεγάλη υπεργλυκαιμία και οφείλονται σε εναποθέσεις γλυκογόνου και ενδεχομένως σε πινοκύτωση γλυκόζης.¹² Στις περιπτώσεις αυτές, η εμφάνιση των σωληναρίων είναι κενοδοπιώδης. Ανάλογη εμφάνιση έχουν τα εγγύς νεφρικά σωληνάκια σε περιπτώσεις οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, που δημιουργείται μετά την παρατεταμένη μεγάλη υπεργλυκαιμία και αφυδάτωση και συγκεκριμένα σε περιπτώσεις υπερωσμωτικού μη κετωσικού διαβητικού κώματος.

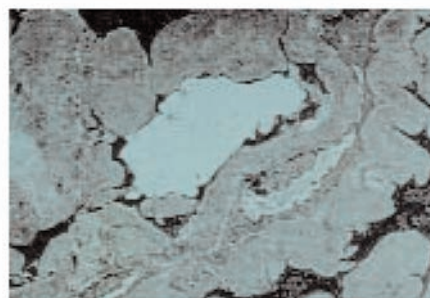
Η βασική μεμβράνη και το μεσάγγειο

Παρατηρήσεις με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο έδειξαν ότι η πιο πρώιμη εκδήλωση της μικροαγγειοπάθειας στους νεφρούς είναι η πάχυνση της βασικής μεμβράνης των τριχοειδών των νεφρικών σπειραμάτων. Παράλληλα παρατηρείται και αύξηση της μεσαγγειακής ουσίας (εικόνα 8.3.1.4).¹³ Η αύξηση του πάχους της βασικής μεμβράνης είναι πιο σταθερό φαινόμενο σε σχέση με την αύξηση του μεσαγγείου.¹⁴

Η αύξηση του πάχους της βασικής μεμβράνης γίνεται αντιληπτή περί τα δύο χρόνια από την έναρξη του διαβήτη.¹⁵ Φαίνεται ότι η βασική μεμβράνη παράγεται από τα επιθηλιακά κύτταρα και μεταβολίζεται από



εικόνα 8.3.1.3 Εξιδρωματικές βλάβες στο σπείραμα.



εικόνα 8.3.1.4 Το μεσάγγειο διευρυσμένο σε εικόνα με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο.

τα μεσαγγειακά. Η αύξηση της βασικής μεμβράνης μπορεί να είναι αποτέλεσμα αυξημένης παραγωγής του υλικού της ή μειωμένης αποικοδόμησης ή συνδυασμού και των δύο.¹⁶

Οι ασθενείς με έκδηλη νεφροπάθεια έχουν πάντοτε μεγάλη αύξηση του μεσαγγείου, η οποία οφείλεται σε συσσώρευση μίας άμορφης ουσίας που είναι PAS θετική, μαζί με άθροιση κυτταρικών στοιχείων. Τα μεσαγγειακά κύτταρα παράγουν μία εξωκυττάρια ουσία που αποτελείται κυρίως από κολλαγόνο τύπου IV, λαμίνη, φμπρονεκτίνη, εντακτίνη και πρωτεογλυκάνες (κυρίως χονδροϊτίνη και θειική δερματάνη).¹⁷

Μελέτη της χημικής σύνθεσης της βασικής μεμβράνης στα σπειράματα διαβητικών έδειξε μειωμένη περιεκτικότητα κυστίνης, μικρή αύξηση της υδροξυλουσίνης και σαφώς αυξημένη πυκνότητα γλυκόζης.¹⁸ Σε νεότερες ανοσοϊστοχημικές μελέτες, που έγιναν σε νεφρούς διαβητικών, βρέθηκε αυξημένη σύνθεση και εναπόθεση κολλαγόνου τύπου IV στη μεσαγγειακή ουσία και μειωμένη περιεκτικότητα της θειικής ηπαράνης. Στην οζώδη μορφή σπειραματοσκλήρυνσης διαπιστώθηκε μαζική εναπόθεση του κολλαγόνου III και IV, γεγονός που υποδηλώνει ότι οι αλλοιώσεις αυτές είναι μη αναστρέψιμες.¹⁹

Αύξηση του μεγέθους των νεφρών

Η αύξηση του μεγέθους των νεφρών των διαβητικών είναι παλιά παρατήρηση και είναι πρώιμο φαινόμενο. Αυτή η πρώιμη αύξηση του μεγέθους των νεφρών αποδίδεται στην υπερδυναμική κυκλοφορία τους, στη λειτουργία περισσότερων νεφρώνων αλλά και σε σωληναριακές αλλοιώσεις με παρουσία “κενοτοπίων” που αποδείχθηκε ότι περιέχουν γλυκογόνο.¹² Καθώς περνούν τα χρόνια, η αύξηση του μεγέθους του νεφρού μπορεί να αποδοθεί στην αύξηση της βασικής μεμβράνης και του μεσαγγείου και στη δημιουργία υπερτροφικών νεφρώνων που λειτουργούν επιπλέον, διότι άλλοι νεφρώνες έχουν ουλοποιηθεί.²⁰ Η ινσουλινοθεραπεία εξαφανίζει τα “κενοτόπια γλυκογόνου”, γιατί ελαττώνει το ποσό της γλυκόζης που διηθείται στους νεφρούς. Το προσαγωγό και, πιο ειδικά, το απαγωγό αρτηρίδιο παρουσιάζουν εναποθέσεις υαλοειδούς ουσίας.²¹ Οι σπειραματικές αλλοιώσεις σε κάθε ασθενή είναι παρόμοιες σε όλα τα σπειράματα και απαρτίζουν τις διάχυτες αλλοιώσεις.²²

Αλλοιώσεις σε προχωρημένη νεφροπάθεια

Σε προχωρημένη νεφροπάθεια παρατηρείται πάχυνση και ρήξη της κάψας του Bowman, στην οποία βρίσκονται και νεόπλαστα τριχοειδή.¹² Τελικά πολλά σπειράματα αποφράσσονται, είτε από τη συσσώρευση άμορφου υλικού του μεσαγγείου είτε λόγω απόφραξης του προσαγωγού αρτηριδίου.^{21,23}

Η βιοχημική σύσταση της βασικής μεμβράνης και της άμορφης ουσίας (matrix) του μεσαγγείου μεταβάλλονται στους διαβητικούς. Έχει παρατηρηθεί ότι οι ασθενείς που εμφανίζουν νεφροπάθεια, ύστερα από πολλά χρόνια διαβήτη (>25 χρόνια), έχουν μεγαλύτερα σπειράματα σε σύγκριση με αυτούς που εμφανίζουν πρώιμα τη νεφροπάθεια (σε 14-16 χρόνια).²⁴ Ένας παράγοντας που θεωρείται ότι συμβάλλει στην προδιάθεση για διαβητική νεφροπάθεια είναι ο εκ γενετής μικρός αριθμός σπειραμάτων ανά νεφρό, γνωστού όντος ότι τα σπειράματα ανά νεφρό μπορεί να είναι από 350.000 έως και 1.000.000 σε διάφορους ανθρώπους.

Παθογένεια

Η επίδραση της ρύθμισης του διαβήτη

Η πτωχή ρύθμιση του διαβήτη συσχετίζεται με την εμφάνιση τυπικών σπειραματικών βλαβών.²⁵ Η εξαρχής άριστη ρύθμιση του διαβήτη είναι δυνατόν να παρεμποδίσει την αύξηση της βασικής μεμβράνης και του μεσαγγείου, αλλά και η μεταγενέστερη επίτευξη της ρύθμισης υποστρέφει τις εν λόγω αλλοιώσεις, όπως δείχθηκε σε πειραματόζωα.²⁶ Υποστρόφι των αλλοι-

ώσεων του μεσαγγείου παρατηρήθηκε και μετά την επιτυχή μεταμόσχευση παγκρέατος.²⁷

Μηχανισμός της νεφρικής βλάβης

Για την παθογένεια της μικροαγγειοπάθειας πιθανολογούνται πολλοί παράγοντες και μηχανισμοί (πίνακας 8.3.1.2), όπως η υπερδυναμική κυκλοφορία και υπερτροφία των νεφρών,²⁸ η γλυκοζυλίωση πρωτεϊνών,²⁹ η αυξημένη δραστηριότητα της πρωτεϊνικής κινάσης C,³⁰ η αυξημένη συγκολλητικότητα και συνάθροιση αιμοπεταλίων,^{31,32} η μειωμένη ευκαμψία της κυτταρικής μεμβράνης των ερυθροκυττάρων,³³ η αύξηση της γλοιότητας του αίματος,³⁴ τα αυξημένα επίπεδα αυξητικής ορμόνης^{35,36} και οι διαταραχές των λιπιδίων.³⁷ Οι κυριότεροι από αυτούς τους παράγοντες θα συζητηθούν στη συνέχεια. Γενικά, οι παράγοντες αυτοί μπορεί να διακριθούν στους αιμοδυναμικούς και στους μεταβολικούς παράγοντες.

Μεταβολικοί παράγοντες

Ο ρόλος της γλυκοζυλίωσης πρωτεϊνών και λιπιδίων

Η μη ενζυματική γλυκοζυλίωση πρωτεϊνών και λιπιδίων οδηγεί στην παραγωγή των τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης (Advanced Glycozylated End products, AGEs) τα οποία, μεταξύ άλλων, συσσωρεύονται και στους νεφρούς. Η αμινογουανιδίνη είναι μία ουσία που αναστέλλει τη γλυκοζυλίωση και δοκιμάζεται στη θεραπευτική πρόληψη της διαβητικής νεφροπάθειας.^{38,39} Στο πλαίσιο αυτών των ερευνών βρέθηκε ότι είναι δυνατόν να ελαττώσει τη μικρολευκωματινουρία και την αύξηση του μεσαγγείου.³⁹ Η επίδραση αυτή της αμινογουανιδίνης προσφέρει έμμεση υποστήριξη

πίνακας 8.3.1.2 Παράγοντες που θεωρείται ότι συμβάλλουν στην παθογένεια της διαβητικής σπειραματοσκλήρυνσης.

- Πτωχός γλυκαιμικός έλεγχος, γλυκοζυλίωση πρωτεϊνών
- Γενετικοί παράγοντες - οικογενής προδιάθεση
- Αυξημένη νεφρική ροή αίματος, αυξημένη GFR, αύξηση ενδοσπειραματικής πίεσης
- Συστηματική αρτηριακή υπέρταση
- Υπερβολική πρόσληψη πρωτεϊνών, ιδίως ζωικών
- Αυξητικοί παράγοντες
- Μικρολευκωματινουρία
- Έναρξη διαβήτη πριν από το 20ό έτος ηλικίας
- Κάπνισμα
- Αυξημένη χοληστερόλη
- Αμφιβληστροειδοπάθεια
- Αυξημένη προρενίνη
- Αυξημένη αντιμεταφορά νατρίου/λιθίου

στην άποψη της συμμετοχής των AGEs στην παθογένεια της διαβητικής νεφροπάθειας. Εκτός από την αμινογουανιδίνη δοκιμάζονται με ενθαρρυντικά αποτελέσματα και άλλα νεότερα φάρμακα ανάλογης δράσης,⁴⁰ αλλά και ουσίες –παράγωγα θειαζολίου– που καταργούν χημικούς δεσμούς στα AGEs.⁴¹

Τα AGEs προκαλούν αλλοίωση των λειτουργιών των πρωτεϊνών, μεταξύ άλλων μάλιστα και του κολλαγόνου. Έχουν περιγραφεί υποδοχείς των AGEs, οι RAGE, αλλά και διάφορες πρωτεΐνες που δρουν ως υποδοχείς των.^{42, 43} Οι υποδοχείς αυτοί έχει βρεθεί ότι εκφράζονται στα σπειράματα, στα ποδοκύτταρα και στα επιθηλιακά κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων.^{44, 45}

Πολύ σημαντική δράση των AGEs είναι η διέγερση κυτταροκινών και μάλιστα του TGFβ που συμβαίνει μέσω των RAGE. Επίσης, από τα AGEs διεγείρεται ο PDGF, ο οποίος πιθανώς επίσης ενέχεται στην παθογένεια της σπειραματοσκλήρυνσης. Οι επιδράσεις αυτές μειώνονται με τη χορήγηση αμινογουανιδίνης καθώς και ενός νέου αναστολέα των AGEs με την ονομασία OPB-9195.^{46, 47}

Οξειδωτικό στρες

Ο ρόλος του οξειδωτικού στρες μελετάται τα τελευταία χρόνια εντατικά παρά τις μεθοδολογικές δυσκολίες που παρουσιάζει. Έχει βρεθεί ότι τα AGEs προκαλούν οξειδωτικό στρες και ενεργοποίηση της PKC στα μεσαγγειακά κύτταρα νεογνών.⁴⁸

Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου είναι μεσολαβητές

όχι μόνο της ενεργοποίησης της PKC, αλλά και της παραγωγής ενδοθηλίνης.^{49, 50} Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου αυξάνουν τη βλαπτική επίδραση της αυξημένης γλυκόζης στα νεφρικά κύτταρα.⁵¹ Επίσης αυξάνουν την έκφραση του PAI-1 στα μεσαγγειακά κύτταρα των σπειραμάτων.⁵² Αναμένονται τα αποτελέσματα της σχετικής έρευνας με καλύτερη μεθοδολογία βασισμένη σε καλύτερα αντιοξειδωτικά φάρμακα.

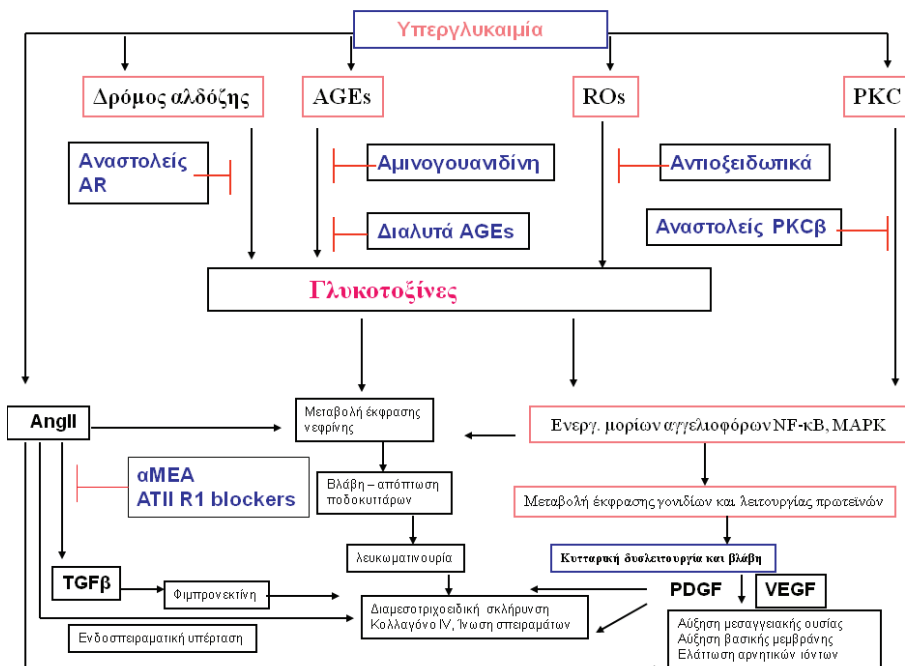
Ο ρόλος του δρόμου εξοζαμίνης

Ο μεταβολικός δρόμος της εξοζαμίνης μελετήθηκε ως πιθανός μηχανισμός στην παθογένεια της νεφροπάθειας, δεδομένου ότι οδηγεί στη γένεση άλλων γλυκοζαμινών που συμμετέχουν στον σχηματισμό πρωτεογλυκανών, γλυκολιπιδίων και γλυκοπρωτεϊνών. Η αυξημένη δραστηριότητα της οδού της γλυκοζαμίνης σε συνθήκες υπεργλυκαιμίας ενεργοποιεί την PKCβ και αυξάνει τη έκφραση του TGFβ.⁵³

Ο τελευταίος αυξάνει την παραγωγή διάμεσης ουσίας, διεργασία που αναστέλλεται με τη χορήγηση αζασερίνης, η οποία δρα αποκλείοντας το ένζυμο GFAT που εμπλέκεται στις αντιδράσεις της οδού της εξοζαμίνης.⁵⁴

Ο ρόλος της πρωτεϊνικής κινάσης C

Η PKCβ ανήκει σε οικογένεια 12 ισομορφών κινασών σερίνης και θρεονίνης. Εξ αυτών η PKC β1 βρίσκεται στα σπειράματα του νεφρού και η PKC β2 βρίσκεται



σχήμα 8.3.1.1 Συνέργεια αιμοδυναμικών και μεταβολικών παραγόντων στην παθογένεια της διαβητικής σπειραματοσκλήρυνσης και θέσεις πιθανών μελλοντικών φαρμακολογικών παρεμβάσεων.

στην αορτή, την καρδιά και τον αμφιβληστροειδή. Ο ρόλος της PKCβ στην παθογένεια της διαβητικής νεφροπάθειας ερευνάται εντατικά τα τελευταία χρόνια.*

Η υπεργλυκαιμία αυξάνει τη δραστηριότητα της διακυτταρικής πρωτεϊνικής κινάσης C στους νεφρούς, τα τριχοειδή του οφθαλμού και στα λεία μυϊκά κύτταρα αγγείων.⁵⁵⁻⁵⁸ Η τάση για νεοαγγείωση, η μεταβολή της σύνθεσης κολλαγόνου, των υποδοχέων των αυξητικών παραγόντων, της δραστηριότητας των αντλιών ιόντων και της μεταβολής του ενδοκυττάρου pH είναι μερικές επιδράσεις της πρωτεϊνικής κινάσης C. Η υπεργλυκαιμία ενεργοποιεί την PKCβ στους νεφρούς και αυτή αυξάνει την έκφραση του TGF β.⁵⁹ Ο TGF β, με τη σειρά του, ρυθμίζει τη μεσαγγειακή ουσία με δύο τρόπους: πρώτον, ενεργοποιεί έκφραση ενζύμων των πρωτεογλυκάνων και του κολλαγόνου, και δεύτερον, ελαττώνει τη σύνθεση πρωτεολυτικών ενζύμων που αποικοδομούν πρωτεΐνες της μεσαγγειακής ουσίας (σχήμα 8.3.1.1).

Αυξημένη έκφραση του TGF β οδηγεί σε αύξηση του μεσαγγείου και πάχυνση της βασικής μεμβράνης.^{60,61} Χορήγηση ενός αναστολέα της PKCβ, της ουσίας LY 333531, φαίνεται ότι μπορεί να ελαττώσει την υπερδιήθηση, τη λευκωματινουρία και την έκφραση του TGF β1, της φμπρονεκτίνης και του κολλαγόνου τύπου IV στα σπειράματα.⁵⁸

Η ενεργοποίηση της PKCβ μειώνεται με τη χορήγηση ενός αΜΕΑ (ραμιπρίλης) και του αναστολέα σχηματισμού AGES (αμινογουανιδίνης).⁶²

Από τα παραπάνω προκύπτει το συμπέρασμα ότι τα AGES και η Ang II ενεργοποιούν την PKCβ. Επιπλέον, η PKCβ αποτελεί έναν σημαντικό κρίκο στην παθογένεια της διαβητικής σπειραματοσκλήρυνσης, δεδομένου ότι αυξάνει και τη δραστηριότητα του VEGF, όπως θα αναφερθεί εκτενέστερα παρακάτω.⁶³

Ο **NF-κΒ** ενεργοποιείται από τη γλυκόζη μέσω της PKC και απευθείας μέσω των AGES, των πολυολών και της Ang II. Ο ενεργοποιημένος NF-κΒ και ιδίως η υποομάδα του p65⁶⁴ με τη σειρά της ενεργοποιεί πολλούς παράγοντες που εμπλέκονται στην παθογένεια της διαβητικής σπειραματοσκλήρυνσης, όπως είναι διάφορες κυτταροκίνες, η συνθετάση του NO, το αγγειοτενσινογόνο και παράγοντες που προάγουν τη φλεγμονή.⁶⁵ Επομένως ο NF-κΒ αποτελεί έναν εξίσου σημαντικό παράγοντα στην παθογένεια της διαβητικής νεφροπάθειας και σημείο αλληλεπίδρασης μεταβολικών και αγγειακών επιδράσεων.⁶⁶

Η **MAPK** συμβάλλει στη μεταφορά εξωκυττάρων μηνυμάτων στα κύτταρα, τα οποία αντιδρούν αναλό-

γως. Έχουν μάλιστα περιγραφεί διάφορες υποομάδες της εν λόγω κινάσης, με σημαντικότερη την p38. Η MAPK διεγείρεται από τη γλυκόζη, τις πολυόλες και την PKC και αυξάνει τη δραστηριότητα του TGFβ, ο οποίος, με τη σειρά του, αυξάνει την παραγωγή φμπρονεκτίνης και κατά συνέπεια την ίνωση.⁶⁷

Ο TGFβ είναι κομβικό σημείο στην αλληλεπίδραση αιμοδυναμικών και μεταβολικών οδών, δηλ. στη συνέργεια της υπέρτασης και της υπεργλυκαιμίας στην παθογένεια της διαβητικής νεφροπάθειας.^{68,70} Ο TGFβ1 είναι μία κυτταροκίνη που παίζει σημαντικό ρόλο στην παραγωγή κολλαγόνου στους νεφρούς.⁶⁸ Η δράση του TGFβ1 στην άθροιση της διάμεσης ουσίας είναι διπλή. Αφενός αυξάνει την παραγωγή της μέσω διέγερσης των υπεύθυνων γονιδίων, αφετέρου παρεμποδίζει την αποικοδόμησή της, αναστέλλοντας τη δράση των μεταλλοπρωτεασών.⁶⁷ Την έκφραση του TGFβ αυξάνει ποικιλία παραγόντων και συγκεκριμένα η υπεργλυκαιμία, τα AGES, το μηχανικό στρες, η Ang II, η ενδοθηλίνη, τα λιπίδια και το οξειδωτικό στρες.⁷⁰ Η γκρεμλίνη και η hSGK είναι ουσίες που αυξάνονται με την επίδραση του TGFβ, το μηχανικό στρες και την αυξημένη γλυκόζη.⁷¹ Αμφότερες εμπλέκονται στην αύξηση των μεσαγγειακών κυττάρων. Η hSGK έχει δράση και στην σωληναριακή μεταφορά του νατρίου.⁷² Δεδομένου ότι, τόσο στα διαβητικά πειραματόζωα όσο και στα διαβητικά άτομα, η δραστηριότητα του TGFβ1 είναι αυξημένη, εικάζεται ότι θα εφαρμοστούν αναστολείς στην προσπάθεια για πρόληψη της διαβητικής σπειραματοσκλήρυνσης. Η χορήγηση αντισωμάτων που δεσμεύουν τον TGFβ βελτιώνουν τη νεφρική λειτουργία και ελαττώνουν την άθροιση μεσαγγειακής ουσίας, όχι όμως τη λευκωματινουρία που πιθανώς δεν επηρεάζεται από τον TGFβ αλλά από άλλους μηχανισμούς.⁷³ Ενδιαφέρουσα είναι η παρατήρηση σύμφωνα με την οποία η χορήγηση αΜΕΑ ελαττώνει τους υποδοχείς του TGFβ.

Μια άλλη κυτταροκίνη που δρα προάγουσα τη σπειραματοσκλήρυνση είναι ο **PDGF**. Ένας αναστολέας του παράγοντα αυτού, ο STI-571, φάνηκε ότι δρα προστατευτικά σε πειραματικό μοντέλο σπειραματονεφρίτιδας 74 και σε διαβητικά πειραματόζωα με επιταχυνόμενη νεφροπάθεια.⁷⁵

Μια άλλη κυτταροκίνη που ερευνάται είναι ο **CTGF**. Η σύνθεσή του αυξάνεται από την υπεργλυκαιμία, το κυκλικό μηχανικό στρες, τα AGES, την PKC και τον TGFβ⁷⁶ μάλιστα έχει αυξημένη έκφραση στους νεφρούς.⁷⁶ Ο **VEGF**, όταν υπάρχει υπεργλυκαιμία, εμφανίζει αυξημένη έκφραση στον αμφιβληστροειδή και τους νεφρούς, ειδικώς μάλιστα στα ποδοκύτταρα αλλά και στα άπω και συλλεκτικά σωληνάκια, όμως η αύξηση αυτή στα πειραματόζωα ήταν παροδική (σχή-

μα 8.3.1.1).⁷⁴ Χορήγηση αντισωμάτων που δεσμεύουν τον VEGF επέφερε μείωση της υπερδιήθησης και της λευκωματινουρίας.⁷⁷ Επίσης αυξημένη έκφραση του VEGF έχει περιγραφεί στους νεφρούς, αλλά η ακριβής σημασία του για τη διαβητική σπειραματοσκλήρυνση δεν είναι γνωστή.⁷⁸ Ο ρόλος, τέλος, της αυξητικής ορμόνης εξακολουθεί να ερευνάται.^{79,80} Η χορήγηση οκτρεοτίδης φαίνεται ότι μπορεί να ελαττώσει την υπερδιήθηση στα διαβητικά πειραματόζωα.⁸⁰

Μεταφορέας γλυκόζης 1 (GLUT-1) και νεφροπάθεια

Έχει περιγραφεί ότι ο GLUT-1 υπερεκφράζεται στα μεσαγγειακά κύτταρα του νεφρού σε συνθήκες υπεργλυκαιμίας και ότι αυτή η κατάσταση συνεπάγεται αύξηση της έκφρασης της αναγωγάσης της αλδόζης και της PKCα, οπότε έχουμε τελικά αύξηση της μεσαγγειακής ουσίας μέσω αύξησης της φιμπρονεκτίνης.^{81,82,83} Φυσικά αναμένεται η μεταφορά πολλών από τις παραπάνω παρατηρήσεις και στον άνθρωπο, οπότε ανοίγουν δρόμοι φαρμακευτικών παρεμβάσεων στην έκφραση του GLUT-1 στους νεφρούς.

Πιθανός ρόλος της οδού των πολυολών στη διαβητική νεφροπάθεια

Ένας άλλος μηχανισμός που συζητείται στην παθογένεια της διαβητικής νεφροπάθειας είναι η συσσώρευση σορβιτόλης στα κύτταρα του νεφρού. Η οδός των πολυολών ενεργοποιείται σε συνθήκες σημαντικής υπεργλυκαιμίας. Η γλυκόζη με την επίδραση της αναγωγάσης της αλδόζης μετατρέπεται σε σορβιτόλη, γεγονός που επιβεβαιώθηκε ότι συμβαίνει στα κύτταρα των σπειραμάτων.⁸⁴ Η αύξηση της σορβιτόλης ενδοκυτταρίως έχει ως συνέπειες την αύξηση της ενδοκυτταριακής ωσμωτικής πίεσης και τη μείωση της ινοσιτόλης. Η χορήγηση αναστολέα της αναγωγάσης της αλδόζης μείωσε την πάχυνση της βασικής μεμβράνης σε πειραματόζωα.⁸⁵ Σε ΣΔ τύπου 1 με υπερδιήθηση και νορμοαλβουμινουρία η χορήγηση ποναλρεστάτης μείωσε την υπερδιήθηση.⁸⁶ Η τοξικότητα της τολρεστάτης δεν επέτρεψε την επέκταση κλινικών παρατηρήσεων.

Η χορήγηση αναστολέων της αναγωγάσης της αλδόζης βρέθηκε ότι συνοδεύεται από ελάττωση της PKC και του TGFβ1 στα μεσαγγειακά κύτταρα.⁸⁷ Ίσως υπάρξουν διαφορετικά ευρήματα με ισχυρότερους αναστολείς, εφόσον όμως δεν έχουν τοξικότητα.⁸⁸

Οι αιμοδυναμικές διαταραχές στην παθογένεια της νεφροπάθειας

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η άποψη του Brenner για την παθογένεια της διαβητικής σπειραματοσκλήρυνσης ως αποτέλεσμα αιμοδυναμικών

διαταραχών.²⁸ Οι αρρυθμιστοι ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 και όσοι δεν έχουν αρχίσει ινσουλινοθεραπεία, παρουσιάζουν αυξημένη GFR και αυξημένο μέγεθος νεφρών. Θεωρείται ότι η υπερδυναμική κυκλοφορία με την αρχικά αυξημένη GFR και την αύξηση του μεγέθους των νεφρών είναι μία βασική παθογενετική διαταραχή, η οποία δρα καταστροφικά στα σπειράματα, μέσω της αυξημένης πίεσης διήθησης. Οι διαβητικοί ασθενείς με σημαντική διόγκωση των νεφρών έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης διαβητικής νεφροπάθειας απ' ό,τι οι ασθενείς που δεν εμφανίζουν νεφρομεγαλία.⁸⁹ Αναμφιβόλως, η νεφρομεγαλία συνοδεύεται από υπερδιήθηση και ενδονεφρική υπέρταση.²⁸ Ο ρόλος της ενδοσπειραματικής υπέρτασης επιβεβαιώθηκε και στον ΣΔ τύπου 2. Έτσι ο Imanishi και συν. σε εργασία τους βρήκαν γραμμική συσχέτιση της ενδοσπειραματικής υπέρτασης και της λευκωματινουρίας.⁹⁰

Οι αιμοδυναμικές μεταβολές ασφαλώς και δεν δρουν χωρίς τη συμπαρομαρτούσα υπεργλυκαιμία η οποία, χωρίς αμφιβολία, παίζει κεντρικό ρόλο στην παθογένεια της διαβητικής νεφροπάθειας.⁹¹ Επιπλέον, όμως, ο ρόλος της συνοδού υπέρτασης είναι πολύ σημαντικός. Η υπεργλυκαιμία σε συνδυασμό με την υπέρταση προκαλούν διαβητική νεφροπάθεια πολύ πιο συχνά απ' ό,τι η υπεργλυκαιμία χωρίς συνοδό υπέρταση.^{92,93} Στην αυξημένη αρχικά GFR συμβάλλει πιθανώς και η μειωμένη παραγωγή ενδοθηλίνης-1. Σε σχετική εργασία βρέθηκε ότι στους διαβητικούς με αυξημένη GFR η 24ωρη απέκκριση ενδοθηλίνης 1 στα ούρα ήταν μειωμένη, σε σύγκριση με ομάδα μαρτύρων.⁹⁴

Ενδιαφέρον παρουσιάζει το ακόλουθο πρότυπο παθογένειας της διαβητικής νεφροπάθειας. Η αρχική υπερδιήθηση οφείλεται σε διάταση του προσαγωγού αρτηριδίου των σπειραμάτων που συμβαίνει πιθανώς μέσω επίδρασης του TGF-1 (Transforming Growth Factor) προσταγλανδινών, βραδυκινίνης, μονοξειδίου του αζώτου και νατριοδιουρητικού πεπτιδίου, σε συνδυασμό με σύσπαση του απαγωγού αρτηριδίου που οφείλεται σε επίδραση τοπικής θρομβοξάνης A2.⁹⁵ Η αυξημένη γλυκόζη του πλάσματος συμβάλλει μέσω γλυκοζυλίωσης πρωτεϊνών στη σύνθεση εξωκυτταριακής πρωτεϊνικής ουσίας, η οποία οδηγεί σε πάχυνση της βασικής μεμβράνης και του μεσαγγείου.⁹⁵

Σε αρμονία με την παραπάνω θεωρία είναι και το εύρημα της αύξησης του IGF-1 και της GH στα ούρα διαβητικών εφήβων, που έχει μάλιστα θετική συσχέτιση με τη μικρολευκωματινουρία και το μέγεθος των σπειραμάτων.³⁵ Επίσης, βρέθηκε ότι η αυξημένη γλυκόζη του πλάσματος παίζει κάποιο ρόλο στις μεταβολές της μεσαγγειακής ουσίας, μέσω αύξησης του TGF-beta και της φιμπρονεκτίνης. Σε πείραμα in vitro

η αυξημένη γλυκόζη διπλασίασε τη φимπρονεκτίνη και εξαπλασίασε τον TGF-β.⁶⁶

Η σχέση μεταξύ της υπερδιήθησης και της μετέπειτα ανάπτυξης σπειραματοσκλήρυνσης είναι πιθανό να ασκείται μέσω της συστηματικής υπέρτασης. Σε πειραματικά πρότυπα, η θεραπεία με αΜΕΑ επιφέρει μεγαλύτερη ελάττωση της λευκωματινουρίας και του πάχους της βασικής μεμβράνης και του μεσαγγείου απ' ό,τι άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα σε πειραματόζωα που είχαν διαβήτη και υπέρταση.⁹⁷ Σε ζώα με φυσιολογική αρτηριακή πίεση, όλα τα αντιυπερτασικά φάρμακα έχουν παρόμοια αποτελέσματα στην ελάττωση της λευκωματινουρίας και στα ιστολογικά ευρήματα.⁹⁸

Ο μηχανισμός ρενίνης, αγγειοτενσίνης στη διαβητική νεφροπάθεια

Ποικίλες τιμές δραστηριότητας ρενίνης πλάσματος (PRA) έχουν βρεθεί σε μελέτες ασθενών με ΣΔ τύπου 1 ή τύπου 2.⁹⁹ Πολλοί παράγοντες εξηγούν την ποικιλία των αποτελεσμάτων. Φαίνεται πιο κοντά στην πραγματικότητα το ότι η PRA είναι κατά κανόνα χαμηλή. Οι χαμηλές τιμές PRA εξηγούνται ή από μειωμένη παραγωγή, λόγω βλάβης των παρασπειραματικών κυττάρων εξαιτίας της υαλίνωσης, ή από καταστολή, λόγω κατακράτησης νατρίου και αύξησης της αρτηριακής πίεσης. Έχει βρεθεί *in vitro* ότι στα εγγύς σωληνάρια η γλυκόζη προκαλεί αυξημένη έκφραση του αγγειοτενσινογόνου.¹⁰⁰

Η Ang II ενεργοποιεί σειρά ενδοκυττάρων μεσολαβητών που ενοχοποιούνται για τις νεφρικές βλάβες όπως:

- ΡΚΚβ
- NTF (Πυρηνικός μεταγραφικός παράγοντας)
- NFκΒ (Πυρηνικός παράγοντας κΒ)

Τα παραπάνω θα παρουσιαστούν αναλυτικά λίγο παρακάτω.

Βρέθηκε, επίσης, ότι αν η Ang II είναι αυξημένη στα ποδοκύτταρα αυξάνεται η διέλευση λευκωματίνης από τον ηθμό διήθησης μέσω αύξησης της ενδοσπειραματικής πίεσης.^{101,102} Η χορήγηση αΜΕΑ δεν παρεμποδίζει εντελώς την παραγωγή της βλαπτικής Ang II, δεδομένου ότι η μετατροπή της Ang I σε Ang II γίνεται και από την επίδραση της χυμάσης που δεν επηρεάζεται από τους αΜΕΑ.¹⁰³

Στα μεσαγγειακά κύτταρα η υπεργλυκαιμία προκαλεί διέγερση της παραγωγής Ang II με παράλληλη αύξηση TGFβ.¹⁰⁴ Η Ang II προκαλεί αύξηση της μεσαγγειακής ουσίας μέσω διέγερσης του TGFβ, ο οποίος –όπως έχει λεχθεί– είναι μια κυτταροκίνη που προάγει τη σκλήρυνση. Χορήγηση αΜΕΑ ελαττώνει τις παραπάνω εξεργασίες.^{105,106}

Η ενδοσπειραματική πίεση αυξάνεται αν υπάρχει αρτηριακή υπέρταση, αλλά στον ΣΔ είναι αυξημένη και χωρίς να υπάρχει αρτηριακή υπέρταση. Μελέτες σε διαβητικά ποντίκια με μικροπαρακεντήσεις έχουν δείξει αυξημένη ενδοσπειραματική πίεση, αύξηση GFR ανά νεφρώνα και αγγειοδιαστολή προσαγωγού αρτηριδίου.^{107,108} Εδώ πρέπει να τονιστεί ότι στον ΣΔ υπάρχει αυξημένη απαντητικότητα σε αγγειοσυσπαστικά ερεθίσματα.¹⁰⁹

Η αυξημένη ενδοσπειραματική πίεση βελτιώνεται με α-ΜΕΑ και πιθανολογείται ότι αυτή η δράση είναι άσχετη με τις τιμές της δραστηριότητας ρενίνης του πλάσματος, δεδομένου ότι υπάρχει ιστική συγκέντρωση Ang II στα νεφρικά κύτταρα.¹¹⁰ Την αυξημένη ενδοσπειραματική πίεση ελαττώνει επίσης η δίαιτα με μειωμένο ποσό πρωτεϊνών.¹¹⁰ Υπέρ της τοπικής δραστηριότητας του συστήματος ρενίνης αγγειοτενσίνης συνηγορεί το ότι έχει παρατηρηθεί αυξημένη ρενίνη και έκφραση αυτής που είναι η Ang II στα εγγύς νεφρικά σωληνάρια και την παρασπειραματική συσκευή.¹¹¹ Η τοπική αύξηση Ang II προκαλεί πιθανώς διαμεσοσωληναριακή ίνωση.¹¹²

Το ενδιαφέρον των ερευνητών στράφηκε και προς την προρενίνη. Οι διαβητικοί συχνά έχουν διπλάσιες τιμές προρενίνης απ' ό,τι τα φυσιολογικά άτομα. Συγκεκριμένα, υπάρχουν ενδείξεις για συσχέτιση αυξημένων επιπέδων προρενίνης με την παρουσία μικροαγγειοπαθολογικών επιπλοκών του διαβήτη, όπως η αμφιβληστροειδοπάθεια, ιδίως η παραγωγική της μορφή, και η διαβητική νεφροπάθεια (πρωτεϊνουρία, αυξημένη κρεατινίνη).^{113,114}

Ο ρόλος άλλων αγγειοκινητικών ουσιών

Στην κυκλοφορία του αίματος στα σπειράματα παίζουν ρόλο και άλλες αγγειοκινητικές ουσίες. Από αυτές, αγγειοσύσπαση προκαλούν η ενδοθηλίνη και η βαζοπρεσίνη, ενώ αγγειοδιαστολή η βραδυκινίνη, το ANP, ορισμένες προσταγλανδίνες και το οξειδίο του αζώτου (NO). Η ουδέτερη ενδοπεπτιδάση (NEP), που είναι μια μεταλλοπεπτιδάση, διασπά το ANP. Έχει παρασκευαστεί φάρμακο, η Ομαπατριλάτη, που αναστέλλει την NEP καθώς και το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης. Χορήγηση της ομαπατριλάτης σε πειραματόζωα με μερική νεφρεκτομή έδειξε νεφροπροστατευτικά αποτελέσματα, καθώς υπήρχε επίσης αντιυπερτασική δράση και μείωση της λευκωματινουρίας σε υπερτασικά διαβητικά ποντίκια.^{115,116}

Μένει να αποδειχθεί αν αναστολή των λοιπών αγγειοσυσπαστικών ουσιών είναι επωφελής στον τομέα της πρόληψης της διαβητικής σπειραματοσκλήρυνσης.¹¹⁷ Ο ρόλος του NO στην παθογένεια της διαβητικής

σπειραματοσκλήρυνσης εξακολουθεί να ερευνάται και είναι αρκετά περίπλοκος.

Γενετική προδιάθεση για νεφροπάθεια

Σε διάφορες μελέτες βρέθηκε ότι 35% των διαβητικών εμφανίζουν κλινική νεφροπάθεια ύστερα από 40 χρόνια διαβήτη και ότι οι λοιποί ασθενείς εμφανίζουν μειωμένη πιθανότητα να εμφανίσουν κλινική νεφροπάθεια. Οι διαφορές αυτές δεν εξηγούνται μόνο από την ποιότητα ρύθμισης του διαβήτη. Υπάρχουν αρκετές ενδείξεις για το ότι η προδιάθεση στην εμφάνιση των χρόνιων επιπλοκών της μικροαγγειοπάθειας του διαβήτη καθορίζεται όχι μόνο από την κακή ρύθμισή του, αλλά και από γενετικούς παράγοντες, δεδομένου ότι υπάρχουν οικογένειες με συχνότητα χρόνιων επιπλοκών μεγαλύτερη από άλλες.¹¹⁸ Βέβαια, δεν πρέπει να παραγνωρίζεται ότι στις περιπτώσεις οικογενειών με συχνότερη εμφάνιση διαβητικής νεφροπάθειας δεν μπορεί να αποκλειστεί και η επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων, η μειωμένη κατανόηση της σοβαρότητας του ζητήματος και η έλλειψη σχετικής προσοχής στην εφαρμογή των οδηγιών. Σε μία εργασία βρέθηκε ότι εκτός από το οικογενειακό ιστορικό υπέρτασης, το κάπνισμα της μητέρας στην εγκυμοσύνη αλλά και το χαμηλό μορφωτικό επίπεδο σχετίζονται με μεγαλύτερη συχνότητα μικρολευκωματινουρίας.¹¹⁹ Τα τελευταία χρόνια έχει ενταθεί η έρευνα για την ανεύρεση κληρονομικών δεικτών προδιάθεσης για διαβητική νεφροπάθεια με τη χρησιμοποίηση νεότερων γονιδιακών τεχνικών. Έτσι βρέθηκε ότι ο πολυμορφισμός ενός απλού νουκλεοτιδίου στο εξόνιο 23 (έχων σχέση με μεταφορά νατρίου-χλωρίου) σχετίζεται στενά με τη διαβητική νεφροπάθεια.¹²⁰

Ωστόσο, για τους γενετικούς παράγοντες στην προδιάθεση χρόνιων διαβητικών επιπλοκών υπάρχουν αρκετά δεδομένα· έτσι σε άλλες εργασίες βρέθηκε συσχέτιση υπέρτασης στην οικογένεια και διαβητικής νεφροπάθειας.^{119, 121}

Μεταξύ των άλλων, αντικείμενο έρευνας αποτελεί το αν κάποιοι γονότυποι του μετατρέποντος ενζύμου της αγγειοτενσίνης (πολυμορφισμοί) παίζουν ρόλο στην προδιάθεση για νεφροπάθεια.¹²² Μία γονιδιακή θέση στην περιοχή 20cN κοντά στο γονίδιο του υποδοχέα της αγγειοτενσίνης 2 συσχετίστηκε με προδιάθεση για διαβητική νεφροπάθεια.¹²³ Επίσης δημοσιεύθηκε ότι υπάρχει θετική συσχέτιση της ύπαρξης οικογενειακού ιστορικού ΣΔ τύπου 2 με τον κίνδυνο εμφάνισης διαβητικής νεφροπάθειας σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1.¹²⁴ Στη μελέτη αυτή, που αφορούσε 137 ασθενείς με ΣΔ τύπου 1, 25% των ασθενών με νεφροπάθεια είχαν γονείς με ΣΔ τύπου 2, σε σύγκριση με το 9% των ασθενών χωρίς νεφροπάθεια. Έχουν γίνει επίσης πα-

ρατηρήσεις της σπειραματικής μορφολογίας σε γονείς και αδέρφια με ΣΔ τύπου 1 που ανέπτυξαν διαβητική νεφροπάθεια. Διαπιστώθηκε παρόμοια μορφολογία στο πάχος της βασικής μεμβράνης και του μεσαγγείου, παρά τη διαφορετική ποιότητα ρύθμισης της γλυκαιμίας.¹²⁵ Γενικά, σήμερα πιστεύεται ότι γενετικοί παράγοντες επιφέρουν είτε ευπάθεια είτε ανθεκτικότητα στις βλαπτικές επιδράσεις της υπεργλυκαιμίας και ενδεχομένως της υπέρτασης και ότι σε κάποιο βαθμό η βλάβη έχει σχέση με το γονίδιο που καθορίζει τη δραστηριότητα που θα έχει το σύστημα ρενίνης αγγειοτενσίνης.^{125β}

Η δραστηριότητα της αντιμεταφοράς νατρίου-υδρογόνου

Η δραστηριότητα της αντιμεταφοράς νατρίου-υδρογόνου υποτέθηκε ότι μπορεί να παίζει ρόλο στην παθογένεια της ιδιοπαθούς υπέρτασης και της διαβητικής νεφροπάθειας. Επειδή η απευθείας μέτρηση της δραστηριότητας της αντλίας αυτής είναι πολύ δύσκολη, οι ειδικοί που ασχολήθηκαν με τη σχετική έρευνα κατέληξαν στη χρησιμοποίηση μεθόδου ελέγχου της ανταλλαγής νατρίου-λιθίου, δεδομένου ότι το λίθιο συμπεριφέρεται όπως το υδρογόνο. Η επαναρρόφηση του νατρίου στα εγγύς νεφρικά σωληνάκια καθορίζεται από τη δραστηριότητα αυτής της αντλίας.¹²⁶ Αρχικά βρέθηκε συσχέτιση της δραστηριότητας της αντλίας, μετρούμενης στα ερυθρά αιμοσφαίρια, με την ιδιοπαθή υπέρταση.¹²⁷ Επίσης, βρέθηκε ότι άτομα με οικογενειακό ιστορικό υπέρτασης έχουν αυξημένη δραστηριότητα της εν λόγω αντλίας.¹²⁸ Το ότι άτομα ανήκοντα σε διαφορετικές εθνότητες έχουν διαφορετική δραστηριότητα της αντλίας υποδηλώνει εμμέσως τον γενετικό καθορισμό της.¹²⁹ Δημοσιεύθηκαν παρατηρήσεις σύμφωνα με τις οποίες οι ασθενείς που είναι προορισμένοι να εμφανίσουν διαβητική νεφροπάθεια έχουν εντονότερη δραστηριότητα της αντλίας αντιμεταφοράς νατρίου-λιθίου.¹³⁰⁻¹³² Πάντως άλλες μελέτες δεν επιβεβαίωσαν τα παραπάνω ευρήματα και το θέμα παραμένει ανοικτό.^{133, 135} Σε μελέτη που δημοσιεύθηκε το 2006, δεν βρέθηκε συσχέτιση της αντιμεταφοράς νατρίου-λιθίου με την ύπαρξη λευκωματουρίας από διαβητική νεφροπάθεια.¹³⁶

Μικρολευκωματινουρία

Φυσιολογικά, ελάχιστες ποσότητες λευκωματίνης (αλβουμίνης) απεκκρίνονται στα ούρα, που είναι μικρότερες των 30 mg/24ωρο ή των 20 μg/min. Επομένως, ποσά λευκωματίνης μεγαλύτερα από τα αναφερθέντα είναι παθολογικό φαινόμενο. Με παλαιότερες μεθόδους προσδιορισμού λευκώματος μπορούσαν να μετρηθούν μόνο ποσά λευκώματος άνω των 250-300

mg/24ωρο. Με τη χρησιμοποίηση ραδιοανοσολογικών και άλλων σύγχρονων μεθόδων έγινε δυνατός ο προσδιορισμός πολύ μικρών ποσών λευκωματίνης στα ούρα και δημιουργήθηκε ο όρος της μικρολευκωματινουρίας, που περιλαμβάνει αποβολή λευκωματίνης από 30-300 mg/24ωρο ή από 20-200 μg/min. Στα ούρα εκτός από τη λευκωματίνη υπάρχουν και άλλες πρωτεϊνικές ουσίες σε συνολική αναλογία μικρότερη από της λευκωματίνης. Όταν αποβάλλεται λευκωματίνη σε ποσότητα μεγαλύτερη από 300mg/24ωρο μιλούμε για μετρητή λευκωματουρία (αναφέρεται κακώς και ως μακρολευκωματινουρία). Προφανώς το όριο είναι αυθαίρετο και τεχνητό, ωστόσο είναι χρήσιμο, γιατί η ταχύτητα εξέλιξης της σπειραματοσκλήρυνσης, εφόσον η αποβολή λευκωματίνης έχει υπερβεί τα 300 mg/dl το 24ωρο, είναι πολύ ταχύτερη προς τελικού σταδίου χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Αυτό εξηγείται εν μέρει από την άποψη σύμφωνα με την οποία η διέλευση πρωτεΐνης από τα σπειράματα δρα βλαπτικά, προκαλώντας έναν φαύλο κύκλο στον οποίο επιδεινώνεται η σπειραματική βλάβη.^{8,137} Η διέλευση της λευκωματίνης αυξάνεται όταν υπάρχει αυξημένη ενδοσπειραματική πίεση και όταν γίνεται διατροφή με πολλές πρωτεΐνες.^{7,138}

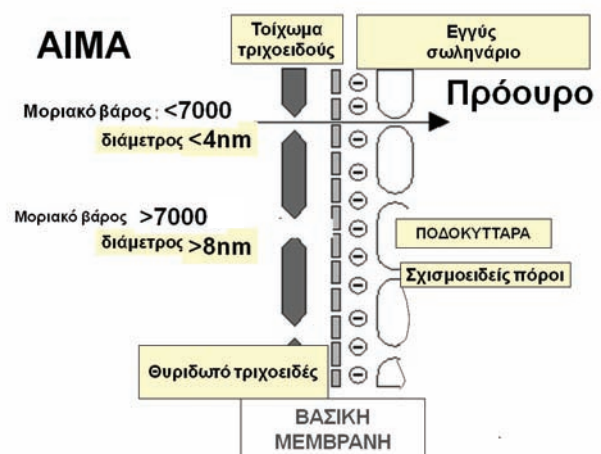
Στα 500 mg πρωτεΐνης στα ούρα, τα 300 mg είναι λευκωματίνη. Σε φυσιολογικά άτομα η λευκωματίνη είναι το 11% της συνολικής πρωτεΐνης των ούρων, στα όρια της μικρολευκωματινουρίας η λευκωματίνη είναι το 22%, ενώ στην κλινικά σημαντική πρωτεϊνουρία η λευκωματίνη φτάνει το 50% ή περισσότερο.^{139,140} Η ορθόσταση και η άσκηση αυξάνουν την αποβολή λευκωματίνης, γι' αυτό πολλοί συνιστούν για την εκτίμηση μικρολευκωματινουρίας την ολονύκτια συλλογή ούρων.*

Η άσκηση αυξάνει την αποβολή λευκωματίνης περισσότερο στα άτομα με πολύ πρώιμη μικρολευκωματινουρία, απ' ό,τι στα άτομα με φυσιολογική αποβολή λευκωματίνης και μπορεί να αποτελέσει μέθοδο ακόμη πρωιμότερης διάγνωσης των ατόμων με αυξημένο κίνδυνο για διαβητική νεφροπάθεια.^{141,142}

Παθογένεια της μικρολευκωματινουρίας. Τα νεφρικά σπειράματα αποτελούν έναν φραγμό στην απώλεια πρωτεϊνών. Ο φραγμός αυτός μπορεί να θεωρηθεί σαν μία μεμβράνη που διαθέτει πόρους με διάμετρο 5,5 nm και είναι αρνητικά φορτισμένη. Την αρνητική φόρτιση προσδίδουν ουσίες όπως η θειική ηπαράνη και διάφορες πρωτεογλυκάνες. Το μέγεθος και η φόρτιση των μορίων, η υδροστατική πίεση και η ενδοκάψια πίεση καθορίζουν τη σπειραματική διήθηση.¹⁴³ Η λευκωματίνη είναι αρνητικά φορτισμένο μόριο, μοριακού βάρους 69KD, γι' αυτό απωθείται και δεν διέρχεται εύκολα από τους πόρους (σχήμα 8.3.1.2). Στον μη ρυθμι-

ζόμενο διαβητικό ασθενή, με την πάροδο του χρόνου παρατηρείται μεταβολή στη βιοχημεία της βασικής μεμβράνης και κυρίως μείωση της θειικής ηπαράνης που επιφέρει απώλεια αρνητικών φορτίων.¹⁴³ Η μεταβολή αυτή έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της αποβολής λευκωματίνης, που προοδευτικά αυξάνεται και σε μερικά χρόνια υπερβαίνει τα 300 mg/24ωρο, οπότε έχουμε έκδηλη πρωτεϊνουρία (αναφερόμενη και ως μακρολευκωματινουρία). Πιθανολογείται ότι μία αιτία της μειωμένης σύνθεσης πρωτεογλυκανών είναι η αυξημένη παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου.^{144,145} Πρόσφατα διαπιστώθηκε ότι η πλέον άφθονη πρωτεογλυκάνη είναι η αγκρίνη, της οποίας η παρουσία στα ποδοκύτταρα έχει ιδιαίτερη σημασία.¹⁴⁶ Η αυξημένη γλυκόζη βρέθηκε ότι ελαττώνει τη σύνθεση του πυρήνα της αγκρίνης, ενώ η Ang II την ελαττώνει επίσης, αλλά επιπλέον μειώνει και την ύπαρξη θείου στις πλευρικές της αλυσίδες.¹⁴⁷

Τελευταία ερευνάται ο ρόλος μιας ουσίας που αποκλήθηκε νεφρίνη. Έναι μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη της Ig υπεροικογένειας που δρα ως υποδοχέας προσκόλλησης και πρωτεΐνη μετάδοσης μηνύματος. Στα πειραματόζωα, όταν έχουν υπέρταση και ΣΔ παρατηρείται μείωση της νεφρίνης στα σπειράματα. Η Ang II φαίνεται ότι ελαττώνει την έκφραση της νεφρίνης, ενώ φάρμακα όπως οι αΜΕΑ και οι ανταγωνιστές του υποδοχέα AT1 της Ang II αναστέλλουν την ελάττωση της νεφρίνης.¹⁴⁸ Τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης προκαλούν γένεση Ang II στα ποδοκύτταρα, γεγονός που είναι ένας ακόμη επιπλέον τοξικός μηχανισμός για την πρόκληση σπειραματοσκλήρυνσης.¹⁴⁹ Έχει βρεθεί ότι η υπερβολική έκφραση Ang II στα ποδοκύτταρα προκαλεί αλλοιώσεις τους και αποκόλλησή τους, με



σχήμα 8.3.1.2 Μεμβράνη σπειραματικής διήθησης. Οι λευκωματίνες κανονικά απωθούνται από τα αρνητικά φορτία που υπάρχουν.

πίνακας 8.3.1.3 Στάδια εξέλιξης διαβητικής σπειραματοσκλήρυνσης κατά Mogensen.

Στάδιο	AER mg/24h	GFR ml/min	Υπερτροφία	Ιστολογικές	Αρτηριακή πίεση	Θνητότητα	Εμφάνιση
I	κφ ή ↑	↑	+	-	κφ	-	
II	<30	↑	+	+	κφ	-	2-5
III	30-300	↑ ή κφ	+	++	κφ ή ↑	↑	>5
IV	>300	100→70	+	+++	↑	↑	>10-15
V	>300	70→10		++++	↑	↑	>20
Ουραιμία	ποικίλλει	<10	-	++++	↑	↑	>24

αποτέλεσμα διεύρυνση του θυριδωτού διαφράγματος και εξέλιξη της σπειραματοσκλήρυνσης.¹⁵⁰ Όσο η κατάσταση επιδεινώνεται, χάνεται η εκλεκτικότητα της πρωτεϊνουρίας, οπότε αποβάλλονται και μεγαλύτερα πρωτεϊνικά μόρια (IgG). Επιπλέον, με τη μείωση της θειικής ηπαράνης παρατηρείται μείωση της αναστολής υπερπλασίας των μεσαγγειακών κυττάρων και της παραγωγής μεσαγγειακής ουσίας που οδηγούν προοδευτικά σε μεσαγγειακή σκλήρυνση.¹⁵¹ Στην υπεργλυκαιμία παρατηρείται μία αναστολή της δραστηριότητας του ενζύμου γλυκοζαμινυλ-N-δεακετυλάση που αναστέλλει την παραγωγή μεσαγγειακής ουσίας, έτσι η τελευταία αθροίζεται.¹⁵² Εκτός από τις σπειραματικές βλάβες, στην αποβολή λευκωματίνης μπορεί να συμβάλλουν και σωληναριακές βλάβες που έχουν ως συνέπεια τη μειωμένη επαναρρόφηση πρωτεϊνών.^{153,154}

Σημασία της μικρολευκωματινουρίας. Η μικρολευκωματινουρία θεωρείται πρώιμη εκδήλωση νεφροπάθειας, η οποία μπορεί να εξελιχθεί σε κλινική νεφροπάθεια (μακρολευκωματινουρία-υπέρταση) και τελικά σε ΧΝΑ.¹⁵⁵⁻¹⁵⁷ Στις πρώτες μελέτες, 80% των ασθενών με ΣΔ τύπου 1 και μικρολευκωματινουρία ανέπτυξαν κλινική πρωτεϊνουρία στη διάρκεια της παρακολούθησης λίγων ετών.^{155,156} Ωστόσο, τόσο στη μελέτη DCCT όσο και στην UK microalbuminuria collaborative study και σε μελέτες στη Δανία, τα ποσοστά κλινικής νεφροπάθειας ήταν περί τα 20% αντίστοιχα.^{118, 158,159,160}

Γίνεται πολλή συζήτηση για το αν η αρτηριακή υπέρταση προηγείται ή έπεται της μικρολευκωματινουρίας. Έτσι, βρίσκεται σε εργασίες ότι η μικρολευκωματινουρία προηγείται της εμφάνισης αρτηριακής υπέρτασης (τουλάχιστον κατά ένα έτος).^{161,162} Ωστόσο, σε άλλη εργασία παρατηρήθηκε ότι μία αύξηση της αρτηριακής πίεσης, εντός των φυσιολογικών ορίων, παρατηρείται πριν από την εκδήλωση της μικρολευκωματινουρίας.¹⁶²

Βεβαιωμένα σημεία ως προς τη μικρολευκωματινουρία είναι τα παρακάτω:

- Η μικρολευκωματινουρία σε ινσουλινοθεραπεύόμενο διαβητικό δεν εμφανίζεται πριν από τα πρώτα πέντε χρόνια του διαγνωσμένου ΣΔ τύπου 1.¹⁶³

- Η εξέλιξη της μικρολευκωματινουρίας σε μακρολευκωματινουρία είναι βραδύτερη, αν η μικρολευκωματινουρία εμφανιστεί όψιμα, ύστερα από πολλά χρόνια διαβήτη.¹⁶⁴

- Η κακή ρύθμιση του διαβήτη είναι ισχυρός προγνωστικός παράγοντας για την εμφάνιση μικρολευκωματινουρίας.^{165,166,167}

- Η ρύθμιση του διαβήτη μπορεί να υποστρέψει τη μικρολευκωματινουρία και η αποβολή λευκωματίνης να παύσει να υπερβαίνει τα 30 mg/24ωρο.^{168,169}

- Όταν υπάρχει μικρολευκωματινουρία, υπάρχει ήδη υψηλότερη αρτηριακή πίεση απ' ό,τι πριν από την εμφάνισή της.^{170,171}

- Υπερτασικά άτομα ή άτομα με θετικό οικογενειακό ιστορικό υπέρτασης εμφανίζουν σε μεγαλύτερη συχνότητα μικρολευκωματινουρία.¹⁷²

- Η εμφάνιση υπέρτασης δρα σε οποιαδήποτε φάση επιβαρυντικά στη νεφρική λειτουργία, ιδίως μετά την εκδήλωση μικρολευκωματινουρίας.^{165,173,174,175}

- Η αντιμετώπιση της υπέρτασης με α ΜΕΑ ελαττώνει τη μικρολευκωματινουρία.¹⁷⁶

- Η καλή αντιυπερτασική αγωγή, όταν συνδυάζεται με καλή ρύθμιση του διαβήτη, έχει προστατευτική επίδραση στην εμφάνιση μικρολευκωματινουρίας.¹⁷⁶

- Στη μελέτη UKPDS δείχθηκε ότι η καλή αντιυπερτασική αγωγή με καπτοπρίλη ή ατενολόλη είχε εξίσου καλή επίδραση στη νεφροπροστασία ασθενών με ΣΔ τύπου 2.^{177,178}

- Τα ευνοϊκά αποτελέσματα της υποστορφής της μικρολευκωματινουρίας διαπιστώθηκαν και σε μετααναλύσεις που περιέλαβαν πολλές εργασίες.^{179,180}

- Η μικρολευκωματινουρία θεωρείται τοπική εκδήλωση μίας γενικευμένης αγγειακής βλάβης.¹⁸¹ Η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου υπάρχει από τα πρώιμα στάδια της μικρολευκωματινουρίας και ίσως προηγείται. Αυτή η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου εξηγεί το γιατί η μικρολευκωματινουρία αποτελεί και προγνωστικό δείκτη θνητότητας από καρδιαγγειακά νοσήματα τόσο στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 όσο και στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2.^{182,183,184}

- Η μικρολευκωματινουρία έχει την ίδια σημασία και

πίνακας 8.3.1.4 Πρόγραμμα ελέγχου της νεφρικής λειτουργίας διαβητικών ατόμων.

	Αρχικά	Αργότερα
Έλεγχος για μικρολευκωματινουρία (3 μήνες από τη διάγνωση) Κάθαρση κρεατινίνης	Μετά την επίτευξη γλυκαιμικού ελέγχου	Τύπος 1: ετησίως μετά την 1η 5ετία Τύπος 2: ετησίως Κάθε 2 χρόνια έως <100 ml/min Έπειτα κάθε χρόνο
Μέτρηση λευκώματος ούρων 24ωρου νια		Τύπος 1: ετησίως μετά τα πρώτα 5 χρό- Τύπος 2: Ετησίως

στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, αλλά σε αυτή την κατηγορία ασθενών δεν είναι γνωστός ο χρόνος εμφάνισης της διαβητικής διαταραχής.¹⁸⁵

Φυσική εξέλιξη της νεφροπάθειας

Τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει αρκετές παρατηρήσεις σχετικά με τις πρώιμες εκδηλώσεις της νεφρικής προσβολής και τη φυσική εξέλιξη της νόσου. Στον πίνακα 8.1.3.3 συνοψίζονται οι παρατηρήσεις αυτές, όπως τις ανασκόπησε πρόσφατα ο Mogensen, που έχει σειρά εργασιών πάνω στο αντικείμενο.^{186,187} Στο σημείο αυτό πρέπει να επισημανθούν τα παρακάτω επιμέρους στοιχεία της φυσικής εξέλιξης της διαβητικής νεφροπάθειας:

1. Πριν από τη θεραπεία του ΣΔ με ινσουλίνη, η GFR είναι αυξημένη κατά 20-40%, όπως επίσης και το μέγεθος των νεφρών και των σπειραμάτων. Η RPF είναι αυξημένη επίσης, αλλά όχι όσο η GFR. Υπάρχει μικρολευκωματινουρία που υποστρέφεται με τη ρύθμιση του διαβήτη.

2. Δύο χρόνια μετά τη διάγνωση του ΣΔ αρχίζουν να γίνονται αντιληπτές, σε νεφρικές βιοψίες, οι πρώτες αλλοιώσεις στο πάχος της βασικής μεμβράνης και το μεσάγγειο. Η GFR είναι ακόμη αυξημένη κατά 20-30%. Συχνά μπορεί να ανιχνευθεί μικρολευκωματινουρία ύστερα από κόπωση. Στο στάδιο αυτό, οι βλάβες ίσως είναι αναστρέψιμες με αυστηρή ρύθμιση του διαβήτη.

3. Το υποκλινικό στάδιο της διαβητικής νεφροπάθειας εμφανίζεται 10-15 χρόνια μετά τη διάγνωση του ΣΔ. Η GFR είναι ακόμη αυξημένη κατά 20-30%. Η μικρολευκωματινουρία είναι τώρα αντιληπτή και χωρίς άσκηση. Αρχίζει παράλληλα να εμφανίζεται υπέρταση, η οποία γίνεται πιο έκδηλη μετά από κόπωση.

4. Το στάδιο της κλινικά έκδηλης νεφροπάθειας αρχίζει ύστερα από 15 χρόνια διαβήτη και έχει τις χαρακτηριστικές παθολογοανατομικές αλλοιώσεις που φαίνονται με το απλό μικροσκόπιο. Η αρχικά διαλείπουσα λευκωματινουρία μονιμοποιείται και προοδευτικά αυξάνεται. Η GFR αρχίζει την πτωτική της πορεία. Ο μέσος ρυθμός της μείωσης της GFR βρέθηκε ότι είναι περίπου 1ml/min/κάθε μήνα. Ο ρυθμός της πτώσης της GFR είναι διαφορετικός από ασθενή σε ασθενή και

εμφανίζει γραμμική πτώση. Παρατηρείται αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Η αρτηριακή υπέρταση της διαβητικής νεφροπάθειας έχει υπερογκαιμικό χαρακτήρα με χαμηλές τιμές δραστηριότητας ρενίνης στο πλάσμα. Η προοδευτική πτώση της GFR βρέθηκε ότι επιβραδύνεται με καλή αντιυπερτασική αγωγή, που έχει στόχο τη διατήρηση της αρτηριακής πίεσης κάτω από 140/85 mmHg ή και κάτω από 130mmHg.^{179,188}

Ύστερα από 5-10 χρόνια κλινικά έκδηλης νεφροπάθειας, ο ασθενής έχει φτάσει στο τελικό στάδιο χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας και χρειάζεται θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας ή μεταμόσχευση. Στους διαβητικούς, η έναρξη θεραπείας υποκατάστασης πρέπει να αρχίζει νωρίτερα απ' ό,τι σε άλλους νεφροπαθείς. Γενικά, παραδεκτό κριτήριο για έναρξη τέτοιας θεραπείας θεωρείται τιμή κρεατινίνης πάνω από 6-7 mg/dl. Αν υπάρχει καρδιακή ανεπάρκεια που επιδεινώνεται από τη νεφρική ανεπάρκεια, η θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας ίσως να απαιτηθεί ακόμη νωρίτερα.

Ένα πρόγραμμα ελέγχου της νεφρικής λειτουργίας πριν και μετά τη διαπίστωση διαβητικής νεφροπάθειας παρέχεται στον πίνακα 8.3.1.4.

Πρόγνωση με βάση την αποβολή λευκώματος στα ούρα

Σύμφωνα με τις παρατηρήσεις που προέκυψαν από τη μεγάλη βρετανική μελέτη UKPDS, όσον αφορά στον ΣΔ τύπου 2 ο κίνδυνος για να εξελιχθεί ένας νορμολευκωματινουρικός διαβητικός σε μικρολευκωματινουρική φάση είναι 2% κάθε χρόνο. Ο κίνδυνος για να μεταπέσει από τη φάση της μικρολευκωματινουρίας σε μετρητή λευκωματινουρία είναι 2,8% κάθε χρόνο. Τέλος, ο κίνδυνος της μετάπτωσης από το στάδιο της μετρητής λευκωματινουρίας σε αυξημένη τιμή κρεατινίνης πάνω από 2mg/dl είναι 2,3% κάθε χρόνο.

Ο κίνδυνος θανάτου είναι 0,7% κάθε χρόνο στη φάση της νορμολευκωματινουρίας, 3,5% κάθε χρόνο στη φάση της μετρητής λευκωματινουρίας και 12,1% το χρόνο στη φάση της αυξημένης κρεατινίνης. Γενικά ο κίνδυνος εκδήλωσης ΧΝΑ τελικού σταδίου έχει άμεση συσχέτιση με την αρτηριακή πίεση. Όσο υψηλότε-

πίνακας 8.3.1.5 Αιτίες επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας διαβητικών ατόμων.

- Η χρόνια πυελονεφρίτιδα
- Η νεφροσκληρωσία
- Η αποφρακτική νεφροπάθεια, λόγω άτονης νευροπαθητικής μεγακύστης ή προστατισμού
- Η θηλαία νέκρωση
- Η χορήγηση ακτινοσκιερών ουσιών

ρη η πίεση τόσο μεγαλύτερος ο κίνδυνος και η σχέση αυτή είναι ισχυρότερη όταν υπάρχει και σακχαρώδης διαβήτης.¹⁸⁹

Κλινικά χαρακτηριστικά διαβητικής νεφροπάθειας

Το πρώτο κλινικό σύμπτωμα είναι το οίδημα των σφυρών. Η βαρύτητα του οιδήματος είναι συχνά μεγαλύτερη απ' ό,τι δικαιολογεί ο βαθμός της λευκωματουρίας και της υποπρωτεΐναιμίας. Στο πρώιμο και δυσανάλογο οίδημα συμβάλλει η συνύπαρξη διαβητικής νεφροπάθειας και ίσως κάποια λανθάνουσα καρδιακή ανεπάρκεια. Η αρτηριακή πίεση βρίσκεται αυξημένη σε προχωρημένο στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας, αλλά μικρές μεταβολές της αρτηριακής πίεσης προς τα πάνω, έστω και μέσα στα φυσιολογικά όρια, είναι σχετικά πρώιμο σύμπτωμα. Η υπέρταση κατά το αρχικό στάδιο επιδεινώνεται ύστερα από κόπωση. Το πιο πρώιμο αδρό εργαστηριακό εύρημα είναι η ασυμπτωματική λευκωματουρία, στην αρχή διαλείπουσα και μετά συνεχής. Γενικά υπάρχει σημαντική μεταβλητότητα στις τιμές του λευκώματος στα ούρα λόγω της επίδρασης της άσκησης, αλλά και της κατά περίπτωση διαφορετικής πυκνότητας των ούρων. Η ένταση της λευκωματουρίας ποικίλλει από ασθενή σε ασθενή. Μερικές φορές φτάνει τα όρια του νεφρωσικού συνδρόμου. Από την πρώτη ανίχνευση λευκωματουρίας ως την εμφάνιση κλινικών συμπτωμάτων μεσολαβούν (χωρίς θεραπευτική αντιμετώπιση) τουλάχιστον πέντε

πίνακας 8.3.1.6 Κλινικά χαρακτηριστικά ΧΝΑ σε διαβητικούς ασθενείς.

1. Πρώιμο και δυσανάλογο οίδημα σφυρών
2. Υπέρταση υπερογκαιμική (PRA↑)
3. Μείωση αναγκών σε ινσουλίνη
4. Παρά το (3), δυσχέρειες στη ρύθμιση του ΣΔ
5. Επιδείνωση αμφιβληστροειδοπάθειας
6. Επιδείνωση νεφροπάθειας του ΑΝΣ (ορθοστατική υπόταση, γαστροπάρεση, διαβητικές διάρροιες)
7. Καχεκτική εμφάνιση
8. Ψυχολογικά προβλήματα, πεισμένο ηθικό

χρόνια. Η βυθοσκόπηση, κατά κανόνα, αποκαλύπτει αλλοιώσεις διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας. Η έλλειψη αμφιβληστροειδοπάθειας πρέπει να οδηγήσει σε αναζήτηση άλλων αιτιών ΧΝΑ. Αν η χρονική διάρκεια του ΣΔ είναι μικρή και λείπει η αμφιβληστροειδοπάθεια, η ύπαρξη λευκωματουρίας αποτελεί ένδειξη για περαιτέρω διερεύνηση με βιοψία νεφρού. Αντίθετα, η ύπαρξη αμφιβληστροειδοπάθειας και λευκωματουρίας είναι στοιχεία αρκετά για τη διάγνωση της διαβητικής νεφροπάθειας, χωρίς την επιβεβαίωση της βιοψίας νεφρού. Σε μικρό ποσοστό είναι δυνατόν η λευκωματουρία να οφείλεται σε άλλη αιτία.

Σε προχωρημένο στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας τα ουραιμικά συμπτώματα είναι τα γνωστά: ανορεξία, ναυτία, έμετοι αλλά και γαστροπάρεση και διάρροιες που παρεμβάλλονται και δημιουργούν αστάθεια στη ρύθμιση του διαβήτη και της υπέρτασης. Παρόλο που οι ανάγκες σε ινσουλίνη μειώνονται όσο πέφτει η GFR, η ρύθμιση του διαβήτη δεν είναι πάντοτε εύκολη. Μπορεί να χρειαστούν σχήματα πολλαπλών δόσεων ινσουλίνης, αλλά μειωμένων μονάδων το 24ωρο, (συγκριτικά με προγενέστερες ανάγκες ινσουλίνης) συχνές εξετάσεις αίματος, (οι εξετάσεις ούρων για γλυκόζη και οξόνη είναι αναξιόπιστες), συχνοί επαναπροδιορισμοί των δόσεων ινσουλίνης και ασυνήθιστες για τον διαβητικό ασθενή μεταβολές των διαιτητικών του συνηθειών. Έτσι, η ανάγκη μείωσης των λευκωμάτων της τροφής για την αντιμετώπιση των ουραιμικών συμπτωμάτων οδηγεί σε αύξηση του ποσού των υδατανθράκων.

Εκτός από τη διαβητική σπειραματοσκλήρυνση, και άλλα αίτια είναι δυνατόν να ευθύνονται για την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας στους διαβητικούς (πίνακας 8.3.1.5).

Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται σε περιπτώσεις κακής λειτουργίας της ουροδόχου κύστης εξαιτίας της νεφροπάθειας του ΑΝΣ· οι συχνές και με υποτροπές ουρολοιμώξεις δίνουν τη χαρακτηριστική βολή στη νεφρική λειτουργία που διαρκώς επιδεινώνεται. Οι ασθενείς στη φάση αυτή είναι μάλλον καχεκτικοί και βρίσκονται σε άσχημη ψυχολογική κατάσταση. Τα χαρακτηριστικά της ΧΝΑ του τελικού σταδίου στους διαβητικούς συνοψίζονται στον πίνακα 8.3.1.6.

Η πρώιμη ένταξη των ασθενών σε πρόγραμμα υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας είναι απαραίτητη για πολλούς λόγους. Πρώτον, η επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας πάνω από τα 6-7 mg/dl κρεατινίνης στον ορό είναι συχνά ραγδαία. Δεύτερον, με μόνη τη συντηρητική αγωγή ο άρρωστος πολύ σύντομα κινδυνεύει από πνευμονικό οίδημα, έμφραγμα μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Η εμπειρία από μεγάλες σειρές έδειξε τα πλεονεκτήματα από την

πρώιμη ένταξη των διαβητικών σε πρόγραμμα μεταμόσχευσης νεφρού.

Θεραπευτική αντιμετώπιση νεφροπάθειας

Για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της διαβητικής νεφροπάθειας υπάρχουν στη διάθεσή μας τρία μέσα που πρέπει να εφαρμοστούν ταυτόχρονα στους ασθενείς, για να επιτευχθεί το καλύτερο δυνατόν αποτέλεσμα.

Τα μέσα αυτά είναι:

1. Άριστη ρύθμιση του διαβήτη, συνήθως με εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία.
2. Αντιυπερτασική αγωγή στην οποία να περιλαμβάνονται και αναστολείς ΜΕΑ.
3. Δίαιτα με χαμηλή ποσότητα πρωτεϊνών.

Στην αντιμετώπιση της νεφροπάθειας συμβάλλει πιθανώς και η υπολιπιδαιμική αγωγή. Επίσης συνιστάται στους καπνιστές διακοπή του καπνίσματος.

Οι βασικές αρχές αντιμετώπισης που πρέπει να ακολουθηθούν στην αντιμετώπιση ασθενών με διαβητική νεφροπάθεια φαίνονται στον πίνακα 8.3.1.7.

Αναμένονται τα αποτελέσματα πειραματικής εφαρμογής ουσιών που αναστέλλουν τη γλυκοζυλίωση.

Ρύθμιση του διαβήτη και διαβητική νεφροπάθεια

Η ρύθμιση του διαβήτη αναπτύσσεται εκτεταμένα σε άλλα κεφάλαια και δεν θα σχολιαστεί εδώ. Όμως, είναι αναγκαίο να τονιστεί ότι η ρύθμιση του διαβήτη πρέπει να αποτελεί αρχικό και διαρκή στόχο και όχι απόφαση της τελευταίας φάσης, προ της τελικής καταστροφής των σπειραμάτων. Οι αλλοιώσεις της βασικής μεμβράνης και του μεσαγγείου είναι υποστρέψιμες σε αρχικά μόνο στάδια, όπως έδειξαν παρατηρήσεις βιοψιών νεφρού πριν και μετά την επιτυχή μεταμόσχευση παγκρέατος. Έχει, μάλιστα, παρατηρηθεί ότι η υποστροφή των αλλοιώσεων χρειάζεται τουλάχιστον πέντε χρόνια.^{190,191}

Η ρύθμιση του διαβήτη σε εγκατεστημένη κλινική νεφροπάθεια ίσως επιβραδύνει την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, δεν μπορεί όμως να σταματήσει την πορεία της προς την τελική κατάληξή της (ΧΝΑ).

Είναι επομένως λογικό να επιδιώκεται εξαρχής άριστη ρύθμιση της γλυκαιμίας, ώστε να μην αρχίσουν οι αλλοιώσεις της μικροαγγειοπάθειας. Οι στόχοι του γλυκαιμικού ελέγχου σύμφωνα με τις συστάσεις της

πίνακας 8.3.1.7 Βασικές αρχές θεραπευτικής αντιμετώπισης διαβητικού νεφροπαθούς ασθενούς.

- Διακοπή νεφροτοξικών φαρμάκων
- Διακοπή σουλφονουριδίων και διγουανιδίων
- Χορήγηση μικρών δόσεων ινσουλίνης
- Τακτικός αυτοέλεγχος γλυκόζης αίματος
- Διάγνωση και αντιμετώπιση ουρολοιμώξεων
- Παρακολούθηση ηλεκτρολυτικών και αναλόγως παρέμβαση (ιδίως υπερχαλιαιμίας)
- Διατήρηση αρτηριακής πίεσης <130/80 mmHg
- Δίαιτα με πρωτεΐνες 0,6 g/Kg ΒΣ
- Αντιμετώπιση υπερλιπιδαιμίας
- Αντιμετώπιση υπερφωσφαταιμίας
- Χορήγηση αλοπουρινόλης για ουρικό οξύ >10 mg/dl
- Χορήγηση διπτανθρακικού νατρίου 2-4 g/24ωρο για σοβαρή οξέωση
- Χορήγηση βιταμίνης D
- Χορήγηση ερυθροποιητίνης για Hct <30% (50-150 u/Kg υποδ. 1-2/εβδ.)
- Αποφυγή αφυδάτωσης, σκιαγόνων ουσιών, νεφροτοξικών φαρμάκων
- Διακοπή καπνίσματος

ADA φαίνονται στον πίνακα 8.3.1.8.

Παρατηρήσεις σε άτομα με ΣΔ τύπου 1. Στη μεγάλη μελέτη ρύθμισης του ΣΔ τύπου 1 και επιπλοκών του διαβήτη, την DCCT, ο εντατικός μεταβολικός έλεγχος, ενώ μείωσε την εμφάνιση μικρολευκωματινουρίας, δεν επηρέασε την τάση για εξέλιξη της μικρολευκωματινουρίας σε μετρητή λευκωματινουρία.^{192,193}

Το ότι στην DCCT δεν υπήρξαν 100% τα αποτελέσματα που θα επιθυμούσε ο καθένας πιθανώς οφείλεται στο ότι η ρύθμιση δεν ήταν απόλυτα ιδανική, όπως, για παράδειγμα, είναι μετά την επιτυχή μεταμόσχευση παγκρέατος που προαναφέραμε. Εξάλλου το ευνοϊκό αποτέλεσμα της εντατικής ρύθμισης της γλυκαιμίας είχε επιπλέον παρατεταμένο χαρακτήρα, και μετά τη λήξη της μελέτης, όπως έδειξε η επανεκτίμηση της κατάστασης των ασθενών 7-8 χρόνια αργότερα.¹⁹⁴

Ως προς τον στόχο επίτευξης καλής ρύθμισης εκφραζόμενης με κριτήριο την HbA1c φαίνεται να υπερισχύει η άποψη ότι όσο χαμηλότερη είναι η HbA1c τόσο καλύτερα προστατεύεται ο οργανισμός από την εμφάνιση και επιδείνωση της μικροαγγειοπάθειας. Η

πίνακας 8.3.1.8 Στόχοι ρύθμισης γλυκαιμίας σύμφωνα με υποδείξεις της ADA.

	HbA1c	Γλυκόζη π.φ.	Γλυκόζη 2h μ.φ
Φυσιολογική αποβολή λευκωματίνης ή μικρολευκωματινουρία	<7,0-7,5	80-110	<160-180
Κλινική νεφροπάθεια (λευκωματινουρία >300 mg/24h ή κρεατινίνη ορού >1,8-2 mg/dl)	<8,5	100-140	<200

σχέση τιμών HbA1c και μικροαγγειοπαθειικών επιπλοκών είναι συνεχής αλλά όχι γραμμική.¹⁹⁵ Επειδή στις πολύ χαμηλές τιμές HbA1c έχουμε αυξημένη συχνότητα υπογλυκαιμιών, έχει επικρατήσει να επιδιώκεται ως στόχος να έχουμε HbA1c κάτω από 7%.¹⁹⁶ Συντηρητικότερη είναι η άποψη άλλων ερευνητών που βάζουν ως στόχο τη διατήρηση της HbA1c κάτω από 8%.¹⁹⁷ Επιπλέον, είναι βέβαιο ότι η βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου, ειδικά αν συνοδεύεται από χαμηλά επίπεδα αρτηριακής πίεσης, ελαττώνει τον ρυθμό επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας.¹⁹⁸

Τέλος, ως προς τον ρόλο της μεταβλητότητας των τιμών της γλυκόζης στο αίμα στις διάφορες ώρες του 24ώρου, από υπομελέτη της DCCT έρευνας φάνηκε ότι δεν παίζει ρόλο. Υπάρχει εξίσου συμβολή της προγευματικής και της μεταγευματικής γλυκόζης, στην εκδήλωση τόσο νεφροπάθειας όσο και αμφιβληστροειδοπάθειας.¹⁹⁹

Παρατηρήσεις σε άτομα με ΣΔ τύπου 2. Στη μελέτη Kumamoto παρατηρήθηκε επιβράδυνση της εξέλιξης της μικρολευκωματινουρίας σε μετρητή λευκωματινουρία με την εντατική ρύθμιση της γλυκαιμίας.²⁰⁰ Σε άλλη μελέτη βρέθηκε ότι αύξηση κατά μία μονάδα της HbA1c αυξάνει κατά 23% (odds ratio) την αναμενόμενη εμφάνιση μικρολευκωματινουρίας.²⁰¹ Σύμφωνα με παρατηρήσεις που έγιναν στη μελέτη UKPDS, η ανάπτυξη της λευκωματινουρίας ή η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας σχετίστηκαν στατιστικά με πολλούς παράγοντες όπως η αυξημένη αρχικά αρτηριακή συστολική πίεση, η ύπαρξη λευκωματίνης στα ούρα, η κρεατινίνη πλάσματος και η ασιατική προέλευση. Οι πρόσθετοι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για τη λευκωματινουρία ήταν το άρρεν φύλο, η κεντρική παχυσαρκία, τα τριγλυκερίδια πλάσματος, η LDL χοληστερόλη, η HbA1c, η λευκοκυττάρωση, το ιστορικό σοβαρού καπνιστή και ιστορικό προηγούμενης νεφροπάθειας. Σε 15 έτη από τη διάγνωση του ΣΔ τύπου 2 σχεδόν 40% των ασθενών ανέπτυξαν λευκωματινουρία και σχεδόν 30% εμφάνισαν νεφρική ανεπάρκεια.²⁰²

Επομένως, στη διαβητική νεφροπάθεια συμβάλλουν πολλοί παράγοντες και η ρύθμιση του διαβήτη είναι ένας από αυτούς. Ωστόσο και ο ρόλος της υπέρτασης είναι πολύ σημαντικός και θα τον εξετάσουμε εν εκτάσει παρακάτω.

Αντιυπερτασική θεραπευτική αγωγή και διαβητική νεφροπάθεια

Σήμερα πλέον έχει δειχθεί ότι η αρτηριακή πίεση είναι ο κυριότερος παράγοντας που καθορίζει τη μελλοντική εκδήλωση νεφροπάθειας γενικώς. Αλλά το

ίδιο συμβαίνει και με τη διαβητική νεφροπάθεια. Σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1, αν υπάρχει κληρονομικό αναμνηστικό αρτηριακής υπέρτασης υπάρχει αυξημένη προδιάθεση για διαβητική νεφροπάθεια.²⁰³

Άτομα με κληρονομική προδιάθεση για υπέρταση παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη και, αν έχουν διαβήτη, διαβητικής νεφροπάθειας.²⁰⁴ Η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης σε φυσιολογικά επίπεδα επιβραδύνει τον ρυθμό της επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας σε νεφροπαθείς με ποικίλα αίτια νεφροπάθειας.²⁰⁵ Η ευνοϊκή επίδραση της ρύθμισης της αρτηριακής υπέρτασης παρατηρείται και στη διαβητική νεφροπάθεια. Έτσι, η καλή αντιυπερτασική αγωγή σε πρώιμα στάδια νεφροπάθειας αναστέλλει την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας η οποία, ενώ μειώνεται κατά 10 ml/min/κάθε έτος, πέφτει μόνο κατά 5 ml/min/κάθε έτος ή και 2 ml/min/έτος, αν η αντιυπερτασική αγωγή είναι πολύ αποτελεσματική.^{179, 206} Η βελτίωση αυτή φαίνεται ότι είναι ανεξάρτητη από το είδος των αντιυπερτασικών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται. Οι αρχικές παρατηρήσεις δεν περιέλαβαν αναστολείς ΜΕΑ.²⁰⁷⁻²⁰⁹ Οι αναστολείς ΜΕΑ θεωρείται ότι πλεονεκτούν κατά την εφαρμογή τους σε διαβητικούς γιατί δεν έχουν δυσμενείς μεταβολικές επιδράσεις στη γλυκαιμία και τα λιπίδια (όπως αντιθέτως έχουν οι β-αναστολείς του συμπαθητικού και τα διουρητικά). Επιπλέον, χαρακτηριστικό των αναστολέων ΜΕΑ είναι ότι ελαττώνουν την ενδοσπειραματική πίεση με μηχανισμό άσχετο από την επίδρασή τους στη συστηματική αρτηριακή πίεση. Η επίδραση των αΜΕΑ στην ενδοσπειραματική πίεση μετρήθηκε και σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2. Οι αΜΕΑ ελάττωσαν την ενδοσπειραματική πίεση και τη λευκωματινουρία σε 8 από τους 10 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν, χωρίς να υπάρχει συσχέτιση των αποτελεσμάτων με τη συστηματική αρτηριακή πίεση.²¹⁰⁻²¹² Υπενθυμίζεται ότι η ενδοσπειραματική πίεση θεωρείται ότι παίζει σημαντικό παθογενετικό ρόλο στη σπειραματοσκλήρυνση και στη λευκωματινουρία.²¹³

Η ευνοϊκή επίδραση των αΜΕΑ στην αρχόμενη διαβητική νεφροπάθεια δεν είναι προσωρινή, αλλά, όπως φάνηκε και από εργασία που είχε πενταετή διάρκεια.¹⁵⁹ Γενικά θεωρείται ότι η ρύθμιση της αρτηριακής υπέρτασης βελτιώνει την πρόγνωση της διαβητικής νεφροπάθειας.²¹⁴ Η καλή αντιυπερτασική αγωγή προστατεύει και από την εμφάνιση καρδιαγγειακών επιπλοκών, όπως δείχθηκε στη μελέτη UKPDS διάρκειας 8-10 ετών.^{176, 178}

Η αντιυπερτασική αγωγή, με την πτώση της αρτηριακής πίεσης θα μπορούσε να δράσει βλαπτικά στη νεφρική κυκλοφορία. Ωστόσο, για να γίνει κάτι τέτοιο, απαιτείται πτώση της πίεσης τόσο μεγάλη, που θα

πίνακας 8.3.1.9 Στόχοι ρύθμισης αρτηριακής πίεσης που πρέπει να επιδιώκονται. (Βρετανική Εταιρία Υπέρτασης 1999)

	Μέτρηση από ιατρό		Μέτρηση στο σπίτι ή με φορητό	
	Μη διαβητικοί	Διαβητικοί	Μη διαβητικοί	Διαβητικοί
Διαστολική ΔΠ	<85	<80	<80	< 75
Άριστη ΑΠ	<140/85	<130/80	<130/80	<125/75
Μέτρια	150/90	140/85	140/85	130/80

εμπόδιζε την ομαλή ευστάθεια και κινητικότητα των ασθενών. Με την αντιυπερτασική αγωγή που εφαρμόζεται στους διαβητικούς με αναστολείς ΜΕΑ παρατηρείται μία αρχική μικρή πτώση της GFR και ελάττωση της μικρολευκωματινουρίας. Όμως, η πτώση αυτή της GFR δεν συνεχίζεται και η νεφρική λειτουργία σταθεροποιείται.²¹⁴

Σε διαβητικούς υπερτασικούς τύπου 2 με μικρολευκωματινουρία, δοκιμάστηκαν σε αρκετές μελέτες οι αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II (AT₁). Βρέθηκε ότι ελαττώνουν την αποβολή λευκωματίνης και επιβραδύνουν την εξέλιξη της νεφρικής νόσου, όπως εξάλλου κάνουν και οι αΜΕΑ.²¹⁵ Μάλιστα, οι AT₁ έχουν ένδειξη χορήγησης σε υπερτασικούς διαβητικούς τύπου 2, με μετρητή λευκωματινουρία και νεφρική ανεπάρκεια. Η χορήγηση ιρμπεσαρτάνης (μελέτη IDNT) έδειξε σημαντική προστασία ως προς την επιδείνωση της νεφρικής νόσου.²¹⁶

Επίσης, στη μελέτη RENAAL, η αγωγή με τον AT₁ αποκλειστή λοσαρτάνη έδειξε για παρόμοια μείωση της ΑΠ, σημαντική υπεροχή στην επιβράδυνση της επιδείνωσης της νεφρικής νόσου.²¹⁷ Στη μελέτη IRMA-2, σε διαβητικούς με μικρολευκωματινουρία, η προσθήκη ιρμπεσαρτάνης στη θεραπεία προκάλεσε είτε υποχώρηση της μικρολευκωματινουρίας είτε σημαντική μείωση της πιθανότητας μετάπτωσης σε μετρητή λευκωματινουρία, παρά την παρόμοια μείωση της ΑΠ στις ομάδες αντιυπερτασικής αγωγής που συγκρίθηκαν.²¹⁸ Στη μελέτη MARVAL, φάνηκε υπεροχή ενός AT₁ αποκλειστή (βαλσαρτάνη), έναντι του αποκλειστή διαύλων ασβεστίου (αμλοδιπίνη).²¹⁹ Σε μία εργασία (μελέτη CALM) έγινε σύγκριση ενός AT₁ αποκλειστή (καντεσαρτάνη) με έναν αΜΕΑ (λισινοπρίλη) ή και τον συνδυασμό των δύο κατηγοριών. Φάνηκε υπεροχή, κατά σειρά, του συνδυασμού της μονοθεραπείας με λισινοπρίλη και, τέλος, της μονοθεραπείας με καντεσαρτάνη, με την επισήμανση όμως ότι η ΑΠ μειώθηκε περισσότερο στην ομάδα της συνδυασμένης χορήγησης.^{220,221}

Η UKPDS έδειξε ότι με την αντιυπερτασική αγωγή στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 επέρχεται μείωση των επιπλοκών κατά 30% περίπου.¹⁷⁶ Ο συνδυασμός παρατείνεται ευγλυκαιμίας -με κριτήριο την HbA_{1c} περίπου 6-7%- και φυσιολογικής αρτηριακής πίεσης (130/80 mmHg) θεωρείται ότι προσφέρει σημαντική έως από-

λυτη προστασία από τις επιπλοκές του διαβήτη.¹⁹⁸ Οι στόχοι ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης που πρέπει να επιδιώκονται σε διαβητικούς και μη διαβητικούς υπερτασικούς ασθενείς παρέχονται στον πίνακα 8.3.1.9. Είναι φανερό ότι όταν υπάρχει διαβήτης επιδιώκεται ακόμη αυστηρότερος έλεγχος της αρτηριακής πίεσης.

Δίαιτα με μικρή ποσότητα πρωτεϊνών

Η διατροφή με αυξημένα ποσά πρωτεϊνών αυξάνει την GFR, την RPF (Renal Plasma Flow) και προκαλεί ενδοσπειραματική υπέρταση.²²¹⁻²²³ Αντίθετα αποτελέσματα έχει η δίαιτα με μικρή αναλογία σε πρωτεΐνες. Σε κάθε αιτιολογίας χρόνια νεφροπάθεια, η δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες επιταχύνει την εξέλιξη σε ΧΝΑ, ενώ η δίαιτα με χαμηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες την επιβραδύνει.²²⁴⁻²²⁶

Σε διαβητικούς με νορμολευκωματινουρία, δίαιτα με χαμηλή αναλογία πρωτεϊνών (αντί 19% σε 12% στο σύνολο των θερμίδων) μείωσε την GFR από 142±23 σε 132±24 ml/min.²²⁷

Η δίαιτα με μειωμένες πρωτεΐνες εφαρμόστηκε και σε διαβητικούς με αρχόμενη νεφροπάθεια, δηλαδή με μικρολευκωματινουρία και φυσιολογική GFR.¹³⁹ Η επίδραση της διαίτας με χαμηλή αναλογία πρωτεϊνών δοκιμάστηκε και σε ασθενείς με εκδηλωμένη νεφροπάθεια και είχε επίσης θετικά αποτελέσματα.²²⁸⁻²³⁰ Με τη δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες φάνηκε ελάττωση της λευκωματινουρίας, αρχικά μείωση της GFR, αλλά στη συνέχεια μείωση του ρυθμού πτώσης της GFR, που είναι το ζητούμενο.^{228, 229, 231}

Ενδιαφέρον είναι ότι η ρύθμιση του διαβήτη επηρεάζει την απαντητικότητα του νεφρού στη δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες. Συγκεκριμένα έχει δειχθεί ότι η χορήγηση αμινοξέων *in* προκαλεί αύξηση της GFR και της RPF.²³² Αυτά τα αιμοδυναμικά αποτελέσματα είναι εντονότερα, όταν η ρύθμιση του διαβήτη είναι πτωχή.²³³ Στις περισσότερες μελέτες οι χορηγούμενες δίαιτες παρέχουν πρωτεΐνες σε ποσό 0,6-0,8 g/KgBΣ/24ωρο. Δεν είναι όμως πολύ βεβαιωμένο αν το ευνοϊκό αποτέλεσμα από τις δίαιτες αυτές είναι μακροχρόνιο και αν δεν μεταβάλλεται με την πάροδο των ετών. Εξάλλου, η μακροχρόνια συμμόρφωση σε μεγάλο περιορισμό πρωτεϊνών είναι δύσκολη.

πίνακας 8.3.1.10 Συστάσεις για διαιτητική πρόσληψη πρωτεϊνών (κατά ADA).

	Πρόσληψη g/Kg/24ωρο	Λοιπές συστάσεις
Ασθενείς σε κίνδυνο για διαβητική νεφροπάθεια	1,0-1,2	Δεν έχει διαπιστωθεί αν στο στάδιο αυτό ο περιορισμός των πρωτεϊνών ωφελεί. Να προτιμώνται πρωτεΐνες φυτικής προέλευσης
Ασθενείς με νεφροπάθεια	0,6-0,8	Διαίτα ισοθερμιδική. Να προτιμώνται φυτικές πρωτεΐνες. Δεν εφαρμόζεται σε καχεκτικούς ασθενείς

Ευνοϊκή επίδραση έχουν οι δίαιτες στις οποίες οι φυτικές πρωτεΐνες αποτελούν σημαντικό ποσοστό στο σύνολο. Έτσι, με τις δίαιτες αυτές ελαττώνεται η GFR, η RPF και η λευκωματινουρία.²³⁴ Η επίδραση του περιορισμού των πρωτεϊνών στη GFR και την απέκκριση λευκωματινής στα ούρα διαρκεί όσο τηρείται η διαίτα. Με την επιστροφή σε διαίτα με πρωτεΐνες 1-1,2 g/Kg BΣ τα ευνοϊκά αποτελέσματα στη νεφρική λειτουργία δεν διαρκούν.²³⁵

Στους διαβητικούς με μικρολευκωματινουρία και φυσιολογική νεφρική λειτουργία, διαίτα χαμηλή σε πρωτεΐνες ελαττώνει την απέκκριση λευκωματινής, χωρίς μεταβολή της GFR.²³⁶ Ο περιορισμός των λευκωμάτων σε 0,6 g/Kg BΣ είναι πιθανό να δημιουργήσει μείωση της μυϊκής δύναμης και αύξηση του λίπους του σώματος, εφόσον η διαίτα είναι ισοθερμιδική.²³⁷ Για να μην έχει δυσμενείς επιδράσεις στο ισοζύγιο του αζώτου, η διαίτα με περιορισμό πρωτεϊνών πρέπει να συνδυάζεται με άριστη ρύθμιση του διαβήτη.²³⁸ Έχει μάλιστα δείχθει ότι η εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία συνδυάζεται καλύτερα με τη μεταβολική προσαρμογή που γίνεται, όταν εφαρμόζεται διαίτα με μικρή ποσότητα πρωτεϊνών.²³⁹

Σε διάφορες μελέτες, ο περιορισμός των πρωτεϊνών της διαίτας είχε ευνοϊκό αποτέλεσμα στη ρύθμιση

του διαβήτη και στην προστασία της υπολειπόμενης νεφρικής λειτουργίας ασθενών με διαβητική νεφροπάθεια.^{240,241} Σε άλλη μελέτη με ασθενείς που είχαν κλινική πρωτεϊνουρία, η διαίτα με πρωτεΐνες 0,67 g/Kg BΣ δεν είχε επίδραση στη ρύθμιση του διαβήτη, ενώ επιβράδυνε την πτώση της GFR από 0,61 σε 0,14 ml/min/μήνα.²⁴² Είναι περίεργο, ύστερα από όλα όσα έχουν ήδη εκτεθεί, γιατί σε διαστρωματική μελέτη ασθενών με ΣΔ τύπου 1 δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης πρωτεϊνών και της ύπαρξης νεφροπάθειας ή του ρυθμού επιδείνωσής της.²⁴³

Σε μετα-ανάλυση που περιέλαβε 108 ασθενείς, η διαίτα με περιορισμό πρωτεϊνών ελάττωσε τη λευκωματινουρία και τον ρυθμό πτώσης της νεφρικής λειτουργίας.²⁴⁴ Σε πιο πρόσφατη εργασία που ήταν τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη και είχε τετραετή διάρκεια, περιελήφθησαν 82 ασθενείς με προχωρημένη νεφροπάθεια. Η μελέτη έδειξε ότι μέτρια περιορισμένη πρόσληψη πρωτεΐνης (0,9 g/Kg BΣ ημερησίως) ελάττωσε τον κίνδυνο για τελικό στάδιο ΧΝΑ ή θάνατο κατά 76% αν και δεν παρατηρήθηκε επίδραση στην πτώση της GFR.²⁴⁵ Σε προχωρημένη διαβητική νεφροπάθεια η διαίτα με περιορισμό των πρωτεϊνών αποσκοπεί στον περιορισμό των ουραιμικών συμπτωμάτων. Δεν είναι όμως βέβαιο αν στη φάση αυτή καθυστερεί την εξέλιξη της νεφροπάθειας.²⁴⁶ Επειδή η συμμόρφωση στη διαίτα με πρωτεΐνες λιγότερες από 0,6 g/Kg BΣ είναι πτωχή, γι' αυτό συνιστάται από μερικούς συγγραφείς να μη μειώνεται το ποσό των πρωτεϊνών κάτω από 0,8 g/Kg BΣ, στους ασθενείς με αρχόμενη νεφροπάθεια (πίνακας 8.3.1.10).²⁴⁷ Εξάλλου, με πιο συντηρητική τακτική αποφεύγεται και το ενδεχόμενο υποθρεψίας και μείωσης της μυϊκής μάζας.²⁴⁸

πίνακας 8.3.1.11 Προβλήματα διαβητικών ασθενών στην αιμοκάθαρση.

1. Δυσχερής ρύθμιση υπέρτασης
2. Συχνά προβλήματα στην αγγειακή προσπέλαση αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας
3. Χειρότερηση όρασης
4. Δυσχέρειες ρύθμισης ΣΔ - μεγάλες διακυμάνσεις σακχάρου, συχνές υπογλυκαιμίες
5. Δυσκοιλιότητα ή διάρροιας, έμετοι από νευροπάθεια ΦΝΣ
6. Υπερφόρτωση με υγρά πριν από αιμοκάθαρση
7. Ορθοστατική υπόταση επιδεινούμενη μετά από συνεδρία αιμοκάθαρσης
8. Γαγγραινοποίηση δακτύλων χεριών στα οποία έχει γίνει fistula

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Agodoa LY, Jones CA, Held PJ. End-stage renal disease in the USA: data from the United States Renal Data System. *Am J Nephrol* 1996;16:7-16.
- 2 USRDS (United States Renal Data System) Annual data report. USRDS. The National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Bethesda. *Am J Kidney Dis* 1995;2(Suppl 2):S1-S186.
- 3 Valderabano F, Jones EHP, Mallick NP. Report on management of renal failure in Europe XXIV, 1993. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10(Suppl 5):1-25.
- 4 Rossing P, Hougaard P, Borch-Johnsen K, Parving HH. Risk factors for mortality in patients with insulin-dependent diabetes. *Ugeskr Laeger* 1998;160:1315-1319.
- 5 Marcelli D, Spotti D, Conte F, et al. Survival of diabetic patients on peritoneal dialysis or hemodialysis. *Perit Dial Int* 1996;16 Suppl 1:S283-S287.
- 6 Mogensen CE, Vigstrup J, Ehlers N. Microalbuminuria pre-dicts proliferative diabetic retinopathy. *Lancet* 1985;ii:1512-1513.
- 7 Gilbert RE, Tsalamandris C, Allen TJ, Colville D, Jerums G. Early nephropathy predicts vision-threatening retinal disease in patients with type 1 diabetes mellitus. *J Am Soc of Nephrol* 1998;9:85-89.
- 8 Osterby R, Gall M-A, Schmitz A, Nielsen FS, Nyberg G, Parving H-H. Glomerular structure and function in proteinuric type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1993;36:1064-1070.
- 9 Parving H-H, Hommel E, Mathiesen ER et al. Prevalence of microalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and neuropathy in patients with insulin-dependent diabetes. *Br Med J* 1988;296:156-160.
- 10 Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Care* 1978;1:168-188.
- 11 Kimmestiel P, Wilson C. Inter-capillary lesions in the glomeruli of the kidney. *Am J Pathol* 1936;12:83-97.
- 12 Morley A.R. Renal vascular disease in diabetes mellitus. *Histopathology* 1988;12:343-358.
- 13 Bergstrand A, Bucht H. The glomerular lesions of diabetes mellitus and their microscopic appearance. *J Pathol Bacter* 1959;77:231-242.
- 14 Mauer SM, Steffes MV, Ellis EN, Sutherland DER, Brown DM, Goetz FC. Structural-functional relationships in diabetic nephropathy. *J Clin Invest* 1984;74:1143-1155.
- 15 Mogensen CE, Osterby F, Gundersen HJC. Early functional and morphologic ascular renal consequences of the diabetics state. *Diabetologia* 1979;17:71-76.
- 16 Walker F. The origin, turnover and removal of glomerular basement membrane. *J Pathol* 1973;110:233-244.
- 17 Ziyadeh F.N. The extracellular matrix in diabetic nephropathy. *American Journal of Kidney Diseases* 1993;22:736-744.
- 18 Westberg NG. Biochemical alterations of the human glomerular basement membrane in diabetes. *Diabetes* 1976;25:2 Suppl 920-924.
- 19 Schleicher E, Kolm V, Ceol M, Nerlich A. Structural and functional changes in diabetic glomerulopathy. *Kidney Blood Press Res* 1996;19:305-315.
- 20 Osterby R, Parving HH, Nyborg G, Hommel E, Jorgensen HF, Lokkegaard H et al. A strong correlation between GFR and filtration surface in diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1988;31:265-273.
- 21 Mauer SM, Barbesa J, Venier RL et al. Development of diabetic vascular lesions in normal kidneys transplanted into patients with diabetes mellitus. *N J Engl Med* 1976;295: 916-927.
- 22 Horlyck A, Gundersen HJG, Osterby R. The cortical distribution pattern of diabetic glomerulopathy. *Diabetologia* 1986;29:146-150.
- 23 Osterby R, Gundersen HJG, Nyberg G, Aurell M. Advanced diabetic glomerulopathy. Quantitative structural characterisation of non-occluded glomeruli. *Diabetes* 1987;36:612-619.
- 24 Bilous RW, Mauers SM, Sutherland DER, Steffes MW. Mean glomerular volume and rate of development of diabetic nephropathy. *Diabetes* 1989;38:1148-1157.
- 25 Fioretto R, Stehouwer CDA, Mauer M et al. Heterogeneous nature of microalbuminuria in NIDDM: Studies of endothelial function and renal structure. *Diabetologia* 1998;41:233-236.
- 26 Steffes MW, Brown DM, Barger JM, Mauer SM. Amelioration of mesangial volume and surface alteration following islet transplantation in diabetic rats. *Diabetologia* 1980;29:509-515.
- 27 Bilous RW, Mauers M, Sutherland ER, Najarian TS, Goetz FC, Steffes MW. The effect of pancreas transplantation in the glomerular structure of renal allografts in patients with insulin dependent diabetes. *N J Eng Med* 1989;321:80-85.
- 28 Hostetter TH, Rennke HG, Brenner BM. The case for intrarenal hypertension in the initiation and progression of diabetic and other glomerulopathies. *Am J Med* 1982;72:375-380.
- 29 Vlassara H. Protein glycation in the Kidney: Role in diabetes and aging. *Kidney Int* 1996;49:1795-1804.
- 30 Murphy M, McGinty A, Godson C. Protein kinases C: potential targets for intervention in diabetic nephropathy. *Cur Opin Nephrol Hypertens* 1998;7:563-570.
- 31 Iwase E, Tawata M, Aida K, Ozaki Y, Kume S, Satoh K, Qi

- R, Onaya T. A cross-sectional evaluation of spontaneous platelets aggregation in relation to complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 1998;47:699-705.
- 32 Zimmermann J, Schramm L, Wanner C, Mulzer E, Henrich HA, Langer R, Heidbreder E. Hemorheology, plasma protein composition and von Willebrand factor in type 1 diabetic nephropathy. *Clin Nephrol* 1996;46:230-236.
- 33 Jay RH, Jones SL, Hill CE et al. Blood rheology and cardiovascular risk factors in type 1 diabetes: relationship with microalbuminuria. *Diabet Med* 1991;8:662-667.
- 34 Gordge MP, Patel A, Faint RW, Rylance PB, Neild GH. Blood hyperviscosity and its relationship to progressive renal failure in patients with diabetic nephropathy. *Diabet Med* 1990;7:880-886.
- 35 Cummings EA, Sochett EB, Dekker MG, Lawson ML, Daneman D. Contribution of growth hormone and IGF-1 to early diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes* 1998;47:1341-1346.
- 36 Chen NY, Chen WY, Kopchick JJ. A growth hormone antagonist protects mice against streptozotocin induced glomerulosclerosis even in the presence of elevated levels of glucose and glycated hemoglobin. *Endocrinology* 1996;137:5163-5165.
- 37 Inman SR, Stowe NT, Cressman MD et al. Lovastatin preserves renal function in experimental diabetes. *Am J Med Sci* 1999;317:215-221.
- 38 Soulis T, Cooper ME, Vranes D et al. The effects of aminoguanidine in preventing experimental diabetic nephropathy are related to duration of treatment. *Kidney Int* 1996;50:627-634.
- 39 Soulis-Liparota T, Cooper M, Papazoglou D et al. Retardation by aminoguanidine of development of albuminuria, mesangial expansion, and tissue fluorescence in streptozotocin-induced diabetic rat. *Diabetes* 1991;40:1328-1334.
- 40 Kochakian M, Manjula BN, Egan JJ. Chronic dosing with aminoguanidine and novel advanced glycosylation and product formation inhibitors ameliorates cross-linking of tail tendon collagen in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes* 1996;45:1694-1700.
- 41 Vasan S, Zhang X, Zhang X et al. An agent cleaving glucose-derived protein crosslinks in vitro and in vivo. *Nature* 1996;382:275-278
- 42 Neeper M, Schmidt A, Brett J et al. Cloning and expression of a cell surface receptor for advanced glycation end products of proteins. *J Biol Chem* 1992;267: 14998-15004.
- 43 Brett J, Schmidt AM, Yan SD et al. Survey of the distribution of a newly characterized receptor for advanced glycation and products in tissues. *Am J Pathol* 1993;143:1699-1712.
- 44 Tanji N, Markowitz GS, Fu CF et al. Expression of advanced glycation end products and their cellular receptor RAGE in diabetic nephropathy and nondiabetic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1656-1666.
- 45 Soulis T, Thallas V, Youssef S et al. Advanced glycation end products and the receptor for advanced glycation end products colocalise in organs susceptible to diabetic microvascular injury: immunohistochemical studies. *Diabetologia* 1997;40:619-628.
- 46 Kelly DJ, Gilbert RE, Cox AJ, Soulis T, Jerums G, Cooper ME. Aminoguanidine ameliorates overexpression of prosclerotic growth factors and collagen deposition in experimental diabetic nephropathy. *JASN* 2001;10:2098-2107.
- 47 Tsuchida K, Makita Z, Yamagishi S et al. Suppression of transforming growth factor beta and vascular endothelial growth factor in diabetic nephropathy in rats by a novel advanced glycation end product inhibitor, OPB-9195. *Diabetologia* 1999;42:579-588.
- 48 Scivittaro V, Ganz MB, Weiss MF. AGEs induce oxidative stress and activate protein kinase C-beta(II) in neonatal mesangial cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000;278:F676-F683.
- 49 Nishikawa T, Edelstein D, Du XL et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature* 2000;404:787-790.
- 50 Chen HC, Guh JY, Shin SJ, Tsai JH, Lai YH. Reactive oxygen species enhances endothelin-1 production of diabetic rat glomeruli in vitro and in vivo. *J Lab Clin Med* 2000;135:309-315.
- 51 Ha H, Lee HB. Reactive oxygen species amplify glucose signalling in renal cells cultured under high glucose and in diabetic kidney. *Nephrology (Carlton)*. 2005;10 Suppl 2: S7-S10.
- 52 Lee EA, Seo JY, Jiang Z, Yu MR, Kwon MK, Ha H, Lee HB. Reactive oxygen species mediate high glucose-induced plasminogen activator inhibitor-1 up-regulation in mesangial cells and in diabetic kidney. *Kidney Int* 2005;67:1762-1771.
- 53 Schleicher ED, Weigert C. Role of the hexosamine biosynthetic pathway in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2000;58:S13-S18.
- 54 Kolm-Litty V, Sauer U, Nerlich A, Lehmann R, Schleicher ED. High glucose-induced transforming growth factor beta1 production is mediated by the hexosamine pathway in porcine glomerular mesangial cells. *J Clin Invest* 1998;101:160-169.
- 55 Hoffman BB, Sharma K, Zhu Y, Ziyadeh FN. Transcriptional

- activation of transforming growth factor-beta1 in mesangial cell culture by high glucose concentration. *Kidney Int* 1998;54:1107-1116.
- 56 Hayashida T, Schnaper HW. High ambient glucose enhances sensitivity to TGF-beta1 via extracellular signal-regulated kinase and protein kinase C delta activities in human mesangial cells. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2032-2041.
- 57 Ikehara K, Tada H, Kuboki K, Inokuchi T. Role of protein kinase C-angiotensin II pathway for extracellular matrix production in cultured human mesangial cells exposed to high glucose levels. *Diabetes Res Clin Pract* 2003;59:25-30.
- 58 Koya D, Haneda M, Nakagawa H et al. Amelioration of accelerated diabetic mesangial expansion by treatment with a PKC beta inhibitor in diabetic db/db mice, a rodent model for type 2 diabetes. *FASEB J* 2000;14:439-447.
- 59 Hoffman BB, Sharma K, Zhu Y, Ziyadeh FN. Transcriptional activation of transforming growth factor-beta1 in mesangial cell culture by high glucose concentration. *Kidney Int* 1998;54:1107-1116.
- 60 Krag S, Nyengaard JR, Wogensen L. Combined effects of moderately elevated blood glucose and locally produced TGF-beta1 on glomerular morphology and renal collagen production. *Nephrol Dial Transplant* 2007; Apr 23 Ηλεκτρονική προδημοσίευση
- 61 Kolm-Litty V, Sauer U, Nerlich A, Lehmann R, Schleicher ED. High glucose-induced transforming growth factor beta1 production is mediated by the hexosamine pathway in porcine glomerular mesangial cells. *J Clin Invest* 1998;101:160-169.
- 62 Osicka TM, Yu YX, Panagiotopoulos S et al. Prevention of albuminuria by aminoguanidine or ramipril in streptozotocin-induced diabetic rats is associated with the normalization of glomerular protein kinase C. *Diabetes* 2000;49:87-93.
- 63 Aiello LP, Bursell SE, Clermont A et al. Vascular endothelial growth factor-induced retinal permeability is mediated by protein kinase c in vivo and suppressed by an orally effective beta-isoform-selective inhibitor. *Diabetes* 1997;46:1473-1480.
- 64 Lee FT, Cao Z, Long DM, et al. Interactions between angiotensin II and NF-kappaB-dependent pathways in modulating macrophage infiltration in experimental diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2139-151.
- 65 Barnes PJ, Larin M (1997) Mechanisms of disease-nuclear factor kappa-beta a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J Med* 336: 1066-1071.
- 66 Ha H, Yu MR, Choi YJ, Kitamura M, Lee HB. Role of high glucose-induced nuclear factor-kappaB activation in monocyte chemoattractant protein-1 expression by mesangial cells. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:894-902.
- 67 Suzuki H, Uchida K, Nitta K, Nihei H. Role of mitogen-activated protein kinase in the regulation of transforming growth factor-beta-induced fibronectin accumulation in cultured renal interstitial fibroblasts. *Clin Exp Nephrol* 2004;8:188-195.
- 68 Border WA, Noble NA. Transforming growth factor beta in tissue fibrosis. *N Engl J Med* 1994;331:1286-1292.
- 69 Bernardini N, Cupisti A, Mattii L, et al. Effect of heparan sulphate on kidney tissue expression of TGF-beta, rhoA, laminin and fibronectin in subtotaly nephrectomized rats. *J Nephrol* 2002;15:530-538.
- 70 Cooper ME. Interaction of metabolic and haemodynamic factors in mediating experimental diabetic nephropathy. *Diabetologia* 2001;44:1957-1972.
- 71 McMahon R, Murphy M, Clarkson M et al. IHG-2, a mesangial cell gene induced by high glucose, is human gremlin ± regulation by extracellular glucose concentration, cyclic mechanical strain, and transforming growth factor-beta 1. *J Biol Chem* 2000;275:9901-9904.
- 72 Lang F, Klingel K, Wagner CA, et al. Deranged transcriptional regulation of cell-volume-sensitive kinase hSGK in diabetic nephropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:8157-162.
- 73 Ziyadeh FN, Hoffman BB, Han DC et al. Long-term prevention of renal insufficiency, excess matrix gene expression, and glomerular mesangial matrix expansion by treatment with monoclonal antitransforming growth factor-beta antibody in db/db diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 8015-8020.
- 74 Gilbert RE, Kelly DJ, McKay T et al. PDGF signal transduction inhibition ameliorates experimental mesangial proliferative glomerulonephritis. *Kidney Int* 2001;59:1324-1332.
- 75 Lassila M, Jandeleit-Dahm K, Seah KK, et al. Imatinib attenuates diabetic nephropathy in apolipoprotein E-knockout mice. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:363-373.
- 76 Cooper ME, Vranes D, Youssef S et al. Increased renal expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptor VEGFR-2 in experimental diabetes. *Diabetes* 1999;48:2229-2239.
- 77 De Vriese AS, Tilton RG, Elger M, Stephan CC, Kriz W, Lameire NH Antibodies against vascular endothelial growth factor improve early renal dysfunction in experimental diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:993-1000.

- 78 Gilbert RE, Cox A, McNally PG et al. Increased epidermal growth factor in experimental diabetes related kidney growth in rats. *Diabetologia* 1997;40: 778-785.
- 79 Flyvbjerg A, Landau D, Domene H, Hernandez L, Gronbaek H, Leroith D. The role of growth hormone insulin-like growth factors (Igf), and Igf-binding proteins in experimental diabetic kidney disease. *Metabolism* 1995;44:67-71.
- 80 Flyvbjerg A, Khatir DS, Jensen LJ, Dagnaes-Hansen F, Gronbaek H, Rasch R. The involvement of growth hormone (GH), insulin-like growth factors (IGFs) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in diabetic kidney disease. *Curr Pharm Des* 2004;10:3385-3394.
- 81 Heilig CW, Liu Y, England RL et al. D-glucose stimulates mesangial cell GLUT1 expression and basal and IGF-I-sensitive glucose uptake in rat mesangial cells: M. Cooper: Pathogenesis of experimental diabetic nephropathy implications for diabetic nephropathy. *Diabetes* 1997;46:1030-1039.
- 82 Henry DN, Busik JV, Brosius FC 3rd, Heilig CW. Glucose transporters control gene expression of aldose reductase, PKC α , and GLUT1 in mesangial cells in vitro. *Am J Physiol* 1999;277:F97-F104.
- 83 Gnudi L, Viberti G, Raij L, Rodriguez V, GLUT-1 overexpression: Link between hemodynamic and metabolic factors in glomerular injury? *Hypertension* 2003;42:19-24.
- 84 Ohta M, Tanimoto T, Tanaka A. Localization, isolation and properties of three NADPH-dependent aldehyde reducing enzymes from dog kidney. *Biochim Biophys Acta* 1991;1078:395-403.
- 85 Mauer SM, Steffes MW, Azar S, Brown DM. Effects of sorbinil on glomerular structure and function in long-term diabetic rats. *Diabetes* 1989;38:839-846.
- 86 Pedersen MM, Christiansen JS, Mogensen CE. Reduction of glomerular hyperfiltration in normoalbuminuric IDDM patients by 6 mo of aldose reductase inhibition tolrestat. *Diabetes* 1991;40:527-531.
- 87 Ishii H, Tada H, Isogai S. An aldose reductase inhibitor prevents glucose-induced increase in transforming growth factor-beta and protein kinase c activity in cultured human mesangial cells. *Diabetologia* 1998;41:362-364.
- 88 McAuliffe AV, Brooks BA, Fisher EJ, Molyneaux LM, Yue DK. Administration of ascorbic acid and an aldose reductase inhibitor (Tolrestat) in diabetes \pm effect on urinary albumin excretion. *Nephron* 1998;80:277-284.
- 89 Baumgartl HJ, Banholzer P, Sigl G, Haslbeck M, Standl E. On the prognosis of IDDM patients with large kidneys. The role of large kidneys for the development of diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:630-634.
- 90 Imanishi M, Yoshioka K, Konishi et al. Glomerular hypertension as one cause of albuminuria in Type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 1999;42:999-1005.
- 91 Feldt-Rasmussen B, Mathiesen ER, Jensen T, Lauritzen T, Deckert T. Effect of improved metabolic control loss of kidney function in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients: an update of the Steno studies. *Diabetologia* 1991;34:164-170.
- 92 Mogensen CE. Combined high blood pressure and glucose in type 2 diabetes: double jeopardy (editorial). *BMJ* 1998;317:693-694.
- 93 American Diabetes Association. Implications of the United Kingdom Prospective Diabetes study. *Diabetes Care* 1999;22 Suppl.1:S27-S31.
- 94 Lam HC, Lee JK, Chiang HT, Koh SJ, Han TM, Lu CC, Yang CY, Hao LJ. Does endothelin play a role in the pathogenesis of early diabetic nephropathy? *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;26 Suppl 3:S479-481.
- 95 Wardle EN. How does hyperglycaemia predispose to diabetic nephropathy? *QJM* 1996;89:943-951.
- 96 Vvan Det NF, Verhagen NA, Tamsma JT, Berden JH, Bruijn JA, Daha MR, Van der Woude FJ. Department of Nephrology, University Hospital Leiden, The Netherlands: Regulation of glomerular epithelial cell production of fibronectin and transforming growth factor-beta by high glucose, not by angiotensin II. *Diabetes* 1997;46:834-840.
- 97 Anderson S, Rennke HG, Brenner BM, Zayas MA, Lafferty HM, Troy JL, Sandstorm DJ. Nifedipine versus fosinopril in uninephrectomised diabetic rats. *Kidney Int* 1992;41:891-987.
- 98 O'Brien RC, Cooper ME, Jerums G, Doyle AE. The effects of perindopril and triple therapy in a normotensive model of diabetic nephropathy. *Diabetes* 1993;42:604-609.
- 99 Björck S. The renin angiotensin system in diabetes mellitus. *Scan J Urology Nephrol* 1990;126 Suppl:1-51.
- 100 Singh R, Alavi N, Singh AK, Leehey DJ. Role of angiotensin II in glucose-induced inhibition of mesangial matrix degradation. *Diabetes* 1999;48:2066-2073.
- 101 Abbate M, Zoja C, Morigi M, et al: Transforming growth factor-beta1 is up-regulated by podocytes in response to excess intraglomerular passage of proteins: a central pathway in progressive glomerulosclerosis. *Am J Pathol* 2002;161:2179-2193.
- 102 Durvasula RV, Petermann AT, Hiromura K, Blonski M, Pippin J, Mundel P, Pichler R, Griffin S, Couser WG, Shankland SJ: Activation of a local tissue angiotensin system in podocytes by mechanical strain. *Kidney Int* 2004;65:30-39.
- 103 Huang XR, Chen WY, Truong LD, Lan HY: Chymase is upregulated in diabetic nephropathy: implications for an alternative pathway of angiotensin II-mediated

- diabetic renal and vascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1738-1747.
- 104 Zatz R, Meyer TW, Rennke HG, Brenner BM. Pre-dominance of hemodynamic rather than metabolic factors in the pathogenesis of diabetic glomerulopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82:5963-5967.
- 105 Wu L, Cox A, Roe C, Dziadek M, Cooper ME, Gilbert RE; Transforming growth factor β 1 and renal injury following subtotal nephrectomy in the rat: Role of the re-nin-angiotensin system. *Kidney Int* 1997;51:1553-1567.
- 106 Gilbert RE, Cox A, Wu LL et al. Expression of transforming growth factor- α 1 and type IV collagen in the renal tubulointerstitium in experimental diabetes: effects of angiotensin converting enzyme inhibition. *Diabetes* 1998;47: 414-422.
- 107 Zatz R, Dunn BR, Meyer TW, Brenner B. Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension. *J Clin Invest* 1986;77:1925-1930.
- 108 Hostetter T, Rennke H, Brenner B. The case for intrarenal hypertension in the initiation and progression of diabetic and other glomerulopathies. *Am J Med* 1982;72:375-380.
- 109 Price DA, De'Oliveira JM, Fisher ND, Williams GH, Hollemberg NK. The state and responsiveness of the rennin -andiotensin -aldosterone system in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Hypertens* 1999;12:681-687.
- 110 Zatz R, Meyer TW, Rennke HG, Brenner BM. Pre-dominance of hemodynamic rather than metabolic factors in the pathogenesis of diabetic glomerulopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82:5963-5967.
- 111 Kelly DJ, Skinner SL, Gilbert RE, Cox AJ, Cooper ME, Wilkinson-Berka JL Effects of endothelin or an-giotensin II receptor blockade on diabetes in the transgen-ic (mRen-2)27 rat. *Kidney Int* 2000;57:1882-1894.
- 112 Zimpelmann J, Kumar D, Levine DZ et al. Early diabetes mellitus stimulates proximal tubule renin mRNA expression in the rat. *Kidney Int* 2000;58:2320-2330.
- 113 Luetscher JA, Kraemer FB, Wilson DM, Schwartz HC, Bryer-Ash M. Increased plasma inactive renin in diabetes mellitus. A marker of microvascular complications. *N Engl J Med* 1985;312:1412-1417.
- 114 Wilson DM, Luetscher JA. Plasma prorenin activity and complications in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1990;323:1101-1106.
- 115 Tikkanen T, Tikkanen I, Rockell MD et al. Dual inhibition of neutral endopeptidase and angiotensin-con-verting enzyme in rats with hypertension and diabetes mellitus. *Hypertension* 1998;32:778-785.
- 116 Cao Z, Burrell LM, Tikkanen I, Bonnet F, Cooper ME, Gilbert R. Vasopeptidase inhibition attenuates the progression of renal injury in subtotal nephrectomised rats. *Kidney Int* 2001;60:715-721.
- 117 Jandeleit-Dahm K, Allen TJ, Youssef S, Gilbert RE, Cooper ME. Is there a role for endothelin antagonists in diabetic renal disease? *Diabetes Obes Metab* 2000;2:15-24.
- 118 The DCCT group. Clustering of long term complications in families with diabetes in DCCT. *Diabetes* 1997;46:1829-1839.
- 119 Rudberg S, Stattin E, Dahlquist G. Familial and Perinatal Risk Factors for Micro- and Macroalbuminuria in Young IDDM Patients. *Diabetes* 1998;47:1121-1126.
- 120 Tanaka N, Babazono T. Assessing genetic susceptibility to diabetic nephropathy. *Nephrology (Carlton)*. 2005;10 Suppl:S17-21.
- 121 Fagerudd JA, Tarnow L, Jacobsen P et al. Predisposition to essential hypertension and development of diabetic nephro-pathy in IDDM patients. *Diabetes* 1998;47:439-444.
- 122 Tarnow L, Glud C, Parving H-H. Diabetic nephropathy and the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene. *Nephrology Dialysis Transplant-ation* 1998;13:410-412.
- 123 Moczulski KD, Rogus JJ, Antonellis A, Warram HJ, Krolewski SA. Major Susceptibility Locus for Nephropathy in Type 1 Diabetes on Chromosome 3q Results of Novel Discordant Sib-Pair Analysis. *Diabetes* 1998;47:1164-1169.
- 124 Fagerudd JA, Pettersson-Fernholm KJ, Gronhagen-Riska C, Groop PH. The impact of a family history of Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus on the risk of diabetic nephropathy in patients with Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999;42:519-526.
- 125 Fioretto P, Steffes WM, Barbosa J, Rich SS, Miller EM, Mauer M. Is Diabetic Nephropathy Inherited? Studies of Glomerular Structure in Type 1 Diabetic Sibling Pairs. *Diabetes* 1999;48:865-869.
- 125 β Boright AP, Paterson AD, Mirea L et al. DCCT/EDIC Research Group. Genetic variation at the ACE gene is associated with persistent microalbuminuria and severe nephropathy in type 1 diabetes: the DCCT/EDIC Genetics Study. *Diabetes* 2005;54:1238-1244.
- 126 Semplicini A, Mozato MG, Same B, Nosaldini R, Fioretto P, Trevisan R et al. Na/H and Na Li exchanges in red cells of normotensive and hypertensive patients with IDDM. *Am J Hypert* 1982;2:174-177.
- 127 Canessa M, Adragna N, Solomon HS, Conolly TM, Tosteson DC. Increased sodium lithium countertransport in red cells of patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1980;302:722-726.
- 128 Woode WT, Falk RJ, Pittman AW, Klemmer PJ, Wetson BS, Namboodiri K. Increased red cell sodium-lithium countertransport in normotensive sons of hypertensive

- parents. *N Engl J Med* 1982;306:593-596.
- 129 Trevisan M, Ostrow D, Cooper RS et al. Sex and race difference in Na/Li CT and red cell sodium concentration. *Am J Epidemiol* 1984;120:537-541.
- 130 Krolewski AS, Canessa M, Rand LS, Warran JH, Christlieb AR, Knowler WC, Kahn CR. Genetic predisposition to hypertension as a major determinant of development of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1988;318:140-145.
- 131 Mangili R, Bending JS, Scott GS, Li LK, Gupta A, Viberti GC. Increased sodium lithium countertransport in red cells of patients with IDDM and nephropathy. *N Engl J Med* 1988;318:146-149.
- 132 Jones S, Trevisan R, Tariq T et al. Sodium lithium countertransport in microalbuminuric IDDM patients. *Hypertension* 1990;15:570-575.
- 133 Crompton C, Balfe JW, Balfe JA, Chatziliadis A, Daneman D. Na/Li CT in adolescents with IDDM. Relationship to incipient nephropathy and glycemic control. *Diabetes Care* 1994;17:704-770.
- 134 Jansen JS, Mathiesen ER, Norgaard K et al. Increased blood pressure and erythrocyte sodium/lithium countertransport are not inherited in diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1990;33:619-624.
- 135 Elving LD, Wetzels JEM, de Nobel E, Berden JHM. Erythrocyte Na/Li CT is not different in Type 1 diabetic patients with and without diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1981;34:126-128.
- 136 Völzke H, Gruska S, Vogelgesang D, Kerner W, Kraatz G, Rettig R. Intracellular calcium and sodium-lithium countertransport in type 2 diabetic patients with and without albuminuria. *Endocr J* 2006;53:773-781
- 137 Hansen HP, Christensen PK, Tauber-Lassen E, Klausen A, Jensen BR, Parving HH. Low-protein diet and kidney function in insulin-dependent diabetic patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1999;55:621-628.
- 138 Viberti GC, Wiseman MJ, Redmond J. Microalbuminuria: its history and potential for prevention of clinical nephropathy in diabetes mellitus. *Diabetic nephropathy* 1984;3:70-89.
- 139 Cohen DL, Close CF, Viberti GC. The variability of overnight urinary albumin excretion in IDDM and normal subjects. *Diabetic Med* 1987;4:437-440.
- 140 Viberti GC, Jarrett RJ, McGartney M, Keen H. Increased glomerular permeability to albumin induced by exercise in diabetic subjects. *Diabetologia* 1978;14:293-300.
- 141 Cohen D, Dodds R, Viberti G. Effect of protein restriction in insulin dependent diabetics at risk of nephropathy. *BMJ* 1987;224:795-798.
- 142 Mogensen CE, Vittinghus E. Urinary albumin excretion during exercise in juvenile diabetes. A provocation test for early abnormalities. *Scand J Clin Lab Invest* 1975;35:295-300.
- 143 Myers RD, Winetz JA, Chui F, Michaels AS. Mechanisms of proteinuria in diabetic nephropathy. A study of glomerular barrier function. *Kidney Intern* 1982;21:633-641.
- 144 Kanwar YS, Liu ZZ, Kashihara N, Wallner EI. Current status of the structural and functional basis of glomerular filtration and proteinuria. *Semin Nephrol* 1991;11:390-413.
- 145 Kashihara N, Watanabe Y, Makino H, Wallner EI, Kanwar YS. Selective decreased de novo synthesis of glomerular proteoglycans under the influence of reactive oxygen species. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89:6309-6313.
- 146 Brinkkoetter PT, Holtgreve S, van der Woude FJ, Yard BA. Angiotensin II type 1-receptor mediated changes in heparan sulfate proteoglycans in human SV40 transformed podocytes. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:33-40.
- 147 Yard BA, Kahlert S, Engelleiter R, et al. Decreased glomerular expression of agrin in diabetic nephropathy and podocytes, cultured in high glucose medium. *Exp Nephrol* 2001;9:214-222.
- 148 Kelly DJ, Aaltonen P, Cox AJ, et al. Expression of the slit-diaphragm protein, nephrin, in experimental diabetic nephropathy: differing effects of anti-proteinuric therapies. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1327-1332.
- 149 Pavenstadt H, Kriz W, Kretzler M. Cell biology of the glomerular podocyte. *Physiol Rev* 2003;83:253-307.
- 150 Hoffmann S, Podlich D, Hahnel B, Kriz W, Gretz N. Angiotensin II type 1 receptor overexpression in podocytes induces glomerulosclerosis in transgenic rats. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1475-1487.
- 151 Yokoyama H, Hoyer PE, Hansen PM et al. Immunohistochemical quantification of heparan sulfate proteoglycan and collagen IV in skeletal muscle capillary basement membranes of patients with diabetic nephropathy. *Diabetes* 1997; 46:1875-1880.
- 152 Kofoed-Enevoldsen A, Noonan D, Deckert T. Diabetes mellitus induced inhibition of glucosaminyl N-deacetylase: Effect of short-term blood glucose control in diabetic rats. *Diabetologia* 1993;36:310-315.
- 153 Walton C, Bodansky HJ, Wales JK, Forbes MA, Cooper EH. Tubular dysfunction and microalbuminuria in insulin dependent diabetes. *Arch Dis Child* 1988;63:244-249.
- 154 Mutti A, Allovini R, Ghiggeri GM, et al. Urinary excretion of brush border antigen and plasma proteins in early stages of diabetic nephropathy. *Clinica Chimica Acta* 1990;188:93-100.
- 155 Mogensen CE, Christensen CK. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *N Engl J Med* 1984;311:89-93.

- 156 Parving H-H, Oxenboll B, Svendsen PA, Christiansen JS, Andersen AR. Early detection of patients at risk of developing diabetic nephropathy. A prospective study of urinary albumin excretion. *Acta Endocrinol* 1982;100:550-555.
- 157 Viberti GC, Hill RD, Jarret RJ, Argyropoulos A, Mahmud U, Keen H. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1982;i:1430-1432.
- 158 Microalbuminuria Study Group, UK. Intensive therapy and progression to clinical albuminuria in patients with insulin-dependent diabetes and microalbuminuria. *Br Med J* 1995;311:973-977.
- 159 Almdal T, Norgaard K, Feldt-Rasmussen B, Deckert T. The predictive value of microalbuminuria in IDDM: a five-year follow-up study. *Diabetes Care* 1994;17:120-125.
- 160 Mathiesen ER, Rönn B, Jensen T, Storm B, Deckert T. Relationship between blood pressure and urinary albumin excretion in development of microalbuminuria. *Diabetes* 1990;39:245-249.
- 161 Chase HP, Garg SK, Harris S, Hoops SL, Marshall G. High-normal blood pressure and early diabetic nephropathy. *Arch Intern Med* 1990;150:639-641.
- 162 Mathiesen ER, Rönn B, Storm B, Foght H, Deckert T. Development of microalbuminuria - a 10 year prospective study. *Diabetologia* 1993;36 (Suppl. 1):A215.
- 163 Jarrett RJ, Viberti GC, Argyropoulos A et al. Microalbuminuria predicts mortality in NIDDM patients. *Diabetic Med* 1984;1:17-18.
- 164 Forsblom CM, Groop P-H, Ekstrand A, Groop LC. Predictive value of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes of long duration. *BMJ* 1992;305:1051-1053.
- 165 Tanaka Y, Atsumi Y, Matsuoka K, Onuma T, Tohjima T, Kawamori R. Role of glycemic control and blood pressure in the development and progression of nephropathy in elderly Japanese NIDDM Patients. *Diabetes Care* 1998;21:116-120.
- 166 Forsblom CM, Groop P-H, Ekstrand A et al. Predictors of progression from normoalbuminuria to microalbuminuria in NIDDM. *Diabetes Care* 1998;21:1932-1938.
- 167 Poulsen PL, Hansen KW, Mogensen CE. Ambulatory blood pressure in the transition from normo- to microalbuminuria. A longitudinal study in IDDM patients. *Diabetic* 1994;43:1248-1253.
- 168 Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Research Clinical Practice* 1995;28:103-117.
- 169 UKPDS 33. An intensive blood glucose control policy with sulphonylureas or insulin reduces the risk of diabetic complications in patients with Type 2 diabetes. *Lancet* 1998;352:837-853.
- 170 Mathiesen ER, Oxenboll K, Johansen PA, Svendsen PA, Deckert T. Incipient nephropathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1984;26:406-410.
- 171 Wiseman M, Viberti GC, Mackintosh D, Jarrett RJ, Keen H. Glycaemia, arterial pressure and microalbuminuria in Type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 1984;26:401-405.
- 172 Viberti GC, Keen H, Wiseman M. Raised arterial pressure in parents of proteinuric insulin-dependent patients. *Br Med J* 1987;295:515-517.
- 173 Schmitz A. Microalbuminuria, blood pressure, metabolic control, and renal involvement. Longitudinal studies in white non-insulin-dependent diabetic patients. *Am J of Hyper* 1997;10:189S-197S.
- 174 Nielsen S, Schmitz A, Rehling M, Mogensen CE. The clinical course of renal function in NIDDM patients with normo- and microalbuminuria. *J Intern Med* 1997;241:133-141.
- 175 Nielsen S, Schmitz A, Rehling M, Mogensen CE. Systolic blood pressure determines the rate of decline of glomerular filtration rate in Type 1 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1993;16:1427-1432.
- 176 Turner R, Holman R, Stratton I et al. For United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular complications in type 2 diabetes: United Kingdom Prospective Diabetes Study 38. *BMJ* 1998;317:703-713.
- 177 UKPDS 34. Effect of an intensive blood glucose control policy with metformin on complications in Type 2 diabetic patients. *Lancet* 1998;352:854-865.
- 178 Holman R, Turner R, Stratton I et al. for United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: United Kingdom Prospective Diabetes Study 39. *BMJ* 1998;317:713-720.
- 179 Parving H-H, Jacobsen P, Rossing K, Smidt UM, Hommel E, Rossing P. Benefits of long-term antihypertensive treatment on prognosis in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1996;49:1778-1782.
- 180 Charturvedi N. When should ACE inhibitors be used in IDDM patients? A combined analysis of clinical trials. *Diabetologia* 1998;41:A5 (Abstract).
- 181 Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Jensen T, Kofoed-Enevoldsen A. Albuminuria reflects widespread

- vascular damage. The Steno hypothesis. *Diabetologia* 1989;32: 219-226.
- 182 Mau Pedersen M, Christensen CK and Mogensen CE. Long-term (18 year) prognosis for normo- and microalbuminuric type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1992;35:A60 (Abstract).
- 183 Messent JWC, Elliott TG, Hill RD, Jarrett RJ, Keen H, Viberti GC. Prognostic significance of microalbuminuria in insulin-dependent diabetes mellitus: A twenty-three year follow-up study. *Kidney International* 1992;41:836-839.
- 184 Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* 1984;310:356-360.
- 185 Dinneen S, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature. *Arch Intern Med* 1997;157:1413-1418.
- 186 Mogensen CE. Therapeutic interventions in nephropathy of IDDM. *Diabetes Care* 1988;11Suppl 1:10-15.
- 187 Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes* 1983;32 Suppl 2:64-78.
- 188 Jovanovic DB, Djukanovic L. Analysis of factors influencing chronic renal failure progression. *Ren Fail* 1999;21:177-187.
- 189 Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR; UKPDS GROUP. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003;63:225-232.
- 190 Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, Goetz FC, Mauer M. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med* 1998;339:69-75.
- 191 Fioretto P, Bruseghin M, Berto I, Gallina P, Manzato E, Mussap M. Renal protection in diabetes: role of glycemic control. *J Am Soc Nephrol* 2006;4(Suppl 2):S86-S89.
- 192 The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group: Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Kidney Int* 1995;47:1703-1720.
- 193 Microalbuminuria Collaborative Study Group: Intensive therapy and progression to clinical albuminuria in patients with insulin dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. *BMJ* 1995;311:973-977.
- 194 Writing Team for the DCCT /Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: The Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA* 2003;290:2159-2167.
- 195 Editorial. The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1996;45:1289-1298.
- 196 Reichard P. Are there any glycemic threshold for the serious microvascular diabetic complications. *J Diab Compl* 1995;9:25-30.
- 197 Krolewski AS, Laffel LMB, Krolewski M, Quinn M, Warram JH. Glycosylated hemoglobin and the risk of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995;332:1251-1255.
- 198 Alaveras AE, Thomas SM, Sagriotis A, Viberti GC: Promoters of progression of diabetic nephropathy: the relative roles of blood glucose and blood pressure control. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12 (Suppl. 2):71-74.
- 199 Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. Variability in the relationship between mean plasma glucose and HbA1c: implications for the assessment of glycemic control. *Clin Chem* 2007;53:897-901.
- 200 Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000;23 Suppl 2:B21-9.
- 201 Al-Futaisi A, Al-Zakwani A, Almahrezi A et al. Prevalence and predictors of microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: A cross-sectional observational study in Oman. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2006;72:212-215
- 202 Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, Adler AI, Holman RR; UKPDS Study Group. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes* 2006;55:1832-1839.
- 203 Fagerudd JA, Tarnow L, Jacobsen P, et al. Predisposition to essential hypertension and development of diabetic nephropathy in IDDM patients. *Diabetes* 1998;47:439-44.
- 204 Ritz E, Dikow R. Hypertension and antihypertensive treatment of diabetic nephropathy. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006;2:562-567.
- 205 Hsu CY, McCulloch CE, Darbinian J, Go AS, Iribarren C. Elevated blood pressure and risk of end-stage renal disease in subjects without baseline kidney disease. *Arch Intern Med* 2005;165:923-928.
- 206 Parving H-H. Renoprotection in diabetes: genetic and non-genetic risk factors and treatment. *Diabetologia* 1998;41:745-759.
- 207 Mogensen CE. Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. *BMJ*

- 1982;285:685-688.
- 208 Parving H-H, Smidt UM, Andersen AR, Svendsen PAA. Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy. *Lancet* 1983;i:1175-1179.
- 209 Parving H-H, Andersen AR, Schmidt UM, Hommel E, Mathiesen ER, Svendsen PAA. Effect of antihypertensive treatment on kidney function in diabetic nephropathy. *BMJ* 1987;294:1443-1447.
- 210 Imanishi M, Yoshioka K, Okumura M et al. Mechanism of decreased albuminuria caused by angiotensin converting enzyme inhibitor in early diabetic nephropathy. *Kidney Int Suppl* 1997;63:S198-200.
- 211 Mathiesen ER, Hommel E, Hansen HP, Parving H. Preservation of normal GFR in type 1 diabetic patients with microalbuminuria under long-term (8 years) ACE inhibition. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1062.
- 212 Zatz R, Dunn BR, Meyer TW, Anderson S, Rennke HG, Brenner BM. Prevention of diabetic glomerulopathy by pharmacological amelioration of glomerular capillary hypertension. *J Clin Invest* 1986;77:1925-1930.
- 213 Mogensen CE. Angiotensin converting enzyme inhibitors and diabetic nephropathy. Their effects on proteinuria may be independent of their effects on blood pressure. Editorial *BMJ* 1992;304:822-826.
- 214 Parving H, Hommel E. Prognosis in diabetic nephropathy. *BMJ* 1989;233:299.
- 215 Chan JC, Critchley JA, Tomlinson B, Chan TY, Cockram CS. Antihypertensive and anti-albuminuric effects of losartan potassium and felodipine in Chinese elderly hypertensive patients with or without non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Nephrol* 1997;17:72-80.
- 216 Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effects of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-860.
- 217 Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-869.
- 218 Parving HH, Lehnert H, Brochner-Montensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870-878.
- 219 Viberti G, Wheeldon NM, MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002;106:672-678.
- 220 Agarwal R. Add-on angiotensin receptor blockade with maximized ACE inhibition. *Kidney Int* 2001;59:2282-9.
- 221 Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, et al. Randomized controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000;321:1440-1444.
- 222 Hostetter TH. Mechanisms of diabetic nephropathy. *Am J Kidney Diseases* 1994;24(2):188-192.
- 223 Hostetter TH. Diabetic nephropathy. Metabolic Versus haemodynamic considerations. *Diabetes Care* 1992;15:1205-1215.
- 224 Bosch JP, Soccage A, Lauer A. Renal function reserve in humans. Effect of protein intake on GFR. *Am J Med* 1983;75:943-950.
- 225 Walser M. Progression of chronic renal failure in man. *Kidney Int* 1990;37:1195-1200.
- 226 Mitch WE. The influence of diet or the progression of renal insufficiency. *Ann Rev Med* 1984;35:249-264.
- 227 Giordano D. Protein restriction in chronic renal failure. *Kidney Int* 1982;92:401-408.
- 228 Pedersen MM, Mogensen CE, Jorgensen FS, Moller B, Lykke G, Pedersen O. Renal effects from limitation of high dietary protein in normoalbuminuric diabetic patients. *Kidney Intern* 1989;27:S215-221.
- 229 Zeller KR, Jacobson H, Rasin P. The effect of dietary protein and phosphorus restriction on renal function in diabetic ne-phropathy: results of a 5 years study. *Kidney Int* 1990;37:246.
- 230 Giavarella HD, Mizio G, Stefoni S, Borginno LG, Vannini P. Reduced albuminuria after dietary protein restriction in IDDM patients with clinical nephropathy. *Diabetes Care* 1987;10:407-413.
- 231 Zeller KR, Whittaker F, Sullivan L, Raskin P, Jacobson HR. Effect of restricting dietary protein on the progression or renal failure in patients with IDDM. *N J Enl Med* 1991;394:78-84.
- 232 Hansen HP, Christensen PK, Tauber-Lassen E, Klausen A, Jensen BR, Parving HH. Low-protein diet and kidney function in insulin-dependent diabetic patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1999;55:621-628.
- 233 Castellino P, Code B, De Fronzo RA. Effect of amino acid infusion on renal haemodynamics in humans. *Am J Physiol* 1986;251:F139-F142.
- 234 Turtle KR, Brutton JR, Perusek M, Lancaster JL, Knapp DT, De Fronzo RA. Effect or strict glycemic control on renal haemodynamic response to aminoacid infusion. *N Eng J Med* 1991;324:1626-1632.

- 235 Viberti GC, Walker JD. Diabetic nephropathy: etiology and prevention. *Diabetes Metabol Rev* 1988;4:147-162.
- 236 Tuttle KR, DeFronzo RA, Stein J. Diabetic nephropathy: a rational approach to therapy based upon pathophysiology. *Semin Nephrol* 1991;11:220-235.
- 237 Brodsky IG. Nutritional effects of dietary protein restriction in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Nutr* 1998;128 (2Suppl):337S-339S.
- 238 Castellino P, Giordano M, de Pascale E, Solini A. Derangements in protein metabolism induced by type 1 diabetes mellitus. *Miner Electrolyte Metab* 1998;24:41-46.
- 239 Hoffer LJ, Taveroff A, Schiffrin A. Metabolic adaptation to protein restriction in insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Physiol* 1997;272(1Pt 1):E59-67.
- 240 Barsotti G, Cupisti A, Barsotti M, Sposini S, Palmieri D, Meola M, Lenti C, Morelli E. Dietary treatment of diabetic nephropathy with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13 Suppl 8:49-52.
- 241 Hoffer LJ, Taveroff A, Hamadeh MJ. Dietary protein restriction alters glucose but not protein metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 1998;47:1145-1151.
- 242 Walker JD, Bending JJ, Dodds RA, Mattock MB, Murrells TJ, Keen H, Viberti GC. Restriction of dietary protein and progression of renal failure in diabetic nephropathy. *Lancet* 1989;2:1411-1415.
- 243 Attman PO, Bucht H, Larsson O, Uddebom G. Protein-reduced diet in diabetic renal failure. *Clin Nephrol* 1983;19:217-220.
- 244 Pedrini MT, Levey AS, Lau J, Chalmers TC, Wang PH. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996;1,124:627-632.
- 245 Hansen HP, Tauber-Lassen E, Jensen BR, Parving HH. Effect of dietary protein restriction on prognosis in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2002;62:220-228.
- 246 Fouque D, Laville M, Boitsel JP, Chifflet R, Labeeuw MZech PY. Controlled low protein diets in chronic renal insufficiency. *Br Med J* 1992;304:216-220.
- 247 Percheron C, Colette C, Astre C, Monnier L. Effects of moderate changes in protein intake on urinary albumin excretion in type 1 diabetic patients. *Nutrition* 1995;11:345-349.
- 248 Meloni C, Morosetti M, Suraci C, Pennafina MG, Tozzo C, Taccone-Gallucci M, Casciani CU. Severe dietary protein restriction in overt diabetic nephropathy: benefits or risks? *J Ren Nutr* 2002;12:96-101.

8.3.2 Αντιμετώπιση διαβητικών ασθενών με ΧΝΑ τελικού σταδίου

Δ. Καραμήτσος

Στα πρώτα χρόνια της εφαρμογής της αιμοκάθαρσης για την αντιμετώπιση των ασθενών με ΧΝΑ, οι διαβητικοί ασθενείς με ΧΝΑ τελικού σταδίου δεν υπολογιζόταν ότι ήταν κατάλληλοι για θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας. Με την αύξηση του αριθμού των κέντρων αιμοκάθαρσης και Συνεχούς Φορητής Περιτοναϊκής Κάθαρσης (ΣΦΠΚ) έχει αυξηθεί και ο αριθμός των διαβητικών που εντάσσονται σε προγράμματα χρόνιας υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας.¹ Όπως ήδη αναφέρθηκε, στις ΗΠΑ το 36% των ασθενών σε αιμοκάθαρση είναι διαβητικοί, ενώ στην Ευρώπη το ποσοστό τους είναι 17%.^{2,3} Ο αριθμός των ασθενών με ΣΔ τύπου 2 συνεχώς αυξάνεται στα χρόνια προγράμματα αιμοκάθαρσης και ΣΦΠΚ και η αύξηση αυτή σχετίζεται με τρεις τουλάχιστον παράγοντες. Πρώτον, με την αύξηση των ασθενών με ΣΔ τύπου 2, η οποία βαδίζει παράλληλα με την αύξηση των ατόμων που ζουν με τον σύγχρονο τρόπο ζωής, δεύτερον με τη μακρότερη επιβίωση των διαβητικών και τρίτον με την αύξηση του μέσου όρου ζωής των ανθρώπων. Γενικώς υπάρχει η τάση της αύξησης του μέσου όρου ζωής των ατόμων σε αιμοκάθαρση.^{2,3} Στην Ελλάδα, το ποσοστό των διαβητικών ασθενών σε αιμοκάθαρση αναλογικά είναι μικρότερο, αλλά σημαντικό ποσοστό διαβητικών υποβάλλεται σε ΣΦΠΚ (πίνακας 8.3.2.1). Οι διαβητικοί ασθενείς με ΧΝΑ τελικού σταδίου εμφανίζουν πολλά προβλήματα. Η θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας στους διαβητικούς νεφροπαθείς πρέπει να αρχίζει νωρίτερα απ' ό,τι γίνεται σε άλλης αιτιολογίας ΧΝΑ. Αυτό απαιτείται γιατί, πρώτον, οι διαβητικοί που έχουν ΧΝΑ εμφανίζουν ραγδαία εξέλιξη των επιπλοκών από τους οφθαλμούς, το ΑΝΣ και το καρδιαγγειακό σύστημα και, δεύτερον, γιατί εμφανίζουν προβλήματα δυσχερώς αντιμετωπιζόμενης υπέρτασης και υπερφόρτωσης με υγρά.^{2,4} Επομένως, είναι σκόπιμο οι διαβητικοί να εντάσσονται σε προγράμματα υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, όταν φτάνουν σε επίπεδα GFR 10-15 ml ή κρεατινίνης ορού 6-7 mg/dl και όχι αργότερα.⁵ Σε ασθενείς με κρεατινίνη 4-5 mg/dl είναι σκόπιμο να γίνεται η αρτηριοφλεβική επικοινωνία (fistula), ώστε να είναι έτοιμη η αγγειακή προσπέλαση για την αιμοκάθαρση, αν η κρεατινίνη φτάσει τα 6-7 mg/dl.

Οι θεραπευτικές επιλογές, όπως και σε κάθε ΧΝΑ τελικού σταδίου, είναι η αιμοκάθαρση, η ΣΦΠΚ και η μεταμόσχευση νεφρού. Η τελευταία έχει προσφέρει καλύτερα μακροχρόνια αποτελέσματα απ' ό,τι οι άλλες δύο μέθοδοι, αλλά πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι στις

πίνακας 8.3.2.1 Οι υποβληθέντες διαβητικοί σε ΣΦΠΚ. (Στοιχεία 2000)

Κέντρο παρακολούθησης	Διευθυντές/Υπεύθυνοι Ιατροί	Σύνολο ενταχθέντων	Διαβητικοί
Νεφρολογική μονάδα Ιπποκράτειο Νοσοκομείο	Παπαδημητρίου Μ, Μέμμος Δ	567	131 (23,1%)
Νεφρολογική Κλινική Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης (10ετία)	Βαργιεμέζης Β	180	39 (21,6%)
Παθολογική Κλινική Νοσοκομείο Άγιος Δημήτριος	Δημητριάδης Α	172	39 (22,6%)
Νεφρολογική μονάδα Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ	Τουρκαντώνης Α, Ντόμπρος Ν Μπαλάσκας Η	235	84 (35,7%)

σχετικές σειρές που ανακοινώθηκαν οι ασθενείς είχαν επιλεγεί για μεταμόσχευση, επειδή ήταν σε καλύτερη γενική κατάσταση και είχαν καλύτερες προοπτικές επιβίωσης.⁶ Στους νεότερους σε ηλικία ασθενείς επιλέγεται ως θεραπεία εκλογής η μεταμόσχευση νεφρού και κατά δεύτερο λόγο η αιμοκάθαρση. Στους μεγαλύτερους σε ηλικία ασθενείς πρώτη επιλογή είναι η ΣΦΠΚ. Στους διαβητικούς με ΧΝΑ μεγαλύτερη αναλογία ασθενών υποβάλλεται σε θεραπεία με ΣΦΠΚ απ' ό,τι στους μη διαβητικούς νεφροπαθείς.⁴

Η επιβίωση και η αποκατάσταση της υγείας των διαβητικών ασθενών είναι γενικά χειρότερη απ' ό,τι των άλλων ασθενών με ΧΝΑ.⁴ Σε σύγκριση θνητότητας και νοσηρότητας ασθενών σε αιμοκάθαρση και μεταμόσχευση νεφρού, αν γίνει προσαρμογή και διόρθωση των στοιχείων με βάση τους προϋπάρχοντες παράγοντες κινδύνου, δεν παρατηρούνται διαφορές, ώστε να θεωρηθεί ότι η μία μέθοδος πλεονεκτεί της άλλης.⁵ Το βέβαιο είναι, όμως, ότι με τη μεταμόσχευση είναι καλύτερη η ποιότητα ζωής. Σύμφωνα με στοιχεία της EDTA, περίπου 60% των ασθενών που είναι ζωντανοί και βρίσκονται σε θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας κάνουν αιμοκάθαρση, 20% κάνουν ΣΦΠΚ και 20% διατηρούν λειτουργικό μόσχευμα νεφρού.⁶ Η θνητότητα διαβητικών ασθενών σε τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας έχει μειωθεί σημαντικά με την αύξηση της πείρας και τη βελτίωση των τεχνικών μέσων στην αιμοκάθαρση και τη ΣΦΠΚ. Έτσι τα στατιστικά στοιχεία, π.χ. του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου του Κλήβελαντ, παρουσίαζαν το 1982 θνητότητα 45% και το 1997 μείωση θνητότητας σε 29%. Στο εν λόγω κέντρο 67,7% των ασθενών υποβαλλόταν σε αιμοκάθαρση, 13,2% σε ΣΦΠΚ και 13,2% είχε λειτουργικό νεφρικό μόσχευμα.⁶ Σε άλλα κέντρα, π.χ. του Τορόντο, πολύ μεγαλύτερο ποσοστό διαβητικών ασθενών υποβάλλεται σε ΣΦΠΚ.

Στην Ελλάδα τα στατιστικά στοιχεία ποικίλλουν από κέντρο σε κέντρο. Υπάρχουν κέντρα που, είτε επειδή δεν διαθέτουν τεχνητό νεφρό είτε διότι οι νεφρολόγοι εκπαιδεύθηκαν σε κέντρα με ιδιαίτερη ανάπτυξη της

ΣΦΠΚ, έχουν σημαντικό αριθμό ασθενών σε περιτοναϊκές πλύσεις. Η πτώση της λειτουργικής ικανότητας του περιτοναίου μετά τα πρώτα τρία χρόνια ΣΦΠΚ και η αύξηση των μονάδων τεχνητού νεφρού, παρά τις αρχικές προτιμήσεις που υπήρχαν για ΣΦΠΚ, στρέφουν σήμερα τους διαβητικούς ασθενείς περισσότερο στην αιμοκάθαρση με τεχνητό νεφρό.

Ως προς την πρόγνωση της πορείας των ασθενών με ΣΔ τύπου 2 σε αιμοκάθαρση, έχει βρεθεί ότι η ρύθμιση του ΣΔ πριν από την έναρξη θεραπείας υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας είναι ισχυρός προγνωστικός παράγοντας καρδιαγγειακής νοσηρότητας και επιβίωσης.⁷ Επιπλέον, έχει δειχθεί ότι η πρώιμη παραπομπή σε νεφρολόγο (τουλάχιστον έξι μήνες πριν από την έναρξη θεραπείας υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, συμβάλλει στην καλύτερη πρόγνωση, των ασθενών με ΣΔ τύπου 2.⁷ Η καλή ρύθμιση του ΣΔ στην περίοδο της θεραπείας με αιμοκάθαρση επίσης σχετίζεται με καλύτερη πρόγνωση ενώ οι ασθενείς με ΣΔ γενικά είχαν πάνω από διπλάσια νοσηρότητα (odds ratio 2,32) από τους μη διαβητικούς, όταν είχαν άσχημη ρύθμιση με κριτήριο την $HbA1c > 7,3\%$.⁸

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Ritz E. Nephropathy in type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997;105 Suppl 2:80-82.
- 2 Krediet RT. Renal replacement therapy in diabetes mellitus. In Bilo HJG and Viberti GC, eds, *Diabetic nephropathy*, de Weegenlanden Series Z, Zwolle, London 1994;318-325.
- 3 Kjellstrand C, Comty C, Shapiro F. A comparison of dialysis and transplantation in insulin-dependent diabetic patients. In: Friedman EA, L'Esperance FA, eds, *Diabetic renal retinal syndrome 2*. New York Grune and Stratton 1982:405-417.
- 4 Brunner FP, Brynner H, Challah S et al. Renal replacement therapy in patients with diabetic nephropathy, 1980-1985. Report from the European Dialysis and Transplant Association Registry. *Nephrol Dial Transplant* 1988;3:585-595.
- 5 Purfrey PS, Hutchinson TA, Harvey C, Guttman RD. Transplantation versus dialysis in diabetic patients with renal failure. *Am J Kidney Dis* 1985;5:112-116.
- 6 Friedlander MA, Hricik DE. Optimizing end-stage renal disease therapy for the patient with diabetes mellitus. *Semin Nephrol* 1997;17:331-345.
- 7 M Wu, C Yu, C Yang, C Wu, et al. Poor pre-dialysis glycaemic control is a predictor of mortality in type II diabetic patients on maintenance haemodialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation* 1997;12:2105-2110.
- 7a Lin CL, Wu MS, Hsu PY, Huang CC. Improvement of clinical outcome by early nephrology referral in type II diabetics on hemodialysis. *Ren Fail* 2003;25:455-464.
- 8 Hayashino Y, Fukuhara S, Akiba T, et al. Diabetes, glycaemic control and mortality risk in patients on haemodialysis: the Japan Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study. *Diabetologia* 2007;50:1170-1177.

8.3.3 Η αιμοκάθαρση στην αποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας διαβητικών ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου

Σ. Βασιλείου, Δ. Γρέκας

Από στοιχεία της United States Renal Data System (USRDS) στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, πάνω από 80% των διαβητικών ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου εισέρχονται σε χρόνιο πρόγραμμα εξωνεφρικής κάθαρσης με τεχνητό νεφρό.^{1,2} Στον Καναδά το ποσοστό είναι μικρότερο, ενώ διαφορετικά ποσοστά δίνονται από Ευρωπαϊκά κέντρα.² Το ποσοστό των διαβητικών ασθενών που εντάσσονται σε πρόγραμμα εξωνεφρικής κάθαρσης διαφέρει με την ηλικία και παρουσιάζεται στο σχήμα 8.3.3.1.

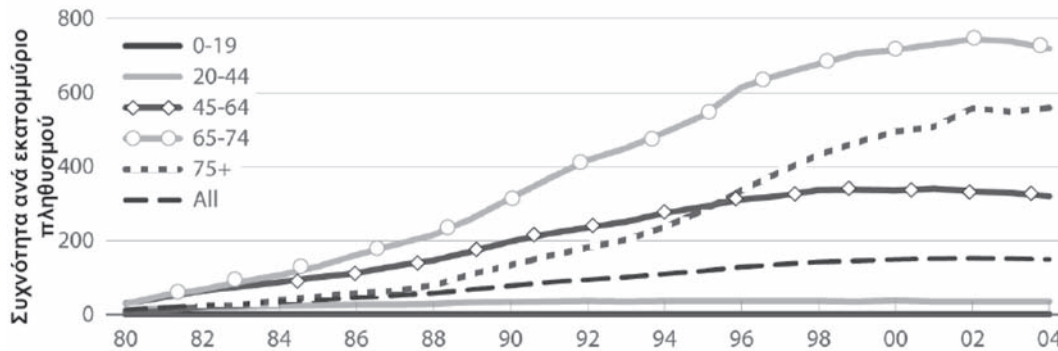
Παρά τη βελτίωση των μεθόδων εξωνεφρικής κάθαρσης, η θνητότητα των διαβητικών ασθενών εξακολουθεί να παραμένει υψηλή, γεγονός που σχετίζεται με την παρουσία διαφόρων παραγόντων νοσηρότητας κατά την έναρξη της θεραπείας.³ Σχετικά με την εμφάνιση της καρδιαγγειακής νόσου, οι παράγοντες κινδύνου είναι οι ίδιοι με αυτούς των μη διαβητικών ασθενών, η υπερλιπιδαιμία, το κάπνισμα, η υπέρταση, τα ελαττωμένα επίπεδα HDL-χοληστερόλης, η αυξημένη συγκολλητικότητα των αιμοπεταλίων, το αυξημένο ινοδωγόνο και το ιστορικό καρδιοπάθειας.⁴

Ο Kempner και συν. (1991) διαπίστωσαν ότι η ηλικία άνω των 45 ετών, η συστολική αρτηριακή πίεση άνω των 160mmHg και η προϋπάρχουσα καρδιακή ανεπάρκεια αποτελούν δυσμενείς παράγοντες κινδύνου για διαβητικούς ασθενείς με τελικό στάδιο νεφρικής νόσου.⁵

Για την ένταξη σε πρόγραμμα χρόνιας αιμοκάθαρσης απαιτείται η διενέργεια επαρκούς αρτηριοφλεβικής αναστόμωσης (Fistula), η οποία σε διαβητικούς ασθενείς είναι πιο δύσκολο να επιτευχθεί λόγω της προχωρημένης και βαριάς αθηροσκλήρωσης των αγγείων. Αλλά στη δημιουργία επαρκούς αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας δημιουργούνται προβλήματα και από προηγούμενους αγγειακούς κατετηριασμούς ή φλεβοκεντήσεις, οι οποίες –για τον λόγο αυτό– πρέπει να περιορίζονται δραστικά στους διαβητικούς ασθενείς.* Σε περίπτωση αδυναμίας τοποθέτησης επαρκούς αρτηριοφλεβικής αναστόμωσης στους εν λόγω ασθενείς, ικανοποιητική λύση προσφέρει η τοποθέτηση συνθετικού αγγειακού μοσχεύματος ή μόνιμου ενδοκαρδιακού καθετήρα.

Το τυπικό πρόγραμμα αιμοκάθαρσης απαιτεί τρεις συνεδρίες την εβδομάδα διάρκειας 3-4 ωρών με ρυθ-

* Με την καθιέρωση του αυτοελέγχου της γλυκόζης αίματος κατ' οίκον (σακχαρόμετρα) ευτυχώς ελαττώθηκαν οι συχνές αιμοληψίες που παλιά γίνονταν ακόμη και για έναν προσδιορισμό σακχάρου αίματος.



σχήμα 8.3.3.1 Ποσοστό ανά εκατομμύριο πληθυσμού ανάλογα με την ηλικία ένταξης στην εξωνεφρική κάθαρση (USRDS 2006).

μό ροής αίματος εξωσωματικής κυκλοφορίας 300-500 ml/min. Σε διαβητικούς ασθενείς νεαρής ηλικίας, χωρίς προβλήματα στην αγγειακή προσπέλαση, μπορεί να εφαρμοστεί η κατ'οίκον αιμοκάθαρση (Home hemodialysis), μέθοδος που φαίνεται ότι έχει την καλύτερη επιβίωση και τη μεγαλύτερη αποκατάσταση από όλες τις θεραπείες υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας των διαβητικών ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου. Σε αντίθεση με την κατ'οίκον αιμοκάθαρση, η εφαρμογή της αιμοκάθαρσης στο νοσοκομείο σε διαβητικούς ασθενείς μεγάλης ηλικίας, οι οποίοι μάλιστα εμφάνισαν διάφορες επιπλοκές, συνοδεύεται από χειρότερη πρόγνωση. Η τελευταία αποδίδεται στη μικρότερη «δόση» κάθαρσης που λαμβάνεται είτε λόγω συχνών υποτασικών επεισοδίων είτε λόγω ελαττωμένης παροχής της αρτηριοφλεβικής αναστόμωσης (πίνακας 8.3.3.1).

Από τις επιπλοκές της αιμοκάθαρσης, η **υπόταση** κατά τη διάρκεια της συνεδρίας εμφανίζεται κατά 20% συχνότερα στους διαβητικούς ασθενείς σε σχέση με τους μη διαβητικούς ασθενείς.⁶ Η επιπλοκή οφείλεται σε πολλούς παράγοντες, συχνά συνοδεύεται από ναυτία και έμετο, ενώ παρατηρείται ακόμη και σε ασθενείς με κλινικά ευρήματα υπερογκαιμίας και οιδήματος. Η εμφάνιση επανειλημμένων επεισοδίων υπότασης συνδυάζεται με ανεπαρκή κάθαρση και αυξημένη θνητότητα των ασθενών, λόγω της ελάττωσης του χρόνου διάρκειας των συνεδριών και της πρώιμης διακοπής τους.⁷

Αυτά καθεαυτά τα υποτασικά επεισόδια μπορούν να προκαλέσουν επεισόδια στηθάγχης, αλλά από την άλλη πλευρά οι παράγοντες που συμμετέχουν στην εμφάνιση της υπότασης είναι:

α) Το ελαττωμένο καρδιακό κλάσμα εξώθησης, που οφείλεται στη νόσο των στεφανιαίων αγγείων.

β) Η διαστολική δυσλειτουργία, λόγω της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας, με συνέπεια τη μείωση της ενδοτικότητας και της πλήρωσης της αριστεράς κοιλίας.

γ) Η νευροπάθεια του ΑΝΣ των ουραιμικών διαβητικών ασθενών και η κατάργηση της αντανακλαστικής αύξησης της καρδιακής συχνότητας και των περιφερικών αντιστάσεων στην υπόταση.

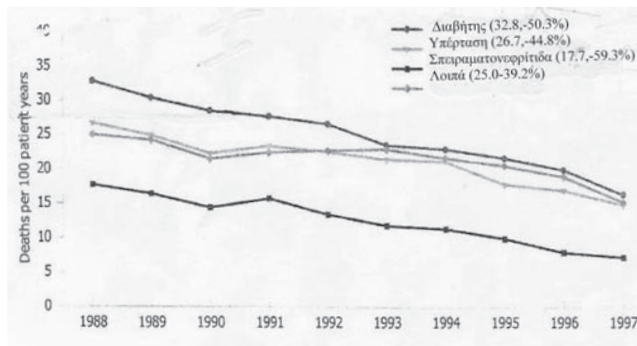
δ) Η μικρή αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος σε συνδυασμό με την ελάττωση της αποβολής θερμότητας, λόγω δερματικής αγγειοσύσπασης που προκαλείται από την αρχική υποογκαιμία της συνεδρίας αιμοκάθαρσης, διαταραχές που οδηγούν σε αντιδραστική αγγειοδιαστολή των αγγείων του δέρματος στο τέλος της συνεδρίας και συνακόλουθη υπόταση (θεωρία της θερμικής ενίσχυσης του Goth).

ε) Η αναιμία, που μπορεί να συμμετέχει στην εμφάνιση υπότασης, λόγω της ελαττωμένης γλοιότητας του αίματος και της μείωσης των περιφερικών αντιστάσεων, ώστε τελικά να παραβλάπεται η ικανότητα διατήρησης του όγκου αίματος κατά τη διάρκεια υπερδιήθησης.

στ) Η υπολευκωματιναιμία που οδηγεί σε ελάττωση

πίνακας 8.3.3.1 Προβλήματα διαβητικών στην αιμοκάθαρση

1. Δυσχερής ρύθμιση της υπέρτασης
2. Συχνά προβλήματα στην αγγειακή προσπέλαση
3. Επιδείνωση αμφιβληστροειδοπάθειας
4. Δυσχέρεια ρύθμισης σακχάρου-μεγάλες διακυμάνσεις, συχνές υπογλυκαιμίες
5. Δυσκοιλιότητα ή διάρροιες, έμετοι λόγω νευροπάθειας ΑΝΣ
6. Υπερφόρτωση με υγρά πριν από τη συνεδρία αιμοκάθαρσης
7. Ορθοστατική υπόταση
8. Περιφερική αγγειοπάθεια-γάγγραινα (άκρων χειρών και ποδιών)



σχήμα 8.3.3.2 Αιμοκάθαρση: Ρυθμός θανάτων του πρώτου έτους σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, ανάλογα με την πρωτοπαθή αιτία.

Παρατηρείται σύγκλιση των καμπυλών μεταξύ των ετών 1988-1997, ενώ βελτιώνεται σταθερά ο ρυθμός θανάτων των διαβητικών ασθενών (USRDS 1999).κατεύθυνση των βιοχημικών αντιδράσεων. Το (+) σημαίνει θετική επίδραση, το (-) σημαίνει αναστολή. ACT=Ακετύλ-καρνιτίνo-τρανσφεράση. Η καρνιτίνη είναι απαραίτητη για την μεταφορά των ΕΛΟ μέσα στα ηπατικά μιτοχόνδρια όπου γίνεται η κετογένεση.

της κολοειδωσμοτικής πίεσης και του ρυθμού αναπλήρωσης του πλάσματος, ευνοώντας την εμφάνιση υπότασης. Σε μερικές περιπτώσεις τα υποτασικά επεισόδια είναι σοβαρά, σε βαθμό που να οδηγούν σε αλλαγή της μεθόδου υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας και ιδιαίτερα σε ασθενείς με νόσο στεφανιαίων. Επίσης η **ορθοστατική υπόταση** θεωρείται σοβαρή επιπλοκή στους αιμοκαθαιρόμενους διαβητικούς, μια και έχει ενοχοποιηθεί στην πρόκληση αγγειακής εγκεφαλικής βλάβης. Είναι ευνόητο ότι αν υφίσταται νευροπάθεια του ΑΝΣ η ορθοστατική υπόταση συμβαίνει και χωρίς την αιμοκάθαρση, αλλά η αιμοκάθαρση την επιδεινώνει.

Η **υπέρταση** στην αιμοκάθαρση αποτελεί επίσης σοβαρή επιπλοκή και εμφανίζεται συχνότερα σε διαβητικούς ασθενείς (50%).⁶ Παρά το γεγονός ότι η υπέρταση είναι ογκοεξαρτώμενη, κατά τη διάρκεια της συνεδρίας τείνει αυξανόμενη και κυρίως στο τέλος της συνεδρίας. Η υπέρταση οφείλεται στην ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης, λόγω ελάττωσης του ενδαγγειακού χώρου που προκαλεί η υπερδιήθηση.

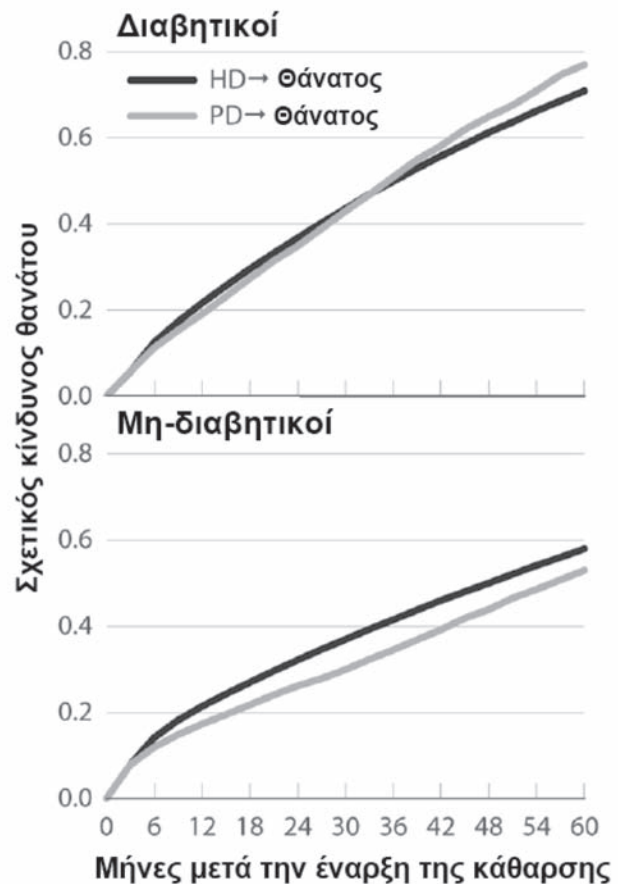
Η απόκτηση **μεγάλου σωματικού βάρους** μεταξύ των συνεδριών αιμοκάθαρσης παρατηρείται κατά 30-50% συχνότερα στους διαβητικούς ασθενείς. Το φαινόμενο αυτό αποδίδεται, εκτός από την ελλιπή συμμόρφωση των ασθενών ως προς τη λήψη νερού και NaCl, στην υπεργλυκαιμία που παρατηρείται μεταξύ των συνεδριών, αλλά και στην ενδοκυττάρια αύξηση του Na⁺ με αποτέλεσμα τη δίψα.

Στα προβλήματα της αιμοκάθαρσης στους διαβητικούς ασθενείς προστίθενται και οι **επιπλοκές της**

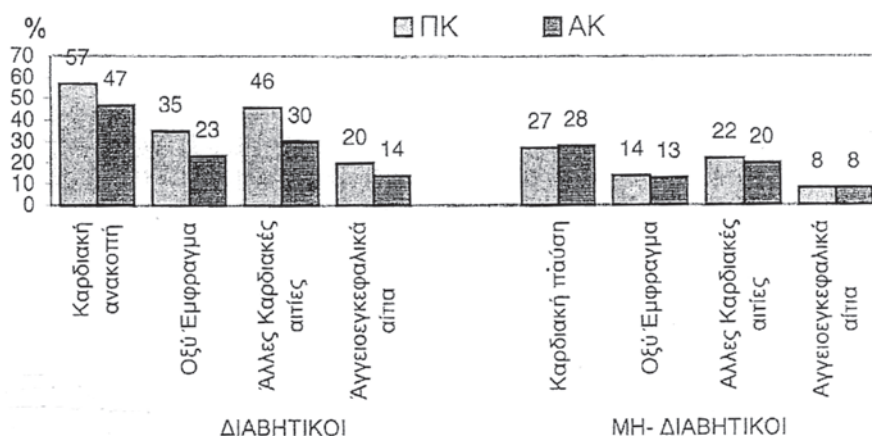
αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας. Το σύνδρομο υποκλοπής παρατηρείται συχνότερα και μπορεί να οδηγήσει σε ξηρή γάγγραινα των δακτύλων λόγω της βαριάς επασβέστωσης και αθηρωμάτωσης των αγγείων.^{8,9}

Η **ισχαιμική μονομελής νευροπάθεια** αποτελεί επιπλοκή σχεδόν αποκλειστικά των διαβητικών ασθενών και αφορά στην οξεία εμφάνιση πόνου, αδυναμίας και παράλυσης των μυών του αντιβραχίου και του χεριού συχνά με απώλεια της αισθητικότητας, η οποία εμφανίζεται μετά τη δημιουργία αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας. Θεωρείται ότι η οξεία ισχαιμία, λόγω εκτροπής του αίματος, είναι ικανή να προκαλέσει βλάβη στις νευρικές ίνες χωρίς εμφανή βλάβη στους άλλους ιστούς.¹⁰

Γενικά η μεγάλη συνυπάρχουσα νοσηρότητα των διαβητικών ασθενών στην αιμοκάθαρση συνοδεύεται από μεγάλη θνητότητα, η οποία αφορά στο 50% των ασθενών στα δύο πρώτα χρόνια από την ένταξή τους σε πρόγραμμα αιμοκάθαρσης (σχήμα 8.3.3.2 και 8.3.3.3).



σχήμα 8.3.3.3 Σχετικός κίνδυνος θανάτου διαβητικών ασθενών μετά την έναρξη της κάθαρσης (USRDS 2006). HD=Αιμοκάθαρση, ΠΔ=Περιτοναϊκή κάθαρση.



σχήμα 8.3.3.4. Αιτίες θανάτου των διαβητικών ασθενών σε υποκατάσταση, ηλικίας 45-64 ετών, με βάση τη μέθοδο υποκατάστασης, για τα έτη 1995-97 (USRDS 1999). HD=Αιμοκάθαρση, ΠΔ=Περιτοναϊκή κάθαρση.

Την τελευταία δεκαετία έχει ελαττωθεί σημαντικά η θνητότητα των διαβητικών ασθενών τον 1ο χρόνο ένταξης στην αιμοκάθαρση, ώστε να διαπιστώνεται σύγκλιση των καμπυλών θνητότητας με άλλα κύρια αίτια χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας. Οι διαβητικοί ασθενείς στην αιμοκάθαρση παρουσιάζουν μεγαλύτερο αριθμό θανάτων στο σύνολο αλλά και στις επιμέρους αιτίες, όπως τα καρδιαγγειακά σηπτικά και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς ασθενείς.¹¹ Για τον λόγο αυτό είναι απαραίτητο οι διαβητικοί ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση να έχουν εντατική παρακολούθηση και ιδιαίτερη φροντίδα για τις επιπλοκές που σχετίζονται με την αγγειακή προσπέλαση, τα αγγειακά επεισόδια, τη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια και άλλες επιπλοκές (σχήμα 8.3.3.4).

Όσον αφορά στην επιβίωση των ασθενών συγκριτικά μεταξύ αιμοκάθαρσης και περιτοναϊκής κάθαρσης, τα ποσοστά είναι καλύτερα από αυτά της περιτοναϊκής κάθαρσης. Έχει διαπιστωθεί ότι η επιβίωση της τεχνικής της περιτοναϊκής κάθαρσης για τον 1ο χρόνο είναι 91%, για τον 3ο 73% και για τον 5ο 61%, ενώ για την αιμοκάθαρση τα αντίστοιχα ποσά είναι 94%, 80% και 75%.¹² Τέλος, φαίνεται ότι η αιμοκάθαρση περιορίζει

τη φυσική δραστηριότητα των διαβητικών ασθενών με αποτέλεσμα πολλοί ασθενείς να μην πραγματοποιούν τις καθημερινές τους δραστηριότητες χωρίς τη βοήθεια συνοδού προσώπου.¹³ Την τελευταία δεκαετία η επιβίωση των διαβητικών ασθενών σε αιμοκάθαρση έχει βελτιωθεί σημαντικά, όμως παρόλη τη βελτίωση των μεθόδων εξωνεφρικής κάθαρσης η θνητότητα εξακολουθεί να παραμένει υψηλή και αποδίδεται σε παράγοντες νοσηρότητας που προϋπάρχουν της έναρξης εξωνεφρικής κάθαρσης (πίνακας 8.3.3.2). Τέτοιοι παράγοντες είναι η καρδιαγγειακή νόσος, η περιφερική αγγειοπάθεια, η αγγειακή εγκεφαλική νόσος, η υπολευκωματιναιμία, οι διαταραχές της θρέψης, οι διαταραχές των λιπιδίων, η ύπαρξη φλεγμονής ή κακοήθειας, η μεγάλη ηλικία και άλλοι παράγοντες.¹⁵

Σήμερα είναι παραδεκτό ότι η αυξημένη ιατρική φροντίδα, η σωστή παρακολούθηση και θεραπεία των επιπλοκών, μαζί με την πρώιμη ένταξη των διαβητικών ασθενών σε εξωνεφρική κάθαρση, εξασφαλίζουν τη βελτίωση της επιβίωσης και την ποιότητα ζωής των ασθενών αυτών.

πίνακας 8.3.3.2 πίνακας 8.19 Επί τοις εκατό ελάττωση της θνητότητας σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια και ΧΝΑ τελικού σταδίου, σε σύγκριση με όλες τις άλλες αιτίες ΧΝΑ, μεταξύ 1985 και 1995 (κατά Wolfe RA & Port FK 1999).¹⁶⁹

Έτη και τύπος κάθαρσης	Διαβητικοί	Μη διαβητικοί
Αιμοκάθαρση 1 χρόνο	31% (από 32 σε 22)	5% (από 20 σε 19)
Αιμοκάθαρση 2 χρόνια	18% (από 33 σε 27)	11% (από 19 σε 17)
ΣΦΠΚ 1 χρόνο	38% (από 34 σε 21)	28% (από 18 σε 13)
ΣΦΠΚ 2 χρόνια	34% (από 44 σε 29)	6% (από 17 σε 16)

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 USRDS (United States Renal Data System) USRDS 1999 Annual Data Report. The National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda. *Ann J Kidney Dis* 1999;34 (Suppl 1):51-5176
- 2 USRDS (United States Renal Data System). URRDS 2006. *Annual Data Report*. The National Institute of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Volume I. Minneapolis Medical Research Foundation, 2006.
- 3 Schaubel D, Fenton SSA, Diabetes and Renal failure. Section 6. Canadian Organ Replacement Register. *Annual report 1996*. Canadian Institute of Health Information. Ottawa, Ontario, March 1996.
- 4 Zimmerman S. The Diabetic ESRD patient: specific needs. *Perit Dial Int* 1997;17(supple 3):S9-S11.
- 5 Kemperman F.A. van Leusen R, van Liebergen FJ et al. Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis (CAPD) in patients with diabetic Nephropathy. *Neth J Med* 1991;38:236-245.
- 6 Snideman JR, Bulsemeier TJ, Kjellstrand CM. Hemodialysis in Diabetics. *Arch Intern Med* 1976;136:1126-1130.
- 7 Collins AL, Liao A, Wmen A, Hanson G, Keshaviah P. Diabetic hemodialysis patients treated with a high Kt/v have a lower risk of death than standard Kt/v. *J Am Soc Nephrol* 1991;2:318.
- 8 Wang FM, Tseng WC, Hsieh YY, Tarng DC. Nephrology image. Hand-digit gangrene in a hemodialysis patient following brachioaxillary bridge graft creation. *Kidney Int* 2007;71:1082.
- 9 Cebesoy O, Baltaci ET. Acute gangrene that developed in the fingers of the hand with arteriovenous fistule in a chronic hemodialysis patient. *J Natl Med Assoc* 2006;98:1707-1709.
- 10 Riggs JE, Moss AH, Labosky DA, Liput JH et al. Upper extremity ischemia monomelic neuropathy: a complication of vascular access procedures in uremic diabetic patients. *Neurology* 1989;39:997-998.
- 11 USRDS. USRDS 2000. *Annual Data Report*. Annual data report VERDS, The National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, 2000.
- 12 Marcelli D, Spotti D, Conte F et al. Survival of Diabetic patients on peritoneal dialysis or hemodialysis. *Perit Dial Int* 1996;16:S283-S287.
- 13 Lowder GM, Perri NA, Friedman EA. Demographics diabetes type and degree of rehabilitation in diabetic patients on maintenance hemodialysis in Brooklyn. *J Diabet Complication* 1988;2:218-226.
- 14 Wolfe RA, Port FK. Good news, bad news for diabetic

versus nondiabetic end-stage renal disease: incidence and mortality. *ASAIO J* 1999;45:117-118.

- 15 Ζηρογιάννης Πάνος. *Κλινική Νεφρολογία*, Αθήνα 2005;1930-1941.

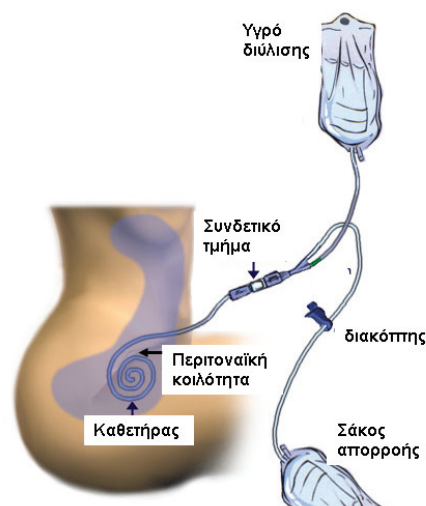
8.3.4 Σακχαρώδης διαβήτης και περιτοναϊκή κάθαρση

Μ. Θεοδωρίδης, Β. Βαργιμέζης

Σήμερα, υπάρχουν πλέον σαφείς ενδείξεις¹ ότι η υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη πρέπει να αρχίζει νωρίτερα συγκριτικά με τους μη διαβητικούς ουραιμικούς ασθενείς. Αν και η οριστική θεραπεία της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας είναι η νεφρική μεταμόσχευση, οι διαβητικοί ασθενείς αντιμετωπίζονται εξίσου καλά τόσο με τη μέθοδο υποκατάστασης νεφρικής λειτουργίας με τεχνητό νεφρό όσο και με τη μέθοδο της περιτοναϊκής κάθαρσης.² Τα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα της περιτοναϊκής κάθαρσης και της αιμοκάθαρσης με τεχνητό νεφρό φαίνονται στον πίνακα 8.3.4.1.

Η περιτοναϊκή κάθαρση είτε με τη μορφή της Συνεχούς Φορητής είτε της Αυτοματοποιημένης Περιτοναϊκής Κάθαρσης αποτελεί μία καλή επιλογή για υποκατάσταση της νεφρικής λειτουργίας των διαβητικών ασθενών, διότι δεν απαιτεί αγγειακή προσπέλαση και δεν επιβαρύνει την κυκλοφορία και την αμφιβληστροειδοπάθεια.

Στη μέθοδο της περιτοναϊκής κάθαρσης χρησιμοποιείται το περιτόναιο ως μεμβράνη αιμοκάθαρσης, δεδομένου ότι ως μεμβράνη είναι ημιδιαπερατή και



σχήμα 8.3.4.1 Διαδικασία περιτοναϊκής αιμοκάθαρσης. Με τηλαιοποίηση των εξαρτημάτων και ειδικούς διακόπτες αποφεύγονται σε μεγάλο βαθμό οι λοιμώξεις περιτοναίου.

πίνακας 8.3.4.1 Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα της ΣΦΠΚ, Τεχνητού νεφρού και μεταμόσχευσης.

ΕΚΛΟΓΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΧΝΑ ΣΕ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥΣ		
	Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα
Μεταμόσχευση νεφρού	Θεραπεία ουραιμίας Σταθεροποίηση οράσεως Βελτίωση νευροπάθειας Ποιότητα ζωής Μακρότερη επιβίωση	Κορτικοστεροειδή* Λοιμώξεις Επιλογή ασθενούς αναγκαία Γαγγραινοποιήσεις
ΣΦΠΚ	Αποφυγή εγχειρήσεως Όχι επιβάρυνση καρδιάς Ρύθμιση διαβήτη ευχερής Εφαρμογή στο σπίτι Σταθεροποίηση των χρόνιων επιπλοκών	Περιτονίτιδα Μειώνεται η απόδοση με τα χρόνια Αποκατάσταση σχετική
Αιμοκάθαρση	Αποφυγή εγχειρήσεως Συχνή ιατρική φροντίδα	Πτωχή αποκατάσταση Επιβάρυνση κυκλοφοριακού Επιδείνωση όρασης Επιδείνωση νευροπάθειας Προβλήματα ρύθμισης ΣΔ Γαγγραινοποιήσεις άκρων

* Η Κυκλοσπορίνη μείωσε τις παρενέργειες των κορτικοστεροειδών επιτρέποντας μείωση της δοσολογίας τους

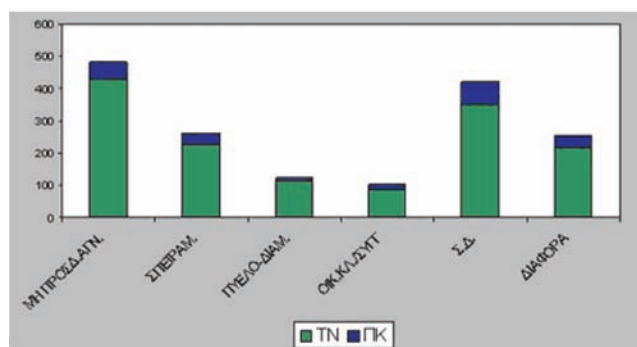
έχει πλούσια αιμάτωση. Ως χώρος αιμοκάθαρσης χρησιμοποιείται η περιτοναϊκή κοιλότητα. Η διαδικασία της αιμοκάθαρσης (ανταλλαγή ουσιών, αφαίρεση ύδατος από τον οργανισμό) γίνεται με τη χρήση ειδικών διαλυμάτων περιτοναϊκής κάθαρσης, τα οποία εισέρχονται και εξέρχονται από την περιτοναϊκή κοιλότητα μέσω ενός καθετήρα από σιλικόνη, ο οποίος τοποθετείται μόνιμως στην κοιλιά και συνδέει την περιτοναϊκή κοιλότητα με το σύστημα της περιτοναϊκής κάθαρσης. Το σύστημα αυτό αποτελείται από το διάλυμα της περιτοναϊκής κάθαρσης, το οποίο περιέχεται σε πλαστικοποιημένους σάκους των δύο λίτρων, και τον σάκο αποχέτευσης. Μετά τη σύνδεση του συστήματος με τον καθετήρα εισάγονται στην περιτοναϊκή κοιλότητα δύο λίτρα διαλύματος τα οποία ύστερα από παραμονή έξι ωρών εξάγονται στον σάκο αποχέτευσης του συστήματος (σχήμα 8.3.4.1). Μετά το πέρας της διαδικασίας, το σύστημα αποσυνδέεται από τον ασθενή και επανασυνδέεται ύστερα από έξι ώρες. Καθημερινώς εισάγονται και εξάγονται οκτώ λίτρα διαλύματος. Η διαδικασία αυτή επαναλαμβάνεται τέσσερις φορές το 24ωρο και είναι συνεχής, γεγονός που προσφέρει τελικά ικανοποιητική κάθαρση και καθημερινή αφαίρεση ύδατος.

Η μέθοδος εφαρμόζεται από τον ίδιο τον ασθενή (Συνεχής φορητή περιτοναϊκή κάθαρση) ή με τη βοήθεια ειδικών μηχανημάτων τα οποία εφαρμόζονται κατά τη διάρκεια της νύχτας και διεκπεραιώνουν με αυτόματο τρόπο τη διαδικασία της περιτοναϊκής κάθαρσης (Αυτοματοποιημένη περιτοναϊκή κάθαρση). Η περιτοναϊκή κάθαρση εφαρμόζεται χρονίως στο σπίτι του ασθενούς, ο οποίος προσέρχεται στο νοσοκομείο μία φορά το μήνα για εξέταση κλινική και εργαστηριακή. Η απο-

τελεσματικότητα της μεθόδου και η αποφυγή σημαντικών για την υγεία και τη ζωή παρενεργειών καθορίζεται σε μεγάλο βαθμό από την επιλογή σωστού σχήματος κάθαρσης, καθώς και από την εκπαίδευση των ασθενών στη σωστή εφαρμογή της μεθόδου.

Η επιβίωση των διαβητικών ασθενών σε περιτοναϊκή κάθαρση και στον τεχνητό νεφρό είναι παρόμοια και παρόλο που υπάρχουν λόγοι αρχικής ένταξης των διαβητικών σε περιτοναϊκή κάθαρση κυρίως εξαιτίας προβλημάτων στην αρτηριοφλεβική επικοινωνία, το ποσοστό των διαβητικών ασθενών που εφαρμόζουν τη μέθοδο της περιτοναϊκής κάθαρσης είναι μικρό. Στις ΗΠΑ μόνο 6% των διαβητικών ασθενών σε υποκατάσταση νεφρικής λειτουργίας βρίσκονταν σε περιτοναϊκή κάθαρση το 2000³ και το αντίστοιχο ποσοστό στην Ιταλία ήταν 10%.⁴ Στην Ελλάδα, σύμφωνα με τα στοιχεία της ΥΣΕ, το ποσοστό ένταξης των διαβητικών ασθενών σε περιτοναϊκή κάθαρση κυμαίνεται μεταξύ 15 έως 20% (σχήματα 8.3.4.2 και 8.3.4.3). Σήμερα το 1/3 των ασθενών που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση είναι διαβητικοί. Η επιβίωση ασθενών σε ΣΦΠΚ που εφαρμόζουν διάφορα κέντρα φαίνεται στο σχήμα 8.3.4.4.

Τα κυριότερα προβλήματα που αντιμετωπίζουν οι διαβητικοί ασθενείς στην περιτοναϊκή κάθαρση είναι η ρύθμιση του διαβήτη, η αυξημένη διαβατότητα της περιτοναϊκής μεμβράνης στις ουσίες μικρού μοριακού βάρους που οδηγεί στην απώλεια της υπερδιήθησης και στην υπερυδάτωση, καθώς επίσης και η ανάπτυξη ίνωσης στην περιτοναϊκή μεμβράνη που οδηγεί στην απώλεια της μεθόδου υποκατάστασης. Η χρήση των συμβατικών περιτοναϊκών διαλυμάτων που περιέχουν



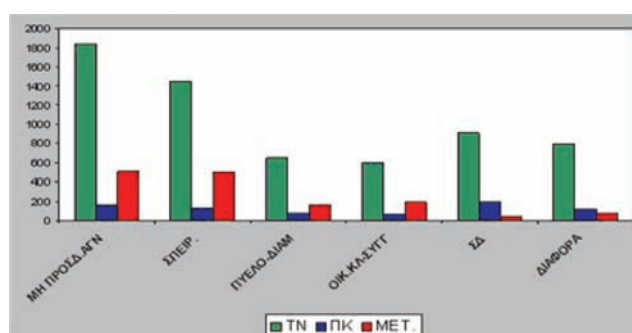
εικόνα 8.3.4.2 Κατανομή νέων ασθενών ανά μέθοδο θεραπείας και ομάδες αιτιών ΧΝΑ στην Ελλάδα. (ΥΣΕ 2004)

γλυκόζη ως ωσμωτικό παράγοντα επαυξάνει τις παθολογικές μεταβολές στη μεμβράνη που μαζί με τις αρνητικές επιδράσεις των επεισοδίων περιτονίτιδας οδηγούν σε μεγαλύτερο κίνδυνο απώλειας της μεθόδου υποκατάστασης σε σχέση με τους διαβητικούς που κάνουν αιμοκάθαρση με τεχνητό νεφρό.⁵ Πολλές υποσχέσεις για διατήρηση της ακεραιότητας και λειτουργικότητας της μεμβράνης προσφέρει η χρήση των νεότερων βιοσυμβατών διαλυμάτων, χωρίς γλυκόζη ως ωσμωτικό παράγοντα (Icodextrin), και των διαλυμάτων σε διαμερισματοποιημένους σάκους που περιέχουν λιγότερα προϊόντα διάσπασης της γλυκόζης (GDPs), τα οποία είναι τοξικά για τη μεμβράνη του περιτοναίου.

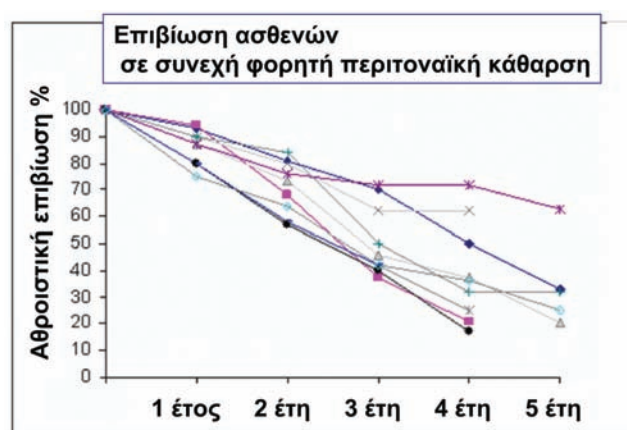
Το πρόβλημα των περιτονιτίδων είναι σημαντικό στους ασθενείς που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση. Ωστόσο, αυτές οι περιτονιτίδες δεν εμφανίζονται σε μεγαλύτερη συχνότητα στους διαβητικούς ασθενείς συγκριτικά με τους μη διαβητικούς.¹⁰

Το επιπλέον φορτίο γλυκόζης και θερμίδων (300 – 500 Kcal ημερησίως) από τα διαλύματα προκαλεί προβλήματα στη ρύθμιση του διαβήτη, καθώς και αύξηση του σωματικού βάρους. Στόχος της εκπαίδευσης των ασθενών και της παρακολούθησής τους είναι η διατήρηση σταθερού σωματικού βάρους (BMI 25-30 kg/m²) και ικανοποιητικού γλυκαιμικού έλεγχου (HbA1c < 7%). Η άσκηση και η βελτίωση των συνηθειών διατροφής του ασθενούς αποτελούν βασικά μέτρα στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας και της ινσουλινοαντίστασης. Με την άσκηση και τη σχεδιασμένη διατροφή επιδιώκεται η μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου της ευαίσθητης αυτής ομάδας των διαβητικών ασθενών.

Η ινσουλίνη είναι η κύρια θεραπευτική επιλογή στη ρύθμιση του σακχάρου των διαβητικών ασθενών υπό περιτοναϊκή κάθαρση και μπορεί να χορηγηθεί υποδορίως ή ενδοπεριτοναϊκώς. Η ενδοπεριτοναϊκή μιμείται τη φυσιολογική οδό που ακολουθεί η από τα Β κύτταρα εκκρινόμενη ινσουλίνη- διέρχεται δηλαδή πρώτα το ήπαρ. Ωστόσο, με την οδό αυτή μεγάλο μέρος της



εικόνα 8.3.4.3 Σύνολο ασθενών υπό θεραπεία για ΧΝΑ στην Ελλάδα. Κατανομή ανά μέθοδο θεραπείας και ομάδες αιτιών ΧΝΑ (ΥΣΕ 2004)



εικόνα 8.3.4.4 Επιβίωση διαβητικών νεφροπαθών υπό ΣΦΠΚ σε διάφορα κέντρα.

ινσουλίνης δεν απορροφάται, γι' αυτό και απαιτούνται μεγαλύτερες δόσεις^{6,7} συγκριτικά με την υποδορίως χορηγούμενη ινσουλίνη, και επιπλέον υφίσταται ο κίνδυνος αυξημένης συχνότητας περιτονίτιδας.* Οι γλιταζόνες (Thiazolidinediones), αν και από μερικούς θεωρείται ότι μπορούν να χορηγηθούν με ασφάλεια σε όλα τα στάδια νεφρικής ανεπάρκειας, ακόμη και σε ασθενείς που βρίσκονται σε πρόγραμμα υποκατάστασης νεφρικής λειτουργίας,⁸ έχουν πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες και ιδίως επιβαρύνουν την καρδιά. Επιπλέον, αντενδείκνυνται όταν συνυπάρχει καρδιακή ανεπάρκεια 2ου-4ου σταδίου κατά NYHA λόγω κατακράτησης Na⁺ και νερού. Τελευταίως δημοσιεύθηκαν σοβαρές παρατηρήσεις για αύξηση των περιπτώσεων καρδιακής ανεπάρκειας και εμφραγμάτων κατά τη χορήγησή τους.¹¹ Η χορήγηση μεφορμίνης, παρόλο που βελτιώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη, αντενδείκνυται λόγω του κινδύνου γαλακτικής οξέωσης.⁹

Συμπερασματικά, η περιτοναϊκή κάθαρση αποτελεί μια άριστη μέθοδο επιλογής για υποκατάσταση νεφρι-

* Σημείωση. Σύμφωνα με παλαιότερες παρατηρήσεις μας (ανέκδοτες παρατηρήσεις Δ. Καραμήτσου και Β. Βαργιμέζη), ο συνδυασμός ενδοπεριτοναϊκής και υποδόριας χορήγησης ινσουλίνης έχει τα καλύτερα αποτελέσματα στη ρύθμιση της γλυκόζης αίματος.

κής λειτουργίας στην ομάδα των διαβητικών ασθενών, ιδιαίτερα με την εφαρμογή των νεότερων πιο βιοσυμβατών περιτοναϊκών διαλυμάτων, η οποία προσφέρει βελτίωση της ποιότητας ζωής (εφαρμογή κατ'οίκον), καθώς και μείωση της νοσηρότητας και της θνητότητας τους λόγω μειωμένης επιβάρυνσης του καρδιαγγειακού συστήματος.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Lin CL, Wu MS, Hsu PY, Huang CC. Improvement of clinical outcome by early nephrology referral in type II diabetics on hemodialysis. *Ren Fail* 2003;25:455-464.
- 2 Gandjour A, Lauterbach KW. An evidence-based disease-management program for patients with diabetic nephropathy. *J Nephrol* 2003;16:500-510.
- 3 US Renal Data System: 2002 Annual Data Report. Bethesda, MD, The National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases 2002.
- 4 Conte F, Salone M: Italian Registry of Dialysis and Transplantation 2000 report.
- 5 Serkes KD, Blagg CR, Nolph KD, Vonesh EF, Shapiro F: Comparison of patient and technique survival in continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) and hemodialysis: A multicenter study. *Perit Dial Int* 1990;10:15-19.
- 6 Nevalainen PI, Lahtela JT, Mustonen J, Pasternack A. Subcutaneous and intraperitoneal insulin therapy in diabetic patients on CAPD. *Perit Dial Int* 1996; 16(Suppl 1): S288-S291.
- 7 Quellhorst E. Insulin therapy during peritoneal dialysis: pros and cons of various forms of administration. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(Suppl 1):S92-S96.
- 8 Lin SH, Lin YF, Kuo SW, Hsu YJ, Hung YJ. Rosiglitazone improves glucose metabolism in nondiabetic uremic patients on CAPD. *Am J Kidney Dis* 2003;42:774-780.
- 9 Harrower AD. Pharmacokinetics of oral antihyperglycemic agents in patients with renal insufficiency. *Clin Pharmacokinet* 1996; 31:111-119.
- 10 Passadakis P, Thodis E, Vargemezis V, Oreopoulos D. Long-term survival with peritoneal dialysis in ESRD due to diabetes. *Clin Nephrol*. 2001;56:257-270.
- 11 Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007;14;356:2457-2471.

8.3.5 Μεταμόσχευση παγκρέατος

A. Αντωνιάδη, Δ. Καραμήτσος

Η πρώτη μεταμόσχευση παγκρέατος έγινε το 1966 από τους Kelly και Lillehei στο Πανεπιστήμιο της Μινεσότα των ΗΠΑ.¹ Από τότε, ύστερα από αρχικές αποτυχίες και απογοητεύσεις, ακολούθησε άνθηση των μεταμοσχεύσεων σε ορισμένα, ιδίως εξειδικευμένα, κέντρα. Η ανάγκη να βρεθεί μία μέθοδος διαφορετική από την κλασική αντιμετώπιση του διαβήτη με την ινσουλίνη είναι προφανής, εφόσον οι διαβητικοί σε μεγάλο ποσοστό εξακολουθούν να παρουσιάζουν χρόνιες διαβητικές επιπλοκές. Ωστόσο, η αντιμετώπιση του ινσουλινοεξαρτώμενου ΣΔ με μεταμόσχευση παγκρέατος, με τα σημερινά δεδομένα, υπόκειται σε πολλούς περιορισμούς και εφαρμόζεται σε αυστηρά επιλεγμένους ασθενείς.

Την τελευταία δεκαετία τα αποτελέσματα έχουν σημαντικά βελτιωθεί και αυτό οφείλεται στη βελτίωση της εγχειρητικής και της τεχνικής λήψης και συντήρησης των οργάνων, στην εφαρμογή νέων σχημάτων ανοσοκαταστολής, στην έγκαιρη διάγνωση και αποτελεσματική αντιμετώπιση των επεισοδίων απόρριψης και στη σωστή επιλογή και προετοιμασία των υποψήφιων ληπτών. Ο αριθμός των μεταμοσχεύσεων ετησίως έχει παρουσιάσει μια θεαματική άνοδο από την πρώτη πειραματική φάση μέχρι τις μέρες μας. Την πρωτοπορία στον αριθμό των μεταμοσχεύσεων έχει το μεταμοσχευτικό κέντρο των ΗΠΑ στη Μινεσότα. Εξάλλου, οι περισσότερες μεταμοσχεύσεις έχουν γίνει στις ΗΠΑ, όπως φαίνεται και στην εικόνα 8.3.5.1. Συνολικά 23.043 μεταμοσχεύσεις παγκρέατος αναφέρθηκαν στο κέντρο καταγραφής τους (International Pancreas Transplantation Registry, IPTR, στη Μινεσότα) μέχρι τέλους του 2004. Αυτές περιέλαβαν 17.127 μεταμοσχεύσεις που έγιναν στις Ηνωμένες Πολιτείες και 6.916 εκτός ΗΠΑ.²

Ενδείξεις προς μεταμόσχευση παγκρέατος

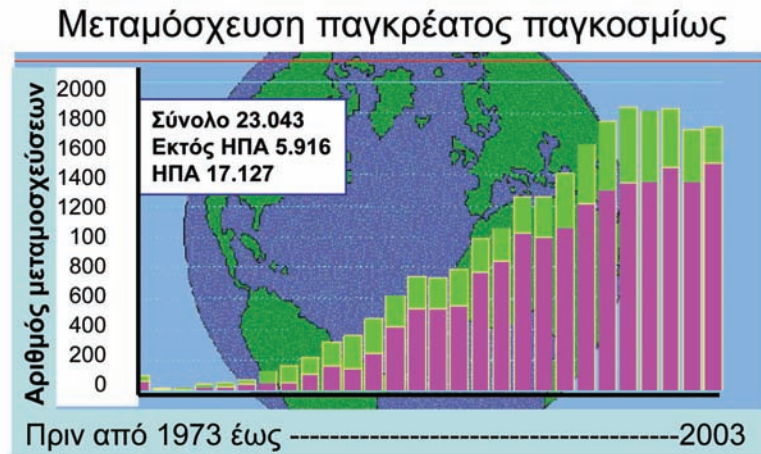
Οι ασθενείς με ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη τύπου 1 είναι κατά βάση οι πιθανοί υποψήφιοι για μεταμόσχευση παγκρέατος, αλλά πρέπει να πληρούν κάποιες προϋποθέσεις που θα αναλυθούν παρακάτω.

Υπάρχουν τρεις κατηγορίες ληπτών παγκρεατικού μοσχεύματος:

1. Μεταμόσχευση παγκρέατος σε ασθενείς που η νεφρική τους λειτουργία είναι φυσιολογική. Εφαρμόζεται σε άτομα με ιδιαίτερα ασταθή διαβήτη (brittle diabetes).

2. Μεταμόσχευση παγκρέατος που ακολουθεί την επιτυχή μεταμόσχευση νεφρού σε δεύτερο χρόνο.

3. Μεταμόσχευση παγκρέατος συγχρόνως με τη νε-



εικόνα 8.3.5.1. Αριθμός μεταμοσχεύσεων παγκρέατος από 1973 έως 2003. Περίπου τριπλάσιος αριθμός μεταμοσχεύσεων έγινε στις ΗΠΑ έναντι των λοιπών χωρών της υψηλίου.

φρική μεταμόσχευση στο ίδιο χειρουργείο.

Σε καθεμία από αυτές τις ομάδες υπάρχουν πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα.

Στην κατηγορία των ασθενών που ενδείκνυται η μεταμόσχευση μόνο παγκρέατος ανήκουν άτομα με δυσρhythμιστο και ασταθή διαβήτη, τα οποία κινδυνεύουν να εμφανίσουν σοβαρές επιπλοκές και έχουν συχνά επεισόδια κετοξέωσης και υπογλυκαιμικού κώματος. Συνήθως, αυτοί οι ασθενείς δεν έχουν βαριές επιπλοκές από τον ΣΔ κατά τον χρόνο της μεταμόσχευσης και ανταποκρίνονται πολύ καλά στην εγχείρηση. Το μειονέκτημα στην ομάδα αυτή είναι ότι απαιτείται ανοσοκαταστολή, που μερικές φορές δημιουργεί περισσότερα προβλήματα σε σχέση με τα πλεονεκτήματα που προσφέρει η μεταμόσχευση. Επιπλέον, τα αποτελέσματα, στις περιπτώσεις μεταμόσχευσης μόνο παγκρέατος, είναι μέτρια, ιδίως αν συγκριθούν με το προσδόκιμο επιβίωσης χωρίς τη μεταμόσχευση.

Στην κατηγορία των ασθενών όπου η μεταμόσχευση παγκρέατος ακολουθεί τη νεφρική μεταμόσχευση υπάρχει μεν το πλεονέκτημα ότι ο ασθενής ήδη βρίσκεται υπό ανοσοκαταστολή αλλά τα αποτελέσματα είναι σχετικά χειρότερα, ίσως γιατί αφορούν σε ασθενείς που έχουν ήδη προχωρημένες βλάβες από τον διαβήτη.

Στην κατηγορία των ασθενών που η μεταμόσχευση παγκρέατος γίνεται ταυτόχρονα με τη νεφρική μεταμόσχευση έχουμε τα καλύτερα αποτελέσματα. Αν και αυτοί οι ασθενείς συνήθως έχουν προχωρημένες βλάβες από τον διαβήτη, η εγχείρηση γίνεται στον ίδιο χρόνο και η ανοσοκαταστολή, ακολουθεί το σχήμα που τηρείται στη νεφρική μεταμόσχευση.

Η επιλογή των ληπτών παγκρεατικού μοσχεύματος παίζει σημαντικό ρόλο στην επιτυχία της μεταμόσχευσης.

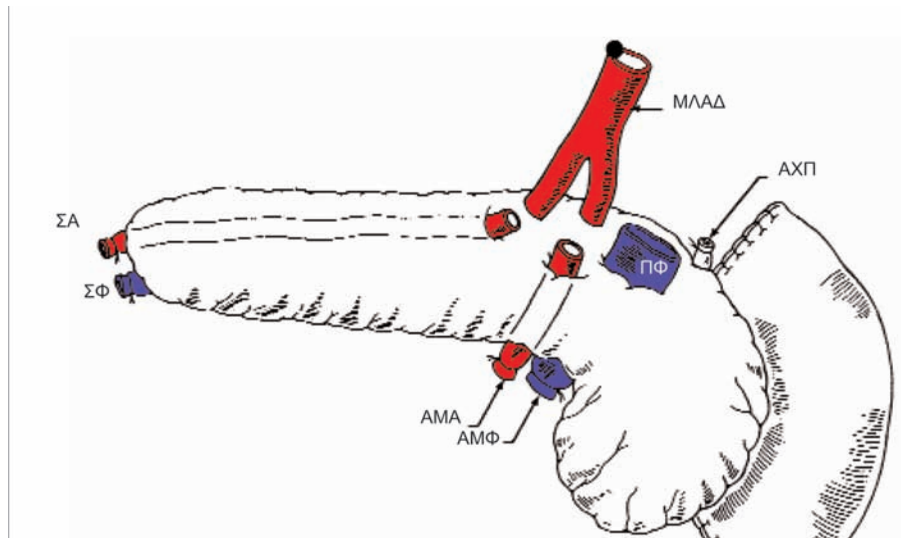
Ασθενείς ηλικίας 20 έως 50 ετών θεωρούνται κατάλληλοι λήπτες. Πριν από την αποδοχή του διαβητικού ασθενούς ως υποψήφιου λήπτη πρέπει να εκτιμάται, με ιδιαίτερη προσοχή, η κατάσταση του καρδιαγγειακού του συστήματος, που συνήθως στους διαβητικούς είναι επιβαρημένο.

Απόλυτες αντενδείξεις για μεταμόσχευση παγκρέατος είναι οι ίδιες που ισχύουν και για τη νεφρική μεταμόσχευση, δηλαδή η ύπαρξη κακοήθειας, η ενεργός λοίμωξη, η προχωρημένη καρδιαγγειακή νόσος και προηγηθέντες ακρωτηριασμοί. Είναι επομένως φυσικό να μην περιλαμβάνονται συχνά ως υποψήφιοι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, δεδομένου ότι η ηλικία τους και η διάρκεια του διαβήτη συνήθως συμβαδίζουν με νόσων στεφανιαίων αρτηριών αλλά και με άλλες επιπλοκές του διαβήτη.

Λήψη και συντήρηση μοσχευμάτων παγκρέατος

Η λήψη παγκρεατικού μοσχεύματος και η προετοιμασία του για μεταμόσχευση αποτελεί ίσως το σημαντικότερο στάδιο για την επιτυχία της μεταμόσχευσης παγκρέατος. Ένας πτωματικός δότης συνήθως είναι δότης πολλών οργάνων. Επειδή η ακεραιότητα των αγγείων του ηπατικού μοσχεύματος είναι σημαντικότερη, το μεγαλύτερο τμήμα του στελέχους της πυλαίας παραχωρείται στο ήπαρ, ενώ το πάγκρεας συμπληρώνεται με φλεβικό μόσχευμα από τον δότη. Επίσης ανακατασκευάζεται κοινό στέλεχος, με αρτηριακό μόσχευμα των λαγονίων του δότη, της σπληνικής και της άνω μεσεντερίου αρτηρίας του μοσχεύματος (εικόνα 8.3.5.1).

Η ηλικία του δότη φαίνεται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην επιτυχία της μεταμόσχευσης παγκρέατος.³ Νέοι και λεπτόσωμοι δότες είναι ιδανικοί. Από ηλικίας 3 έως 55 ετών μπορεί να χρησιμοποιηθούν πτωματικοί



εικόνα 8.3.5.2 Σχηματικό διάγραμμα παγκρέατο-δωδεκαδακτυλικού μοσχεύματος με αποκατάσταση των αρτηριών με μόσχευμα Υ από την λαγόνιο αρτηρία του δότη. ΣΑ=Σπληνική Αρτηρία, ΣΦ=Σπληνική Φλέβα, ΜΛΑΔ=Μόσχευμα Λαγόνιου Αρτηρίας Δότη, ΑΜΑ=Άνω Μεσεντέριος Αρτηρία, ΑΜΦ= Άνω Μεσεντέριος Φλέβα, ΠΦ=Πυλαία Φλέβα, ΑΧΠ=Απολινωθείς Χοληδόχος Πόρος.

δότες παγκρέατος σε ανάλογους λήπτες.

Απόλυτες αντενδείξεις για να χρησιμοποιηθεί πτωματικός δότης παγκρεατικού μοσχεύματος είναι η ύπαρξη ενδοκοιλιακής λοίμωξης, οξείας παγκρεατίτιδας, κάκωσης του παγκρέατος και ιστορικού ΣΔ στον δότη.

Κατά τη λήψη παγκρεατικού μοσχεύματος πρέπει να επιδιώκονται:

1. Η λήψη ολόκληρου του παγκρέατος με την παρακείμενη μοίρα του δωδεκαδακτύλου.
2. Αποστείρωση του δωδεκαδακτυλικού περιεχομένου.
3. Έκπλυση, ψύξη και συντήρηση με το διάλυμα Belzer-UW (University of Wisconsin).
4. Διατήρηση των αγγείων του παγκρέατος.
5. Αποφυγή οιδήματος και κάκωσης του μοσχεύματος.

Η χρησιμοποίηση του διαλύματος Belzer-UW συνέβαλε σημαντικά στην καλή συντήρηση των παγκρεατικών μοσχευμάτων μέχρι και 30 ώρες μετά τη λήψη τους.⁴

Η λήψη τμήματος παγκρέατος για μεταμόσχευση από ζώντα συγγενή δότη, ενώ έχει εφαρμοστεί σε ορισμένα Κέντρα, δεν θεωρείται σήμερα πλήρως αποδεκτή κλινική εφαρμογή.

Εγχείρηση, μετεγχειρητική αγωγή και παρακολούθηση

Πριν από την τοποθέτησή του στον λήπτη, το παγκρεατικό μόσχευμα πρέπει να ετοιμαστεί κατάλληλα με τη συμπλήρωση των αγγείων, την απομάκρυνση του σπλήνα με τον οποίο συναφαιρέθηκε από τον δότη και την ασφαλή σύγκλιση των δύο άκρων του προσκεί-

μενου στην κεφαλή τμήματος (10-15 cm) του δωδεκαδακτύλου (εικόνα 8.3.5.2).

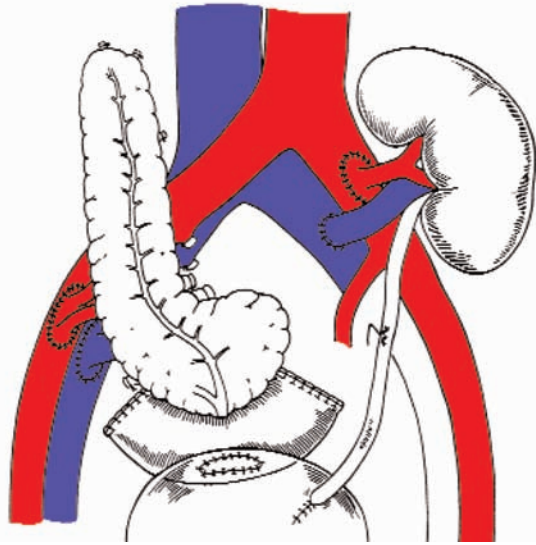
Ένα από τα προβλήματα που απασχόλησε την εγχειρητική της μεταμόσχευσης παγκρέατος ήταν η διευθέτηση της εξωκρινούς μοίρας. Προτάθηκαν και εφαρμόστηκαν δύο τεχνικές παροχέτευσης της εξωκρινούς έκκρισης του παγκρέατος και μία εξουδετέρωσής της.

α) Στην ουροδόχο κύστη, με αναστόμωση του δωδεκαδακτυλικού κολοβώματος πλαγιο-πλάγια με την ουροδόχο κύστη. Η τεχνική αυτή άρχισε να εφαρμόζεται το 1983 (εικόνα 8.3.5.3.).

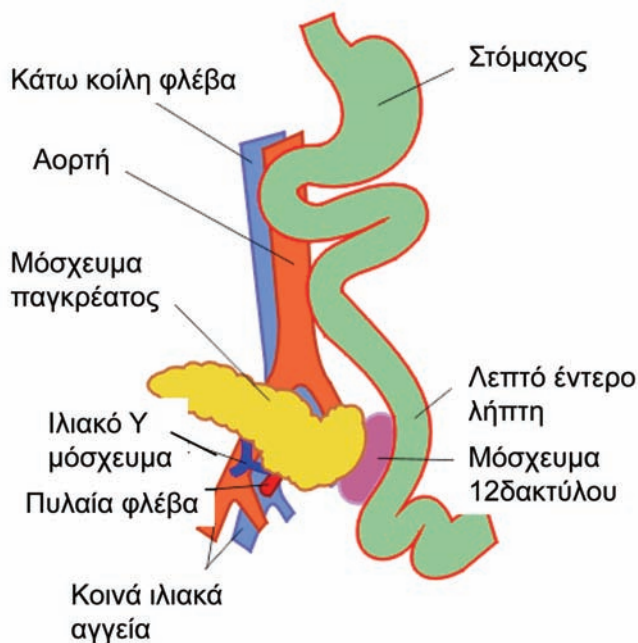
β) Στο έντερο, με δωδεκαδακτυλοειλική αναστόμωση (εικόνα 8.3.5.4).

γ) Σκληρυντική απόφραξη του παγκρεατικού πόρου με ένα πολυμερές (neoprene).

Η παροχέτευση στην ουροδόχο κύστη έδωσε προσωρινά τα καλύτερα αποτελέσματα, αφού σύμφωνα με τα στοιχεία της IPTR, η επιβίωση του μοσχεύματος στον πρώτο χρόνο ήταν 75%, ενώ με τη σκληρυντική απόφραξη του παγκρεατικού πόρου 63% και με την εντερική παροχέτευση 54%.^{5,6} Πάντως η παροχέτευση στην ουροδόχο κύστη σχετίζεται με μεγαλύτερη συχνότητα παγκρεατίτιδας και διαρροών της αναστόμωσης (πίνακας 8.3.5.1). Λοιπές επιπλοκές είναι λοιμώξεις της κύστεως, ουρηθρίτιδες, βαλανίτιδες, αιματοουρία και μεταβολική οξέωση. Ο Sollinger και συν.⁷ ανέφεραν ότι απαιτήθηκε να γίνει νέα παροχέτευση (από την κύστη που ήταν αρχικά να γίνει νέα παροχέτευση σε έντερο) σε 24% των περιπτώσεων (n = 388) μέσα σε 5 χρόνια από τη μεταμόσχευση, λόγω ουρολογικών επιπλοκών. Η εισαγωγή στην ανοσοκατασταλτική αγωγή νεότερων ουσιών (tacrolimus) έδωσε νέα ώθηση στην



εικόνα 8.3.5.3 Σχηματικό διάγραμμα σύγχρονης μεταμόσχευσης νεφρού και παγκρέατος με την τεχνική παροχέτευσης της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος στην ουροδόχο κύστη.



εικόνα 8.3.5.4 Μεταμόσχευση παγκρέατος με παροχέτευση εξωκρινούς μοίρας στο λεπτό έντερο.

εντερική παροχέτευση. Με αυτή γίνεται η φυσιολογική ροή παγκρεατικών υγρών στο έντερο και δεν χάνονται διττανθρακικά. Στις μέρες μας 80% των μεταμοσχεύσεων γίνονται με εντερική παροχέτευση του παγκρεατικού υγρού και 20% με παροχέτευση στην ουροδόχο κύστη. Η έγχυση σκληρυντικής ουσίας στους παγκρεατικούς πόρους (νεοπρένη) –που είχε ξεκινήσει από το μεταμοσχευτικό κέντρο της Λιόν στη Γαλλία- εφαρμόζεται σε περιορισμένους πλέον αριθμούς.

Οι αγγειακές αναστομώσεις του μοσχεύματος γίνονται στα λαγόνια αγγεία και το μόσχευμα τοποθετείται ενδοπεριτοναϊκώς.⁸ Η φλεβική αποχέτευση μπορεί να γίνει στην πυλαία ή στη συστηματική κυκλοφορία. Θωρητικά, η πυλαία κυκλοφορία είναι πιο φυσιολογική οδός, αλλά δεν υπάρχουν κλινικές παρατηρήσεις που να το αποδεικνύουν.

Όταν η μεταμόσχευση παγκρέατος γίνεται συγχρόνως με τη νεφρική, συνήθως προηγείται το πάγκρεας στα δεξιά λαγόνια αγγεία και ακολουθεί ο νεφρός στα αριστερά λαγόνια αγγεία. Η μεταμόσχευση των δύο οργάνων σε έναν χρόνο διαρκεί πέντε έως οκτώ ώρες. Άλλοι προτιμούν τη διενέργεια της μεταμόσχευσης του νεφρού πριν από του παγκρέατος.

Συνήθως ένα καλώς αιματούμενο παγκρεατικό μόσχευμα επαναφέρει το σάκχαρο στα φυσιολογικά επίπεδα στις πρώτες μετεγχειρητικές ώρες, χωρίς να απαιτείται χορήγηση ινσουλίνης.⁹

Η παρατεταμένη ψυχρή ισχαιμία είναι ο κύριος παράγοντας που ευθύνεται για καθυστερημένη λειτουργία του μοσχεύματος και μη άμεση ρύθμιση του σακχάρου.¹⁰

Οι συνηθέστερες επιπλοκές στις παγκρεατικές μεταμοσχεύσεις είναι οι συλλογές περί το μόσχευμα, οι φλεβικές θρομβώσεις στο μόσχευμα και οι λοιμώξεις (πίνακας 8.3.5.1).¹¹ Η ευρεία περί το μόσχευμα παροχέτευση θεωρείται επιβεβλημένη και περιορίζει τον κίνδυνο συλλογών. Η χορήγηση υποδορίως χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνης, αμέσως μετά την εγχείρηση, και στη συνέχεια μικρών δόσεων ασπιρίνης μακροχρονίως, περιορίζουν το πρόβλημα των θρομβώσεων.

Η χορήγηση ευρέος φάσματος αντιβιοτικών αρχίζει προεγχειρητικώς και τροποποιείται ανάλογα με τα μικρόβια που θα απομονωθούν από τις επανειλημμένες καλλιέργειες των διαφόρων παροχετεύσεων.

Ο βαθμός της μετεγχειρητικής παγκρεατίτιδας του μοσχεύματος εκτιμάται από τα επίπεδα της αμυλάσης και του ασβεστίου του ορού του αίματος. Τα επίπεδα της αμυλάσης των ούρων 24ώρου, όταν η εξωκρινής παροχέτευση γίνεται στην ουροδόχο κύστη, προσδιορίζουν σε σημαντικό βαθμό τη λειτουργικότητα του μοσχεύματος.

Στις πρώτες 2-3 ημέρες μετεγχειρητικώς τα επίπεδα

πίνακας 8.3.5.1 Χειρουργικές επιπλοκές μεταμοσχεύσεως παγκρέατος. (Από το κέντρο μεταμοσχεύσεων της Μινεσότα, αναφορά 2004). ΠΚ=Παροχέτευση στην κύστη, ΠΕ= Παροχέτευση στο έντερο.

	Σύγχρονη Πάγκρεας + νεφρός		Πάγκρεας μετά νεφρό		Μόνο Πάγκρεας	
	ΠΚ	ΠΕ	ΠΚ	ΠΕ	ΠΚ	ΠΕ
Θρόμβωση	4,3%	6,4%	5,4%	8,7%	7,0%	9,0%
Λοίμωξη	1,1%	1,1%	0,5%	2,2%	1,0%	1,1%
Παγκρεατίτις	0,8%	0,3%	0,3%	0,7%	2,5%	0,0%
Διαρροή αναστόμωσης	0,3%	0,7%	0,5%	0,6%	0,5%	0,5%
Αιμορραγία	0,5%	0,3%	0,0%	0,2%	0,5%	0,0%

αμυλάσης των ούρων είναι πολύ χαμηλά λόγω των βλαβών του μοσχεύματος από τη συντήρηση. Βαθμιαία τα επίπεδα αυξάνονται, για να φτάσουν στις 60.000-200.000 u/24ωρο περί το τέλος της δεύτερης εβδομάδας. Όσο η λειτουργία του παγκρέατος βελτιώνεται τόσο αυξάνεται η απώλεια διττανθρακικών στα ούρα – εφόσον η παροχέτευσή τους γίνεται στην ουροδόχο κύστη- και απαιτείται χορήγηση διττανθρακικών από το στόμα για να αποφευχθεί η μεταβολική οξέωση.

Η ανοσοκατασταλτική αγωγή στη μεταμόσχευση παγκρέατος δεν διαφέρει ουσιωδώς από την αγωγή που τηρείται στη μεταμόσχευση νεφρού. Υπάρχουν μικρές παραλλαγές ανάλογα με το πρωτόκολλο που εφαρμόζει κάθε Κέντρο και την εμπειρία που αποκτάται στα νέα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα.

Όπως κάθε μεταμοσχευμένο όργανο, έτσι και το πάγκρεας μπορεί να εμφανίσει υπεροξεία, οξεία ή χρόνια απόρριψη. Η διάγνωση της οξείας απόρριψης είναι αρκετά δυσχερής. Στις περιπτώσεις σύγχρονης μεταμόσχευσης νεφρού και παγκρέατος τα σημεία της απόρριψης εμφανίζονται στο 90% των περιπτώσεων, πρώτα στο νεφρικό μόσχευμα.¹²

Στα περισσότερα κέντρα είχαν καλά αποτελέσματα με εντερική αποστράγγιση του παγκρεατικού μοσχεύματος. Ως δείκτες για την απόρριψη του μοσχεύματος χρησιμοποιούνται κλινικά σημεία και συμπτώματα της παγκρεατίτιδας του μοσχεύματος και η μέτρηση των επιπέδων λιπάσης και αμυλάσης του ορού σε συνδυασμό με βιοψία.

Η ελάττωση των επιπέδων αμυλάσης στα ούρα κατά το απορριπτικό επεισόδιο, όταν η παροχέτευση της εξωκρινούς έκκρισης του παγκρέατος γίνεται στην ουροδόχο κύστη, εμφανίζεται πρωιμότερα από τη δυσλειτουργία της ενδοκρινούς έκκρισης και την υπερ-

γλυκαιμία. Η έκκριση, όμως, της αμυλάσης επηρεάζεται από τη διούρηση και τις εντερικές ορμόνες κατά τη λήψη τροφής. Παρόλα αυτά, είναι πολύ χρήσιμος δείκτης της απόρριψης στις περιπτώσεις που γίνεται μεταμόσχευση μόνον παγκρέατος με αποχέτευση στην ουροδόχο κύστη.¹³

Απεικονιστικές μέθοδοι, όπως η υπερηχοτομογραφία, η αξονική τομογραφία και η μαγνητική τομογραφία για τη διάγνωση της απόρριψης, αν και δεν διαθέτουν διαγνωστική ακρίβεια, ωστόσο βοηθούν σημαντικά στη διάγνωση, ιδίως όταν γίνεται σύγκριση με προηγούμενες εξετάσεις.^{14,15}

Η βιοψία του μοσχεύματος εξακολουθεί να είναι η ακριβέστερη διαγνωστική μέθοδος, αν και μόλις μετά το 1995 έχει καθοριστεί ακριβέστερα η ιστολογική διαβάθμιση της απόρριψης.¹⁶

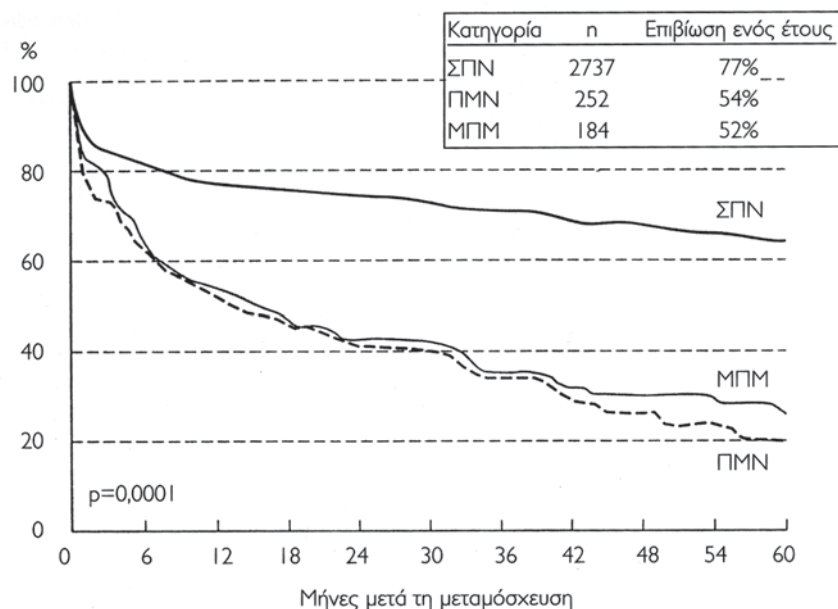
Αποτελέσματα

Τα αποτελέσματα στις μεταμοσχεύσεις παγκρέατος, που δημοσιεύονται από το IPRT, με την πάροδο των χρόνων συνεχώς βελτιώνονται. Στο σχήμα 8.3.5.1 απεικονίζονται τα αποτελέσματα από τον Ιανουάριο του 1987 μέχρι τον Μάιο του 1995, στις διάφορες κατηγορίες μεταμοσχεύσεων παγκρέατος.

Από τις καμπύλες είναι εμφανές ότι τα καλύτερα αποτελέσματα επιτυγχάνονται στη σύγχρονη μεταμόσχευση παγκρέατος και νεφρού· στην περίπτωση αυτή, τον πρώτο χρόνο η επιβίωση του μοσχεύματος ανέρχεται στο 77% και τον τρίτο χρόνο στο 74%.¹⁷

Στις ΗΠΑ έχουν γίνει αρκετές τμηματικές μεταμοσχεύσεις παγκρέατος από ζώντα ζότη. Βέβαια, οι περισσότερες μεταμοσχεύσεις γίνονται από πτωματικό δότη (δεκαπλάσιες απ' ό,τι από ζώντα δότη).

Στην ετήσια αναφορά της διεθνούς τράπεζας καταγραφής μεταμοσχεύσεων παγκρέατος του 2004 για



σχήμα 8.3.5.1 Επιβίωση παγκρεατικών μοσχευμάτων με την τεχνική παροχέτευσης στην ουροδόχο κύστη στις τρεις ομάδες ασθενών σε σχέση με τη μεταμόσχευση νεφρού, στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής, στα έτη 1987-1995. ΣΠΝ=Σύγχρονη Παγκρέατος-Νεφρού Μεταμόσχευση, ΠΜΝ=Πάγκρεας μετά από Νεφρική Μεταμόσχευση, ΜΠΜ=Μόνον Πάγκρεας.

την τετραετία 2000-2004 στις ΗΠΑ (από πτωματικούς δότες παγκρέατος) αναφέρεται 95% επιβίωση ασθενών ενός έτους για όλες τις κατηγορίες. Στις επιμέρους κατηγορίες η επιβίωση ασθενών ήταν ΜΠΜ:98%, ΣΠΝ 95%, ΠΜΝ: 95%. Η επιβίωση ήταν 88% σε όλες τις κατηγορίες μαζί στα τρία χρόνια.

Η επιβίωση του παγκρεατικού μοσχεύματος στον έναν χρόνο από τη μεταμόσχευση (έτη 2000-2004) με πτωματικά μοσχεύματα ήταν στη σύγχρονη μεταμόσχευση παγκρέατος και νεφρού 85%. (Ως προς τον νεφρό ήταν 89%). Για τη μεμονωμένη μεταμόσχευση παγκρεατικού μοσχεύματος η ετήσια επιβίωση μοσχεύματος ήταν 78% για μεταμοσχεύσεις παγκρέατος μετά τον νεφρό, 76% για μεμονωμένο πάγκρεας. Στα τρία χρόνια, τα λειτουργούντα μοσχεύματα ήταν συνολικά 62% για όλες τις κατηγορίες.

Για τις μεταμοσχεύσεις που έγιναν εκτός των ΗΠΑ αναφέρονται ανάλογα αποτελέσματα για τη σύγχρονη μεταμόσχευση παγκρέατος και νεφρού. Συγκεκριμένα υπήρχε 94% επιβίωση ασθενών ενός έτους για όλες τις κατηγορίες. Η επιβίωση μοσχεύματος στον έναν χρόνο ήταν 87% και του νεφρού 92%.¹⁸

Σε εργασία που δημοσιεύθηκε το 2008 αναφέρονται τα αποτελέσματα (έως τον Δεκέμβριο 2006) από 513 μεταμοσχεύσεις παγκρέατος που έγιναν σε άτομα με καλή νεφρική λειτουργία λόγω ασταθούς διαβήτη. Η συνολική επιβίωση ασθενών ένα έτος μετά τη μεταμόσχευση ήταν 95% και ύστερα από 5 χρόνια 90%.

Η επιβίωση του μοσχεύματος μελετήθηκε κατά εποχές διαφορετικής τεχνικής μεταμόσχευσης και

επιβίωση μοσχεύματος ενός έτους. Πριν από την εποχή της κυκλοσπορίνης ήταν 31%, ενώ την εποχή του tacrolimus έφτασε σε 75%.¹⁹

Πορεία χρόνιων επιπλοκών του διαβήτη

Όσον αφορά στη βελτίωση της διαβητικής νευροπάθειας, αμφιβληστροειδοπάθειας και μικροαγγειοπάθειας, τα δεδομένα δεν είναι πολύ σαφή. Ενώ οι διαβητικές αυτές βλάβες, όταν είναι περιορισμένες, δεν εξελίσσονται, δεν είναι εύκολο να υποστραφούν.

Ο Fioretto και συν. παρουσίασαν αποτελέσματα σύμφωνα με τα οποία η παρατεταμένη ευγλυκαιμία ύστερα από μόνη παγκρεατική μεταμόσχευση μπορεί να υποστρέψει τη διαβητική νεφροπάθεια μετά πέντε χρόνια. (Παρατηρήσεις σε οκτώ ασθενείς επί δέκα χρόνια).²⁰

Με την παροχέτευση του παγκρεατικού υγρού στην ουροδόχο κύστη παρατηρήθηκε μείωση της νεφρικής λειτουργίας σε έναν χρόνο (αρχική μέση κάθαρση κρεατινίνης 84+/- 33 ml/min και μετά έναν χρόνο 52+/- 26ml/min).²¹ Άρα, το είδος της τεχνικής της μεταμόσχευσης μπορεί να επηρεάσει τη νεφρική λειτουργία, γι' αυτό και η παροχέτευση της παγκρεατικής έκκρισης στην ουροδόχο κύστη τείνει να εγκαταλειφθεί.

Τέλος, δεν υπάρχει καμία αμφιβολία ότι δεν υποτροπιάζει η διαβητική νεφροπάθεια στον μεταμοσχευμένο νεφρό, εφόσον το παγκρεατικό μόσχευμα λειτουργεί ικανοποιητικά.²¹

Ποιότητα ζωής των ασθενών

Παρά τα τεχνικά προβλήματα που υπάρχουν στη μεταμόσχευση παγκρέατος και τις επιπλοκές που αυτά συνεπάγονται, τη συνεχή απειλή απόρριψης και την έκτοπη διοχέτευση της ινσουλίνης στην κυκλοφορία, η ποιότητα ζωής των ασθενών με επιτυχή μεταμόσχευση παγκρέατος είναι απείρωσα καλύτερη από αυτήν των ασθενών που ρυθμίζονται με χορήγηση ινσουλίνης μέσω ενέσεων.^{22,23}

Το κυριότερο όλων, σοβαρά επεισόδια υπογλυκαιμίας, που θέτουν σε άμεσο κίνδυνο τη ζωή, δεν υφίστανται ύστερα από μία επιτυχή παγκρεατική μεταμόσχευση. Όσον αφορά στη βελτίωση της διαβητικής νευροπάθειας, αμφιβληστροειδοπάθειας και μικροαγγειοπάθειας, υπάρχουν ενθαρρυντικές ενδείξεις, αν οι επιπλοκές αυτές δεν είναι προχωρημένες.

Η επιλογή της κατάλληλης ανοσοκατασταλτικής αγωγής έχει μεγάλη σημασία για την πρόληψη της απόρριψης, αλλά και την αποφυγή φαρμακευτικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Τα τελευταία χρόνια υπάρχει η τάση για γρήγορη απόσυρση από τα κορτικοειδή τα οποία χορηγούνται με την επέμβαση μεταμόσχευσης. Το χρόνιο σχήμα θεραπείας βασίζεται σε χορήγηση νεότερων ανοσοκατασταλτικών (tacrolimus και sirolimus κ.λπ.). Η αποφυγή των κορτικοειδών μειώνει τις επιπλοκές από τον υπερκορτιζολισμό.²⁵

Συμπεράσματα

- Η μεταμόσχευση παγκρέατος σήμερα μπορεί να προσφέρει μακροχρόνια λειτουργία του μοσχεύματος και εξαιρετική επιβίωση των ασθενών.

- Σημαντικός παράγοντας για την έκβαση της μεταμόσχευσης είναι το σχήμα της ανοσοκατασταλτικής αγωγής.²⁶

- Η εντερική παροχέτευση είναι προτιμότερη σήμερα από την παροχέτευση μέσω ουροδόχου κύστης.

- Υπάρχουν ενδείξεις ότι η φλεβική πυλαία αναστόμωση πλεονεκτεί.

- Η ταυτόχρονη μεταμόσχευση νεφρού και παγκρέατος έχει πλεονέκτημα κόστους και αποτελέσματα.

Σε κάθε περίπτωση, το αν θα επιχειρηθεί μεταμόσχευση νεφρού εξαρτάται από τη γενική κατάσταση της υγείας του ασθενούς, καθώς και από την επιθυμία του, μετά την πλήρη ενημέρωσή του για τα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα αλλά και τους κινδύνους επιπλοκών, ακόμη και πρόωρης θνητότητας που μπορεί να συμβεί ύστερα από μία μεταμόσχευση.²⁶

Μεταμόσχευση νησιδίων παγκρέατος

Η μεταμόσχευση ολόκληρου του παγκρέατος έχει αποδειχθεί αποτελεσματικός τρόπος θεραπείας του

ΣΔ τύπου 1, αλλά εξακολουθεί να είναι μία δύσκολη χειρουργική επέμβαση με σημαντικές επιπλοκές. Εναλλακτική λύση της μεταμόσχευσης ολόκληρου του παγκρέατος είναι η μεταμόσχευση μόνο των παγκρεατικών νησιδίων. Η σχετικά απλή αυτή μέθοδος οριστικής θεραπείας του ΣΔ τύπου 1 άρχισε τη δεκαετία του 1970, αλλά βρίσκεται ακόμη σε ερευνητικό επίπεδο, με την έννοια ότι δεν έχει επιλυθεί σειρά από προβλήματα. Αυτή καθεαυτή η εμφύτευση των νησιδίων είναι στο τεχνικό μέρος της σχετικά απλή και δεν ενέχει σοβαρούς κινδύνους.^{26,27} Τα προβλήματα είναι η περιορισμένη πηγή κυττάρων και η μικρή διάρκεια λειτουργίας τους μετά τη μεταμόσχευση.

Σήμερα, μεταξύ άλλων επιχειρείται να τροποποιηθεί *in vitro* η αντιγονικότητα του μεταμοσχευμένου ιστού, δηλαδή πριν από τη μεταμόσχευση, ώστε να αναπτυχθεί ανοχή του λήπτη.²⁸ Σημαντικές πρόοδοι έχουν επιτευχθεί στην απομόνωση των νησιδίων, τόσο ως προς τον αριθμό όσο και ως προς την καθαρότητα για κλινική εφαρμογή, γεγονός που ενθάρρυνε πολλά Κέντρα για κλινική εφαρμογή της μεταμόσχευσης νησιδίων παγκρέατος. Το επίτευγμα να απεξαρτητοποιηθούν ορισμένοι διαβητικοί με μεταμοσχεύσεις νησιδίων από την ανάγκη εξωγενούς χορήγησης ινσουλίνης ενθάρρυνε ακόμη περισσότερο τους ερευνητές να συνεχίσουν την έρευνα, ώστε να βελτιωθούν τα αποτελέσματα.^{29,30}

Αφού δοκιμάστηκαν διάφορες θέσεις εμφύτευσης των κυττάρων, η τρέχουσα τακτική σήμερα περιλαμβάνει την έγχυση συγκεκριμένης ποσότητας κεκαθαμένων βιώσιμων και αποστειρωμένων κυττάρων στην πυλαία, ώστε να εμφυτευθούν στο ήπαρ.

Στόχοι στην έρευνα για τη βελτίωση των αποτελεσμάτων της μεταμόσχευσης νησιδίων παγκρέατος είναι:

- α) Η βελτίωση των τεχνικών απομόνωσης των νησιδίων.³¹

- β) Η αντιμετώπιση της πρωτογενούς μη ειδικής φλεγμονώδους βλάβης που υφίστανται τα νησίδια στη θέση εμφύτευσης.³²

- γ) Η τροποποίηση της αντιγονικότητας των νησιδίων προ της εμφύτευσης, ώστε να αποφεύγεται η χορήγηση ανοσοκατασταλτικής αγωγής και να επιτυγχάνεται ανοχή του λήπτη έναντι του συγκεκριμένου μοσχεύματος.³³

- δ) Η απόκτηση Β κυττάρων νησιδίων με άλλη μέθοδο –π.χ. καλλιέργεια κυττάρων- χωρίς τους περιορισμούς που έχει η λήψη από πτωματικούς δότες.

- ε) Η προστασία των μεταμοσχευμένων κυττάρων από ανοσιακή καταστροφή.³⁴

Δεδομένου ότι για την προστασία των μεταμοσχευμένων κυττάρων από την ανοσιακή απόρριψη απαι-

τείται ανοσοκατασταλτική αγωγή, η μεταμόσχευση κυττάρων, προς το παρόν, περιορίζεται μόνο σε όσα διαβητικά άτομα κάνουν θεραπεία με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, γιατί έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρού. Σε ανασκόπηση της μεταμόσχευσης νησιδίων παγκρέατος που δημοσιεύθηκε το 1997 έγινε σαφές ότι τα καλά αποτελέσματα δεν έχουν διάρκεια και ότι χρειάζεται να επαναχορηγηθούν νησιδία, όταν η λειτουργία των φθίνει. Επίσης φαίνεται να περιορίζεται ο φιλόδοξος στόχος που ήταν η πλήρης απεξάρτηση από την ινσουλινοθεραπεία και να περιορίζεται απλώς στην καλύτερη απόδοση της θεραπείας με ινσουλίνη χωρίς φαινόμενα αστάθειας του διαβήτη.³⁵

Σε πρόσφατη ανασκόπηση του θέματος αναφέρονται τα παρακάτω:

Μεταξύ Ιανουαρίου 1990 και Δεκεμβρίου 2004 καταγράφηκαν στη διεθνή τράπεζα παρακολούθησης των μεταμοσχεύσεων νησιδίων (International islets transplant registry) 258 μεταμοσχεύσεις νησιδίων παγκοσμίως. Την πενταετία 1999-2004 η επιβίωση ασθενών στον έναν χρόνο από τη μεταμόσχευση ήταν 97%, λειτουργούντα νησιδία ήταν 82%, ενώ έλλειψη ανάγκης ινσουλινοθεραπείας υπήρχε σε 43% των περιπτώσεων. Με την εφαρμογή ενός νέου πρωτοκόλλου ανοσοκαταστολής (πρωτόκολλο Edmonton), το ποσοστό της ανεξαρτητοποίησης από χορήγηση ινσουλίνης αυξήθηκε τον πρώτο χρόνο από τη μεταμόσχευση σε 50-80%. Ωστόσο το ποσοστό των ατόμων που δεν χρειάζονται ινσουλίνη πέφτει απότομα και σημαντικά μετά τον πρώτο χρόνο.³⁶

Σε 36 άτομα με ΣΔ τύπου 1, διενεργήθηκε μεταμόσχευση νησιδίων παγκρέατος και υποβλήθηκαν σε νέα τεχνική ανοσοκαταστολής χωρίς κορτικοστεροειδή (πρωτόκολλο Edmonton). Ένα έτος μετά τη μεταμόσχευση, 16 άτομα (44%) δεν είχαν ανάγκη χορήγησης ινσουλίνης, 10 (28%) είχαν μερική λειτουργικότητα νησιδίων και 10 (28%) εμφάνιζαν πλήρη απώλεια μοσχεύματος. Συνολικά 21 άτομα (58%) είχαν καλό γλυκαιμικό έλεγχο σε οποιαδήποτε φάση της μελέτης. Από αυτά τα άτομα, 16 (76%) χρειάστηκαν θεραπεία με ινσουλίνη εκ νέου σε δύο χρόνια.

Συμπερασματικά, η μεταμόσχευση νησιδίων με τη χρήση του πρωτοκόλλου του Edmonton μπορεί να αποκαταστήσει για ένα-δύο χρόνια την ενδογενή παραγωγή ινσουλίνης και να επιτύχει γλυκαιμική σταθερότητα στα άτομα με ΣΔ τύπου 1 που έχουν ασταθή διαβήτη, αλλά η πλήρης ανεξαρτησία από ινσουλίνη δεν είναι συνήθως μακροπρόθεσμη. Ωστόσο, τα νησιδία που κάπως λειτουργούν, αν και δεν παρέχουν πλήρη ανεξαρτησία από εξωγενώς χορηγούμενη ινσουλίνη προσφέρουν προστασία από βαριές υπογλυκαιμίες και βελτιώνουν τα επίπεδα της HbA1c.³⁷

Γενικά σήμερα θεωρείται ότι η μεταμόσχευση νησιδίων πρέπει να γίνεται μόνο σε ειδικά προς τούτο κέντρα που κάνουν συνεχιζόμενη ερευνητική δουλειά. Ο περιορισμός της προμήθειας των νησιδίων από πτωματικούς δότες και η ανάγκη ανοσοκαταστολής περιορίζει τον αριθμό των εκτελούμενων μεταμοσχεύσεων νησιδίων παγκρέατος.

Η δυσκολία της ανεύρεσης νησιδίων και το πρόβλημα της αναγκαστικής ανοσοκαταστολής δεν επιτρέπει τη διενέργεια μεταμοσχεύσεων σε μη νεφροπαθή διαβητικά άτομα. Για τον λόγο αυτό νέες ερευνητικές κατευθύνσεις έχουν μπει στο προσκήνιο, όπως είναι η μεταμόσχευση αδιαφοροποίητων βλαστικών κυττάρων (stem cells)³⁸ και η χορήγηση κυττάρων που θα έχουν ένα προστατευτικό περίβλημα, οπότε δεν θα απαιτείται ανοσοκαταστολή. Το τελευταίο έγινε σε πειραματόζωα με επιτυχία και δημοσιεύθηκε το 2008.³⁹

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Kelly WD, Lillehei RC, Merkel FK et al. Allotransplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. *Surgery* 1967;61:827-837.
- 2 Gruessner AC, Sutherland DE. Pancreas transplant outcomes for United States (US) and non-US cases as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR) as of June 2004. *Clin Transplant* 2005;19:433-455.
- 3 Gruessner RW, Troppman C, Barroy B et al. Assessment of donor and recipient risk factors on pancreas transplant outcome. *Transplant Proc* 1994;26:437.
- 4 Sollinger HW, Vernon WB, D'Alessandro AM et al. Combined liver and pancreas procurement with Belzer-UW solution. *Surgery* 1989;106:685-691.
- 5 Sollinger HW, Pirsch JD, D'Alessandro AM et al. Advantage of bladder drainage in pancreas transplantation: A personal view. *Clin Transplant* 1990;4:32-36.
- 6 Moudry-Munns KC, Gruessner A, Sutherland DER. International Pancreas Transplant Registry report 1993. *Journal of Transplant Coordination* 1994;4:18-22.
- 7 Sollinger HW, Odorico JS, Knechtle SJ, D'Alessandro AM, Kalayoglu M, Pirsch JD. Experience with 500 simultaneous pancreas-kidney transplants. *Ann Surg* 1998;228:284-296.
- 8 Tesi RJ, Henry ML, Elkhammas EA et al. Decreased wound complications of combined kidney-pancreas transplants using intra-abdominal pancreas graft placement. *Clin Transpl* 1990;4:287-291.
- 9 Tamsma JT, Schaapherder AFM, Van Bronswijk H et al. Islet cell hormone release immediately after human pancreatic transplantation. *Transplantation* 1993;56:1119-1123.
- 10 Troppmann C, Gruessner AC, Papalois BE et al. Delayed

- endocrine pancreas graft function after simultaneous pan-creas-kidney transplantation. *Transplantation* 1996;1323-1330.
- 11 Minesota University 2004. *Annual report on pancreatic transplantation*. 2004 www.med.umn.edu
 - 12 Gruessner RWG, Sutherland DER. Clinical diagnosis in pancreatic allograft rejection. In Solez K, Racusen LC, Billingham ME, eds, *Solid organ transplant rejection: mechanisms, pathology and diagnosis*. New York: Marcel Dekker 1996;pp.455-499.
 - 13 Benedetti E, Najarian JS, Gruessner AC et al. Correlation between cystoscopic biopsy results and hypoamylasuria in bladder-drained pancreas transplants. *Surgery* 1995;118:864-872.
 - 14 Nghiem DD. Pancreatic allograft thrombosis: diagnostic and therapeutic importance of splenic venous flow velocity. *Clin Transplant* 1995;9:390-395.
 - 15 Nelson NL, Largen PS, Stratta RJ et al. Pancreas allograft rejection: correlation of transduodenal core biopsy with Doppler resistive index. *Radiology* 1996;200:91-94.
 - 16 Drachenberg G, Klassen D, Bartlett S et al. Histologic grading of pancreas acute allograft rejection in percutaneous needle biopsies. *Transplant Proc* 1996;28:512-513.
 - 17 Sutherland DER, Gruessner A. Long-term function (>5 years) of pancreas grafts from the international pancreas transplant registry database. *Transplant Proc* 1995;27:2977-2980.
 - 18 *International Pancreas Transplantation Registry 2004 annual report*. Univ. Minnesota, 2004 (<http://www.iptr.umn.edu>).
 - 19 Gruessner RW, Sutherland DE, Kandaswamy R, Gruessner AC. Over 500 solitary pancreas transplants in nonuremic patients with brittle diabetes mellitus. *Transplantation* 2008;85:42-47.
 - 20 Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, Goetz FC, Mauer M. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med* 1998; 339:69-75.
 - 21 Mazur MJ, Rea DJ, Griffin MD et al. Decline in native renal function early after bladder-drained pancreas transplantation alone. *Transplantation* 2004;77:844-749.
 - 22 Adang EMM, Engel GL, van Hooff JP, Kootstra G. Comparison before and after transplantation of pancreas-kidney and pancreas-kidney with loss of pancreas-A prospective controlled quality of life study. *Transplantation* 1996;62:754-758.
 - 23 Milde FK, Hart LK, Zehr PS. Pancreatic transplantation. Impact on the quality of life of diabetic renal transplant recipients. *Diabetes Care* 1995;18:93-95.
 - 24 Zhang L, Qi Z, Wu D, Shan S, Ekberg H. Additive effects of leflunomide and tacrolimus in prevention of islet xenograft rejection. *Scand J Immunol* 2004;59:255-60
 - 25 El-Gebely S, Hathaway DK, Elmer DS et al. An analysis of renal function in pancreas-kidney and diabetic kidney-alone recipients at two years following transplantation. *Transplantation* 1995;59:1410-1415.
 - 26 American Diabetes Association (ADA). Pancreas transplantation for patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1992;15:1668-1672.
 - 27 Hering BJ, Bretzel RG, Hopt UT et al. New protocol toward prevention of early human islet allograft failure. *Transplant Proc* 1994;26:570-571.
 - 28 Ricordi C, Lacy PE, Finke E, Olack B, Scharp DW. Automated method for isolation of human pancreatic islets. *Diabetes* 1988;37:413-420.
 - 29 Alejandro R, Burke G, Shapiro ET et al. Long-term survival of intraportal islet allografts in type 1 diabetes mellitus. In: C. Ricordi, ed, *Pancreatic islet cell transplantation* Austin: R.G. Landes 1992;pp.410-413.
 - 30 Gores PF, Najarian JS, Stephanian E, Lloveras JJ, Kelly SL, Sutherland DE. Insulin independence in type 1 diabetes after transplantation on unpurified islets from single donor with 15-deoxyspergualin. *Lancet* 1993;341:19-21.
 - 31 Bretzel RG, Hering BJ, Brandhorst D et al. Insulin independence in type 1 diabetes achieved by intraportal transplantation of purified pancreatic islets. *Diabetologia* 1994;37 suppl 1:A38.
 - 32 Bottino R, Fernandez L, Ricordi C, Oliver R, Lehmann R, Tsan MF and Inverai L. Transient macrophage in activation Decreases the Occurrence of Early Graft Loss in Rodents. *Transpl Proceedings* 1997;29:2057.
 - 33 Lin X, Hering BJ, Mellert J, Brandhorst D, Brandhorst H, Federlin K, Bretzel RG and Hopt UT. Prevention of Primary Nonfunction After Porcine Islet Allotransplantation. *Transpl Proceedings* 1997;29:2071.
 - 34 Bretzel RG, Hering BJ, Federlin K. Islet cell transplantation in diabetes mellitus-from bench to bedside. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1995;103 suppl 2:143-159.
 - 35 Lehmann R, Pavlicek V, Spinass GA, Weber M. Islet transplantation in type I diabetes mellitus. *Ther Umsch* 2005;62:481-486.
 - 36 Bretzel RG, Jahr H, Eckhard M, Martin I, Winter D, Brendel MD. Islet cell transplantation today. *Langenbecks Arch Surg* 2007;392:239-253.
 - 37 Shapiro J, Ricordi C, Hering B J, et al. International Trial of the Edmonton Protocol for Islet Transplantation. *N Eng J Med* A.M.2006;28:1318-1330.
 - 38 Liu M, Han ZC. Mesenchymal stem cells: Biology and clinical potential in Type 1 Diabetes Therapy. *J Cell Mol Med* 2008 Feb 24; [Epub ahead of print]
 - 39 Wang T, Adcock J, Kührtreiber W, Qiang D, Salleng KJ, Trenary I, Williams P. Successful Allotransplantation of Encapsulated Islets in Pancreatectomized Canines for Diabetic Management Without the Use of Immunosuppression. *Transplantation* 2008;85:331-337.

8.4

ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑ**Τ. Διδάγγελος, Δ. Καραμήτσος**

Η διαβητική νευροπάθεια περιγράφηκε για πρώτη φορά ως κλινική οντότητα πριν από 200 περίπου χρόνια.¹ Αποτελεί μία από τις τρεις κύριες ειδικές επιπλοκές του ΣΔ και συνυπάρχει, συχνά, με τις άλλες δύο μικροαγγειοπαθητικές επιπλοκές, τη διαβητική νεφροπάθεια και την αμφιβληστροειδοπάθεια. Μπορεί να οδηγήσει τους διαβητικούς ασθενείς σε σοβαρές αναπηρικές καταστάσεις, αλλά επιπλέον αποτελεί μία κύρια αιτία της αυξημένης καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας των ασθενών αυτών.² Τέλος, θεωρείται ένα αίτιο αιφνίδιου θανάτου.^{3,4}

Είναι η συχνότερη αιτία νευροπάθειας στις ανεπτυγμένες χώρες και αποτελεί την επιπλοκή του ΣΔ με τη μεγαλύτερη επίπτωση που είναι 45-50% έναντι 25-30% της αμφιβληστροειδοπάθειας και 20% της νεφροπάθειας.⁵ Ακόμη, η νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος του καρδιαγγειακού συστήματος (ΑΝΣΚ) θεωρείται σήμερα ως η πρώτη ειδική επιπλοκή που μπορεί να παρατηρηθεί στη διάρκεια του διαβήτη.⁶

Το μέγεθος του προβλήματος φαίνεται αν λάβει κανείς υπόψη ότι η διαβητική νευροπάθεια ταλαιπωρεί το 30% των διαβητικών στην Ευρώπη (EURODIAB)⁷ και ότι είναι η αιτία ακρωτηριασμών, επώδυνων συνδρόμων και σεξουαλικής ανικανότητας. Διαπιστώνεται σε μεγάλο ποσοστό (>50%) σε άτομα με μεγάλη διάρκεια νόσου και είναι συχνότερη σε άτομα με πτωχή ρύθμιση του διαβήτη.⁷

Το ότι οι διαβητικοί ασθενείς παθαίνουν διάφορες κλινικές μορφές νευροπάθειας επιδέχεται πολλές εξηγήσεις, όπως, για παράδειγμα, τον διαφορετικό βαθμό ελέγχου της γλυκαιμίας, τη συνύπαρξη και άλλων βλαπτικών παραγόντων, την ποικίλη παθογένεια, αλλά και γενετικούς παράγοντες που καθορίζουν τη μικρή ή μεγάλη ευαισθησία που ο οργανισμός εμφανίζει στις επιδράσεις της χρόνιας υπεργλυκαιμίας.

Η αναφερόμενη συχνότητα της ανεύρεσης νευροπάθειας σε διαβητικά άτομα διαφέρει πολύ από ερευνητή σε ερευνητή, γεγονός που εξηγείται κυρίως από το ποιος είναι ο διαβητικός πληθυσμός που μελετάται (διαφορές φυλετικές, κοινωνικοοικονομικές, μορφωτικές), αλλά και τη διαφορετική μεθοδολογία και τα διαφορετικά κριτήρια διάγνωσης της νευροπάθειας. Στη μελέτη DCCT που εφαρμόστηκαν και εργαστηριακά κριτήρια, το ποσοστό διάγνωσης νευροπάθειας (διαστρωματικά) βρέθηκε να είναι 39% σε ΣΔ τύπου 1.⁸ Όπως συμβαίνει και με τις άλλες χρόνιες διαβητικές επιπλοκές, είναι δυνατό, σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2

να βρίσκουμε νευροπάθεια ήδη κατά τη διάγνωση της νόσου, επειδή ο διαβήτης μπορεί να προϋπήρχε αδιάγνωστος για χρόνια. Για παράδειγμα, σε εργασία που έγινε στο Πίτσμπουργκ βρέθηκε νευροπάθεια σε ποσοστό 18% σε ασθενείς 18-19 ετών, και 58% σε ασθενείς άνω των 30 ετών.⁹ Μεταξύ 3.438 ασθενών του King's College Hospital βρέθηκε να έχουν απουσία αχίλλειων αντανάκλασεων 31% και απουσία αντίληψης δονήσεων 17,5%.¹⁰ Στις ΗΠΑ 50% των ακρωτηριασμών που δεν οφείλονται σε ατυχήματα γίνονται σε διαβητικούς.¹¹ Δεν είναι εύκολο να διαπιστωθεί σε τι ποσοστό ενέχεται η νευροπάθεια για τους ακρωτηριασμούς, γιατί συχνά συνυπάρχει και περιφερική αγγειοπάθεια.¹¹

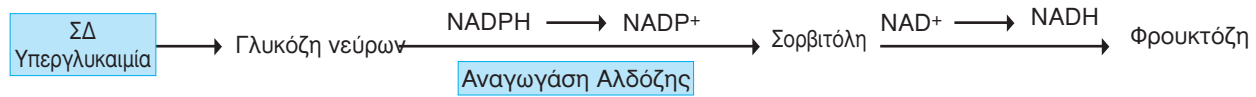
Σύμφωνα με την πείρα των συγγραφέων, η συχνότητα ακρωτηριασμών από νευροπάθεια είναι μεγαλύτερη σε άτομα χαμηλού μορφωτικού επιπέδου και γενικώς αδιάφορα για την ασθένειά τους, που δεν αντιλαμβάνονται τη σοβαρότητα της πάθησης και δεν εφαρμόζουν σωστά τις ιατρικές οδηγίες ρύθμισης του διαβήτη και πρόληψης ελκώσεων στα πόδια.

Αιτιολογία - παθογένεια διαβητικής νευροπάθειας

Η διαβητική νευροπάθεια μπορεί να εκδηλωθεί με πολλές και ποικίλες κλινικές εικόνες¹² και διαφέρει ως προς αυτό το χαρακτηριστικό από τις άλλες δύο ειδικές επιπλοκές - την αμφιβληστροειδοπάθεια και την νεφροπάθεια - που αποτελούν ενιαίες κλινικές οντότητες. Δύο μεγάλες κατευθύνσεις για την αιτιοπαθογένεια της διαβητικής νευροπάθειας ήταν και παραμένει αντικείμενο συζητήσεων επί σειρά ετών: η μεταβολική και η αγγειακή θεωρία. Ωστόσο έχουν διατυπωθεί πρόσφατα και άλλες θεωρίες που θα εκτεθούν παρακάτω. Όλες αυτές οι θεωρίες αλληλοσυμπληρώνονται σε κάποιο βαθμό και εξηγούν το τελικό αποτέλεσμα, που είναι η ανατομική βλάβη των νεύρων και η αντίστοιχη λειτουργική διαταραχή (πίνακας 8.4.1).

πίνακας 8.4.1 Θεωρίες παθογένειας διαβητικής νευροπάθειας.

- Μεταβολική θεωρία - οδός πολυολών και συνοδές βιοχημικές μεταβολές.
- Αγγειακή θεωρία. Προσβολή των αγγείων των νεύρων.
- Σχηματισμός των προϊόντων γλυκοζυλίωσης (AGEs) στα νεύρα και στις πρωτεΐνες του τοιχώματος των αγγείων των νεύρων.
- Έλλειψη νευροτροφικών παραγόντων.
- Ανοσολογικοί παράγοντες, φαγοκυττάρωση νευρικών γαγγλίων.
- Γενετικοί παράγοντες.



σχήμα 8.4.1 Οδός πολυολών. Σχηματισμός σορβιτόλης και φρουκτόζης.

Μεταβολική θεωρία - Πολυόλες και βιοχημικές μεταβολές - Οδός πολυολών

Αύξηση της ενδοκυττάριας ωσμωτικής πίεσης

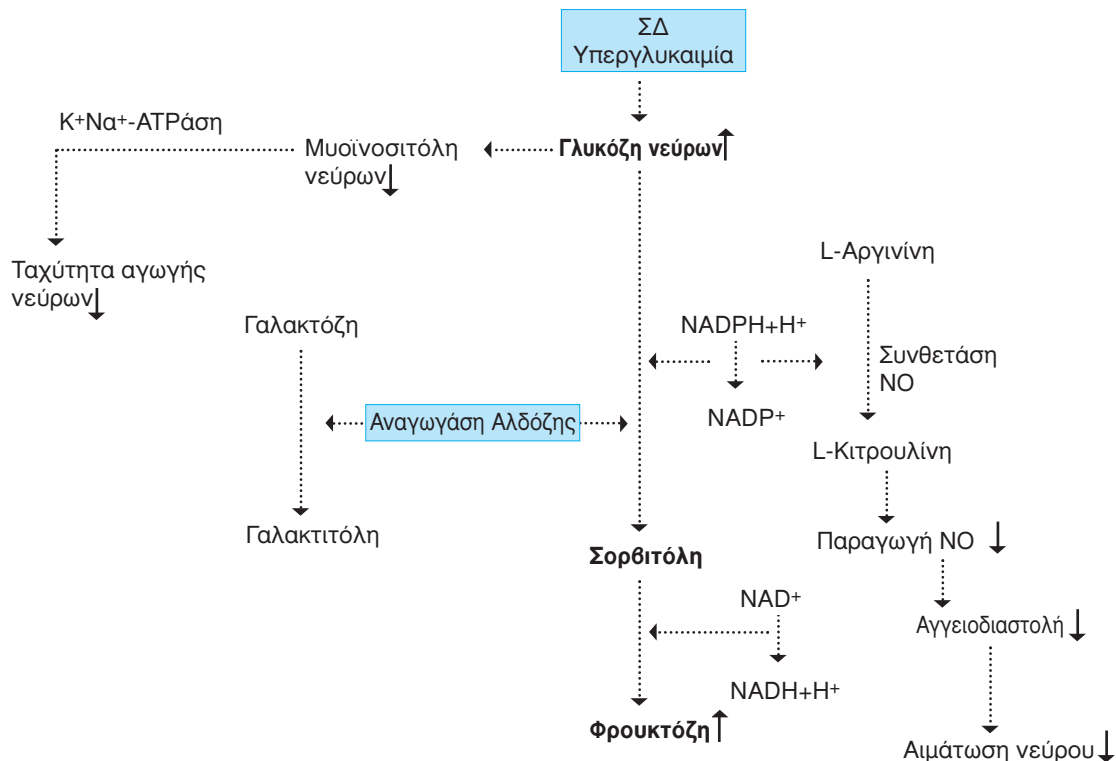
Η γλυκόζη εισέρχεται χωρίς την ανάγκη ινσουλίνης μέσα στα περικύτταρα του τοιχώματος των μικροαγγείων, στα ενδοθηλιακά κύτταρα των ενδονευρίων αγγείων και στα κύτταρα του Schwann στα περιφερικά νεύρα. Όλα αυτά τα κύτταρα είναι πλούσια σε αναγωγή της αλδόζης.¹³ Συνεπώς, όταν υπάρχει υπεργλυκαιμία στο αίμα, παρατηρείται και υπεργλυκαιμία ενδοκυτταρίως, η οποία και θα ήταν δυνατόν να προκαλέσει ταχεία αύξηση της ενδοκυττάριας ωσμωτικής πίεσης και θάνατο των κυττάρων.

Στην οδό των πολυολών γίνονται δύο διαδοχικές αντιδράσεις. Στην πρώτη μετατρέπεται η γλυκόζη σε σορβιτόλη με την ενεργοποίηση του ενζύμου αναγωγή της αλδόζης. Υπό συνθήκες ενδοκυττάριας υπεργλυκαιμίας αυτή η οδός ενεργοποιείται και η σορβιτό-

λη συσσωρεύεται στο κυτταρόπλασμα των ιστών. Στη δεύτερη αντίδραση γίνεται μετατροπή της σορβιτόλης σε φρουκτόζη με την ενεργοποίηση του ενζύμου αφυδρογονάση της σορβιτόλης (σχήμα 8.4.1).^{14,15}

Η σορβιτόλη, όταν συσσωρεύεται, αυξάνει την ενδοκυττάρια ωσμωτική πίεση, διότι διαπερνά δύσκολα τη μεμβράνη του κυττάρου και αρχικά είχε υποθεθεί ότι προκαλεί βλάβη και καταστροφή του κυττάρου με την αύξηση της ενδοκυττάριας ωσμωτικής πίεσης.¹⁵ Επιπλέον, η συσσώρευση της σορβιτόλης έχει ως αποτέλεσμα την αμοιβαία έλλειψη άλλων ενδοκυττάρια ωσμωλίων, όπως μυοϊνσοιτόλη, μπεταΐνη και ταυρίνη, η έλλειψη των οποίων προκαλεί σοβαρή δυσλειτουργία στα νεύρα.¹⁶

Τα ανωτέρω υποστηρίζονται και από το πειραματικό πρότυπο της νευροπάθειας με τη χορήγηση γαλακτόζης σε πειραματόζωα.¹⁷ Η γαλακτόζη αποτελεί ισχυρό υπόστρωμα για την ενεργοποίηση της αναγωγής της αλδόζης (σχήμα 8.4.2). Μετατρέπεται σε γαλακτι-



σχήμα 8.4.2 Η οδός των πολυολών στην παθογένεια της διαβητικής νευροπάθειας.

τόλη με την ενεργοποίηση του ενζύμου αναγωγή της αλδόζης και συσσωρεύεται στο κυτταρόπλασμα. Η συσσώρευση της γαλακτιτόλης οδηγεί επίσης σε έλλειψη της μυοϊνσιτόλης και της ταυρίνης.¹⁷ Στα πειραματόζωα που τρέφονται με γαλακτόζη έχει παρατηρηθεί ότι αναπτύσσονται λειτουργικές, μεταβολικές, νευροτροφικές και μορφολογικές μεταβολές παρόμοιες με αυτές που παρατηρούνται στον ΣΔ.¹⁸ Να σημειωθεί ότι στο ανωτέρω πειραματικό πρότυπο οι διαταραχές επέρχονται χωρίς να επηρεάζονται τα επίπεδα της γλυκόζης ή της ινσουλίνης, γεγονός που σημαίνει ότι η ενεργοποίηση της οδού των πολυολών παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της νευροπάθειας, επειδή προκαλεί βλάβες των νευρών ανεξαρτήτως της ύπαρξης υπεργλυκαιμίας ή υποϊνσουλιναιμίας.

Η ενεργοποίηση της οδού των πολυολών φαίνεται ότι είναι μάλλον μία αυτοπεριοριζόμενη διαταραχή.¹⁹ Κατά την οξεία υπεργλυκαιμία, η αναγωγή της αλδόζης ενεργοποιείται και παράγει πολυόλες. Σε αυτή τη φάση έχουν βρεθεί στους νεφρούς BB ποντικών αυξημένα επίπεδα mRNA της αναγωγής της αλδόζης.²⁰ Στη θεραπεία με αναστολέα της αναγωγής της αλδόζης (AA) αυτή η ενεργοποίηση σταματά και παρατηρείται ελάττωση τόσο της πρωτεΐνης της αναγωγής της αλδόζης όσο και του αντίστοιχου mRNA.²¹ Στην επί μακρόν ενεργοποίηση της οδού των πολυολών, όπως συμβαίνει σε καταστάσεις χρόνιας υπεργλυκαιμίας, πιθανόν να παρεμβαίνουν επιπρόσθετοι μηχανισμοί ομοιόστασης με την ενεργοποίηση άλλων ρυθμιστικών ωσμωλίων ή μπορεί να μειώνεται η υψηλή δραστηριότητα της οδού των πολυολών, μέσω της μείωσης της έκφρασης του mRNA της αναγωγής της αλδόζης, ώστε να επιτυγχάνεται ωσμωτική ισορροπία.²² Τα ανωτέρω συνηγορούν υπέρ του ότι η αυξημένη ωσμωτική πίεση έχει έναν μάλλον περιορισμένο ρόλο στην ανάπτυξη νευροπάθειας και στο ότι η αναγωγή της αλδόζης μπορεί να δρα ως ρυθμιστής της ενδοκυττάριας ωσμωτικής πίεσης.

Έλλειψη μυοϊνσιτόλης και ελαττωματικός μεταβολισμός φωσφοϊνσιτίδης

Η διαταραχή του μεταβολισμού της φωσφοϊνσιτίδης, η οποία προκαλείται από την έλλειψη μυοϊνσιτόλης, μπορεί να είναι η κύρια αιτία για την κακή χρησιμοποίηση της ενέργειας στους ιστούς διαβητικών, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη των επιπλοκών του διαβήτη.²³ Η ανταγωνιστική αναστολή πρόσληψης της μυοϊνσιτόλης, που ασκείται από τη γλυκόζη, προκαλεί κυτταρική έλλειψη μυοϊνσιτόλης. Αυτό συμβαίνει επειδή η μυοϊνσιτόλη είναι δομικά όμοια με τη γλυκόζη.²³ Η διαταραχή του μεταβολισμού της φωσφοϊνσιτίδης προκαλεί στη συνέχεια ελαττωμένη δραστηριότητα της

διακυλ-γλυκερόλης και της πρωτεϊνικής κινάσης C, με τελικό αποτέλεσμα την ελαττωμένη δραστηριότητα της Na+K+-ATPάσης.²⁴ Η Na+K+-ATPάση είναι ένα ένζυμο της μεμβράνης των νευρικών κυττάρων, το οποίο ως κύρια λειτουργία έχει τη δημιουργία διαφοράς μεταξύ των συγκεντρώσεων του ενδοκυττάρου και του εξωκυττάρου Na+. Το τελευταίο επιτυγχάνεται με την έξοδο τριών ιόντων Na+ από το κύτταρο και την είσοδο δύο ιόντων K+ από το εξωκυττάριο υγρό. Με τον τρόπο αυτό επιτυγχάνεται η εκπόλωση του νευρικού κυττάρου. Η ελάττωση της δραστηριότητας της Na+K+-ATPάσης έχει ως συνέπεια την αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης Na+, τη διατάραξη της εκπόλωσης του κυττάρου και τη μείωση της ταχύτητας αγωγής των νευρών. Ελάττωση της δραστηριότητας της Na+K+-ATPάσης κατά 40% στα ερυθροκύτταρα ασθενών με ΣΔ έχει περιγραφεί σε πολλές εργασίες.²⁴⁻²⁷

Σε διαβητικά ποντίκια η χορήγηση εξωγενώς μυοϊνσιτόλης είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της ταχύτητας αγωγής του νεύρου και βιοχημικές βελτιώσεις.^{28,29} Επιπλέον, η χορήγηση αναστολέα αναγωγής της αλδόζης επανέφερε τα επίπεδα μυοϊνσιτόλης στα φυσιολογικά όρια και βελτίωσε την ταχύτητα αγωγής των νευρών. Τα ανωτέρω αποτέλεσαν και την επιβεβαίωση του ότι η οδός πολυολών και τα επίπεδα μυοϊνσιτόλης συνδέονται.²⁸

Η μακρά χορήγηση φουκόζης σε ποντίκια –που δρα ως ανταγωνιστής της μυοϊνσιτόλης– είχε ως αποτέλεσμα την ελάττωση της ταχύτητας αγωγής των νευρών και την ελάττωση της μυοϊνσιτόλης στα περιφερικά νεύρα.³⁰ Η θεραπεία με χορήγηση μυοϊνσιτόλης στα πειραματόζωα επαναφέρει την ταχύτητα αγωγής των νευρών στο φυσιολογικό.³¹ Ωστόσο τα προαναφερθέντα πειραματικά δεδομένα δεν αναπαράχθηκαν σε ανθρώπους. Ο Cameron και άλλοι συγγραφείς αμφισβήτησαν τη σημασία της μυοϊνσιτόλης στην αιτιολογία της νευροπάθειας.^{32,33} Είναι συνεπώς πιθανόν οι διαταραχές της μυοϊνσιτόλης να μην είναι η κύρια αιτία διαταραχών στα νευρικά κύτταρα των διαβητικών, αλλά μάλλον ένα δευτερογενές φαινόμενο που αποσκοπεί στην εξισσορόπηση της ενδοκυττάριας ωσμωτικής πίεσης.

Διακυλ-γλυκερόλη και πρωτεϊνική κινάση C

Ο Greene περιέγραψε τον συνδυασμό της αυξημένης δραστηριότητας της οδού των πολυολών με τη διαταραχή του μεταβολισμού της διακυλ-γλυκερόλης και την ελαττωμένη δραστηριότητα της πρωτεϊνικής κινάσης C. Επίσης υποστήριξε ότι ο συνδυασμός αυτών των διαταραχών οδηγεί σε ελαττωμένη δραστηριότητα της Na+K+-ATPάσης.³⁴ Ωστόσο, άμεση μέτρηση των ουσιών αυτών δεν έγινε. Αντιθέτως σε πειραματικές

εργασίες, στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν ενδοθηλιακά κύτταρα αγγείων ή κύτταρα του σπειράματος του νεφρού, παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα πρωτεϊνικής κινάσης C και διακυλ-γλυκερόλης κάτω από συνθήκες υπεργλυκαιμίας.³⁵ Οι ίδιες παρατηρήσεις πραγματοποιήθηκαν σε εργασίες που έγιναν με STZ διαβητικά ποντίκια.³⁵ Στις παραπάνω εργασίες οι διαταραχές συσχετιζόνταν με αυξημένη δραστικότητα της Na+K+-ATPάσης και δεν επανέρχονταν ύστερα από θεραπεία με αναστολέα αναγωγής της αλδόζης, γεγονός που έδειχνε ότι δεν συσχετιζόνταν με την οδό των πολυολών.³⁶ Αντιθέτως, θεραπεία με αντιοξειδωτικές ουσίες, όπως η βιταμίνη E, προλάμβανε σημαντικά αυτές τις διαταραχές.³⁶ Συνεπώς οι βιοχημικές μεταβολές που παρατηρήθηκαν στα αγγεία φαίνεται να μη συμβαίνουν στα περιφερικά νεύρα. Επιπροσθέτως, βρέθηκαν ελαττωμένα επίπεδα Na+K+-ATPάσης, πρωτεϊνικής κινάσης C και διακυλ-γλυκερόλης στα περιφερικά νεύρα STZ διαβητικών ποντικών.³⁷ Αυτές οι διαταραχές συσχετίζονται με αυξημένη αιμάτωση των νεύρων και αυξημένη διέλευση πρωτεϊνών και διορθώνονται με τη χορήγηση ακετυλο-L-καρνιτίνης.³⁷

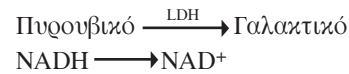
Από την πρόσφατη βιβλιογραφία έχουν προκύψει τα ακόλουθα: Η ελαττωμένη δραστικότητα της PKC που παρατηρήθηκε στον νευρικό ιστό φαίνεται να είναι παράδοξη, διότι στους νεφρούς και στον αμφιβληστροειδή παρατηρήθηκε αυξημένη δραστικότητα. Ωστόσο, ελαττωμένη δραστικότητα της PKC παρατηρήθηκε σε μελέτη με πειραματόζωα, η οποία δεν συσχετίστηκε με την ελαττωμένη δραστικότητα της Na+K+-ATPάσης αλλά αποδόθηκε σε διαταραχές της αιμάτωσης των αγγείων των νεύρων.³⁸ Σε πρόσφατη μελέτη, επίσης, σε πειραματόζωα παρατηρήθηκε ότι η αυξημένη δραστικότητα της οδού των πολυολών προκάλεσε μειωμένη δραστικότητα της PKC-α στη μεμβράνη του νευρικού κυττάρου, ενώ βρέθηκε αυξημένη δραστικότητα της PKC-β που βρίσκεται στη μεμβράνη του τοιχώματος των επινευρίων αγγείων. Πιθανόν η υπεργλυκαιμία να προκαλεί διαφορετικές ενεργοποιήσεις των διαφόρων ισομορφών της PKC και αυτές να ευθύνονται και για τα μέχρι τώρα διφορούμενα αποτελέσματα.³⁹

Επί του παρόντος, η μεταβολική οδός που συνδέει τη δραστικότητα της Na+K+-ATPάσης με την πρωτεϊνική κινάση C και τη διακυλ-γλυκερόλη δεν είναι απολύτως εξακριβωμένη.

Διαβητική ψευδοϋποξία

Η ενεργοποίηση της οδού των πολυολών συνοδεύεται από μαζική κατανάλωση του NAD⁺, όταν η σορβιτόλη μετατρέπεται σε φρουκτόζη (δεύτερη αντίδραση της οδού των πολυολών), με αποτέλεσμα να αυξάνεται η σχέση NADH/NAD⁺ (σχήμα 8.4.2). Όπως, όμως, είναι

γνωστό το NADH χρησιμοποιείται στην αντίδραση μετατροπής του πυρουβικού οξέος σε γαλακτικό.



Πιθανή αύξηση στην προσφορά του NADH στην ανωτέρω αντίδραση μπορεί να έχει ως συνέπεια την αυξημένη παραγωγή γαλακτικού, αλλά και την επιτάχυνση της γλυκολυτικής οδού και της οδού των πεντοζών. Τα ενδιάμεσα προϊόντα της γλυκολυτικής οδού μπορεί στη συνέχεια να εκτραπούν στη σύνθεση πρόδρομων ουσιών των φωσφολιπιδίων και να παρέμβουν στη β-οξειδωση των λιπαρών οξέων. Ως αποτέλεσμα των ανωτέρω, η ελαττωμένη δέσμευση ελεύθερων ριζών οξυγόνου (οδός των πεντοζών), η κακή χρησιμοποίηση της ενέργειας και η ιστική υποξία προκαλούν δυσλειτουργία των κυττάρων, αύξηση του γαλακτικού οξέος και του λόγου γαλακτικού/πυρουβικού.¹⁹

Ο Williamson ονόμασε τη διαταραχή αυτή διαβητική ψευδοϋποξία, επειδή θυμίζει ιστική υποξία, και θεώρησε ότι αυτές οι διαταραχές μπορεί να συνδέονται στενά με τις μεταβολές της φωσφοίνσοιτιδης μέσα στο κύτταρο, άρα και με τις διαταραχές της διακυλ-γλυκερόλης και της πρωτεϊνικής κινάσης C.⁴⁰ Αυτές οι μεταβολικές διαταραχές συσχετίζονται με αυξημένη αιμάτωση και αυξημένη διέλευση πρωτεϊνών διαμέσου της μεμβράνης των τριχοειδών των περιφερικών νεύρων STZ διαβητικών ποντικών.⁴¹ Άλλοι ερευνητές, όμως, ανίχνευσαν ελαττωμένη αιμάτωση των νεύρων στα ίδια πειραματικά πρότυπα.^{42,43} Αυτή η διαφορά πιθανόν να οφείλεται στον διαφορετικό τρόπο με τον οποίο μετρήθηκε η αιμάτωση των νεύρων.⁴⁴ Ο Williamson έδειξε επίσης ότι με τη χορήγηση αναστολέα αναγωγής της αλδόζης ή του πυρουβικού οξέος βελτιώθηκαν σημαντικά οι διαταραχές της αιμάτωσης των νεύρων και της διέλευσης των πρωτεϊνών.⁴¹ Σε εργασία με τη χορήγηση αναστολέα της αφυδρογονάσης της σορβιτόλης παρατηρήθηκε ότι υπήρξε μεγαλύτερη συσσώρευση σορβιτόλης, σε σύγκριση με τα πειραματόζωα στα οποία χορηγήθηκε αναστολέας της αναγωγής της αλδόζης, αλλά η αυξημένη διέλευση πρωτεϊνών διαμέσου των τριχοειδών και η αυξημένη κυκλοφορία δεν επηρεάστηκαν σημαντικά κατά τη χορήγηση αναστολέα της αφυδρογονάσης.⁴⁵ Ο Cameron, ωστόσο, πιστεύει ότι η σημαντικότερη αντίδραση της οδού των πολυολών είναι η μετατροπή της γλυκόζης σε σορβιτόλη και θεωρεί μάλλον μικρή τη συμβολή της θεωρίας της ψευδοϋποξίας στην παθογένεια της νευροπάθειας.⁴⁶ Πρόσφατα και με άλλη σχετική εργασία ενισχύθηκε η άποψη του Cameron.⁴⁷

Ελαττωμένα επίπεδα προσταγλανδινών

Τα επίπεδα προστακυκλίνης είναι ελαττωμένα στα αγγεία και στα περιφερικά νεύρα STZ διαβητικών ποντικών.^{48,49} Η ελάττωση των επιπέδων προστακυκλίνης θεωρείται ότι είναι μία από τις αιτίες μειωμένης αιμάτωσης των νεύρων στον πειραματικό διαβήτη. Επιπλέον, η θρομβοξανή Α2 είναι αυξημένη στα STZ διαβητικά ποντίκια, γεγονός που σημαίνει διαταραχή στη λειτουργία των αιμοπεταλίων ή και των ενδοθηλιακών κυττάρων.⁴⁹ Η διαταραχή της οδού του μεταβολισμού του αραχιδονικού οξέος μπορεί να είναι μία αιτία ελαττωμένης σύνθεσης προστακυκλίνης. Μελέτες, οι οποίες αφορούν στον μεταβολισμό των ω-6 απαραίτητων λιπαρών οξέων σε διαβητικούς ασθενείς και ποντίκια, έχουν δείξει ότι υπάρχει αναστολή κατά 80% του ενζύμου Δ-6 αποκορεσμάση (desaturase), το οποίο μετατρέπει το λινολεϊκό οξύ σε γ-λινολενικό οξύ, που αποτελεί πρόδρομη ένωση του αραχιδονικού οξέος.⁵⁰ Το αραχιδονικό οξύ, ως γνωστόν, είναι το υπόστρωμα για τη σύνθεση πολλών αγγειοδραστικών ουσιών, συμπεριλαμβανομένης και της προστακυκλίνης. Επιπλέον βρέθηκε σημαντική αύξηση των επιπέδων του αραχιδονικού οξέος στο πλάσμα ποντικών μετά τη χορήγηση ελαίου πλούσιου σε γ-λινολενικό οξύ. Κατά τις εργασίες αυτές παρατηρήθηκε βελτίωση της ταχύτητας αγωγής των νεύρων και αυξημένη ενδονευρική αγγειογένεση, μετά τη χορήγηση των λιπαρών οξέων.⁵¹ Η χορήγηση ιχθυελαίου πλούσιου σε ω-3 λιπαρά οξέα δεν εμπόδισε την ελάττωση της ταχύτητας αγωγής των νεύρων διαβητικών ποντικών.⁵²

Η αναστολή της οδού των πολυολών με αναστολέα αναγωγής της αλδόζης επαναφέρει σε φυσιολογικά επίπεδα τις προσταγλανδίνες των περιφερικών νεύρων, καθώς επίσης και των δακτυλίων της αορτής STZ διαβητικών ποντικών.¹⁹ Η αποκατάσταση της αιμάτωσης των νεύρων, μετά τη χορήγηση αναστολέα αναγωγής της αλδόζης, μπορεί να σχετίζεται με τη βελτιωμένη σύνθεση των προσταγλανδινών στα περιφερικά νεύρα.¹⁹

Θεωρία του μονοξειδίου του αζώτου (NO)

Πρόσφατες μελέτες με μία ποικιλία αγγειοδραστικών ουσιών έχουν ενισχύσει την αγγειακή θεωρία ως κύριο παθογενετικό μηχανισμό διαβητικής νευροπάθειας. Οι αγγειοδραστικοί παράγοντες, που βελτιώνουν την ταχύτητα αγωγής των νεύρων στα STZ διαβητικά ποντίκια είναι οι προσταγλανδίνες,⁵³ οι α-αδρενεργικοί αποκλειστές,⁵⁴ οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης,⁵⁴ τα απαραίτητα λιπαρά οξέα,⁵⁵ οι αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II,⁵⁶ οι αποκλειστές των διαύλων ασβεστίου, όπως η νιφεδιπίνη,⁵⁷ και οι αποκλειστές των υποδοχέων ενδοθηλίνης.¹⁹

Παρόμοια επίδραση βρέθηκε να έχει και η χορήγηση αΜΕΑ (λίσιοπρίλη) σε διαβητικούς ασθενείς.⁵⁸ Εμείς βρήκαμε βελτίωση της λειτουργίας του παρασυμπαθητικού σε διαβητικούς ασθενείς με νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος μετά τη χορήγηση κιναπρίλης.⁵⁹ Η χορήγηση αναστολέων αναγωγής της αλδόζης βελτιώνει την κυκλοφορία του αίματος στα νεύρα. Η βελτίωση αυτή πιθανόν να συμβαίνει μέσω του NO.⁶⁰⁻⁶² Όταν η υπεργλυκαιμία ενεργοποιεί την οδό των πολυολών, το NADPH, το οποίο θεωρείται ότι έχει υψηλή συγγένεια με την αναγωγή της αλδόζης, καταναλώνεται κατά τη μετατροπή της γλυκόζης σε σορβιτόλη (σχήμα 8.4.2). Το NADPH, όμως, είναι απαραίτητο και για την παραγωγή του NO μέσω της συνθετάσης NO, όπου χρησιμοποιείται L-αργινίνη ως υπόστρωμα (σχήμα 8.4.2). Η κατανάλωση αυτή του NADPH, μέσω της οδού των πολυολών, θεωρείται ότι δρα ανταγωνιστικά, οπότε αναστέλλεται με αυτό τον τρόπο η δραστηριότητα της συνθετάσης του NO και, συνεπώς, ελαττώνεται η παραγωγή NO από τα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα.

Σημαντική ελάττωση της κυκλοφορίας του αίματος των νεύρων και ελάττωση της ταχύτητας αγωγής των νεύρων παρατηρήθηκε σε ποντίκια μετά τη χορήγηση αναστολέα της συνθετάσης του NO.⁶⁰ Τα ευεργετικά αποτελέσματα της χορήγησης αναστολέα αναγωγής της αλδόζης (AA) στην ταχύτητα αγωγής των νεύρων STZ διαβητικών ποντικών ελαττώθηκαν, όταν παράλληλα με τη χορήγηση αναστολέα AA, χορηγήθηκε και αναστολέα της συνθετάσης NO.⁶³ Τα ανωτέρω ευρήματα συνηγορούν υπέρ μίας στενής σχέσης μεταξύ της οδού των πολυολών και της παραγωγής NO. Το NO είναι, ενδεχομένως, ο συνδετικός κρίκος μεταξύ της μεταβολικής και της αγγειακής θεωρίας. Δεδομένου, μάλιστα, ότι η αυτορρύθμιση των ενδονευρίων τριχοειδών είναι ανύπαρκτη, θεωρείται πιθανόν ότι η μειωμένη παραγωγή NO έχει ιδιαίτερη σημασία. Μία πιθανή θέση σύνθεσης NO είναι επίσης τα συμπαθητικά γάγγλια, όπου το NO μπορεί να δρα ως αγγειοδιασταλτική ουσία και νευροδιαβιβαστής. Με την ιδιότητα του νευροδιαβιβαστή το NO ενδέχεται να ρυθμίζει τον τόνο του συμπαθητικού στην περιφέρεια.⁶⁴ Η σύνθεση του NO βρέθηκε μειωμένη στο δέρμα ασθενών με νευροπάθεια.⁶⁵

Ωστόσο, η ακριβής εντόπιση της σύνθεσης NO στα περιφερικά νεύρα δεν είναι γνωστή, καθώς επίσης δεν είναι γνωστό και το είδος της συνθετάσης του NO, που έχει σημασία για το περιφερικό νευρικό σύστημα. Σε προκαταρκτικές μελέτες έχει παρατηρηθεί ότι η διαφοράση του NADPH,⁶⁶ η οποία έχει κοινή εντόπιση με τη συνθετάση του NO, υπάρχει στα αρτηρίδια του επινευρίου και όχι στα ενδονεύρια αγγεία.⁶⁶

Αγγειακή θεωρία

Για την αιμάτωση των περιφερικών νεύρων υπάρχουν δύο συστήματα αγγείων.⁶² Πρώτον, το σύστημα του επιπερινευρίου, το οποίο πορεύεται κατά μήκος του νεύρου και δίνει κατά διαστήματα κλάδους, οι οποίοι διατιτραίνουν το νεύρο. Δεύτερον, το σύστημα των ενδονεύριων μικρών αγγείων, το οποίο πορεύεται επίσης κατά μήκος του νεύρου, αλλά παρέχει αίμα στον πυρήνα του νεύρου. Τα δύο συστήματα επικοινωνούν μεταξύ τους με ένα δίκτυο πολλαπλών αναστομωτικών αγγείων, τα οποία χαρακτηρίζονται από μεγάλη διάμετρο και μικρή πυκνότητα, γεγονός που σε συνθήκες μειωμένης κυκλοφορίας δημιουργεί ευπάθεια στους νευρώνες και στα κύτταρα Schwann.⁶² Ένα ακόμη χαρακτηριστικό των ενδονεύριων τριχοειδών είναι ότι η αυτορρύθμιση είναι ανύπαρκτη σε αντίθεση με άλλους ιστούς, που έχουν μελετηθεί.^{67,68} Αντιθέτως τα επινεύρια και τα περινεύρια αρτηριόλια δέχονται στο τοίχωμά τους άφθονες απολήξεις των συμπαθητικών νεύρων. Μία τέτοια νεύρωση (νοραδρενεργικές, σεροτονινεργικές και πεπτιδεργικές ίνες) των αρτηριολίων συνεπάγεται έναν σπουδαίο ρόλο του συμπαθητικού ΝΣ στη ρύθμιση της κυκλοφορίας του αίματος των νεύρων, οπότε και μία διαταραχή της μπορεί να συμβάλει στις εκδηλώσεις της διαβητικής νευροπάθειας.^{19,68}

Διαταραχή της κυκλοφορίας στα αγγεία των νεύρων

Πριν από πολλά χρόνια διατυπώθηκε η άποψη ότι η αγγειακή νόσος παίζει ρόλο στην παθογένεση της διαβητικής νευροπάθειας.⁶⁷⁻⁶⁹ Σε σχετική μελέτη φάνηκε πάχυνση και υαλινοποίηση του τοιχώματος των ενδονεύριων αγγείων με υλικό PAS-θετικό.⁶⁹

Υπάρχουν εργασίες που έδειξαν εκφυλιστικές αλλοιώσεις των απολήξεων του συμπαθητικού ΝΣ στα αρτηριόλια του περινευρίου διαβητικών ασθενών με πρόσφατη έναρξη του διαβήτη.⁷⁰⁻⁷⁴ Είναι συνεπώς πιθανόν ο νευρικός έλεγχος της κυκλοφορίας του αίματος στα νεύρα να είναι διαταραγμένος, ακόμη και σε πρώιμα στάδια του διαβήτη.¹⁹

Ο ΣΔ είναι γνωστό ότι επιδρά ποικιλοτρόπως στα αγγεία. Έτσι, μειώνει την αντιδραστικότητα των λείων μυϊκών ινών και του ενδοθηλίου τους, τροποποιεί την παραγωγή αγγειοδραστικών ουσιών από το ενδοθήλιο, αυξάνει τη διαβατότητα του τοιχώματος των αγγείων στα μακρομόρια, αυξάνει την προδιάθεση στην αθηρωσκλήρωση, ενεργοποιεί τη θρομβογένεση και προκαλεί διαταραχές στη νεύρωση των αγγείων από το ΑΝΣ.⁶² Η απαντητικότητα των αγγείων σε αγγειοδιασταλτικά ερεθίσματα βρέθηκε να είναι μειωμένη, ακόμη και σε πρώιμα στάδια του σακχαρώδη διαβήτη.⁷⁵

Η απαντητικότητα των αγγείων σε αγγειοδιασταλ-

τικά ερεθίσματα βρέθηκε να είναι μειωμένη, ακόμη και σε γυναίκες με ιστορικό διαβήτη κύησης.⁷⁶ Έχουν περιγραφεί ακόμη μικροαγγειακές διαταραχές των περινεύριων αγγείων στα νεύρα διαβητικών ασθενών, όπως υπερπλασία και οίδημα των ενδοθηλιακών κυττάρων, πάχυνση του τοιχώματος των αγγείων, στένωση ή και απόφραξη του αυλού των αγγείων με ινική ή συσσωρευμένα αιμοπετάλια.⁷⁷⁻⁸⁰ Οι μηχανισμοί, οι υπεύθυνοι για την πάχυνση της βασικής μεμβράνης των αγγείων, δεν έχουν απολύτως εξακριβωθεί. Στα αγγεία έχουν παρατηρηθεί υπερπαραγωγή και μειωμένη απομάκρυνση κολλαγόνου, εκφύλιση και απώλεια περικυττάρων, συσσώρευση κυτταροπλασματικών υπολειμμάτων ή κυτταρικών οργανυλίων. Οι Vrascko και Benditt πρότειναν ως κύριες αιτίες της πάχυνσης της βασικής μεμβράνης τον κυτταρικό θάνατο των περικυττάρων και των ενδοθηλιακών κυττάρων.^{81,82}

Σε μερικές εργασίες, στις οποίες έγινε βιοψία του γαστροκνημιαίου νεύρου, παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της σοβαρότητας των μικροαγγειακών επιπλοκών και της ελάττωσης της ταχύτητας αγωγής των νεύρων.^{78,79,83} Στις ίδιες, επίσης, εργασίες παρατηρήθηκαν αλλοιώσεις και στα ενδονεύρια αγγεία, οι οποίες συσχετιζόνταν με τη σοβαρότητα της νευροπάθειας αλλά δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της σοβαρότητας της νευροπάθειας και των αλλοιώσεων των αγγείων του επινευρίου.^{78,79} Υπάρχουν, μάλιστα, και εργασίες με αντίθετα ευρήματα, δηλαδή σε αυτές δεν παρατηρήθηκαν αλλοιώσεις στα αγγεία των νεύρων.⁸⁴

Με νεότερες in vivo μεθόδους, όπως η φωτογράφιση του γαστροκνημιαίου νεύρου και η αγγειογραφία με τη χορήγηση fluorescein, έχει βρεθεί σε ασθενείς με διαβητική νευροπάθεια ελάττωση της κυκλοφορίας του αίματος στα νεύρα, διανοιγμένες αρτηριοφλεβικές αναστομώσεις και διαταραχές των επινεύριων αγγείων (αραίωση των αρτηριδίων, ελίκωση και διεύρυνση των φλεβών).⁸⁵ Δεν είναι γνωστό αν η διάνοιξη των επινεύριων αρτηριοφλεβικών αναστομώσεων είναι ένας αιτιοπαθογενετικός παράγοντας ή είναι το αποτέλεσμα της βλάβης των νεύρων. Η διάνοιξη των επινεύριων αρτηριοφλεβικών αναστομώσεων παρατηρείται και στην ισουλινική νευρίτιδα, η οποία συμβαίνει μετά την άμεση και γρήγορη βελτίωση του μεταβολικού ελέγχου.⁸⁶ Είναι επίσης γνωστό ότι διάνοιξη αρτηριοφλεβικών αναστομώσεων γίνεται στο διαβητικό πόδι και αποτελεί χαρακτηριστικό γνώρισμα της νευροπαθητικής άρθρωσης Charcot.⁸⁷ Λόγω αυτού του φαινομένου έχει αναφερθεί αύξηση της PO₂ στις φλέβες των ποδιών διαβητικών ασθενών. Υποστηρίζεται ότι η διάνοιξη των αρτηριοφλεβικών αναστομώσεων στα νεύρα οδηγεί, μέσω υποκλοπής του αίματος, σε υποξία του νεύρου. Η απώλεια των συμπαθητικών νευρι-

κών ινών των αγγείων μπορεί να προκαλέσει διάνοιξη των αρτηριοφλεβικών αναστομώνσεων.⁷³ Το τελευταίο έχει επιβεβαιωθεί σε μία εργασία που έγινε με Doppler Sonogram.⁸⁸

Ο Cameron έδειξε μείωση κατά 50% της κυκλοφορίας του αίματος στα νεύρα μία εβδομάδα μετά την εμφάνιση του διαβήτη και παρατήρησε ότι η νευροπάθεια μπορεί να προληφθεί ή και να διορθωθεί με χορήγηση αγγειοδιασταλτικών ουσιών.⁸⁹ Τα φυσιολογικά ποντίκια, όταν εκτίθενται σε περιβάλλον υποξίας, αναπτύσσουν ηλεκτροφυσιολογικές και μορφολογικές διαταραχές παρόμοιες με εκείνες που παρατηρούνται στον πειραματικό διαβήτη.^{90,91} Η θεραπεία με ινσουλίνη εμποδίζει να ελαττωθεί η κυκλοφορία στα νεύρα διαβητικών ποντικών.⁹²

Με ένεση ραδιοσημασμένων μικροσφαιριδίων παρατηρήθηκε ότι περισσότερα μικροσφαίρια παγιδούνται στο ισχιακό νεύρο διαβητικών πειραματοζώων απ' ό,τι στο αντίστοιχο νεύρο μη-διαβητικών πειραματοζώων, λίγο μετά την εμφάνιση του πειραματικού διαβήτη.⁹³ Με βάση τα ανωτέρω αποτελέσματα, ο Williamson ανέπτυξε τη θεωρία της "ψευδοϋποξίας".⁹⁴ Ωστόσο υπάρχουν και άλλοι ερευνητές οι οποίοι δεν παρατήρησαν ελάττωση της κυκλοφορίας του αίματος στο ισχιακό νεύρο διαβητικών ποντικών.⁹⁵ Σύμφωνα με τη θεωρία της "ψευδοϋποξίας" υπάρχει, αρχικά τουλάχιστον, αύξηση της κυκλοφορίας του αίματος στα νεύρα.

Φαινόμενο αντίστασης στην ισχαιμία

Το φαινόμενο αυτό αποτελεί μία από τις πρωιμότερες μεταβολές που προκαλεί ο πειραματικός διαβήτης στα νεύρα.⁶² Όταν η παροχή αίματος στο διαβητικό νεύρο μειώνεται, το νεύρο είναι σε θέση να διατηρήσει τη λειτουργικότητά του για μεγαλύτερο διάστημα απ' ό,τι το νεύρο μη διαβητικού οργανισμού.⁹⁶ Αυτό το φαινόμενο έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με πρόσφατη διάγνωση του ΣΔ και δεν μεταβλήθηκε με τον ικανοποιητικό μεταβολικό έλεγχο.⁹⁷ Η οξεία υπεργλυκαιμία μπορεί να προκαλέσει το φαινόμενο της αντίστασης στην ισχαιμία τόσο σε διαβητικά όσο και σε μη διαβητικά ποντίκια.^{98,99}

Το φαινόμενο αυτό έχει παρατηρηθεί και σε άλλες καταστάσεις εκτός του ΣΔ, όπως η πειραματική γαλακτοζαιμία,¹⁰⁰ η χρόνια ηπατική¹⁰¹ και νεφρική νόσος,¹⁰² η πειραματική και κλινική υποξία¹⁰³ και το γήρας.¹⁰⁴ Ως αιτία του φαινομένου πιθανολογείται η ενδονεύρια υποξία μέσω αύξησης του αναερόβιου μεταβολισμού.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷

Η ενδοθηλίνη-1

Η ενδοθηλίνη-1 (ET-1) είναι μία ισχυρή αγγειοσυσπα-

στική ουσία, της οποίας η σύνθεση και η έκκριση είναι αυξημένες επί υποξίας ή βλάβης του ενδοθηλίου σε αρκετές παθήσεις των αγγείων.^{62,108} Σε διαβητικά ποντίκια και σε ασθενείς με ΣΔ και μικρολευκωματουρία τα επίπεδα της ET-1 στο πλάσμα είναι αυξημένα,^{109,110} καθώς επίσης και η έκφραση των γονιδίων στα κύτταρα των αγγείων.⁶²

Η υπεργλυκαιμία αυξάνει in vitro την έκκριση ET-1 σε καλλιέργειες ενδοθηλιακών κυττάρων.¹¹¹ Τα επίπεδα της ET-1 στο πλάσμα είναι μάλλον ανεπαρκή για να προκαλέσουν γενικευμένη αγγειοσύσπαση και πιθανόν να αντανακλούν τις πολύ μεγαλύτερες τοπικές ιστικές συγκεντρώσεις.¹⁰⁸ Η οξεία χορήγηση ET-1 προκαλεί ισχυρή αγγειοσύσπαση στα αγγεία των νεύρων σε μη διαβητικά ποντίκια.¹¹²

Διαταραχές λιποπρωτεϊνών

Είναι γνωστό ότι οι ποιοτικές διαταραχές των λιποπρωτεϊνών, τις οποίες προκαλεί ο ΣΔ, όπως η οξειδωμένη LDL, τα μικρά πυκνά μόρια LDL και η γλυκοζυλιωμένη LDL προκαλούν βλάβη του ενδοθηλίου των αγγείων.

Αιμορρολογικές διαταραχές

Ισχυρά δεδομένα υπάρχουν για την παρουσία μίας κατάστασης υπερπηκτικότητας στον ΣΔ. Οι αιμορρολογικές διαταραχές, οι οποίες έχουν παρατηρηθεί, είναι οι εξής: (α) αύξηση των επιπέδων του κυκλοφορούντος ινωδογόνου, (β) αύξηση αντιδραστικότητας και συσσώρευσης αιμοπεταλίων και (γ) αύξηση τάσης συσσώρευσης ερυθροκυττάρων (ως αποτέλεσμα των διαταραχών στη μεμβράνη των ερυθροκυττάρων και της μειωμένης τους ευκαμψότητας),¹⁴ (δ) αύξηση του PAI-1.¹¹³⁻¹¹⁶ Όλες αυτές οι διαταραχές μπορούν να οδηγήσουν σε μείωση της μικροαγγειακής κυκλοφορίας (σχήμα 8.4.3) και έχουν ανιχνευθεί στα ενδονεύρια αγγεία ασθενών με διαβητική νευροπάθεια.¹¹⁶

Μη ενζυματική γλυκοζυλίωση

Η υπεργλυκαιμία προκαλεί μη-ειδική, μη-ενζυματική γλυκοζυλίωση των ενδοκυττάρων και εξωκυττάρων δομικών πρωτεϊνών. Αποτελεί έναν από τους κυριότερους μηχανισμούς στην ανάπτυξη των επιπλοκών του διαβήτη. Περισσότερο υφίστανται γλυκοζυλίωση η λυσίνη και η βαλίνη, που βρίσκονται, ως βάσεις που είναι, στα άκρα των πεπτιδίων.¹¹⁷⁻¹¹⁹ Η αυξημένη γλυκοζυλίωση των δομικών πρωτεϊνών των νεύρων φαίνεται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της διαβητικής νευροπάθειας.¹²⁰

Υπάρχουν τρεις κύριοι πιθανοί μηχανισμοί μέσω των οποίων η γλυκοζυλίωση μπορεί να ενέχεται στην ανάπτυξη της διαβητικής νευροπάθειας:

1. Αυξημένη παραγωγή και συσσώρευση των προϊόντων γλυκοζυλίωσης στον νευρικό ιστό.
2. Αύξηση παραγωγής ελεύθερων ριζών οξυγόνου.
3. Άλλοι μηχανισμοί, όπως η μειωμένη παραγωγή NO ή η χημική τροποποίηση κυτταρικών υποστρωμάτων.

Συσσώρευση προϊόντων γλυκοζυλίωσης

Έχει παρατηρηθεί ότι οι πρωτεΐνες της μυελίνης ουσίας, της τουμπουλίνης και τα νευροϊνίδια υφίστανται γλυκοζυλίωση, όταν εκτίθενται σε υπεργλυκαιμία.^{119,120} Επίσης υφίστανται γλυκοζυλίωση το κολλαγόνο του περινευρίου και τα κλάσματα της βασικής μεμβράνης του τοιχώματος των αγγείων.^{121,122} Επιπρόσθετη διαταραχή δημιουργείται, επειδή η αλβουμίνη και άλλες πρωτεΐνες του πλάσματος μπορούν να διαπεράσουν τον φραγμό διάχυσης, όταν γλυκοζυλιώνονται.^{123,124} Όταν τα συστατικά του τοιχώματος των αγγείων, όπως η μεμβράνη των κυττάρων και η βασική μεμβράνη των αγγείων, γλυκοζυλιώνονται, η διέλευση και ο φραγμός διάχυσης διαφόρων πρωτεϊνών μπορεί να αλλοιώνονται.¹⁹ Υπό αυτές τις συνθήκες, οι ουσίες που διαπέρασαν τον φραγμό μπορούν να προάγουν την ενεργό αναγέννηση των νευρικών ινών στα περιφερικά νεύρα.¹⁹

Η γλυκοζυλίωση του κολλαγόνου του περινευρίου μπορεί να διαταράσσει τη διαβατότητα του περινευρίου και να οδηγεί, μέσω συσσώρευσης ουσιών, στην πίεση των διαπερινεύριων αρτηριολίων με συνέπεια ενδονεύρια ισχαιμία.¹⁰⁶

Η γλυκοζυλίωση της τουμπουλίνης και των νευροϊνιδίων μπορεί να συσχετίζεται στενά με τη διαταραχή της μεταφοράς δομικών πρωτεϊνών στους άξονες των νευρικών κυττάρων, γεγονός το οποίο έχει παρατηρηθεί κατ'επανάληψη στην πειραματική διαβητική νευροπάθεια.^{125,126} Αυτές οι διαταραχές μπορεί να συμβάλλουν στη χαρακτηριστική ατροφία των περιφερικών (άπω) τμημάτων των νευραξόνων και την ατροφία των εμμέλων νευρικών ινών στα πειραματόζωα με ΣΔ τύπου 1.^{127,128} Τα προϊόντα γλυκοζυλίωσης μπορούν να παρεμποδίσουν τη μετακίνηση των νευροϊνιδίων, οδηγώντας με αυτό τον τρόπο σε ατροφία των άπω τμημάτων των νευραξόνων και αναγέννηση των νευρικών κυττάρων.¹⁹

Η γλυκοζυλίωση των πρωτεϊνών της μυελίνης μπορεί, επίσης, να καταστήσει τη μεμβράνη της μυελίνης ευαίσθητη σε εξωτερικές βλάβες ή περιβαλλοντικές επιδράσεις και, συνεπώς, να οδηγήσει στην απομυελίνωση.^{119,120}

Σε πρόσφατες ανοσοϊστοχημικές μελέτες βρέθηκαν αντισώματα προς τις εξιτολ-λυσίνη και γλυκοζυλιωμένες πρωτεΐνες στα ενδονεύρια αγγεία, στη βασική μεμβράνη του περινευρίου, στο κυτταρόπλασμα των

κυττάρων του Schwann και στο κυτταρόπλασμα των αξόνων.¹⁹ Ο πιθανός ρόλος της μη ενζυματικής γλυκοζυλίωσης ενισχύεται και από το ότι η χορήγηση, σε διαβητικά ποντίκια, αμινογουανιδίνης, που είναι αναστολέας της μη ενζυματικής γλυκοζυλίωσης, βελτιώνει την ταχύτητα αγωγής και την κυκλοφορία αίματος στα νεύρα.^{129,130} Επίσης, έχει υποστηριχθεί ότι η μη ενζυματική γλυκοζυλίωση καθιστά τις πρωτεΐνες περισσότερο ευαίσθητες στην τοξική δράση των ελεύθερων ριζών οξυγόνου (EPO).¹³¹

Αυξημένη παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου

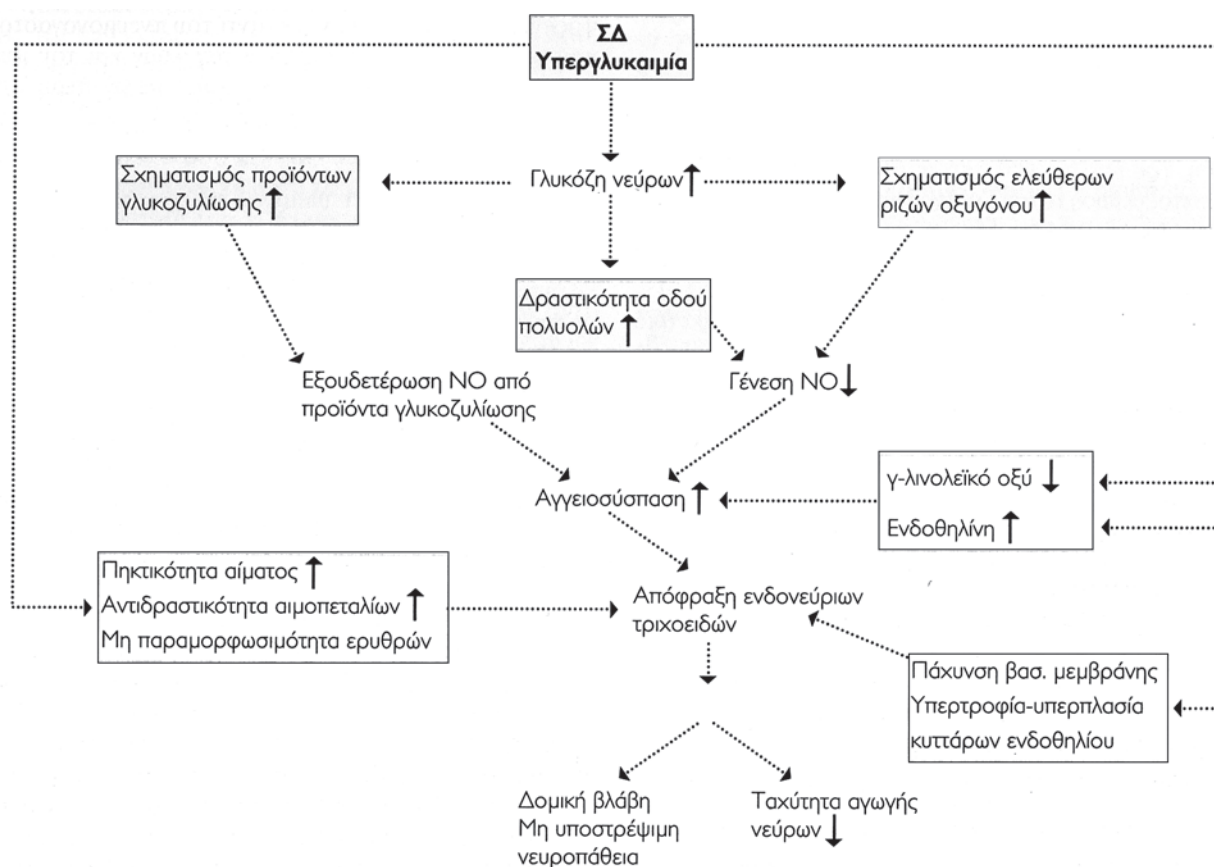
Οι EPO, ενώ είναι απαραίτητες, μπορεί να καθίστανται άκρως τοξικές για την ομοιοστασία των κυττάρων, επειδή το φυσιολογικό τους εύρος είναι εξαιρετικά περιορισμένο. Η διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ παραγωγής και εξουδετέρωσης των EPO συμβάλλει στην παθογένεια και άλλων παθήσεων εκτός από τις διαβητικές επιπλοκές.¹³²

Η ενεργοποίηση των φαγοκυττάρων μέσω των EPO οδηγεί σε σημαντικές δομικές και λειτουργικές μεταβολές των παρακείμενων κυττάρων, όπως υπεροξειδωση των λιπιδίων των μεμβρανών, του DNA και των πρωτεϊνών. Οι EPO αποτέλεσαν αντικείμενο θεραπευτικών παρεμβάσεων με πολλές και ποικίλες αντιοξειδωτικές φαρμακευτικές ουσίες.¹³³ Η χορήγηση επαλρεστάτης (ενός αναστολέα της αναγωγής της αλδόζης) σε διαβητικούς ασθενείς με πτωχό μεταβολικό έλεγχο μείωσε την παραγωγή EPO από τα φαγοκύτταρα.¹³⁴ Επίσης η χορήγηση τολρεστάτης μείωσε το επίπεδο των EPO στο πλάσμα ασθενών με ΣΔ τύπου 2.¹³⁰

Οι EPO έχουν ενοχοποιηθεί τόσο για την παθογένεση των επιπλοκών του ΣΔ τύπου 2 όσο και για την παθογένεση του ΣΔ τύπου 1.^{131,135,136} Τα αυξημένα επίπεδα των EPO στη διαβητική νευροπάθεια προέρχονται από την ισχαιμία των νεύρων,^{137,138} την αυτοοξειδωση της γλυκόζης¹³³ και τη μειωμένη εξουδετέρωση EPO (σχήμα 8.4.3).

Μειωμένη εξουδετέρωση EPO

Το οξειδοαναγωγικό ζεύγος αναχθείσας γλουταθειόνης (GSH)/οξειδωθείσας γλουταθειόνης (GSSG), που έχει αντιοξειδωτικές ιδιότητες, στον ΣΔ έχει μειωμένη δραστηριότητα.¹³¹ Η γλουταθειόνη παράγεται μέσω της οδού των πεντοζών (Hexose monophosphate shunt). Σε αυτή την οδό η γλυκόζη μετατρέπεται σε ριβόζη με πρώτο ένζυμο της οδού αυτής τη γνωστή G-6-PD. Όμως η οδός των πολυολών ανταγωνίζεται την οδό των πεντοζών στη χρησιμοποίηση του NADPH/NADP+ (σχήματα 8.4.2 και 8.4.4). Το NADPH είναι απαραίτητο για να μετατραπεί η οξειδωθείσα γλουταθειόνη σε



σχήμα 8.4.3 Παθογένεια διαβητικής νευροπάθειας.

γλουταθειόνη και να δεσμευθούν με αυτό τον τρόπο οι EPO. Αν το NADPH χρησιμοποιείται περισσότερο στην οδό των πολυολών, τότε η οξειδωθείσα γλουταθειόνη δεν μπορεί να μετατραπεί σε γλουταθειόνη και, λόγω της μειωμένης εξουδετέρωσης των EPO, παρατηρείται συσσώρευσή τους.

Στις περισσότερες μελέτες έχει βρεθεί ότι η συγκέντρωση γλουταθειόνης σε διάφορους ιστούς πειραματοζώων είναι ελαττωμένη.^{140,141} Σε άτομα με ΣΔ τύπου 2 βρέθηκε ελάττωση της συγκέντρωσης γλουταθειόνης στα ερυθροκύτταρα κατά 12%, ενώ η οξειδωθείσα γλουταθειόνη βρέθηκε αυξημένη κατά 70%.¹⁴² Επίσης, σε άλλες δύο εργασίες με διαβητικούς ασθενείς βρέθηκε αύξηση της οξειδωθείσας γλουταθειόνης των ερυθροκυττάρων και στις δύο εργασίες, ενώ μόνο στη μία βρέθηκε ελάττωση της γλουταθειόνης.^{143,144} Ωστόσο χρειάζεται περαιτέρω επιβεβαίωση για το αν και

κατά πόσο η υπεργλυκαιμία ενεργοποιεί την οδό των πεντοζών και σε ποιους συγκεκριμένους ιστούς.

Εξουδετέρωση του NO

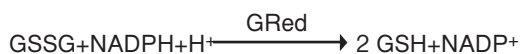
Έχει υποστηριχθεί ότι τα προϊόντα της μη-ενζυματικής γλυκοζυλίωσης μπορούν να εξουδετερώσουν (quenching) το NO και συνεπώς, μέσω της μείωσής του, να μειώσουν την κυκλοφορία του αίματος στα νεύρα (σχήματα 8.4.2 και 8.4.3).¹³⁰

Διαταραχές αναγέννησης νευρικών ινών

Ο Federoff θεωρεί ότι η γλυκοζυλίωση μπορεί να προκαλέσει διαταραχή της αναγέννησης των νευρικών ινών στον ΣΔ. Συγκεκριμένα παρατήρησε ότι η γλυκοζυλίωση της λαμίνης μπορεί να προκαλέσει εκφύσεις από τους νευράξονες.¹⁴⁵

Ενεργοποίηση μακροφάγων

Τα προϊόντα της μη-ενζυματικής γλυκοζυλίωσης μπορούν να ενεργοποιήσουν τα μακροφάγα, με συνέπεια υπερπαραγωγή κυτταροκινών, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της κυκλοφορίας αίματος στα νεύρα.^{131,146}



σχήμα 8.4.4 Η συμβολή του NADPH στη μετατροπή της οξειδωθείσας γλουταθειόνης σε γλουταθειόνη. GPx=Υπεροξειδάση της γλουταθειόνης. GRed=Αναγωγάση της γλουταθειόνης.

Φρουκτοζυλίωση

Τα τελευταία χρόνια έγινε αντικείμενο εντατικής έρευνας η καλούμενη φρουκτοζυλίωση. Μέσω της ενεργοποίησης της οδού των πολυολών παρατηρείται ενδοκυττάρια συσσώρευση φρουκτόζης στα νεύρα (σχήμα 8.4.2). Αποτελεί δε η φρουκτοζυλίωση το αντίστοιχο της μη-ενζυματικής γλυκοζυλίωσης, με κύριο σάκχαρο τη φρουκτόζη. Έχει βρεθεί ότι η φρουκτοζυλίωση συμβαίνει 8-10 φορές ταχύτερα από τη γλυκοζυλίωση. Η ριβόζη καθώς και η 3-φωσφορική γλυκεραλδεϋδη ενώνονται με πρωτεΐνες, πολύ ταχύτερα από τη γλυκόζη. Οι ενώσεις αυτές, ως γνωστόν, αποτελούν το τελικό και ενδιάμεσο προϊόν της οδού των πεντοζών. Μένει να προσδιοριστεί ο ακριβής ρόλος της φρουκτοζυλίωσης στην παθογένεια της διαβητικής νευροπάθειας.^{131,147}

Έλλειψη νευροτροφικών παραγόντων

Τα περιφερικά νεύρα έχουν άφθονους υποδοχείς τόσο για τον παράγοντα ανάπτυξης των νευρών (NGF) όσο και για την ινσουλίνη. Ο NGF είναι μέλος της οικογένειας του IGF-1. Τόσο η ινσουλίνη όσο και ο IGF-1 και ο NGF πιστεύεται ότι προάγουν την ανάπτυξη και την αναγέννηση των νευρών και θεωρούνται σημαντικοί παράγοντες στην αποκατάσταση της λειτουργίας των νευρών, ύστερα από μεταβολική ή αγγειακή βλάβη. Η συγκέντρωση του NGF στο πλάσμα είναι ελαττωμένη σε ασθενείς με διαβητική νευροπάθεια, σε βαθμό παράλληλο με τη σοβαρότητα της νευροπαθητικής βλάβης.¹⁴⁸ Η χορήγηση του NGF σε διαβητικά ποντίκια βελτίωσε τη λειτουργία των περιφερικών νευρών.¹⁴⁹ Επίσης, σε πειραματικό διαβήτη η νορμογλυκαιμία επαναφέρει τη συγκέντρωση του NGF σε φυσιολογικά επίπεδα.^{150,151} Σε ασθενείς με νευροπάθεια βρέθηκαν μειωμένα επίπεδα IGF-1 και μειωμένος αριθμός υποδοχέων του IGF-1.¹⁵² Ωστόσο, σε μελέτη φάσης 3, η χορήγηση του ανασυνδυασμένου NGF σε 1.019 ασθενείς με διαβητική πολυνευροπάθεια είχε ως αποτέλεσμα τη μη-βελτίωση των σημείων, του ηλεκτροφυσιολογικού ελέγχου και των συμπτωμάτων της νευροπάθειας ύστερα από 12 μήνες χορήγησης.¹⁵³

Ανοσολογικοί μηχανισμοί

Στην παθογένεια της νευροπάθειας του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ) έχουν ενοχοποιηθεί σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 και ανοσολογικοί μηχανισμοί. Η παρατήρηση ότι η σοβαρή συμπτωματική νευροπάθεια του ΑΝΣ συσχετίζεται με ιρίτιδα, που οφείλεται σε κυκλοφορούντα ανοσοσυμπλέγματα, συνηγορεί υπέρ του ότι ανοσολογικοί μηχανισμοί εμπλέκονται στη νευροπάθεια του ΑΝΣ.^{154,155} Θεωρείται ότι αντισώματα

έναντι της ινσουλίνης μπορεί να προκαλέσουν διασταυρούμενες αντιδράσεις με τον NGF, ο οποίος έχει δομικές ομοιότητες με την ινσουλίνη. Όμως, σε άλλη εργασία, δεν επιβεβαιώθηκε η υψηλή συχνότητα ιρίτιδας σε διαβητικά άτομα με νευροπάθεια του ΑΝΣ.¹⁵⁶

Άλλοι ανοσολογικοί μηχανισμοί, όπως κυκλοφορούντα ανοσοσυμπλέγματα και προϊόντα διάσπασης του συμπληρώματος, θεωρήθηκε ότι ενοχοποιούνται στην παθογένεια της διαβητικής νευροπάθειας του ΑΝΣ.¹⁵⁷ Δεν μπορεί να αποκλειστεί, όμως, ότι τα ανωτέρω ευρήματα αποτελούν απλώς επιφανόμενα της ενεργοποίησης των Τ λεμφοκυττάρων. Επίσης, έχουν ανιχνευθεί αντισώματα έναντι των συμπαθητικών γαγγλίων, του μυελού των επινεφριδίων και του πνευμονογαστρικού νεύρου.¹⁵⁸⁻¹⁶⁰ Επιπλέον, έχουν ανιχνευθεί αυτοαντισώματα έναντι της αποκαρβοξυλάσης του γλουταμικού οξέος (GAD) σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 που παρουσίαζαν νευροπάθεια του ΑΝΣ.¹⁶¹ Τέλος, η συχνότητα ανεύρεσης διαφόρων αυτοαντισωμάτων - έναντι του πνευμονογαστρικού νεύρου, των συμπαθητικών γαγγλίων και του μυελού των επινεφριδίων - είναι πολύ μεγαλύτερη από αυτή που ανευρίσκεται σε μη διαβητικά άτομα.¹⁶²

Γενετικοί μηχανισμοί

Έχει υποστηριχθεί ότι υπάρχει, ενδεχομένως, γενετική προδιάθεση για νευροπάθεια, μέσω του HLA-DR 3/4 φαινοτύπου, κυρίως σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1. Ο φαινότυπος HLA-DR 3/4, ως γνωστόν, έχει συσχετιστεί και με την παθογένεια του ΣΔ τύπου 1.¹⁶³

Επίσης, η δραστηριότητα του ενζύμου αναγωγή της αλδόζης (οδός πολυολών) ενδέχεται να είναι γενετικά καθορισμένη. Έτσι εξηγείται γιατί ορισμένοι ασθενείς με ΣΔ και χαμηλή δραστηριότητα του ενζύμου, παρά τον πτωχό μεταβολικό έλεγχο, δεν εμφανίζουν τις μικροαγγειοπαθητικές επιπλοκές του ΣΔ, συμπεριλαμβανομένης της νευροπάθειας.^{164,165} Επιπροσθέτως, σε πρόσφατη μελέτη παρατηρήθηκε ότι οι ενδοεπιδερμικές νευρικές ίνες ήταν σε μεγαλύτερο βαθμό κατεστραμμένες σε ασθενείς με υψηλή δραστηριότητα του ενζύμου απ' ό,τι σε ασθενείς με χαμηλή.¹⁶⁶

Ωστόσο τα ανωτέρω ευρήματα χρειάζονται επιβεβαίωση.

Δυσλειτουργία ενδοθηλίου αγγείων – ρόλος της πολυμεράσης της πολυADP-ριβόζης στην παθογένεια της ΔΝ.

Ο Brownlee¹⁶⁷ τα τελευταία χρόνια ανέπτυξε την θεωρία του κεντρικού ρόλου της δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου των αγγείων στην παθογένεια των ειδικών διαβητικών επιπλοκών και της νευροπάθειας ειδικότερα. Η υπεργλυκαιμία δυνατόν να προκαλέσει δυσλειτουργία

τουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων των αγγείων μέσω του μηχανισμού του αυξημένου οξειδωτικού στρες. Θεωρείται, σύμφωνα με την ανωτέρω υπόθεση, ότι από μία πρωτεύουσα αρχική μεταβολική διαταραχή (αυξημένο οξειδωτικό στρες), η οποία αποτελεί κύριο και καθοριστικό κομβικό σημείο, αναπτύσσεται σειρά μεταβολικών διεργασιών στον ΣΔ, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη των μικροαγγειοπαθολογικών επιπλοκών. Συνέπεια των ανωτέρω είναι η μειωμένη αιμάτωση και η δυσλειτουργία των οργάνων στόχων λόγω της δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου των αγγείων. Η αύξηση αυτή του οξειδωτικού στρες οδηγεί στη συνέχεια σε αρκετές ενδοκυττάρια διαταραχές, με τελικό αποτέλεσμα την απόπτωση του κυττάρου.

Η υπεργλυκαιμία μπορεί να προκαλέσει αύξηση των EPO με πολλούς μηχανισμούς όπως: ενεργοποίηση της οδού των πολυολών,¹⁶⁸ μη-ενζυματική γλυκοζύλιωση των πρωτεϊνών, διαταραχή στη δράση των πρωτεϊνικών κινασών C ιδιαίτερα των β-ισομορφών,³⁸ αυξημένη παραγωγή υπεροξειδίου του οξυγόνου από τα μιτοχόνδρια¹⁶⁹ και μέσω της οδού του αραχιδονικού οξέος (κυκλοοξυγενάση και λιποοξυγενάση).¹⁷⁰

Το αυξημένο οξειδωτικό στρες προκαλείται από τη διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ της παραγωγής και της εξουδετέρωσης των EPO. Με τον όρο οξειδωτικό στρες εννοείται η αυξημένη συγκέντρωση των ακόλουθων ενώσεων: το ανιόν του υπεροξειδίου (O_2^-), η υδροϋπεροξειδική ρίζα (HO_2), το υπεροξειδιο του υδρογόνου (H_2O_2) και η υδροξυλική ρίζα (OH^\cdot). Στον ΣΔ έχει παρατηρηθεί τόσο μειωμένη εξουδετέρωση όσο και αυξημένη παραγωγή των EPO, με αποτέλεσμα τη συσσώρευση αυτών και την πρόκληση βλάβης των κυττάρων. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων αποτελούν μία πηγή αυξημένης παραγωγής EPO στον ΣΔ, όπως έχει παρατηρηθεί και για μικρές ακόμη αυξήσεις των επιπέδων γλυκόζης.^{171,172}

Οι EPO είναι απαραίτητες (σε περιοριζόμενη και ελεγχόμενη συγκέντρωση) για τη φυσιολογική λειτουργία του κυττάρων που εμπλέκονται στους αμυντικούς μηχανισμούς του ανθρώπινου σώματος. Σε μεγαλύτερες ποσότητες, ωστόσο, καθίστανται τοξικές.

Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων δυνατόν οι EPO να οδηγήσουν σε δυσλειτουργία των κυττάρων είναι οι ακόλουθοι: μέσω έλλειψης NA(D)PH, μέσω αυξημένης συγκέντρωσης πυρουβικού και της συνεπακόλουθης αυξημένης εισόδου του στα μιτοχόνδρια, μέσω ενεργοποίησης της οξειδάσης της ξανθίνης, μέσω της οδού του αραχιδονικού οξέος (κυκλοοξυγενάση και λιποοξυγενάση) και μέσω ενζύμων των μικροσωματίων.¹⁷³

Το ανιόν υπεροξειδίου που δημιουργείται από τη διαταραχή της λειτουργίας των μιτοχονδρίων (αυξημέ-

νη συγκέντρωση πυρουβικού), στη συνέχεια δυνατόν να μειώσει τα επίπεδα του NO και να προκαλέσει έναν φαύλο κύκλο με περαιτέρω αύξηση του ανιόντος μέσω de novo σύνθεσης του NADPH λόγω ενεργοποίησης της PKC.¹⁷⁴

Επιπρόσθετα η υπεργλυκαιμία δυνατόν να ενεργοποιήσει τον NF-κB (Nuclear Factor), ο οποίος προκαλεί αυξημένη παραγωγή NADPH και iNOS (inducible Nitric Oxide Synthase), με τελικό αποτέλεσμα την αυξημένη παραγωγή NO.¹⁷⁵ Συγκεκριμένα, η ενεργοποίηση της συνθετάσης (iNOS) δυνατόν να προκαλέσει την παραγωγή μεγάλων ποσοτήτων NO.

Ο συνδυασμός του αυξημένου ανιόντος υπεροξειδίου με την αύξηση του NO δυνατόν να οδηγήσει στον σχηματισμό του ισχυρού οξειδωτικού ανιόντος του περοξυνιτρίτη ($ONOO^\cdot$). Το ανιόν περοξυνιτρίτη είναι κυτταροτοξικό, επειδή μπορεί να προκαλέσει οξείδωση των σουλφιδρυλικών ομάδων των πρωτεϊνών, υπεροξείδωση των λιπιδίων και σχηματισμό νιτρικών ενώσεων με αμινοξέα, όπως η τυροσίνη (νιτροτυροσίνη). Να σημειωθεί ότι η τελευταία είναι υπεύθυνη για τη μεταφορά ενδοκυττάρων μηνυμάτων μέσω διαφόρων οδών. Ο σχηματισμός του περοξυνιτρίτη τεκμηριώνεται εμμέσως από την ανίχνευση της νιτροτυροσίνης, η οποία έχει ανιχνευθεί στο πλάσμα υγιών ατόμων κατά τη διάρκεια υπεργλυκαιμικού clamp, αλλά και σε ΣΔ τύπου 2 κατά την διάρκεια μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας.^{176,177}

Ο σχηματισμός περοξυνιτρίτη δυνατόν να προκαλέσει ρήξη της διπλής έλικας του DNA (single-strand breakage). Με τον τρόπο αυτό ενεργοποιείται υποχρεωτικά η πολυμεράση της πολυADP-ριβόζης. Η ενεργοποίηση του ενζύμου αυτού προκαλεί στη συνέχεια έλλειψη του NAD^+ , επιβράδυνση της γλυκολυτικής οδού, μείωση του σχηματισμού ATP και απενεργοποίηση του ενζύμου GAPDH (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, ένζυμο της γλυκολυτικής οδού) λόγω της ADP ριβοζυλίωσής του.^{178,179}

Λόγω της ενεργοποίησης του μηχανισμού αυτού προκαλείται οξεία δυσλειτουργία των κυττάρων του ενδοθηλίου στα αγγεία ασθενών με ΣΔ.¹⁸⁰ Η εμφάνιση της δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου των αγγείων (vasa nervorum), δυνατόν να προκαλέσει στη συνέχεια διαταραχές αιμάτωσης των νεύρων και δυσλειτουργία αυτών και γι' αυτό τον λόγο έχει προταθεί ως πιθανός παθογενετικός μηχανισμός της διαβητικής νευροπάθειας. Ο ρόλος της πολυμεράσης της πολυADP-ριβόζης στην παθογένεια της ΔΝ έχει διερευνηθεί τα τελευταία χρόνια και πιθανόν να αποτελεί ένα κομβικό σημείο στην ανάπτυξη της διαβητικής νευροπάθειας.¹⁸¹

Ωστόσο, ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο το οξειδωτικό στρες και ο σχηματισμός νιτρικών ενώσε-

ων συμβάλλει στην παθογένεση της νευροπάθειας δεν έχει απολύτως διευκρινισθεί. Αύξηση του οξειδωτικού στρες έχει παρατηρηθεί σε πειραματόζωα στα περιφερικά νεύρα,^{182,183,38} στα νευρικά κύτταρα των οπίσθιων ριζών, στα γάγγλια του συμπαθητικού νευρικού συστήματος και στο αγγειακό σύστημα των νεύρων.^{184,185}

Υπάρχουν έμμεσες ενδείξεις ότι η ενεργοποίηση του ενζύμου συμβάλλει στην παθογένεια της νευροπάθειας. Η πολυμεράση της πολυADP-ριβόζης είναι ένα ένζυμο του πυρήνα που ενεργοποιείται κάτω από συνθήκες αυξημένου οξειδωτικού στρες. Το ένζυμο έχει ανευρεθεί στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων των νεύρων και στα κύτταρα του Schwann των περιφερικών νεύρων. Τα αποτελέσματα της ενεργοποίησης της πολυμεράσης στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων και στις ενδοκυττάρια μεταβολικές οδούς αναφέρθηκαν προηγουμένως. Ωστόσο, η ενεργοποίηση του ενζύμου δυνατόν να προκαλέσει και τις ακόλουθες μεταβολές στα νευρικά κύτταρα: μεταβάλλει την έκφραση των γονιδίων^{186,187} και προκαλεί τη μεταφορά του παράγοντα που προάγει τον θάνατο του κυττάρου από τα μιτοχόνδρια στον πυρήνα.^{188,189}

Η ενεργοποίηση του ενζύμου κινητοποιεί παθογενετικούς μηχανισμούς που οδηγούν τελικά στην απόπτωση του κυττάρου και αποτελεί ένα απαραίτητο βήμα στην ανάπτυξη της διαβητικής νευροπάθειας. Ένας άλλος πιθανός μηχανισμός είναι η ενεργοποίηση των MAP κινασών, οι οποίες, με τη σειρά τους, οδηγούν στην απόπτωση.

Παραμένει, ωστόσο, ερωτηματικό αν το οξειδωτικό στρες αποτελεί αρχική και πρώιμη διαταραχή στη διάρκεια του ΣΔ ή μεταγενέστερη, όταν οι μεταβολικές και αγγειακές διαταραχές έχουν ήδη συμβεί. Αν και αποτελεί γενική παραδοχή στη βιβλιογραφία ότι το οξειδωτικό στρες είναι αυξημένο στον ΣΔ, ο Baynes¹⁹⁰ σε μελέτες του παρατήρησε ότι δεν εμφανίζεται στα αρχικά στάδια του ΣΔ, αλλά μάλλον αποτελεί έναν παθογενετικό μηχανισμό υπεύθυνο για την εξέλιξη των επιπλοκών.

Ο ρόλος της υπογλυκαιμίας

Η υπογλυκαιμία έχει επιβλαβή επίδραση στη δομή και τη λειτουργία των περιφερικών νεύρων και συχνά προκαλεί νευροπαθητικά σύνδρομα στους ανθρώπους.¹⁹¹ Παρατηρήθηκε σημαντική ελάττωση στο μέγεθος των κυττάρων των γαγγλίων του μετωπιαίου κέρατος, σοβαρή εκφύλιση των νευραξόνων (κνημιαίο νεύρο) και σημαντική καθυστέρηση στη μεταφορά των ερεθισμάτων σε ποντίκια στα οποία είχε προκληθεί υπογλυκαιμία με μεγάλη δόση ινσουλίνης.¹⁹² Η σοβαρή υπογλυκαιμία μπορεί να επιδεινώσει την οξεία επώδυνη νευροπάθεια και αυξάνει σημαντικά την εκ-

φύλιση των νεύρων στην πειραματική νευροπάθεια.¹⁹³

Παθολογική ανατομική

Η βιοψία νεύρου δεν είναι κάτι που γίνεται εύκολα και συχνά. Μπορεί να ζητηθεί μόνο όταν τίθεται υπόνοια άλλης νόσου, πιθανώς ιάσιμης. Επίσης, γίνεται για καθαρά ερευνητικούς σκοπούς.¹⁹⁴ Στις in vivo μελέτες υπάρχει το πρόβλημα της μικρής ποσότητας υλικού που λαμβάνεται για εξέταση. Επιπρόσθετο πρόβλημα δημιουργείται, γιατί λίγα εργαστήρια έχουν την πείρα της παθολογοανατομικής εξέτασης νεύρων.

Τα κύρια ιστοπαθολογοανατομικά ευρήματα της βιοψίας νεύρου στη διαβητική νευροπάθεια είναι προοδευτική απώλεια νευρικών ινών και ενδονεύρια μικροαγγειοπάθεια.¹⁹ Αρχικά συμβαίνει περιφερική εκφύλιση των νευραξόνων και στη συνέχεια προοδευτική απώλεια νευρικών ινών, κυρίως στις μεγάλες εμμύελες ίνες και σε ποικίλη αναλογία στις μικρές αμύελες ίνες.¹⁹⁵ Έχει επίσης παρατηρηθεί εστιακή και πολυεστιακή τμηματική απομυελίνωση, αναμυελίνωση και αναγέννηση των αξόνων των νευρικών ινών.¹⁹⁶

Σε ορισμένες περιπτώσεις νευροπάθειας προέχουν οι μικροαγγειοπαθητικές βλάβες των ενδονεύριων αγγείων. Έχουν περιγραφεί πάχυνση της βασικής μεμβράνης, στένωση του αυλού, καθώς και απόφραξη του αυλού των αγγείων και συσώρευση ινικής.^{78,79} Οι ανωτέρω διαταραχές αποδίδονται σε υπερπλασία και οίδημα των ενδοθηλιακών κυττάρων των αγγείων.¹⁹⁷

Τελευταία αναπτύχθηκε η τεχνική της βιοψίας δέρματος για την εκτίμηση της βαρύτητας της νευροπάθειας. Στην τεχνική αυτή λαμβάνεται με τοπική αναισθησία τεμάχιο δέρματος 3x4 mm και γίνεται χρώση με το ανθρώπινο πρωτεϊνικό γονιδιακό παράγωγο 9,5ν (PGP 9,5), το οποίο βρίσκεται σε όλες τις περιφερικές νευρικές ίνες.^{198,199} Με την τεχνική αυτή λαμβάνονται πληροφορίες για την πυκνότητα των νευρικών ινών, η οποία συσχετίζεται στενά με τον βαθμό της νευροπάθειας. Επιπροσθέτως, η νευροπάθεια προσβολής μικρών ινών ανιχνεύεται με ειδικούς ανοσοϊστοχημικούς δείκτες, όπως τα αντισώματα έναντι του νευροπεπτιδίου ουσίας P και του πεπτιδίου του σχετικού με τον γόνο της καλσιτονίνης.²⁰⁰

Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση διαβητικής νευροπάθειας

Οι ισχυρότεροι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση διαβητικής νευροπάθειας είναι η κακή ρύθμιση και η μακρά διάρκεια του διαβήτη. Επιπλέον, έχουν βρεθεί συσχετίσεις της εμφάνισης νευροπάθειας με το υψηλό ανάστημα, την αυξημένη διαστολική πίεση, τη μειωμένη HDL χοληστερόλη και τα αυξημένα τριγλυκερίδια.^{201,202}

Ανακεφαλαίωση της παθογένειας της διαβητικής νευροπάθειας

Για περισσότερα από 40 χρόνια υπάρχει διαμάχη στη διεθνή βιβλιογραφία ανάμεσα στους υποστηρικτές της αγγειακής και της μεταβολικής θεωρίας.^{62,203} Ωστόσο η μία θεωρία πιθανόν να συμπληρώνει την άλλη και μαζί με τον σημαντικό ρόλο της μη-ενζυματικής γλυκοζυλίωσης να αποτελούν τους τρεις κυριότερους παθογενετικούς παράγοντες της διαβητικής νευροπάθειας. Καμιά θεωρία από μόνη της δεν μπορεί να εξηγήσει πλήρως την παθογένεια της διαβητικής νευροπάθειας.

Φαίνεται ότι αρχικά μία σειρά από μεταβολικές διαταραχές προκαλεί βλάβη του ενδοθηλίου των ενδονευρίων αγγείων. Αυτές οι μεταβολικές διαταραχές έχουν ως κύρια αιτία την υπεργλυκαιμία, είναι δε αλληλοεξαρτώμενες και αλληλεπιδρούν μεταξύ τους, με πιθανό κοινό συνδετικό κρίκο το NO. Αποτέλεσμα των διαταραχών αυτών είναι η βλάβη των ενδονευρίων αγγείων και η ισχαιμία των νεύρων (σχήμα 8.4.3).

Η οδός των πολυολών παίζει έναν κύριο και σημαντικό, πλην όμως μερικό ρόλο, στην παθογένεση της διαβητικής νευροπάθειας.^{19,62,204,205} Πιθανόν οι διαταραχές, τις οποίες προκαλεί, να έχουν μεγαλύτερη σχέση με βλάβη των αγγείων των νεύρων (θεωρία NO) παρά με τη συσσώρευση σορβιτόλης στα νεύρα, όπως αρχικά είχε υποτεθεί. Οι μέθοδοι εξέτασης του νευρικού συστήματος στους διαβητικούς ασθενείς περιγράφονται στο ειδικό ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΓΙΑ ΤΟΝ ΓΙΑΤΡΟ στο τέλος του κεφαλαίου.

➤ Ορισμός - κατάταξη διαβητικής νευροπάθειας

Με τον όρο διαβητική νευροπάθεια αναφερόμαστε σε μία βλάβη των νεύρων, η οποία προκαλείται από τον ΣΔ, χωρίς να συνυπάρχουν άλλες αιτίες περιφερικής νευροπάθειας. Η νευροπαθητική διαταραχή περιλαμβάνει εκδηλώσεις από τα σωματικά ή και από τα αυτόνομα μέρη του περιφερικού νευρικού συστήματος και έχει συγκεκριμένα κλινικά ή νευροφυσιολογικά εργαστηριακά ευρήματα.

Ο ορισμός αυτός έχει δοθεί κατά τη διάρκεια της κοινής συνδιάσκεψης της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας και της Αμερικανικής Ακαδημίας Νευρολογίας στο Σαν Αντόνιο, Τέξας το 1988.¹⁹⁴

Σύμφωνα με την ίδια συνδιάσκεψη, η διαβητική νευροπάθεια διακρίνεται σε διάφορες μορφές που περιγράφονται στον πίνακα 8.4.2.

Ο P.J. Watkins πρότεινε μία κλινική κατάταξη της διαβητικής νευροπάθειας που παρέχεται στον πίνακα 8.4.3.²⁰⁶

Οι αισθητικοί νευρώνες διακρίνονται ανάλογα με

πίνακας 8.4.2 Μορφές διαβητικής νευροπάθειας (Ταξινόμηση 1988, San Antonio, ΗΠΑ).

Κατηγορία 1: Υποκλινική νευροπάθεια

- A. Παθολογικές ηλεκτροδιαγνωστικές δοκιμασίες
 1. Ελαττωμένη ταχύτητα αγωγής νεύρων
 2. Ελάττωση εύρους μυϊκών ή νευρικών προκλητών δυναμικών
- B. Παθολογικές ποσοτικές αισθητικές δοκιμασίες
 1. Αίσθηση παλλαισθησίας
 2. Αίσθηση θερμού-ψυχρού
 3. Άλλες
- Γ. Παθολογικές δοκιμασίες αυτόνομου νευρικού συστήματος
 1. Ελάττωση φλεβοκομβικής αναπνευστικής αρρυθμίας
 2. Διαταραχή εφίδρωσης
 3. Ελάττωση αντανακλαστικού κόρης οφθαλμού

Κατηγορία 2. Κλινική νευροπάθεια

- A. Διάχυτη νευροπάθεια
 1. Περιφερική συμμετρική αισθητικο-κινητική πολυνευροπάθεια
 - α) Κυρίως νευροπάθεια μικρών ινών
 - β) Κυρίως νευροπάθεια μεγάλων ινών
 - γ) Μικτή
 2. Νευροπάθεια αυτόνομου συστήματος
 - α) Διαταραχή λειτουργίας κόρης οφθαλμού
 - β) Διαταραχές εφίδρωσης
 - γ) Νευροπάθεια αυτόνομου ΝΣ ουροποιογεννητικού συστήματος
 1. Δυσλειτουργία ουροδόχου κύστης
 2. Σεξουαλική δυσλειτουργία
 - δ) Νευροπάθεια αυτόνομου ΝΣ γαστρεντερικού συστήματος
 1. Γαστροπάρεση
 2. Ατονία χοληδόχου κύστης
 3. Διαβητική διάρροια
 - ε) Νευροπάθεια ΑΝΣ καρδιαγγειακού συστήματος
 - σ) Ανεπίγνωστη υπογλυκαιμία
- B. Εστιακή νευροπάθεια
 1. Μονονευροπάθεια
 2. Πολλαπλή μονονευροπάθεια
 3. Νευροπάθεια νευρικού πλέγματος
 4. Ριζονευροπάθεια
 5. Νευροπάθεια κρανιακών συζυγιών

το έργο που επιτελούν στις κατηγορίες που εμφανίζονται στον πίνακα 8.4.4. Ανάλογα με το ποιες ίνες προσβάλλονται, εξηγείται η συμπτωματολογία της νευροπάθειας. Η προσβολή των μικρών ινών προκαλεί απώλεια της αίσθησης του πόνου και της αυξημένης θερμοκρασίας, γεγονός που προδιαθέτει τους ασθενείς σε τραυματισμούς, ελκώσεις και φλεγμονές.²⁰⁷ Η προσβολή των μακρών ινών οδηγεί σε απώλεια της παλλαισθησίας και της αίσθησης θέσης των μελών (proprioception). Αιμωδίες, μυρμηκίαση και αίσθηση τάσης στα πόδια συνοδεύουν συχνά τη νευροπάθεια.

πίνακας 8.4.3 Κλινική κατάταξη διαβητικής νευροπάθειας.

1. Οξείες ιάσιμες νευροπάθειες
Μονονευροπάθειες
 - α) Νευροπάθεια μηριαίου νεύρου (διαβητική αμυατροφία)
 - β) Παραλύσεις κρανιακών νεύρων (III, VI)
 - γ) Στελεχιαίες ριζονευροπάθειες
 Οξεία διάχυτη επώδυνη
Οξεία επώδυνη ισουλινική νευροπάθεια
2. Παραλύσεις νεύρων λόγω πίεσης
 - α) Μέσο νεύρο (σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα)
 - β) Ωλένιο νεύρο
 - γ) Πλάγιο ιγνυακό νεύρο (σπάνια)
3. Προοδευτικά επιδεινούμενες νευροπάθειες
 - α) Διάχυτη συμμετρική πολυνευροπάθεια (κυρίως αισθητική, σπανιότερα και κινητική)
 - β) Εκλεκτική νευροπάθεια μικρών ινών
 - γ) Νευροπάθεια αυτόνομου συστήματος

Αποτέλεσμα της βλάβης των μακρών ινών είναι η έλθειψη τενόντιων αντανάκλασεων και η επιβράδυνση του χρόνου αγωγής του ερεθίσματος στην ηλεκτροφυσιολογική μελέτη. Η βλάβη των αυτόνομων νεύρων προκαλεί συμπτώματα αντίστοιχα του οργάνου που νευρώνουν τα σχετικά νεύρα και η απώλεια της συμπαθητικής νευρώσεως συσχετίζεται με την ανάπτυξη ελκών στα πόδια.²⁰⁸

➤ Ο πόνος της διαβητικής νευροπάθειας

Ο πόνος της διαβητικής νευροπάθειας έχει κλασικά νευρογενή χαρακτηριστικά, όμοια με αυτά της νευραλγίας τριδύμου και της μεθερπητικής νευραλγίας. Θεωρείται ότι οφείλεται σε έκτοπη παραγωγή νευρικών ώσεων στις μικρές ίνες C και Αδ, οι οποίες φυσιολογικά μεταφέρουν τα ερεθίσματα του πόνου. Η έκτοπη παραγωγή ερεθισμάτων μπορεί να συμβάλει στην αστάθεια της μεμβράνης του νευρικού κυττάρου, στις πρόσφατα κατεστραμμένες ή πρόσφατα αναγεννημένες νευρικές ίνες.^{14,279} Επίσης έχει υποτεθεί ότι ο πόνος μπορεί να προκαλείται από τη μη φυσιολογική μεταφορά των ερεθισμάτων σε κάποιο επίπεδο, στο ΚΝΣ.²⁸⁰ Άλλη θεωρία υποστηρίζει ότι ο πόνος προέρχεται από τα γάγγλια των οπίσθιων ριζών, τα οποία παράγουν

έκτοπα ερεθίσματα, λόγω βλάβης των περιφερικών νευραξόνων.²⁸¹

Ιστολογική μελέτη των νεύρων, σε επώδυνη νευροπάθεια, έδειξε αφθονία τροφικών επινεύριων αγγείων, με σοβαρές ανωμαλίες, όπως μείωση των αρτηριολίων, οφιοειδή πορεία αρτηριολίων, αρτηριοφλεβικές αναστομώσεις, φλεβικές διευρύνσεις και οφιοειδή πορεία φλεβών. Πιθανώς με τις αρτηριοφλεβικές αναστομώσεις να γίνεται φαινόμενο υποκλοπής και ισχαιμία του νεύρου με αποτέλεσμα τον πόνο.²⁸²

Τα σύνδρομα επώδυνης διαβητικής νευροπάθειας μπορεί να συνοδεύονται από αντικειμενικά σημεία νευροπάθειας, μπορεί όμως και να παρουσιάζουν αντικειμενικά ευρήματα, πλην της δυσαισθησίας και της υπεραισθησίας.

Ο πόνος της διαβητικής νευροπάθειας παρουσιάζει διάφορες διαβαθμίσεις. Μπορεί να είναι απλή ενόχληση ή και να καταστεί ανυπόφορος, ιδίως κατά τη νύχτα, οπότε μπορεί να προκαλέσει αϋπνία, κατάθλιψη και να συνοδεύεται από έκδηλη απώλεια βάρους. Ο πόνος μπορεί να διαρκέσει από μερικούς μήνες μέχρι χρόνια και μπορεί να συνοδεύει περιόδους πολύ μεγάλης μεταβολικής απορρύθμισης.^{283,284} Ο πόνος στη διάχυτη νευροπάθεια είναι ενοχλητικός, αλλά ανεκτός, ενώ είναι ανυπόφορος στη μηριαία μονονευρίτιδα και στην οξεία διάχυτη επώδυνη νευροπάθεια.

➤ Οξείες ιάσιμες νευροπάθειες

Οι μορφές αυτές νευροπάθειας δεν σχετίζονται με τη διάρκεια του διαβήτη.

Αρχική περιφερική αισθητική νευροπάθεια. Διαπιστώνεται στην έναρξη του ΣΔ και υποχωρεί σχετικά σύντομα με την έναρξη της θεραπείας. Έχει κυρίως ήπιες αισθητικές διαταραχές.

Οξεία επώδυνη διάχυτη νευροπάθεια. Μπορεί να εμφανιστεί ανεξάρτητα από τη διάρκεια του ΣΔ, ιδίως σε ασθενείς με κακή ρύθμιση. Είναι σχετικώς σπάνια εκδήλωση που αναπτύσσεται οξέως με έντονους πόνους στα πόδια (κνήμες και πέλματα). Τα άκρα μπορεί να είναι θερμά και τα αντανάκλαστικά να διατηρούνται. Συχνά συνοδεύεται από απώλεια βάρους και κατάθλιψη.²⁸⁵ Μπορεί να εκλυθεί και από την απότομη ρύθμιση του διαβήτη με ινσουλίνη, οπότε αποκαλείται

πίνακας 8.4.4 Οι τύποι των νευρικών ινών και η λειτουργία τους.

Τύπος ινών	Μέγεθος	Λειτουργία
A-άλφα (I)	13-20 μικρομέτρα με μυελίνη	Αισθητικότητα μελών
A-βήτα (II)	6-12 μικρομέτρα με μυελίνη	Αισθητικότητα μελών, δονήσεις, πίεση
A-δέλτα (III)	1-5 μικρομέτρα με μυελίνη	Μηχανικός οξύς πόνος
C (IV)	0,2-1,5 μικρομέτρα αμύελες	Πόνος θερμικός (μηχανικός καυστικός)

ινσουλιδική νευρίτιδα. Με αυτό τον όρο περιγράφεται μία κατάσταση οξείας παροδικής επώδυνης νευροπάθειας, με δυσαισθησίες και υπεραίσθησία. Είναι συνέπεια γρήγορης βελτίωσης του μεταβολικού ελέγχου σε ασθενείς στους οποίους ο μεταβολικός έλεγχος προηγουμένως ήταν πολύ πτωχός. Αποδίδεται σε οξεία ισχαιμία των νεύρων που εμφανίζουν αρτηριοφλεβικές αναστομώσεις και νεόπλαστα αγγεία.²⁸² Παρέρχεται αυτόματα σε μερικούς μήνες.

Μηριαία μονονευροπάθεια. Είναι ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη, περιγράφεται συχνά ως διαβητική μωσατροφία. (Ο αγγλοσαξωνικός όρος Diabetic amyotrophy προφανώς οφείλεται σε ανεπαρκή γνώση της ελληνικής γλώσσας.) Είναι ιδιαίτερος επώδυνη και προκαλεί ατροφία του τετρακεφάλου, με κατάργηση επιγονατιδικών αντανάκλασεων, ενώ οι αχιλλεϊκές αντανάκλασεις συνήθως διατηρούνται. Μπορούν να προσβληθούν και άλλοι μύες του ποδιού. Η αισθητικότητα του σκέλους συνήθως διατηρείται. Ωστόσο, στα 2/3 των περιπτώσεων συνυπάρχει περιφερική αισθητική νευροπάθεια.²⁸⁶ Θεωρείται ότι οφείλεται κυρίως σε αγγειακή βλάβη που προκαλεί ισχαιμία του νεύρου. Η αιτία της αγγειίτιδας των αγγείων των νεύρων πιθανώς είναι ποικίλη.²⁸⁷ Οι εκδηλώσεις αυτές συνήθως υποχωρούν, μετά την πάροδο μηνών ή έτους, με καλό έλεγχο του διαβήτη. Διαφοροδιαγνωστικά πρέπει να αποκλειστούν παθήσεις της σπονδυλικής στήλης.

Ριζοπάθειες-νευροπάθειες πλεγμάτων. Εδώ περιλαμβάνονται κυρίως οι νευροπάθειες του κορμού. Μπορεί να προσβληθούν περισσότερες ρίζες, καμιά φορά και αμφοτεροπλεύρως, ιδίως οι κατώτερες θωρακικές και οι ανώτερες οσφυϊκές. Ο πόνος αντανάκλα στο κοιλιακό τοίχωμα, ενώ σπάνια υπάρχει και κινητική συμμετοχή που φαίνεται επισκοπικά με πρόπτωση του μισού τμήματος της κοιλιάς. Άλλες αιτίες θωρακοκοιλιακού άλγους από συμπίεση νευρικών ριζών πρέπει να αποκλειστούν. Μεταξύ αυτών είναι οι προπίπτουσες κήλες μεσοσπονδύλιων δίσκων, οι σπονδυλοδισκίτιδες με οστεομυελίτιδα των σπονδύλων και οι όγκοι.

Στα πλαίσια των μονονευριτίδων είναι δυνατόν να προσβληθεί και το φρενικό νεύρο, με εκδήλωση την παράλυση του ημιδιαφράγματος. Μπορεί να έχουμε επίσης προσβολή βραχιόνιου πλέγματος, με ωμοβραχιόνιο νευραλγία. Ευτυχώς οι εκδηλώσεις αυτές συνήθως υποχωρούν ύστερα από μερικούς μήνες.

Παραλύσεις εγκεφαλικών συζυγιών. Συχνές είναι οι παραλύσεις οφθαλμοκινητικών νεύρων όπως της III, IV, VI και VII συζυγίας. Συνήθως προσβάλλεται η III συζυγία (κοινό κινητικό) με κλινικές εκδηλώσεις τον οπισθοβολβικό πόνο, τη διπλωπία και την πτώση του βλεφάρου. Το αντανάκλαστικό της κόρης χαρακτη-

ριστικά διατηρείται. Πρέπει να αποκλειστούν όγκοι ή ανευρύσματα του οφθαλμικού κόγχου. Οι παραλύσεις αυτές υποχωρούν αυτομάτως, μετά την πάροδο 3-4 μηνών περίπου.

Νευροπάθειες από πίεση. Δεν θεωρούνται ειδικές επιπλοκές του ΣΔ, αλλά τα νεύρα των διαβητικών είναι πιο ευαίσθητα σε πιέσεις. Εδώ περιλαμβάνεται κυρίως το σύνδρομο του καρπιαίου σωλήνα (πίεση του μέσου νεύρου που εκδηλώνεται με αιμωδίες και πόνο στην άκρα χείρα) που τελικά οδηγεί σε μυατροφία του θέναρος. Τα συμπτώματα συχνά αποδίδονται σε ρευματοπάθειες. Η θεραπεία συνίσταται στη χειρουργική αποσυμπίεση του νεύρου. Επίσης συμβαίνουν νευροπάθειες από πίεση του ωλενίου, του κερκιδικού και του περνιαίου.¹⁴

➤ Προοδευτικά επιδεινούμενες νευροπάθειες

Διάχυτη συμμετρική πολυνευροπάθεια

Συνήθως συνυπάρχει με τη νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος και αποτελούν και οι δύο μαζί την καλούμενη "κλασική διαβητική νευροπάθεια". Είναι βαθμιαίας έναρξης με προοδευτικά επιδεινούμενη εξέλιξη και η βλάβη που προκαλούν θεωρείται μη αναστρέψιμη. Έχουν συσχέτιση με τη διάρκεια του ΣΔ και με τις άλλες μικροαγγειοπαθητικές επιπλοκές του, με τις οποίες συχνά συνυπάρχουν.^{14,209,288} Ιδιαίτερη μορφή αποτελεί η νευροπάθεια των μικρών ινών.

Διάγνωση πολυνευροπάθειας

Η δήλωση κοινής συμφωνίας του Σαν Αντόνιο²⁸⁹ προτείνει τα ακόλουθα στοιχεία, απαραίτητα για τη διάγνωση της νευροπάθειας:

- Συμπτώματα ασθενούς
- Κλινική εξέταση
- Ποσοτικές αισθητικές δοκιμασίες
- Ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος
- Δοκιμασίες ελέγχου αυτόνομου νευρικού συστήματος

Πρέπει μία τουλάχιστον δοκιμασία, σε κάθε μία από τις πέντε κατηγορίες, να είναι παθολογική για τη διάγνωση της νευροπάθειας. Από τον Dyck²⁹⁰ έχει προταθεί ένας τρόπος διάγνωσης της νευροπάθειας, στον οποίο, όμως, επίσης περιλαμβάνεται και ο ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος. Επειδή, ωστόσο, ο τελευταίος δεν είναι εφικτός στην καθημέρα κλινική πράξη, έχει προταθεί από άλλους συγγραφείς μέθοδος διάγνωσης της νευροπάθειας που στηρίζεται σε κλίμακα βαθμολόγησης των συμπτωμάτων, της κλινικής εξέτασης και των ποσοτικών αισθητικών δοκιμασιών.^{243,291,292} Αναλόγως δε του αποτελέσματος καθορίζεται και ο βαθμός νευροπάθειας. Μία τέτοια κλίμακα χρησιμοποιήθηκε

σε πολλές μελέτες και περιγράφεται στο ειδικό ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΓΙΑ ΤΟΝ ΓΙΑΤΡΟ στο τέλος του κεφαλαίου.

Κλινικά στάδια νευροπάθειας

Για πρακτικούς λόγους, τα διάφορα στάδια της νευροπάθειας μπορεί να διακριθούν στα αναφερόμενα στον πίνακα 8.4.5.²⁹³

Διαφορική διάγνωση νευροπάθειας

Η διαφορική διάγνωση της διαβητικής νευροπάθειας πρέπει να γίνεται από τις ακόλουθες παθήσεις, οι οποίες πρέπει να αποκλειστούν:

α) Μεταβολικές παθήσεις: ουραιμία, έλλειψη φολικού οξέος ή βιταμίνης Β12, υποθυρεοειδισμός, οξεία πορφυρία.

β) Τοξίνες: αλκοόλ, βαρέα μέταλλα, φάρμακα.

γ) Φλεγμονώδεις νόσοι: αμυλοείδωση, λέπρα, σαρκοείδωση, οζώδης πολυαρτηρίτιδα, νόσος Refsum.

δ) Άλλες παθήσεις, όπως νοσήματα του συνδετικού ιστού (συστηματικός ερυθηματώδης λύκος), παραπρωτεϊναιμίες, λευχαιμίες, λεμφώματα, παρανεοπλαστικά σύνδρομα.

Οι μονονευροπάθειες πρέπει να διαφοροδιαγνωστούν από τυχόν πιεστικές βλάβες.

Μερικές φορές είναι δύσκολη η διαφορική διάγνωση, π.χ. σε περίπτωση πολυαρτηρίτιδας που συμβαίνει σε διαβητικό ασθενή. Χρειάζεται τότε το καλό ιστορικό και το αισθητήριο του κλινικού γιατρού. Ο ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος δεν είναι πάντοτε υποβοηθητικός στη διαφορική διάγνωση.

Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται στη διαφορική διάγνωση της ριζοπάθειας.

Επιδημιολογία

Η διάχυτη συμμετρική πολυνευροπάθεια είναι η συχνότερη μορφή νευροπάθειας και συνήθως συνυπάρχει με τη νευροπάθεια του αυτόνομου συστήματος.¹⁴ Συμβαίνει στον ΣΔ τύπου 1, στον ΣΔ τύπου 2, καθώς επίσης και στις δευτεροπαθείς μορφές του διαβήτη. Η ακριβής συχνότητα της νόσου δεν είναι γνωστή, λόγω της ποικιλίας των κριτηρίων και των μεθόδων που έχουν χρησιμοποιηθεί.

Η αναφερόμενη στη βιβλιογραφία συχνότητα της νόσου ποικίλλει από 10% έως 90%.^{14,243,294-297}

Στη μελέτη DCCT αναφέρεται συχνότητα της νόσου 50%.⁸ Αν, όμως, ως νευροπάθεια οριστεί η παρουσία συμπτωμάτων ή και αντικειμενικών παθολογικών ευρημάτων στη φυσική εξέταση του νευρικού συστήματος (και όχι μόνο η ελάττωση της ταχύτητας αγωγής των νεύρων), τότε η συχνότητα της νόσου σε μη επιλεγμένους πληθυσμούς βρίσκεται από 20-30%.^{14,243,298,299} Ο Pirart σε 4.400 ασθενείς, με 25 χρόνια παρακολούθηση, μελέτησε κλινικώς τη συχνότητα της νόσου και την εξέλιξή της. Συγκεκριμένα βρήκε νευροπάθεια στο 8% των ασθενών κατά τη διάγνωση του ΣΔ που αυξήθηκε σε 50% ύστερα από 25 χρόνια. Η ετήσια συχνότητα της νόσου επίσης είχε αύξηση σχετιζόμενη με τον πτωχό μεταβολικό έλεγχο. Πολλές άλλες εργασίες έχουν αναφέρει την αύξηση συχνότητας της νευροπάθειας παράλληλα με τη διάρκεια του ΣΔ, αλλά και με τη χειροτέρευση του γλυκαιμικού ελέγχου.^{14,84,300}

Κλινική εικόνα

Η διάχυτη συμμετρική πολυνευροπάθεια μπορεί να παρουσιαστεί ανεξαρτήτως των άλλων μικροαγγειοπαθητικών επιπλοκών του ΣΔ, αλλά έχει σχέση με τη

πίνακας 8.4.5 Στάδια της διαβητικής νευροπάθειας.

Στάδιο	Χαρακτηριστικά
Στάδιο 0-1* Δεν υπάρχει νευροπάθεια	Όχι συμπτώματα, όχι σημεία.
Στάδιο 2 Υπάρχει κλινική νευροπάθεια Χρόνια επώδυνη (περιφερική αισθητική)	Υπάρχουν συμπτώματα υποκειμενικά και αντικειμενικά σημεία. Υπάρχουν περιφερικοί πόνοι, αιμωδίες, υπεραισθησία και αντικειμενικά σημεία.
Οξεία επώδυνη	Είναι σπανιότερη. Η πτωχή ρύθμιση ΣΔ είναι συχνή με απώλεια βάρους. Ελάχιστα σημεία στον έλεγχο αισθητικότητας ή έλλειψη παθολογικών σημείων. Συμβαίνει και μετά την έναρξη ινσουλίνης.
Ανώδυνη, έλλειψη αισθητικότητας	Ελαττωμένη αισθητικότητα και αντίληψη θερμότητας, ανώδυνες κακώσεις, αρνητικές τενόντιες αντανακλάσεις.
Στάδιο 3 Επιπλοκές κλινικής νευροπάθειας	Άτονο έλκος ή πόδι Charcot. Μη τραυματικός ακρωτηριασμός.

* Στο στάδιο 1 υπάγεται η υποκλινική νευροπάθεια που διαγιγνώσκεται με ειδικές νευροφυσιολογικές δοκιμασίες.

μακρά διάρκεια του διαβήτη και την πτωχή ρύθμισή του. Είναι κυρίως αισθητική νευροπάθεια, στην οποία οι μικρές ίνες, οι οποίες μεταφέρουν τα ερεθίσματα του πόνου, της θερμότητας και των αυτόνομων λειτουργιών προσβάλλονται πρώτες. Στη συνέχεια μπορούν να προσβληθούν όλοι οι τύποι των ινών.²²⁹ Η διάχυτη συμμετρική νευροπάθεια εντοπίζεται συμμετρικά στα κάτω άκρα “με κατανομή καλτσών”, ενώ σπανίως περιλαμβάνει και τα άνω άκρα “με κατανομή γαντιών”. Ο ασθενής συχνά δεν έχει υποκειμενικά συμπτώματα, εκτός από τη μειωμένη αισθητικότητα στα πόδια του. Τα πόδια με την πάροδο του χρόνου μπορεί να γίνουν τελείως αναίσθητα, οπότε αποτελούν σοβαρό πρόβλημα για τον ανυποψίαστο ασθενή, ο οποίος μπορεί να έχει επιμολυσμένο τραυματισμό επί ημέρες, χωρίς να τον έχει αντιληφθεί. Άλλες φορές οι ασθενείς παραπονούνται για αιμωδίες, αίσθηση ψύχους στα πόδια, παραισθησίες και δυσαισθησίες στα κάτω άκρα. Είναι χαρακτηριστική η δυσανεξία, η ενόχληση ή ο πόνος, που μπορεί να εμφανίζονται οι ασθενείς με την επαφή των ενδυμάτων ή των κλινοσκελεπασμάτων κατά τη νύχτα. Τα πόδια των ασθενών έχουν ξηρό δέρμα και έχουν την τάση να αναπτύσσονται κάλους, που είναι μία αφορμή για να δημιουργηθούν άτονα έλκη. Το πόδι των ασθενών αυτών έχει παθολογική στατική και μειωμένη αισθητικότητα (νευροπαθητικό πόδι).

Το νευροπαθητικό πόδι

Τα προβλήματα των ποδιών είναι υπόλογα για τις περισσότερες εισαγωγές διαβητικών σε νοσοκομείο απ' ό,τι οποιαδήποτε άλλη επιπλοκή του διαβήτη.¹¹ Διαβητική νευροπάθεια υπάρχει στο 80% των ασθενών, οι οποίοι έχουν εμφανίσει έλκη.³⁰¹ Η ανάπτυξη ελκών στα πόδια είναι συνήθως αποτέλεσμα τραυματισμού σε έδαφος νευροπάθειας, ή παρουσίας κάλου, με χαρακτηριστική μείωση της αισθητικότητας ως προς τον πόνο και τη διαφορά θερμοκρασίας, αλλά μπορεί να συμβάλει στο έλκος και συνυπάρχουσα ιστική ισχαιμία της περιφερικής αρτηριοπάθειας (εικόνα 8.4.16). Η εμφάνιση νευροπαθητικών ελκών στα πόδια συνδυάζεται με δυσλειτουργία των μικρών νευρικών ινών.³⁰² Το έλκος που δημιουργείται, αργά ή γρήγορα, επιπλέκεται από λοίμωξη. Στην ανάπτυξη της βλάβης συμμετέχουν δυσλειτουργικά αισθητικά, κινητικά και φυτικά νεύρα.

Η αισθητική νευροπάθεια ελαττώνει την αίσθηση αντίληψης του πόνου, με αποτέλεσμα ο ασθενής να μην αντιλαμβάνεται τους μηχανικούς τραυματισμούς, οι οποίοι συνεχίζονται, χωρίς να γίνεται αισθητή η ενόχληση. Δική μας ασθενής περπατούσε τρεις ημέρες με καρφί 5 mm εσωτερικά στο εσωτερικό του παπουτσιού της, που της τραυμάτιζε με αιμορραγία το πόδι, χωρίς να αισθάνεται ενόχληση.

Η κινητική νευροπάθεια προκαλεί ατροφία των μυών του άκρου ποδός (ιδιαίτερως των μικρών μεσόστεων μυών) και οδηγεί σε διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ των καμπτήρων και εκτεινόντων μυών. Αποτέλεσμα των ανωτέρω είναι η κάμψη των δακτύλων των ποδών, η προεξοχή των κεφαλών των μεταταρσίων και ο ευθυσμός της καμάρας του ποδιού. Το βάρος του σώματος συγκεντρώνεται περισσότερο σε συγκεκριμένες περιοχές, συνήθως αντίστοιχα με τις κεφαλές των μεταταρσίων και στις πτέρνες. Στα σημεία αυξημένης πίεσης αναπτύσσονται κάλοι, οι οποίοι μπορεί να εξελιχθούν σε έλκος (εικόνα 8.4.17 και 8.4.18).¹¹ Ο κάλος δρα σαν ξένο σώμα και προκαλεί εσωτερική κάκωση και υποκείμενη συλλογή υγρού. Λόγω της απώλειας αίσθησης του πόνου, ενώ συνεχίζεται η πίεση, αναπτύσσεται διάβρωση του δέρματος, ρήξη της συνέχειάς του και επιμόλυνση, που εξελίσσεται σε άτονο έλκος. Αν συνυπάρχει ισχαιμία, το άτονο έλκος μπορεί να εξελιχθεί σε γάγγραινα.

Η νευροπάθεια του ΑΝΣ, λόγω βλάβης των συμπαθητικών νεύρων, οδηγεί σε διάνοιξη των αρτηριοφλεβικών αναστομών με αποτέλεσμα μείωση της παροχής οξυγόνου σε περιφερικότερα σημεία, επειδή παρακάμπτονται τα τριχοειδή. Το άκρο είναι θερμό και μπορεί πολλές φορές, λανθασμένα, να εκληφθεί ως υγιές. Η νευροπάθεια του ΑΝΣ καθιστά το δέρμα του ποδιού ξηρό με τάση προς υπερκεράτωση, ραγάδες και διαβρώσεις (εικόνας 8.4.18, 8.4.19 και 8.4.20).

Μαζί με τη νευροπάθεια, η αρτηριοπάθεια με την ισχαιμία την οποία προκαλεί, αλλά και με την επιδείνωση της προϋπάρχουσας βλάβης των μικρών αγγείων, μπορεί να συμβάλει στην ανάπτυξη έλκους.³⁰³ Μία σπάνια εξέλιξη του νευροπαθητικού ποδιού είναι η άρθρωση Charcot.

Ο βηματισμός των ασθενών με νευροπάθεια διακρίνεται από μία παθολογική ταλάντευση και ανισοκατανομή του βάρους στα πέλματα που διευκολύνει τη δημιουργία ελκώσεων (βλ. Κεφάλαιο 8.8.2).³⁰⁴

Οι παράγοντες που προδιαθέτουν σε έλκος φαίνονται στον πίνακα 8.4.6.

Στάδια έλκους. Στη διάγνωση και θεραπεία ενός έλκους διακρίνονται τα ακόλουθα στάδια:

Στάδιο 0. Δεν υπάρχει ανοικτό έλκος, αλλά παράγοντες που προδιαθέτουν σε αυτό.

Στάδιο 1. Υπάρχει επιφανειακό έλκος με περίξ αυτού υπερκεράτωση τύπου κάλου.

Στάδιο 2. Υπάρχει βαθύτερο έλκος με διαπέραση του υποδόριου ιστού και τοπική φλεγμονή, αλλά δεν έχει προσβληθεί το οστό. Υπάρχουν τοπικά σημεία φλεγμονής όπως ερύθημα, θερμότητα, οίδημα και δι-απύηση με δυσσομία. Ο πόνος δεν προέχει ή δεν είναι αισθητός. Σε καλλιέργεια που λαμβάνεται από βαθύ



εικόνα 8.4.16 Άτονα έλκη μικτού τύπου (ισχαιμία και νευροπάθεια).



εικόνα 8.4.17 Κυκλοτερές άτονο έλκος στην πτέρνα που δημιουργήθηκε από ανωμαλία του υποδήματος.



εικόνα 8.4.18 Άτονα έλκη με υπερκεράτωση σε παραμορφωμένο πόδι.

πίνακας 8.4.6 Παράγοντες που προδιαθέτουν σε εμφάνιση έλκους.

- Μειωμένη όραση
- Μεγάλη ηλικία
- Προηγθέν έλκος
- Κατάχρηση οινόπνεύματος
- Κάπνισμα
- Κλινική νευροπάθεια
 συμμετρική διάχυτη
 αυτόνομου ΝΣ
- Περιφερική αγγειοπάθεια
- Νεφροπάθεια
- Παραμόρφωση του ποδός
- Κακή κατανομή πίεσης στο πέλμα, ταλάντευση στη βάδιση
- Μειωμένη κινητικότητα αρθρώσεων
- Άρθρωση Charcot

σημείο αναπτύσσονται κόκκοι αλλά και αναερόβια βακτήρια, συνήθως με ποικιλία συνδυασμών.

Στάδιο 3. Σε αυτό το στάδιο υπάρχει διάχυτη φλεγμονή, που αποκαλείται κυτταρίτιδα. Μερικές φορές αναπτύσσεται απόστημα και οστεομυελίτιδα.

Στάδιο 4. Υπάρχει τοπική γάγγραινα. Απαιτείται μόνο τοπικός ακρωτηριασμός, αν η κυκλοφορία είναι καλή. Αγγειολογική εκτίμηση απαιτείται για το ενδεχόμενο διαδερματικής αγγειοπλαστικής ή εγχείρησης by pass, σε περίπτωση που συνυπάρχει ισχαιμία. Αν υπάρχει ανάγκη ακρωτηριασμού, πρέπει να καθοριστεί το κατάλληλο ύψος της αποκοπής του άκρου, ώστε να είναι εξασφαλισμένη η επούλωση.

Στάδιο 5. Υπάρχει εκτεταμένη γάγγραινα και θα απαιτηθεί υψηλός ακρωτηριασμός.

Για την ανίχνευση των επιρρεπών σε ανάπτυξη ελκών ασθενών έχουν αναπτυχθεί ειδικές συσκευές στις οποίες πατάει ο ασθενής και εμφανίζεται σε οθόνη υπολογιστή το αποτύπωμα του ποδιού του με διαφορετικό χρωματισμό στα σημεία αυξημένης πίεσης και στα σημεία μέτριας ή μικρής πίεσης. Έτσι φαίνονται τα σημεία που έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης έλκους (εικόνα 8.4.21).

Άρθροπάθεια ή άρθρωση Charcot

Η αρθροπάθεια Charcot είναι μία σχετικά σπάνια (αναφερόμενη συχνότητα περίπου 1-2 στους 1.000 ασθενείς), αλλά καταστρεπτική πάθηση της ποδοκνημικής άρθρωσης. Σε προσωπικό* αρχείο 5.680 διαβητικών ασθενών, άρθρωση Charcot διαπιστώθηκε σε 14 ασθενείς (2,4%). Προσβάλλει ασθενείς με μακρά διάρκεια ΣΔ και συνδυάζεται με εκδηλώσεις από

* Δ.Καραμήτσος



εικόνα 8.4.19 Άτονο έλκος σε σημείο αυξημένης πίεσης.

το αυτόνομο νευρικό σύστημα, όπως ορθοστατική υπόταση, γαστροπάρεση και σεξουαλική ανικανότητα στους άνδρες. Περιφερική μακροαγγειοπάθεια τυπικά δεν παρατηρείται· απεναντίας υπάρχει αυξημένη κυκλοφορία στο πόδι, που είναι θερμό και διαγράφονται οι φλέβες του. Λόγω απονεύρωσης του συμπαθητικού είναι ανοικτές οι αρτηριοφλεβικές αναστομώσεις.³⁰⁵

Ο μηχανισμός με τον οποίο προκαλείται η βλάβη δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί. Θεωρείται ότι συμβαίνει αρχικά κάποιος τραυματισμός ή και κάταγμα οστού ή οστών της ποδοκνημικής άρθρωσης, που όμως μένει απαρατήρητο από τον ασθενή λόγω έλλειψης



εικόνα 8.4.20 Άτονο έλκος στο μεγάλο δάχτυλο του ποδιού

της αίσθησης πόνου. Στην εύκολη εμφάνιση των καταγμάτων συμβάλλει μία προϋπάρχουσα διαβητική οστεοπενία, η οποία αποδίδεται σε διαταραχή της κυκλοφορίας (αυξημένη αλλά με αρτηριοφλεβικές επικοινωνίες), αλλά και στην ίδια τη νευροπάθεια του ΑΝΣ.³⁰⁶ Τα μικρά κατάγματα, επαναλαμβανόμενα, οδηγούν σε αλλαγή της στατικής, μεγαλύτερη προδιάθεση σε κακώσεις και τελικά στην αποδιοργάνωση και καταστροφή της άρθρωσης με κατάτμηση των οστών και ανώμαλες πωρώσεις. Η ταχύτητα εξέλιξης της αρθροπάθειας Charcot μπορεί να ποικίλλει, συνήθως είναι βραδεία, αλλά μερικές φορές μπορεί να εξελιχθεί γρή-



εικόνα 8.4.21 Απεικόνιση με ειδική συσκευή συνδεδεμένη σε ηλεκτρονικό υπολογιστή της πίεσης που ασκείται σε διάφορα σημεία του πέλματος κατά τη βόδιση.

γορα, σε λιγότερο από έναν χρόνο. Γι' αυτό η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση συμβάλλει στην πρόληψη της απώλειας λειτουργικότητας της άρθρωσης.

Στη μεγάλη σειρά 101 διαβητικών με άρθρωση Charcot που δημοσιεύθηκε στο περιοδικό *Medicine* το 1972, οι περισσότεροι ασθενείς (62/101) ήταν άνω των 50 ετών και είχαν πάνω από 15 χρόνια διαβήτη (66/101). Διαταραχές αισθητικότητας είχαν όλοι οι ασθενείς και μειωμένη παλλαισθησία οι 40/101. Σημεία νευροπάθειας ANΣ είχαν πολλοί ασθενείς και ειδικότερα ανιδρωσία οι 76/101. Τα ακτινολογικά σημεία ήταν: ασβεστοποίηση αρτηριών σε 90/101, ρήξεις αρθρικών επιφανειών σε 88/101, σχηματισμός νέου οστού περιοστικά σε 62/101, κατάτμηση οστών σε 52/101, απορρόφηση οστού σε 30/101, κατάγματα σε 28/101, υπεξάρθρωμα σε 27/101.³⁰⁷

Τα προβλήματα που δημιουργεί η παραμόρφωση και το οίδημα του ποδιού από την άρθρωση Charcot είναι η δυσκολία στη βάδιση και η προδιάθεση σε υποτροπιάζουσα εμφάνιση νευροπαθτικών ελκών (εικόνες 8.4.22 και 8.4.23). Από τη φλεγμονή των ελκών μπορεί να προκληθεί και οστεομυελίτιδα, που περιπλέκει ακόμη περισσότερο την κατάσταση.

Στις περισσότερες περιπτώσεις η διάγνωση της άρθρωσης Charcot τίθεται κλινικά από την εικόνα του χαρακτηριστικά παραμορφωμένου ποδιού. Το άκρο πόδι γίνεται ιδιαίτερα ογκώδες. Συχνά διαπιστώνεται κύρτωση του ποδιού στη μεσότητα της έσω πλευράς του και μερική ή πλήρης εξαφάνιση της ποδικής καμάρας. Προσβάλλονται τα οστά του τάρσους, οι τάρσομετατάρσιες διαρθρώσεις, η αστραγαλοκνημιαία διάρθρωση, αλλά και άλλες. Σε πολύ πρώιμες φάσεις η απλή ακτινογραφία δεν είναι διαγνωστική. Σε πιο έκδηλη φάση φαίνονται μικρά κατάγματα, διαβρώσεις και υποπεριοστική αντίδραση. Επίσης παρατηρείται καταστροφή του αρθρικού χόνδρου και σκληρύνσεις των υποχόνδριων τμημάτων των οστών. Σε πολύ προχωρημένο στάδιο η αποδιοργάνωση των οστών των αρθρώσεων του άκρου ποδιού είναι πλήρης (εικόνα 8.4.24). Απεικονιστικά υπερέχει η μαγνητική τομογραφία. Το σπινθηρογράφημα με ραδιενεργό τεχνητό (99 mTc) δείχνει σε τρεις φάσεις τη χαρακτηριστικά αυξημένη αιμάτωση σε πρώιμη καταγραφή. Μερικές φορές, όταν συνυπάρχει πυόρροια από άτονο έλκος, δεν είναι εύκολο να διαγνωσθεί αν υπάρχει οστεομυελίτιδα, διότι το πόδι είναι πάντα θερμό λόγω της αυξημένης κυκλοφορίας. Τότε μπορεί να βοηθήσει διαγνωστικά ειδικό σπινθηρογράφημα με ραδιοσημασμένα λευκοκύτταρα.³⁰⁸

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της άρθρωσης Charcot αναπτύσσεται στο τέλος του κεφαλαίου.



εικόνα 8.4.22 Άρθρωση Charcot.



εικόνα 8.4.23 Άρθρωση Charcot που οδήγησε σε δημιουργία μεγάλου έλκους σε σημείο αυξημένης πίεσης.



εικόνα 8.4.24 Ακτινολογική εικόνα άρθρωσης Charcot. Κατάγματα και αποδιοργάνωση της άρθρωσης.

Νευροπάθεια μικρών ινών

Η νευροπάθεια μικρών ινών προσβάλλει τις μικρές νευρικές ίνες και προκαλεί αισθητικές διαταραχές και συμπτωματολογία από το αυτόνομο νευρικό σύστημα.²⁸⁸ Το σύνδρομο έχει περιγραφεί σε άτομα ηλικίας 20-30 χρόνων με ΣΔ τύπου 1, ιδίως γυναίκες, και μπορεί να συνδυάζεται με ιρίτιδα, γι' αυτό και έχει πιθανολογηθεί η ύπαρξη αυτοάνοσου μηχανισμού.¹⁵⁵ Από το αυτόνομο νευρικό σύστημα μπορεί να υπάρχουν ορθοστατική υπόταση, διαταραχές εφίδρωσης, γαστροπάρεση, διάρροια, αρθροπάθεια Charcot και ανάπτυξη νευροπαθητικών ελκών στα πόδια. Οι δοκιμασίες του αυτόνομου νευρικού συστήματος σε αυτές τις περιπτώσεις είναι παθολογικές. Οι αισθητικές ποσοτικές δοκιμασίες του πόνου και του θερμού είναι παθολογικές, λόγω της βλάβης των μικρών ινών, ενώ οι δοκιμασίες παλλαισθησίας και αίσθησης αφής με μικροϊνίδια μπορεί να διατηρούνται ακόμη και φυσιολογικές, γιατί διατηρείται η λειτουργία των μακρών ινών. Διάφορα αντισώματα έχουν περιγραφεί έναντι φυτικών γαγγλίων και νεύρων, όπως έχει ήδη αναφερθεί. Η μορφή αυτή μπορεί να εξελίσσεται γρήγορα σε βαριά μορφή νευροπάθειας.

Νευροπάθεια αυτόνομου νευρικού συστήματος

Η νευροπάθεια του ΑΝΣ μπορεί να προκαλέσει πολλές δυσάρεστες και δύσκολες στην αντιμετώπισή τους καταστάσεις στους ασθενείς ή να επιφέρει ακόμη και τον θάνατο. Η συχνότητα θανάτου σε ασθενείς με νευροπάθεια του ΑΝΣ είναι υψηλή (περίπου 30% μέσα στα επόμενα 5-10 χρόνια από τη διάγνωση),³⁰⁹⁻³¹⁴ όχι όμως τόσο υψηλή (περίπου 50%) όπως περιγράφηκε παλαιότερα.³⁰⁹

Επιδημιολογία διαβητικής νευροπάθειας του αυτόνομου συστήματος

Η ακριβής συχνότητα της επιπλοκής αυτής δεν είναι γνωστή, επειδή έχουν χρησιμοποιηθεί κατά καιρούς διαφορετικά κριτήρια και μέθοδοι διάγνωσης.²⁴⁶ Σε διαβητικούς πληθυσμούς έχει βρεθεί ότι η συχνότητα της κυμαίνεται από 16-40%, αν ως μέθοδοι διάγνωσης χρησιμοποιηθούν οι δοκιμασίες του ΑΝΣ του καρδιαγγειακού.³¹⁵⁻³¹⁷ Βέβαια, η συχνότητα ανέρχεται, αν χρησιμοποιηθεί μία μόνο δοκιμασία θετική αντί των πολλαπλών. Η προαναφερθείσα συχνότητα της νόσου αφορά τόσο στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 όσο και στους τύπου 2. Δυσλειτουργία της κόρης του οφθαλμού έχει περιγραφεί στο 14% των διαβητικών ασθενών και διαταραχές εφίδρωσης στο 84%.³¹⁵ Ωστόσο, η νευροπάθεια του ΑΝΣ με έκδηλα συμπτώματα θεωρείται αρκετά σπάνια εκδήλωση. Πιθανόν να προσβάλλει

πίνακας 8.4.7 Συσχέτιση ρύθμισης ΣΔ με την εκδήλωση νευροπάθειας του ΑΝΣ ($p < 0,001$).

	Ρύθμιση του σακχαρώδη διαβήτη		
	Καλή	Μέτρια	Πτωχή
Νευροπάθεια ΑΝΣ	2	4	16
Μόνο περιφερική νευροπάθεια	1	6	6
Χωρίς νευροπάθεια	10	7	1

το 0,5-1% του διαβητικού πληθυσμού.²⁰⁹ Σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 και πρόσφατη έναρξη (3-50 ημέρες μετά την εμφάνιση του ΣΔ) βρέθηκε συχνότητα νευροπάθειας ΑΝΣ 8%, με τις ειδικές δοκιμασίες του καρδιαγγειακού συστήματος (παθολογικές οι 3 από τις 6 δοκιμασίες).³¹⁸ Συνεπώς η νευροπάθεια του ΑΝΣ πρέπει να θεωρηθεί ότι σε ασυμπτωματική μορφή αρχίζει σχετικά νωρίς στη διάρκεια του ΣΔ, ενώ όμως έχει συσχέτιση με τη μακρά διάρκεια του διαβήτη και την κακή του ρύθμιση, όπως δείξαμε και σε δική μας μελέτη (σχήμα 8.4.5, πίνακας 8.4.7).³¹⁹

Κλινικές εκδηλώσεις νευροπάθειας ΑΝΣ

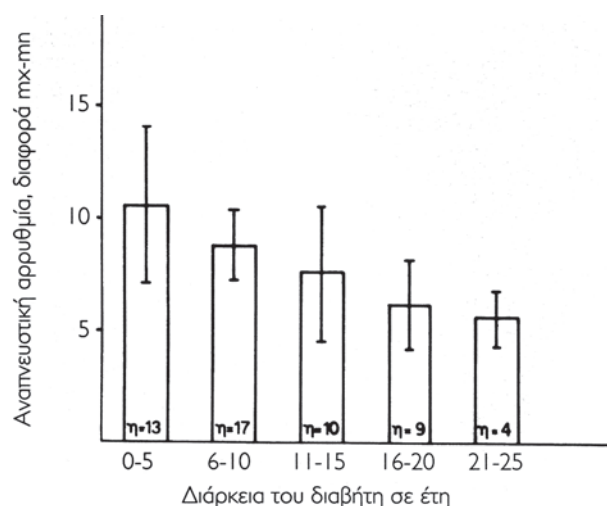
Κάθε όργανο ή σύστημα του ανθρώπινου σώματος, το οποίο δέχεται νεύρωση από το ΑΝΣ, μπορεί να προσβληθεί από τη διαβητική νευροπάθεια ΑΝΣ.¹⁹⁴

Η νευροπάθεια του ΑΝΣ μπορεί να διακριθεί σε:

α) Υποκλινική νευροπάθεια, η οποία διαγιγνώσκεται μόνο με τις ειδικές δοκιμασίες.

β) Κλινική νευροπάθεια, στην οποία εμφανίζονται συμπτώματα ή σημεία. Τα συμπτώματα έχουν σχέση με το όργανο ή το σύστημα το οποίο προσβάλλεται.

Η διαβητική νευροπάθεια του ΑΝΣ είναι πάθηση βαθμιαίας εξέλιξης και ύπουλης έναρξης. Συμπτώματα της πάθησης παρουσιάζονται συνήθως σε πολύ



σχήμα 8.4.5 Η επίδραση της διάρκειας του ΣΔ στην αναπνευστική φλεβοκομβική αρρυθμία.

προχωρημένα στάδια.³¹⁸ Η έρευνα της νευροπάθειας του ΑΝΣ εντατικοποιήθηκε με την εισαγωγή πολλών λειτουργικών δοκιμασιών, οι οποίες αναφέρονται αναλυτικά στο παράρτημα διάγνωσης νευροπάθειας

Εκδηλώσεις από το καρδιαγγειακό σύστημα

Διαταραχές καρδιακού ρυθμού

Οι ασθενείς με διαβητική νευροπάθεια του ΑΝΣ του καρδιαγγειακού (ΔΝΑΝΣΚ), σε προχωρημένο στάδιο, παρουσιάζουν έναν σταθερό, ταχυκαρδιακό ρυθμό³¹⁸⁻³²⁰ με καρδιακή συχνότητα ηρεμίας 90-100 σφύξεις/min ο οποίος ενδέχεται να φτάνει μέχρι 130 σφύξεις/min.^{255,318-320}

Οι ασθενείς, στους οποίους προεξάρχει η βλάβη του παρασυμπαθητικού συστήματος, παρουσιάζουν την υψηλότερη καρδιακή συχνότητα ηρεμίας. Ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν συνδυασμένη βλάβη του παρασυμπαθητικού και του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, παρουσιάζουν χαμηλότερη καρδιακή συχνότητα, αλλά σαφώς υψηλότερη απ' ό,τι τα φυσιολογικά άτομα.³²⁰

Η καρδιακή συχνότητα κυμαίνεται εντός ορισμένων ορίων σε καταστάσεις ηρεμίας. Είναι δυνατόν, όμως να μεταβάλλεται στην ήπια άσκηση, στο στρες, σε μεταβολές της θέσης του σώματος από την ύπτια στην όρθια θέση και κατά τις αναπνευστικές κινήσεις.²⁵⁵ Επίσης είναι γνωστό ότι υπάρχει ημερονύκτια διακύμανση του καρδιακού ρυθμού, καθώς επίσης και αυτόματες εναλλαγές του καρδιακού ρυθμού, είτε επιταχύνσεις είτε επιβραδύνσεις.²⁵⁵ Η μείωση ή η εξαφάνιση αυτής της δυνατότητας μεταβολής της καρδιακής συχνότητας, ως αποτέλεσμα της πλήρους απονεύρωσης της καρδιάς, έχει ως συνέπεια την εμφάνιση σταθερού ταχυκαρδιακού ρυθμού περί τις 100 σφύξεις/min. Το ίδιο φαινόμενο παρατηρείται και σε μεταμοσχεύσεις καρδιάς.³²¹

Σύνδρομο αιφνίδιου θανάτου

Η διαβητική νευροπάθεια του ΑΝΣ έχει σχετιστεί με το σύνδρομο του αιφνίδιου θανάτου, λόγω της εμφάνισης κακοήθων κοιλιακών αρρυθμιών. Ένας από τους μηχανισμούς που έχουν προταθεί για την εξήγηση των θανάτων είναι η μείωση της δυνατότητας μεταβολής του καρδιακού ρυθμού.³²² Η αύξηση της καρδιακής συχνότητας ηρεμίας αποτελεί πιθανώς έναν αυτοτελή δείκτη αυξημένης θνητότητας, ανεξαρτήτως προδιαθεσικών παραγόντων και παραγόντων κινδύνου.³²³ Ένας άλλος μηχανισμός, που προκαλεί αιφνίδιο θάνατο σε διαβητικούς ασθενείς με καρδιακή νευροπάθεια ΑΝΣ, ενοχοποιεί την παράταση του διαστήματος QT του ΗΚΓ. Είναι γνωστό ότι η ιδιοπαθής παράταση του

QT διαστήματος συσχετίζεται με συγκοπτικά επεισόδια ή καρδιακές ανακοπές, που οφείλονται σε πολύμορφη κοιλιακή ταχυκαρδία.³²⁴ Υπάρχουν δε αρκετές εργασίες, στις οποίες έχει βρεθεί αυξημένη συχνότητα εμφάνισης της παράτασης του QT σε ασθενείς με διαβητική καρδιαγγειακή νευροπάθεια του ΑΝΣ.³²⁵⁻³²⁹ Η βαρύτητα της νευροπάθειας του ΑΝΣ βρέθηκε να σχετίζεται με την παράταση του QT.³³⁰ Έχει γίνει η υπόθεση ότι η νευροπάθεια του ΑΝΣ προδιαθέτει σε κοιλιακές αρρυθμίες, λόγω της παράτασης του QT. Έχει επίσης χρησιμοποιηθεί ο τύπος του Bazett για την εκτίμηση του QT διαστήματος σε διαβητικούς ασθενείς, το $QT_c = QT/RR$.³³¹⁻³³² Όμως το QT_c υπερεκτιμά το διάστημα QT, όταν ο ρυθμός είναι ταχύς, και υποεκτιμά το διάστημα QT, όταν ο ρυθμός είναι αργός.³³³ Πιθανόν η παράταση του QT διαστήματος να οφείλεται σε διαταραχή μεταξύ δεξιάς και αριστερής συμπαθητικής καρδιακής νεύρωσης,^{266,328} η οποία οδηγεί σε ηλεκτρική αστάθεια και ανάπτυξη θανατηφόρων κοιλιακών αρρυθμιών. Όμως, σε πρόσφατη εργασία έχει βρεθεί ημερονύκτια περιοδικότητα του QT διαστήματος και σμίκρυνση αυτού σε διαβητικούς ασθενείς, αντί για παράταση.³³⁴ Επίσης, στις περισσότερες εργασίες, που αναφέρονται στην παράταση του QT διαστήματος, ο αριθμός των ασθενών ήταν μικρός και τα κριτήρια επιλογής τους διαφορετικά.²⁵⁵ Γι' αυτό, τα ευρήματα τα σχετικά με το QT διάστημα σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νευροπάθεια του ΑΝΣ χρειάζονται περαιτέρω έρευνα και επιβεβαίωση.

Ένας τρίτος μηχανισμός, ο οποίος έχει προταθεί για την εξήγηση του αιφνίδιου θανάτου σε διαβητικούς ασθενείς με καρδιαγγειακή νευροπάθεια ΑΝΣ, είναι ότι υπάρχει διαταραχή στον κεντρικό έλεγχο της αναπνοής,³³⁵ γιατί βρέθηκε αυξημένη συχνότητα επεισοδίων άπνοιας κατά τη διάρκεια του ύπνου σε διαβητικούς ασθενείς με καρδιαγγειακή νευροπάθεια του ΑΝΣ.³³⁶ Ωστόσο σε άλλες εργασίες βρέθηκε φυσιολογική αναπνοή και οξυγόνωση κατά τον ύπνο.^{255,337} Παραμένει συνεπώς αναπάντητο το ερώτημα αν και κατά πόσο οι διαταραχές της αναπνοής σχετίζονται με νευροπάθεια του ΑΝΣ.²⁵⁵

Σε διαβητικούς ασθενείς με νευροπάθεια του ΑΝΣ έχει παρατηρηθεί σημαντική ελάττωση του τόνου του παρασυμπαθητικού κατά τη νύχτα.³³⁸ Θεωρείται ότι η σχετική επικράτηση του τόνου του συμπαθητικού κατά τη νύχτα, ενδέχεται να συμβάλλει στην αύξηση της συχνότητας καρδιαγγειακών επεισοδίων κατά την ίδια χρονική περίοδο.^{272,339}

Ορθοστατική υπόταση

Η ορθοστατική υπόταση είναι ένα από τα πλέον χαρακτηριστικά συμπτώματα της διαβητικής νευροπάθειας

του ΑΝΣ και ορίζεται, σύμφωνα με τα κριτήρια των Ewing και Clarke, ως η πτώση της συστολικής αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) κατά 30 mmHg ή και περισσότερο κατά την έγερση από την ύπτια στην όρθια θέση.³⁴⁰ Η "Δήλωση συμφωνίας του Σαν Αντόνιο" έχει προτείνει ως ορισμό της ορθοστατικής υπότασης "την πτώση της συστολικής ΑΠ κατά 20 mmHg ή και περισσότερο, η οποία συνοδεύεται από συμπτώματα".¹⁹⁴ Η ορθοστατική υπόταση μπορεί να εμφανίζεται με συμπτώματα όπως αδυναμία, ζάλη, διαταραχές όρασης, συγκοπτικά επεισόδια ή και επεισόδια απώλειας της συνείδησης, ιδιαιτέρως όταν η πτώση της συστολικής ΑΠ είναι 50 mmHg ή και μεγαλύτερη. Στις περισσότερες περιπτώσεις είναι ασυμπτωματική και μόνο όταν η πτώση της ΑΠ είναι μεγάλη, συνοδεύεται από συμπτώματα. Θεωρείται ότι συμβαίνει σε προχωρημένα στάδια της νευροπάθειας. Η πτώση της συστολικής ΑΠ μπορεί επίσης να μην είναι σταθερή, αλλά να εμφανίζει διακυμάνσεις για λόγους οι οποίοι δεν είναι γνωστοί.²⁵⁵ Τα συμπτώματα της ορθοστατικής υπότασης μπορεί να συγκαλυφθούν, όταν υπάρχει κατακράτηση υγρών, λόγω καρδιακών ή νεφρικών αιτιών. Επιδείνωση της ορθοστατικής υπότασης μπορεί να παρατηρηθεί κατά την άσκηση ή μετά τη χορήγηση φαρμάκων, όπως διουρητικά, αντιυπερτασικά, αγγειοδιασταλτικά, φαινοθειαζίνες και τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά. Οι ασθενείς συχνά συγχέουν τα συμπτώματα της ορθοστατικής υπότασης με υπογλυκαιμικό επεισόδιο. Ο διαχωρισμός των δύο καταστάσεων γίνεται από τον τρόπο με τον οποίο τα συμπτώματα υποχωρούν, π.χ. στην ορθοστατική υπόταση υποχωρούν με την κατάκλιση και όχι με τη λήψη τροφής. Η ινσουλίνη επιδεινώνει την ορθοστατική υπόταση σε διαβητικούς ασθενείς με νευροπάθεια ΑΝΣ, μέσω της αγγειοδιαστολής, την οποία προκαλεί.^{335,341} Σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 με νευροπάθεια ΑΝΣ έχει περιγραφεί μείωση της νοραδρενεργικής απάντησης στη χορήγηση ινσουλίνης με σημαντική ελάττωση του όγκου πλάσματος, η οποία σαφώς δεν συνοδεύεται από ανάλογη αύξηση των περιφερικών αγγειακών αντιστάσεων.³⁴² Είναι γνωστό ότι σε φυσιολογικούς ανθρώπους η ινσουλίνη προκαλεί ταυτόχρονα αγγειοδιαστολή και διέγερση του συμπαθητικού ΝΣ, με αποτέλεσμα η μία δράση να αντiroπεί την άλλη. Σε διαβητικούς ασθενείς, όμως, λόγω της βλάβης του συμπαθητικού ΝΣ, η αγγειοδιασταλτική δράση της ινσουλίνης δεν μπορεί να αντiroπηθεί, με αποτέλεσμα την επιδείνωση των συμπτωμάτων της ορθοστατικής υπότασης.²⁰⁹

Πολλές ορμονικές διαταραχές έχουν επίσης περιγραφεί στους διαβητικούς ασθενείς με ορθοστατική υπόταση. Τα επίπεδα νοραδρεναλίνης στο πλάσμα έχουν βρεθεί ελαττωμένα σε διαβητικούς ασθενείς

με νευροπάθεια ΑΝΣ,^{343,344} αν και έχει περιγραφεί μία κατάσταση υπεραδρενεργικής ορθοστατικής υπότασης σε ορισμένους ασθενείς.³⁴⁵ Επίσης, τα επίπεδα ρενίνης, βαζοπρεσίνης και βραδυκινίνης μπορεί να είναι ελαττωμένα σε διαβητικούς ασθενείς με καρδιαγγειακή νευροπάθεια του ΑΝΣ.²⁵⁵ Ακόμη, έχει βρεθεί σε μία εργασία αναιμία μετρίου βαθμού σε διαβητικούς ασθενείς με ορθοστατική υπόταση.³⁴⁶

Στεφανιαία νόσος, σιωπηλή ισχαιμία και έμφραγμα μυοκαρδίου

Η θνητότητα από καρδιαγγειακή νόσο είναι αυξημένη στους διαβητικούς ασθενείς, λόγω της αυξημένης συχνότητας των εμφραγμάτων μυοκαρδίου και της πτωχότερης πρόγνωσης τους.^{347,348} Η ΔΝΑΝΣΚ σε δύο εργασίες έχει συσχετισθεί με τη συχνότερη εμφάνιση εμφράγματος μυοκαρδίου, στηθάγχης, καρδιακής ανεπάρκειας, ανάγκης για καρδιοαναπνευστική αναζωογόνηση ύστερα από επεισόδιο κοιλιακής ταχυκαρδίας ή ινδισμού και ανάγκης για επέμβαση επαναϊμάτωσης των στεφανιαίων έναντι ασθενών χωρίς ΔΝΑΝΣΚ κατά την έναρξη της μελέτης.^{349,350}

Επιπλέον, σε πρόσφατη εργασία η ΔΝΑΝΣΚ έχει συσχετισθεί με αυξημένη στένωση των καρωτίδων λόγω αθηρωμάτωσης ύστερα από 5-6 χρόνια παρακολούθησης σε ασθενείς με πρόσφατη έναρξη ΣΔ τύπου 2.³⁵¹

Οι ελαστικές ιδιότητες της αορτής παρατηρήθηκε, επίσης, ότι ήταν μειωμένες σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 έναντι ομάδας φυσιολογικών ατόμων.³⁵² Ακόμη, όσο μεγαλύτερη ήταν η διάρκεια του ΣΔ τόσο περισσότερο μειωμένη υπήρξε και η ελαστικότητα της αορτής, όπως παρατηρήθηκε στην ίδια εργασία μας.

Επιπροσθέτως, οι μειωμένες ελαστικές ιδιότητες της αορτής συσχετίστηκαν σε εργασία μας με τη διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1.³⁵³

Έχει παρατηρηθεί, επίσης, σε εργασία ότι η ΔΝΑΝΣΚ διαταράσσει την κυκλοφορία αίματος στα στεφανιαία αγγεία μειώνοντας την παροχή, ενώ σε παλαιότερη εργασία σε ασθενείς με βαριά ΔΝΑΝΣΚ παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα καρδιοαναπνευστικής ανακοπής.^{354,355}

Ακόμη, οι εφεδρείες της στεφανιαίας κυκλοφορίας έχει παρατηρηθεί ότι είναι μειωμένες σε ασθενείς με ΔΝΑΝΣΚ.³⁵⁶ Στην μελέτη DIAD (Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics) στην οποία συμμετείχαν 1.123 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, η ΔΝΑΝΣΚ αποτέλεσε έναν ισχυρό προγνωστικό δείκτη της εμφάνισης ισχαιμίας μυοκαρδίου.³⁵⁷

Μία άλλη διαταραχή, η οποία έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με ΔΝΑΝΣΚ, είναι η υπερτροφία του μυοκαρ-

δίου.³⁵⁸ Και όπως είναι γνωστό, η υπερτροφία του μυοκαρδίου αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου, καρδιακής ανεπάρκειας και αιφνίδιου καρδιακού θανάτου.³⁵⁹

Η συχνότητα της σιωπηλής ισχαιμίας και του σιωπηλού οξέος εμφράγματος μυοκαρδίου είναι αυξημένη σε διαβητικούς ασθενείς.^{255,347,360} Σε πρόσφατη μετανάλυση 12 εργασιών παρατηρήθηκε συχνότητα σιωπηλής ισχαιμίας 28% σε ασθενείς με ΔΝΑΝΣΚ έναντι 10% σε ασθενείς χωρίς νευροπάθεια.³⁶¹

Σε εργασίες με δοκιμασίες κόπωσης, 24ωρη καταγραφή ΗΚΓ με Holter monitor και σπινθηρογραφικές δοκιμασίες με θάλλιο βρέθηκε αυξημένη συχνότητα σιωπηλής ισχαιμίας σε διαβητικούς ασθενείς με καρδιαγγειακή νευροπάθεια του ΑΝΣ, έναντι διαβητικών χωρίς νευροπάθεια και μη-διαβητικών ατόμων.^{362,363}

Ακόμη, τα τελευταία χρόνια έχει παρατηρηθεί ότι αυτή καθαυτή η στεφανιαία νόσος μπορεί να προκαλέσει διαταραχές στη δραστηριότητα του παρασυμπαθητικού, όπως φάνηκε με την 24ωρη παρακολούθηση της μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού.^{364,365} Τέλος, σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, η δοκιμασία μεταβολής του καρδιακού ρυθμού κατά τη βαθιά αναπνοή υπήρξε συχνότερα παθολογική στους στεφανιαίους ασθενείς, σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν παρουσίαζαν στεφανιαία νόσο.³⁶⁶ Είναι επομένως πιθανόν η σιωπηλή ισχαιμία, που οφείλεται σε δυσλειτουργία του ΑΝΣ, να προκαλείται είτε από τη στεφανιαία νόσο είτε από τη διαβητική νευροπάθεια ή και από τις δύο μαζί.

Ως πιθανοί μηχανισμοί της μη-εμφάνισης πόνου αναφέρονται οι διαταραχές στο όριο αντίληψης του πόνου, η ισχαιμία που προκαλεί μεν ενόχληση αλλά κάτω από το όριο αντίληψης λόγω της νευροπάθειας του συμπαθητικού ΝΑ και, τέλος, οι διαταραχές στις κεντρομόλες νευρικές ίνες.³⁶⁷ Επίσης, πιθανολογήθηκε ως ένας μηχανισμός για την εμφάνιση σιωπηλής ισχαιμίας, η ύπαρξη διαταραχής στο κεντρικό νευρικό σύστημα που αφορά στην αντίληψη του πόνου.²⁵⁵

Μείωση αντοχής κατά την άσκηση

Η διαβητική καρδιαγγειακή νευροπάθεια του ΑΝΣ συμβάλλει στη μείωση της αντοχής κατά την άσκηση. Ιδιαίτερα δε στον ΣΔ τύπου 2, στον οποίο η άσκηση θεωρείται ως ένα θεραπευτικό μέσο, οι δοκιμασίες διάγνωσης της νευροπάθειας του ΑΝΣ είναι απαραίτητες, τόσο για την ανίχνευση ασθενών με μειωμένη αντοχή στην άσκηση όσο και για την πρόληψη τυχόν προβλημάτων, όταν οι ασθενείς εντάσσονται σε προγράμματα άσκησης.³⁶⁸⁻³⁷¹

Η νευροπάθεια του ΑΝΣ μπορεί να συσχετίζεται και με διαταραχές της συστολικής κοιλιακής λειτουργίας,^{370,371} αλλά ιδιαίτερος της διαστολικής λειτουργίας

της αριστερής κοιλίας σε πρωιμότερα στάδια του ΣΔ.^{372,373} Σε πρόσφατες δικές μας εργασίες παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας και της ΔΝΑΝΣΚ σε ασθενείς ελεύθερους από στεφανιαία νόσο και αρτηριακή υπέρταση. Στην μελέτη που αφορούσε στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 1, παρατηρήθηκε ότι όσο μεγαλύτερη ήταν η σοβαρότητα της νευροπάθειας όπως αυτή εκφραζόταν από τον αριθμό των παθολογικών καρδιαγγειακών ανακλαστικών δοκιμασιών τόσο μεγαλύτερος υπήρξε και ο βαθμός της διαστολικής δυσλειτουργίας [Συντελεστής συσχέτισης Spearman, $r_s = -0.419$ μεταξύ του αριθμού των παθολογικών καρδιαγγειακών ανακλαστικών δοκιμασιών ελέγχου της λειτουργίας του ΑΝΣ και του κλάσματος πλήρωσης κατά το πρώτο τρίτο της διαστολής (first third filling fraction)].^{374,375}

Να σημειωθεί ότι στις μελέτες αυτές οι δείκτες της διαστολικής δυσλειτουργίας είχαν διορθωθεί ως προς την καρδιακή συχνότητα, την αρτηριακή πίεση και την ηλικία. Ακόμη, σε πρόσφατη εργασία μας διαπιστώθηκε διαστολική δυσλειτουργία και της δεξιάς κοιλίας της καρδιάς με διατήρηση της συστολικής λειτουργίας σε ασθενείς με ΔΝΑΝΣΚ.³⁷⁶

Προεγχειρητική ετοιμασία

Η περιεγχειρητική θνητότητα πιστεύεται ότι είναι κατά 2-3 φορές μεγαλύτερη σε διαβητικούς ασθενείς.³⁷⁷ Ο καρδιακός ρυθμός και η αρτηριακή πίεση σε διαβητικούς ασθενείς με καρδιαγγειακή νευροπάθεια του ΑΝΣ, οι οποίοι υποβάλλονται σε γενική αναισθησία, μπορεί να παρουσιάζουν πτώση σε μεγαλύτερο βαθμό κατά τη διάρκεια εγκατάστασης της αναισθησίας και αύξηση σε μικρότερο βαθμό, κατά την είσοδο και έξοδο του τραχειοσωλήνα, σε σύγκριση με μη-διαβητικούς ασθενείς.^{378,379} Ωστόσο μερικοί από τους διαβητικούς ασθενείς μπορεί να εμφανίζουν υπερτασικές αντιδράσεις, κατά τη διάρκεια εγκατάστασης της αναισθησίας.³⁸⁰ Τέλος, έχει παρατηρηθεί σημαντική συσχέτιση μεταξύ βαρύτητας διαβητικής νευροπάθειας ΑΝΣ και μέγιστης πτώσης της αρτηριακής πίεσης, κατά τη διάρκεια της αναισθησίας. Η πτώση της αρτηριακής πίεσης είναι μεγάλη και στην επισκληρίδια αναισθησία, όταν υπάρχει νευροπάθεια ΑΝΣ. Επομένως, ο προεγχειρητικός έλεγχος για τη διάγνωση της καρδιαγγειακής νευροπάθειας ΑΝΣ είναι επιβεβλημένος και μπορεί να διακρίνει τα άτομα που έχουν προδιάθεση για επιπλοκές της νάρκωσης.

Εκδηλώσεις από το γαστρεντερικό σύστημα

Πολλά και ποικίλα γαστρεντερικά προβλήματα έχουν συσχετισθεί με τον ΣΔ. Ολόκληρος ο γαστρεντερικός σωλήνας μπορεί να παρουσιάσει προβλήματα από

διαταραχές της γαστρεντερικής κινητικότητας, που οφείλονται στη νευροπάθεια του ΑΝΣ. Τα συμπτώματα πολλές φορές είναι ήπια ή ασήμαντα, αλλά σε κάποιους ασθενείς μπορεί να είναι ιδιαίτερα ενοχλητικά και δύσκολα στην αντιμετώπισή τους, γι' αυτό και θα περιγραφούν αναλυτικά παρακάτω.

Εκδηλώσεις από τον οισοφάγο

Η δυσλειτουργία του οισοφάγου οφείλεται, κυρίως, στη νευροπάθεια του παρασυμπαθητικού ΝΣ και είναι παρόμοια με τη δυσλειτουργία που παρατηρείται ύστερα από βαγοτομή. Η κινητικότητά του ελέγχεται με (α) με κατάποση βαρίου, (β) ύστερα από χορήγηση ραδιενεργού γεύματος και ακτινοσκόπηση, (γ) με μανομετρία. Έχουν περιγραφεί ελαττωμένη περισταλτικότητα του οισοφάγου κατά την κατάποση, πολλαπλά σποραδικά και ακανόνιστα τριτογενή μη-προωθητικά κύματα, ελαττωμένος τόνος κατώτερου σφιγκτήρα και καθυστερημένη προώθηση των υγρών και στερεών τροφών στον στόμαχο. Αυτές οι διαταραχές συνήθως είναι ασυμπτωματικές στους διαβητικούς ασθενείς, αλλά σπανίως μπορεί να παρουσιάζονται συμπτώματα, όπως καύσος και δυσφαγία, στις στερεές κυρίως τροφές.³⁸¹⁻³⁸³

Γαστροπάρεση

Σε μελέτες με ραδιοϊσοτοπικές δοκιμασίες αναφέρεται συχνότητα ελαττωμένης γαστρικής κινητικότητας 20-60% σε διαβητικούς ασθενείς τύπου 1 και 2.^{383,384} Η αιτιοπαθογένεια της διαβητικής γαστροπάρεσης θεωρείται πολυπαραγοντική,²⁵⁵ αλλά ο ρόλος της νευροπάθειας του ΑΝΣ είναι πρωταρχικός.^{385,386} Αρκετοί ασθενείς με γαστροπάρεση παρουσιάζουν και διαταραχή στην έκκριση γαστρικού οξέος, ως απάντηση στην υπογλυκαιμία, λόγω βλάβης του πνευμονογαστρικού νεύρου, όπως γίνεται στη βαγοτομή.³⁸⁷

Σημαντικός είναι, επίσης, ο ρόλος της υπεργλυκαιμίας στην αιτιοπαθογένεια της διαβητικής γαστροπάρεσης. Η υπεργλυκαιμία, ειδικά όταν η γλυκόζη αίματος είναι >250 mg%, μπορεί να προκαλέσει καθυστέρηση στην κένωση του στομάχου, καθώς επίσης και τις χαρακτηριστικές διαταραχές κινητικότητας του στομάχου, τόσο στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 όσο και ΣΔ τύπου 2, καθώς και σε φυσιολογικά άτομα.³⁸⁴ Παροδική γαστροπάρεση μπορεί να παρατηρηθεί στη διαβητική κετοξέωση.

Η υπεργλυκαιμία καθυστερεί την κένωση του στομάχου, διότι προκαλεί ελάττωση του αριθμού των κυμάτων του άντρου, τα οποία θεωρείται ότι επιταχύνουν την κένωση.³⁸⁸ Παράλληλα διεγείρει τα κύματα πίεσης του πυλωρού,³⁸⁸ τα οποία αντιτίθενται στην κένωση του στομάχου. Επίσης, η υπεργλυκαιμία μειώνει προ-

οδευτικά μέχρι εξαφάνισης τα μεταναστευτικά κινητικά συμπλέγματα φάσης III (MMC, Migrating Motor Complexes) ιδιαίτερα του άντρου.³⁸⁸ Τα συμπλέγματα αυτά θεωρείται ότι βοηθούν στην κένωση του στομάχου από τα υπολείμματα τροφών στα ενδιάμεσα των γευμάτων χρονικά διαστήματα.³⁸⁹ Αντιθέτως, η υπογλυκαιμία θεωρείται ότι προκαλεί επιτάχυνση της κένωσης του στομάχου.^{384,390}

Τα συμπτώματα της διαβητικής γαστροπάρεσης είναι ποικίλα και μη ειδικά. Πολλές φορές μπορεί ο ασθενής να είναι ασυμπτωματικός. Άλλες φορές οι ασθενείς εμφανίζουν πρώιμη πλήρωση του στομάχου και αίσθημα επιγαστρικής δυσφορίας κατά τη διάρκεια του γεύματος ή αμέσως μετά από αυτό. Σε σοβαρότερες περιπτώσεις παρατηρούνται ναυτία, έμετος, ανορεξία, επιγαστρικός πόνος. Τα ανωτέρω μπορεί να οδηγήσουν σε απώλεια βάρους και κακή θρέψη. Η διαβητική γαστροπάρεση είναι επίσης αιτία "ασταθή" ή δυσρύθμιστου διαβήτη, λόγω της καθυστέρησης της κένωσης του στομάχου. Με αυτό τον τρόπο επέρχεται κακός συγχρονισμός μεταξύ απορρόφησης ινσουλίνης και γευμάτων, γι' αυτό και σε ορισμένες περιπτώσεις συνιστάται να γίνεται η ένεση ινσουλίνης μετά τα γεύματα. Σε σοβαρές περιπτώσεις διαβητικής γαστροπάρεσης μπορεί να απαιτηθεί και νοσηλεία στο νοσοκομείο.

Οι διαγνωστικές δοκιμασίες στις οποίες μπορεί να υποβληθούν οι ασθενείς είναι οι εξής: ακτινογραφίες στομάχου μετά τη χορήγηση βαρίου, χορήγηση ραδιοσημασμένου γεύματος, μανομετρία, μωσηλεκτρικές δοκιμασίες. Προτιμότερη θεωρείται η ραδιοϊσοτοπική δοκιμασία μετά τη χορήγηση ραδιοσημασμένου λευκώματος αυγών, κατά την οποία παρατηρείται, σε αρχικά στάδια νευροπάθειας, καθυστέρηση της κένωσης των στερεών τροφών και, σε πλέον προχωρημένα στάδια, καθυστέρηση στην κένωση και των υγρών τροφών από τον στόμαχο.³⁸⁶ Ωστόσο, δεν υπάρχει καλή συσχέτιση μεταξύ συμπτωμάτων γαστροπάρεσης και αποτελεσμάτων που προκύπτουν από τις λειτουργικές δοκιμασίες γαστρικής κινητικότητας, και αυτό μάλλον, επειδή η αιτιολογία της διαβητικής γαστροπάρεσης είναι πολυπαραγοντική.²⁵⁵

Εκδηλώσεις από τη χοληδόχο κύστη

Δεν δημιουργούνται συνήθως συμπτώματα από τη χοληδόχο κύστη.³⁸⁶ Έχει παρατηρηθεί, όμως, διόγκωση της χοληδόχου κύστης, όταν η εξέταση γίνεται με τον ασθενή σε κατάσταση νηστείας, και ελαττωμένη συσταλτικότητα της χοληδόχου κύστης ύστερα από λιπαρό γεύμα ή από χορήγηση χολοκυστοκίνης.³⁹¹ Τα ανωτέρω ευρήματα παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια χολοκυστογραφίας ή υπερηχογραφικού ελέγχου και

θεωρείται ότι οφείλονται σε νευροπάθεια του ΑΝΣ.³⁸⁶ Δεν αναφέρεται αυξημένος κίνδυνος σχηματισμού χολολίθων στους διαβητικούς ασθενείς.³⁷⁸

Διαβητική διάρροια

Η διάρροια είναι μία σχετικά ενοχλητική εκδήλωση στους διαβητικούς ασθενείς. Η συχνότητά της ποικίλλει στις διάφορες εργασίες.³⁹² Σε καλά σχεδιασμένη εργασία που αφορούσε σε 861 διαβητικούς με διάφορους τύπους ΣΔ βρέθηκε διαβητική διάρροια σε 3,7% (5,24 σε ΣΔ τύπου 1 και 0,4% σε ΣΔ τύπου 2).³⁹³ Είναι συνηθέστερη σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 που έχουν μεγάλη διάρκεια ΣΔ και πτωχό μεταβολικό έλεγχο. Οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν επίσης ευρήματα νευροπάθειας, τόσο σωματικής όσο και του ΑΝΣ.

Η αιτιοπαθογένεια της διαβητικής διάρροιας θεωρείται πολυπαραγοντική. Σημαντικό ρόλο φαίνεται να παίζει η νευροπάθεια του ΑΝΣ. Η βαγοτομή και η συμπαθηκτομή μπορεί να προκαλέσουν την εμφάνιση διάρροιας σε μη διαβητικούς ασθενείς.³⁸⁶ Συγκεκριμένα, η συμπαθητική απονεύρωση μπορεί να προκαλέσει ταχεία διέλευση των εντερικών υγρών από τον ειλεό, γεγονός που οδηγεί σε διάρροια.³⁹⁴ Σε STZ διαβητικά ποντίκια βρέθηκε απώλεια των α-αδρενεργικών υποδοχέων των εντεροκυττάρων, η οποία οδηγεί σε διαταραχή της επαναρόφησης ύδατος και ηλεκτρολυτών στον ειλεό και το παχύ έντερο που προκαλεί διάρροια.³⁹⁵ Στις δοκιμασίες με χορήγηση ραδιοσημασμένου γεύματος σε διαβητικούς έχει παρατηρηθεί καθυστέρηση στη διάβαση των τροφών, διαμέσου του εντέρου, λόγω της υποκινητικότητάς του.³⁹⁶ Σε ορισμένες, ωστόσο, εργασίες έχει αναφερθεί αυξημένη κινητικότητα του εντέρου.³⁹⁷ Με τη μέθοδο της μανομετρίας έχει βρεθεί ελάττωση ή και απουσία των μεταναστευτικών κινητικών συμπλεγμάτων (MMC).³⁹⁷ Με τη μέθοδο αναπνοής υδρογόνου έχει επιβεβαιωθεί η υπερανάπτυξη βακτηριδίων.³⁹⁷ Η διάρροια μπορεί επίσης να οφείλεται στον αποικισμό του υποκινητικού λεπτού εντέρου από βακτηρίδια του παχέος εντέρου.³⁹⁸ Η άποψη αυτή ενισχύεται από το ότι σε διαβητικούς που εμφανίζουν διάρροιας τα υδροξυ-λιπαρά οξέα είναι αυξημένα στα αποβαλλόμενα κόπρανα. Παράλληλα διαπιστώνεται μειωμένη απορρόφηση των χολικών οξέων, τα οποία βρίσκονται αυξημένα στα κόπρανα στο τριπλάσιο του φυσιολογικού.³⁹⁹ Μερικές φορές σε ασθενείς με διαβητική διάρροια μπορεί να διαπιστωθεί και δυσαπορρόφηση. Έλεγχος για άλλες αιτίες διάρροιας θα πρέπει πάντοτε να διεξάγεται, ιδίως αν ο τύπος των διαρροιών δεν μοιάζει με την κλασική μορφή διαβητικών διαρροιών.⁴⁰⁰

Τέλος, δεν πρέπει να λησμονείται ότι οι διγουανίδες, σε ποσοστό 20%, προκαλούν διάρροιας. Άλλη πιθανή αιτία διάρροιας είναι και η ακαρβόζη σε συνδυασμό με δίαιτα πλούσια σε φυτικές ίνες.⁴⁰¹

Η διαβητική διάρροια συνήθως είναι περιοδική, αλλά μπορεί να είναι και συνεχής. Κατά κανόνα εκδηλώνεται τη νύχτα και κρατάει μερικές ώρες ή ένα-δύο 24ωρα για να επανέλθει έπειτα από λίγες ημέρες. Μεταξύ των κρίσεων διάρροιας, μπορεί να μεσολαβεί φάση με κανονικές κενώσεις ή δυσκοιλιότητα. Η συχνότητα των διαρροϊκών κενώσεων μπορεί να φτάσει τις 20-30 ημερησίως και το περιεχόμενό τους είναι συνήθως υδαρές. Οι διαρροϊκές κενώσεις συνοδεύονται από λίγο τεινεσμό και κοιλιακή δυσφορία, αλλά όχι από πόνο. Αρκετές φορές συμβαίνουν μετά τα γεύματα. Το βάρος του σώματος και η θρέψη του ασθενούς συνήθως διατηρούνται στα ίδια επίπεδα με τα προ του επεισοδίου της διάρροιας επίπεδα.³⁸⁶ Αν τυχόν συμβεί απώλεια βάρους, πρέπει να ερευνηθεί το ενδεχόμενο άλλης αιτίας διάρροιας.³⁸⁶ Οι δοκιμασίες του ΑΝΣΚ συνήθως είναι παθολογικές σε αυτούς τους ασθενείς.³⁸⁶ Η διάρροια σε κάποιους ασθενείς συνοδεύεται από υπογλυκαιμία και δίδεται η εντύπωση ότι υπάρχει μεταξύ τους αιτιολογική σχέση.⁴⁰²

Δυσκοιλιότητα

Η δυσκοιλιότητα είναι η περισσότερο συχνή εκδήλωση από το γαστρεντερικό σύστημα. Εκτιμάται ότι η συχνότητά της φτάνει σε 88% των ασθενών που έχουν συμπτωματική νευροπάθεια.³⁹² Έχει συσχετισθεί με άλλες εκδηλώσεις από το ΑΝΣ και θεωρείται ότι οφείλεται στην καθυστερημένη διάβαση των τροφών διαμέσου του παχέος εντέρου, λόγω υποκινητικότητας του εντέρου.³⁹⁶ Επίσης έχουν αναφερθεί ορθοπρωκτικές διαταραχές με ακράτεια από δυσλειτουργία του σφιγκτήρα του πρωκτού.³⁹²

Διαταραχές εφίδρωσης-γυευστική εφίδρωση

Οι διαταραχές εφίδρωσης αποτελούν τη συνηθέστερη εκδήλωση της νευροπάθειας του ΑΝΣ. Έχουν περιγραφεί σε 50% των διαβητικών ασθενών τύπου 1 και συνήθως πρόκειται για ελαττωμένη εφίδρωση.⁴⁰³ Διαταραχές εφίδρωσης παρατηρήθηκαν σε 83-94% των διαβητικών ασθενών με περιφερική πολυνευροπάθεια.⁴⁰⁴ Σε διαβητικούς ασθενείς με διαταραχές εφίδρωσης έχει παρατηρηθεί, ιστολογικώς, εκφύλιση των μεταγαγγλιακών αμύελων νευραξόνων, οι οποίοι νευρώνουν τους ιδρωτοποιούς αδένες.⁴⁰⁵ Η προαναφερθείσα βλάβη οδηγεί στην πλέον συχνή διαταραχή, η οποία συνίσταται στην ελάττωση ή και εξαφάνιση της εφίδρωσης στα πόδια, με κατανομή τύπου καλτσών.⁴⁰⁵ Το δέρμα που δεν ιδρώνει είναι πιο ευπαθές

σε κακώσεις και σκίζεται εύκολα, με συνέπεια ελκώσεις και λοιμώξεις.

Η ελάττωση εφίδρωσης έχει θετική συσχέτιση με παθολογικές δοκιμασίες του ΑΝΣ του καρδιαγγειακού.³⁸⁶ Ωστόσο, μπορεί να εμφανιστεί αυξημένη εφίδρωση στα άνω μέρη του σώματος και στο πρόσωπο και να υπάρχει διαταραχή της θερμορρύθμισης του σώματος.⁴⁰⁴

Η **γευστική εφίδρωση** είναι χαρακτηριστικό σύμπτωμα της νευροπάθειας του ΑΝΣ.⁴⁰⁶ Εμφανίζεται αμέσως μόλις ο ασθενής αρχίσει να μασάει τυρί ή άλλες γευστικές τροφές και εντοπίζεται στο πρόσωπο και στο άνω μέρος του σώματος. Η αιτιοπαθογένεια της γευστικής εφίδρωσης παραμένει άγνωστη, αν και έχει ενοχοποιηθεί εκφύλιση και ανώμαλη αναγέννηση των νεύρων.³⁸⁶

Εκδηλώσεις από την ουροδόχο κύστη

Η ουροδόχος κύστη νευρώνεται α) με παρασυμπαθητικές φυγόκεντρες νευρικές ίνες, οι οποίες προάγουν τη σύσπαση της ουροδόχου κύστης κατά την ούρηση, β) με φυγόκεντρες συμπαθητικές νευρικές ίνες, οι οποίες ελέγχουν τον τόνο του έσω σφιγκτήρα και γ) με κεντρομόλες νευρικές ίνες του ΑΝΣ, οι οποίες μεταδίδουν την αίσθηση πλήρωσης της ουροδόχου κύστης.

Η συχνότητα δυσλειτουργίας της ουροδόχου κύστης στον διαβητικό πληθυσμό είναι 0,2-0,3%.⁴⁰⁷ Σε παθολογοανατομικές μελέτες έχει παρατηρηθεί εκφύλιση των νευραξόνων των φυγόκεντρων παρασυμπαθητικών ινών, οι οποίες νευρώνουν τον εξωστήρα μυ της ουροδόχου κύστης, και τμηματική απομυελίνωση των κεντρομόλων ινών του ΑΝΣ.⁴⁰⁸ Έχουν περιγραφεί τρία στάδια δυσλειτουργίας της ουροδόχου κύστης. Κατά το πρώτο στάδιο, το οποίο είναι ασυμπτωματικό, παρατηρείται προοδευτική μείωση της αίσθησης πλήρωσης της ουροδόχου κύστης, η οποία οφείλεται σε βλάβη των αισθητικών νευρικών ινών. Αυτό οδηγεί σε προοδευτική διάταση της κύστης, η οποία μπορεί να παρατηρηθεί και με υπερηχογραφικό έλεγχο. Χαρακτηριστικά, υπάρχει ελάττωση του αριθμού των ουρήσεων, μείωση έως εξαφάνιση της νυκτουρίας και εμφάνιση ουρολοιμώξεων. Σε αυτό το στάδιο η κένωση της κύστης, σε τακτά προκαθορισμένα χρονικά διαστήματα, μπορεί να οδηγήσει στην αποφυγή της περαιτέρω διάτασης της κύστης.

Κατά το δεύτερο στάδιο, το οποίο είναι συμπτωματικό, παρατηρείται διαταραχή του εξωστήρα μυός, η οποία οφείλεται σε βλάβη των φυγόκεντρων παρασυμπαθητικών νευρικών ινών. Λόγω της βλάβης του εξωστήρα παρατηρείται ατελής κένωση της ουροδόχου κύστης, με προοδευτικά αυξανόμενο υπόλειμμα ούρων. Εμφανίζεται τότε δυσκολία κατά την ούρηση, μείωση της ακτίνας των ούρων, συχνή και διακοπτόμε-

νη ούρηση και απώλεια ούρων λόγω υπερπλήρωσης.

Κατά το τρίτο στάδιο παρατηρείται μεγάλη άτονη ουροδόχος κύστη, ανιούσες λοιμώξεις και εμφάνιση ουραιμίας. Ο καθετηριασμός της ουροδόχου κύστης κρίνεται απαραίτητος σε αυτό το στάδιο.

Σεξουαλική ανικανότητα

Η αδυναμία στύσης του πέους στους διαβητικούς άνδρες με διατηρούμενη libido είναι μία επιπλοκή του διαβήτη που σε ηλικία άνω των 50 χρόνων έχει συχνότητα περίπου 50%.⁴⁰⁹ Σε εργασία που περιέλαβε ποσοστό 90% όλων των διαβητικών της Jena της Γερμανίας (σύνολο 100.247 κάτοικοι) βρέθηκε διαταραχή της σεξουαλικής λειτουργίας σε άρρενες ασθενείς σε ποσοστό 32% και 46% αντιστοίχως για ΣΔ τύπου 1 και 2. Στις γυναίκες τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 18% και 42%.⁴¹⁰

Στις γυναίκες η μελέτη της σεξουαλικής λειτουργίας εμφανίζει ιδιαίτερες δυσκολίες και οι εργασίες που έχουν γίνει έχουν μεγάλο περιθώριο διακύμανσης των ευρημάτων και επηρεασμού τους από ψυχολογικούς παράγοντες, την ύπαρξη φλεγμονών του κόλπου, τη σχέση με τον σεξουαλικό σύντροφο κ.λ.π. Η συχνότερη διαταραχή σε γυναίκες είναι η ξηρότητα του κόλπου.⁴¹⁰

Οι ασθενείς με σεξουαλική δυσλειτουργία έχουν μεγαλύτερη ηλικία και μεγαλύτερη διάρκεια διαβήτη. Πρόσφατα ανασκοπήθηκαν δεκαπέντε δημοσιεύσεις στις οποίες είχαν μελετηθεί η σεξουαλική επιθυμία, η διέγερση, ο οργασμός και η δυσπαρέυνια. Τα ευρήματα διέφεραν αρκετά μεταξύ τους και, λόγω του μικρού αριθμού γυναικών σε κάθε μελέτη, είναι δύσκολο να γίνει αντικειμενική σύγκριση με ομάδες ελέγχου. Φαίνεται όμως αρκετά πιθανό, οι διαβητικές γυναίκες, σε σύγκριση με τις μη διαβητικές, να έχουν σε μεγαλύτερο ποσοστό προβλήματα στη σεξουαλική τους λειτουργία σε όλες τις παραμέτρους που μελετήθηκαν.⁴¹⁰ Οι γυναίκες με νευροπάθεια είχαν σε μεγαλύτερο βαθμό και συχνότητα τα εν λόγω προβλήματα.

Η ανικανότητα στους άνδρες θεωρείται αποτέλεσμα βλάβης τόσο των σωματικών νεύρων όσο και των ινών του ΑΝΣ του ιερού πλέγματος.⁴¹¹ Μπορεί να υπάρχει βλάβη των παρασυμπαθητικών και συμπαθητικών νευρικών ινών. Σε ασθενείς με νευροπάθεια του ΑΝΣ του ιερού πλέγματος (βλάβη στα I₂, I₃, I₄ ιερά νευροτόμια) υπάρχει χαρακτηριστικά αδυναμία στύσης του πέους, αλλά και της κλειτορίδας στις γυναίκες. Αυτή η επίδραση μπορεί να μην είναι ιδιαίτερα προβληματική στις γυναίκες, αλλά στους άνδρες προκαλεί σεξουαλική ανικανότητα. Η εμφάνιση της αδυναμίας στύσης στους άνδρες γίνεται βαθμιαία, με μείωση της σκληρότητας του πέους σε κατάσταση στύσης και με αδυ-

ναμία διατήρησης της στύσης. Η εκσπερμάτιση εξακολουθεί να είναι πραγματοποιήσιμη στις περισσότερες περιπτώσεις. Με την πάροδο του χρόνου επέρχεται πλήρης αδυναμία στύσης.

Σε μικρότερο αριθμό ασθενών μπορεί να υπάρχει διαταραχή της εκσπερμάτισης και το σπέρμα να εισέρχεται στην ουροδόχο κύστη, αντί να εξέρχεται από την ουρήθρα. Η διαταραχή αυτή καλείται παλίνδρομη εκσπερμάτιση και οφείλεται σε κακή λειτουργία του εξωσφιγκτήρα της κύστης, ο οποίος νευρώνεται από το συμπαθητικό. Τα ούρα που περιέχουν το σπέρμα είναι χαρακτηριστικά θολά. Αν υπάρχει αμφιβολία, ζητείται να ερευνηθούν τα ούρα μικροσκοπικώς, για ύπαρξη σπερματοζωαρίων.

Η αδυναμία στύσης στους άνδρες όταν δεν είναι πλήρης, δεν χρονολογείται από πολλούς μήνες και συνοδεύει περιόδους απορρύθμισης του διαβήτη, μπορεί να διορθωθεί με την επίτευξη καλής ρύθμισης του διαβήτη. Διαφορετικά το πρόβλημα είναι μόνιμο και απαιτείται θεραπεία.

Άλλες αιτίες σεξουαλικής ανικανότητας στους άνδρες πρέπει να αποκλειστούν, πριν να καταλήξει ο γιατρός στη διάγνωση της ανικανότητας λόγω νευροπάθειας. Στους υπερτασικούς διαβητικούς μπορεί να επηρεάζεται η ικανότητα στύσης από διάφορα αντιυπερτασικά φάρμακα όπως είναι π.χ. τα κεντρικώς δρώντα, οι β-αναστολείς του συμπαθητικού ή και τα διουρητικά. Τα οιοπνευματώδη καταναλισκόμενα σε καταχρηστικό βαθμό μπορεί να ευθύνονται επίσης για σεξουαλική ανικανότητα. Τέλος, η αδυναμία στύσης, λόγω αγγειοπάθειας, πρέπει να θεωρηθεί πιθανή, ιδίως όταν δεν υφίστανται ενδείξεις νευροπάθειας. Για τη διερεύνηση της αγγειακής αιτιολογίας ανικανότητας διενεργείται πληθυσμογραφική μελέτη, doppler αιματικής ροής και αγγειογραφία. Η διατήρηση αυτόματης ικανότητας στύσης, στη διάρκεια του ύπνου, αποκλείει τα διάφορα οργανικά αίτια σεξουαλικής ανικανότητας και κατευθύνει τη διάγνωση σε ψυχολογικά αίτια. Αυτό ελέγχεται χονδροειδώς με την τεχνική των ενωμένων γραμματοσήμων, που τοποθετούνται στο πέος κυκλωτερώς και διασπώνται αν συμβεί στύση. Λεπτομερέστερα ο ίδιος έλεγχος γίνεται με ειδική συσκευή που καταγράφει τις μεταβολές του μεγέθους του πέους κατά τη διάρκεια του ύπνου.

Οι διαταραχές της σεξουαλικής λειτουργίας, λόγω νευροπάθειας, συνδυάζονται συχνά με τις διαταραχές της ουροδόχου κύστης, οι οποίες όμως δεν είναι πάντοτε κλινικά έκδηλες.

Στους διαβητικούς άνδρες είναι κάπως συχνότερη και η νόσος του Peyronie. Χαρακτηρίζεται από μεταβολή του σχήματος του πέους ιδίως σε κατάσταση στύσης το οποίο εμφανίζει παθολογική κάμψη. Απο-

δίδεται σε μικροκακώσεις κατά τη συνουσία, που οδηγούν σε παθολογική ανάπτυξη συνδετικού ιστού με αυξημένη αναλογία κολλαγόνου τύπου I και IV.⁴¹²

Σε μελέτη της αιτιοπαθογένειας της σεξουαλικής ανικανότητας που έγινε στο Πανεπιστήμιο του Μάντσεστερ, μεταξύ 110 ασθενών, βρέθηκαν τα εξής: σε 27% των ασθενών κύρια αιτία της ανικανότητας ήταν η νευροπάθεια και συμπαρομαρτούσα αιτία σε 18%. Στους υπόλοιπους ασθενείς βρέθηκαν αγγειακά ή ψυχολογικά αίτια ανικανότητας. Τα αγγειακά αίτια ήταν η μόνη αιτία σε 11% των ασθενών, η κύρια αιτία στο 24% και συμπαρομαρτούσα αιτία σε 17%.⁴¹³

Σε άλλη μελέτη βρέθηκε ότι η αγγειοπάθεια ευθυνόταν για 38% των περιπτώσεων ανικανότητας, η νευροπάθεια ΑΝΣ για το 23%, ενώ μικτή αιτιολογία βρέθηκε σε 35% των ασθενών.⁴¹⁴

Η γονιμότητα των ανδρών και γυναικών με ΣΔ δεν παραβλάπεται. Έχει περιγραφεί μόνο ότι σε μερικές περιπτώσεις υπάρχει μειωμένη σπερματογένεση και μειωμένη μεταφορά των σπερματοζωαρίων, λόγω μειωμένου περισταλτισμού των επιδιδυμίδων.

Αγγειοκινητικές διαταραχές

Σε βλάβη του συμπαθητικού ΝΣ επέρχεται διάνοξη αρτηριοφλεβικών αναστομώνσεων. Επίσης παρατηρείται διαταραχή στην περιφερική αγγειοσύσπαση κατά την ανόρθωση από την ύπτια στην όρθια θέση. Η τελευταία συμβαίνει μέσω συμπαθητικού αντανακλαστικού τόξου.⁴¹⁵ Η μειωμένη αγγειοσύσπαση, μαζί με την αυξημένη διαβατότητα των τριχοειδών, μπορούν να οδηγήσουν σε οίδημα των κάτω άκρων και σε ορθοστατική υπόταση. Αυτό το οίδημα αποκαλείται νευροπαθητικό οίδημα.⁴¹⁶

Μία άλλη διαταραχή, η οποία αποδίδεται στη συμπαθητική απονεύρωση των αγγείων, είναι η επασβέσωση του μέσου χιτώνα των περιφερικών αρτηριών.⁴¹⁷

Διαταραχές της κόρης του οφθαλμού

Οι διαταραχές της κόρης δεν προκαλούν συμπτώματα. Το μέγεθος της κόρης των διαβητικών στο σκοτάδι είναι σαφώς μικρότερο, σε σύγκριση με φυσιολογικούς μάρτυρες. Έχει υπολογιστεί ότι συμβαίνει μία ελάττωση του μεγέθους της κόρης περίπου 2% κάθε χρόνο στους διαβητικούς ασθενείς.⁴¹⁸ Η ίριδα δέχεται διπλή νεύρωση, τόσο από το παρασυμπαθητικό όσο και από το συμπαθητικό νευρικό σύστημα. Οι παρασυμπαθητικές νευρικές ίνες προκαλούν σύσπαση και οι συμπαθητικές νευρικές ίνες διαστολή της κόρης. Η βλάβη, την οποία προκαλεί ο ΣΔ στο συμπαθητικό ΝΣ, πιθανόν να ευθύνεται για την ελάττωση του μεγέθους της κόρης.⁴¹⁹ Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί ότι οι διαβη-

τικοί ασθενείς έχουν μία αυξημένη μυδριατική απάντηση στη χορήγηση συμπαθομιμητικών.

Το αντανεκλαστικό της κόρης στο φως είναι σημαντικά παρατεταμένο στους διαβητικούς ασθενείς. Το τελευταίο εκφράζεται με την παράταση του λανθάνοντα χρόνου σύσπασης της κόρης και οφείλεται σε βλάβη του παρασυμπαθητικού ΝΣ.⁴¹⁹

Συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή στους διαβητικούς ασθενείς, όταν εισέρχονται σε περιοχές οι οποίες δεν φωτίζονται επαρκώς και κατά την νυχτερινή οδήγηση.

Ανεπίγνωστη υπογλυκαιμία και νευροπάθεια ΑΝΣ

Από την κοινή συνδιάσκεψη του Σαν Αντόνιο το 1988 το φαινόμενο της ανεπίγνωστης υπογλυκαιμίας στους διαβητικούς ασθενείς περιλήφθηκε ως μία από τις εκδηλώσεις της νευροπάθειας του ΑΝΣ.²⁸⁹ Σε νεότερες εργασίες, μεταξύ των οποίων και σε δική μας, φαίνεται ότι η κλασική νευροπάθεια του ΑΝΣ και το φαινόμενο της ανεπίγνωστης υπογλυκαιμίας δεν ταυτίζονται.⁴²⁰⁻⁴²³ Όμως σε βαριά μορφή νευροπάθειας του ΑΝΣ υπάρχει συνήθως μειωμένη αντίληψη υπογλυκαιμίας.

Επιπλέον, όπως έχει αναφερθεί, μπορεί να παρατηρείται στην υπογλυκαιμία ελάττωση των επιπέδων της γλυκαγόνης και των κατεχολαμινών στους διαβητικούς ασθενείς με νευροπάθεια ΑΝΣ, αλλά, από την άλλη πλευρά, οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν υπερευαισθησία στη δράση των κατεχολαμινών, ιδιαίτερα στη νοραδρεναλίνη.^{421,424}

Νευροπάθεια ΑΝΣ και νεφροπάθεια

Την τελευταία δεκαετία θεωρείται ότι η νευροπάθεια του ΑΝΣ του καρδιαγγειακού παίζει έναν παθογενετικό ρόλο στην εμφάνιση διαβητικής νεφροπάθειας.²⁵⁵ Έχει παρατηρηθεί καταρχήν μία σαφής συσχέτιση μεταξύ παρουσίας καρδιαγγειακής νευροπάθειας ΑΝΣ και σοβαρότητας της νεφροπάθειας.⁴²⁵ Ακόμη έχει παρατηρηθεί ότι σε σύγκριση με διαβητικούς χωρίς νευροπάθεια οι διαβητικοί ασθενείς με καρδιαγγειακή νευροπάθεια του ΑΝΣ εμφανίζουν κατά τη νύχτα αυξημένη αποβολή ούρων, λευκωματίνης και Na⁺, καθώς επίσης και μικρότερη πτώση της συστολικής ΑΠ (με τη μέθοδο της 24ωρης παρακολούθησης της ΑΠ).^{426,427} Έχει λογικά υποτεθεί ότι η αύξηση της νυκτερινής ΑΠ πιθανόν προκαλεί αυξημένη ενδοσπειραματική πίεση και με αυτό τον τρόπο προδιαθέτει στην εμφάνιση νεφροπάθειας.⁴²⁸

Επίσης έχει αναφερθεί ότι η καρδιαγγειακή νευροπάθεια του ΑΝΣ αποτελεί έναν ισχυρό παράγοντα κινδύνου, για την πρώιμη εμφάνιση παραγωγικής αμφιβληστροειδοπάθειας.⁴²⁹ Ο μηχανισμός, ο οποίος έχει προταθεί, είναι ότι η καρδιαγγειακή νευροπάθεια του ΑΝΣ πιθανόν να προκαλεί διαταραχές στην κυ-

κλοφορία του αίματος στον αμφιβληστροειδή.⁴²⁹ Κατά παρόμοιο τρόπο θα μπορούσε η νευροπάθεια, όπως έχει προταθεί, να προκαλέσει και την εμφάνιση νεφροπάθειας.²⁵⁵

Διάγνωση νευροπάθειας ΑΝΣ

Χρησιμοποιούνται οι δοκιμασίες που έχουν προταθεί από τους Ewing και Clarke⁴³⁰ για τη διάγνωση της διαβητικής νευροπάθειας του ΑΝΣ της καρδιάς.

Ωστόσο τα τελευταία χρόνια, όπως έχει προαναφερθεί, έχουν αναπτυχθεί νεότερες δοκιμασίες ελέγχου του ΑΝΣ. Ο Pfeifer⁴³¹ έχει προτείνει τις εξής δοκιμασίες για τον πληρέστερο έλεγχο της λειτουργίας του ΑΝΣ:

- Άνυσμα κυκλικών μεταβολών R-R διαστήματος (MCR)
- Δυναμική φασματική ανάλυση (power spectral analysis)
- Δοκιμασία Valsalva
- Έλεγχος νεύρωσης μυοκαρδίου με σπινθηρογραφικές δοκιμασίες

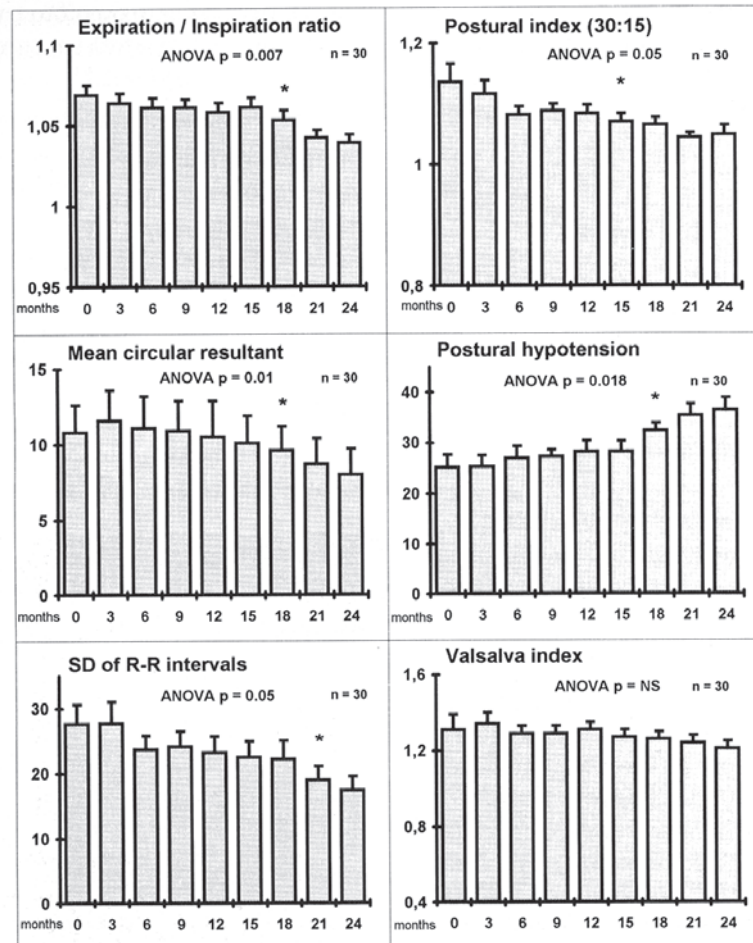
Επίσης ο Ziegler²⁴⁶ έχει προτείνει τις ακόλουθες δοκιμασίες ελέγχου του ΑΝΣ: (α) δοκιμασίες που έχουν προτείνει οι Ewing και Clarke, (β) ανυσματική ανάλυση, (γ) δυναμική φασματική ανάλυση. Ακόμη, η κοινή συνδιάσκεψη του Σαν Αντόνιο έχει προτείνει και άλλους τρόπους ανάλυσης της δοκιμασίας βαθιάς αναπνοής, όπως η ανυσματική ανάλυση και η σταθερή απόκλιση (S.D).²⁸⁹

Με την προσθήκη των νεότερων δοκιμασιών πρέπει να γίνει επαναπροσδιορισμός των κριτηρίων διάγνωσης και ελέγχου της λειτουργίας του ΑΝΣ.^{246,431}

Η παρακολούθηση της πορείας των δοκιμασιών για τον έλεγχο του ΑΝΣ του κυκλοφορικού, σε διαβητικούς ασθενείς με σαφή νευροπάθεια, έδειξε σύμφωνα με την μελέτη μας ότι οι δείκτες (δοκιμασίες προτεινόμενες από τον Ewing και η μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού) δείχνουν στατιστικά σημαντική χειροτέρευση σε 18-24 μήνες, αν δεν υπάρχει θεραπευτική παρέμβαση, πέραν της προσπάθειας για ρύθμιση του διαβήτη (σχήμα 8.4.6).⁴³²

Ιστοπαθολογοανατομικά ευρήματα νευροπάθειας ΑΝΣ

Ελάχιστες εργασίες υπάρχουν σχετικά με τη μορφολογία των νεύρων του ΑΝΣ σε διαβητικούς ασθενείς σε σύγκριση με τις πολλές εργασίες που υπάρχουν για τη διαβητική περιφερική αισθητικοκινητική νευροπάθεια. Στις περισσότερες από αυτές τις εργασίες έχει παρατηρηθεί απομυελίνωση των νεύρων και ελάττωση της πυκνότητας των νευρικών ινών. Οι αλλοιώσεις αυτές έχουν παρατηρηθεί στις προγαγγλιακές συμπαθητικές νευρικές ίνες,⁴³³ στο πνευμονογαστρικό νεύρο^{434,435} και



σχήμα 8.4.6 Η φυσική εξέλιξη των δεικτών των κλασικών δοκιμασιών ελέγχου του ΑΝΣ στη διάρκεια παρακολούθησης δύο ετών. Με αστερίσκο σημειώνεται η χρονική φάση που οι μεταβολές είναι στατιστικά σημαντικές.

στο γλωσσοφαρυγγικό νεύρο.⁴³⁶ Σε μία εργασία επίσης έχει παρατηρηθεί διήθηση των γαγγλίων του ΑΝΣ από λεμφοκύτταρα και μακροφάγα,⁴³³ γεγονός το οποίο δείχνει ενεργοποίηση ανοσολογικού μηχανισμού.

Διαφορική διάγνωση νευροπάθειας ΑΝΣ

Η διαβητική νευροπάθεια του ΑΝΣ, όπως έχει προαναφερθεί, συνήθως συνυπάρχει με την περιφερική συμμετρική διαβητική πολυνευροπάθεια. Η διαφορική διάγνωση συνεπώς περιλαμβάνει τις ίδιες παθήσεις που έχουν αναφερθεί στο προηγούμενο κεφάλαιο. Σε ασυνήθεις περιπτώσεις, όπου η νευροπάθεια ΑΝΣ εμφανίζεται χωρίς σωματική προσβολή, η διαφορική διάγνωση θα πρέπει να γίνεται από τις ακόλουθες παθήσεις: Shy-Drager σύνδρομο, Riley-Day σύνδρομο, ιδιοπαθή ορθοστατική υπόταση.

Θεραπεία διαβητικής νευροπάθειας

Θεραπεία περιφερικής διάχυτης συμμετρικής πολυνευροπάθειας

Τα τελευταία 20 χρόνια έχει γίνει αντικείμενο εντατικής έρευνας η θεραπεία της διαβητικής νευροπάθειας και υπάρχουν τώρα πολλά νεότερα δεδομένα. Η θεραπεία διακρίνεται σε (α) αιτιολογική και (β) συμπτωματική.

Αιτιολογική θεραπεία-Επίδραση μεταβολικού ελέγχου

Από την DCCT μελέτη, αλλά και από άλλες μελέτες, έχει πλέον αποδειχθεί ότι ο άριστος μεταβολικός έλεγχος προλαμβάνει την εμφάνιση και βελτιώνει ή και αναστέλλει την εξέλιξη της περιφερικής διαβητικής πολυνευροπάθειας. Συγκεκριμένα στην DCCT μελέτη οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 κατανεμήθηκαν σε δύο ομάδες. Στην ομάδα 1 οι ασθενείς δεν εμφάνιζαν περιφερική νευροπάθεια κατά την έναρξη της μελέτης (πρωτογενής πρόληψη). Μετά 5 χρόνια παρακολούθησης, 3% των ασθενών υπό εντατική ινσουλinoθε-

ραπεία και άριστο μεταβολικό έλεγχο παρουσίασαν περιφερική νευροπάθεια έναντι 10% των ασθενών που ακολουθούσαν συμβατική ινσουλινοθεραπεία και είχαν πτωχό μεταβολικό έλεγχο. Στην ομάδα 2 οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 παρουσίαζαν περιφερική νευροπάθεια κατά την έναρξη της μελέτης (δευτερογενής πρόληψη). Η συχνότητα εμφάνισης της νευροπάθειας στους ασθενείς υπό εντατική ινσουλινοθεραπεία και άριστο μεταβολικό έλεγχο ήταν κατά την αρχή της μελέτης 16% και μετά 5 χρόνια παρακολούθησης μειώθηκε σε 7%. Αντιθέτως στους ασθενείς υπό συμβατική ινσουλινοθεραπεία και πτωχό μεταβολικό έλεγχο υπήρξε αύξηση της συχνότητας εμφάνισης της περιφερικής νευροπάθειας από 12% σε 17%. Δεν βρέθηκε προστατευτικό όριο της γλυκαιμίας· όσο καλύτερη ήταν η ρύθμιση τόσο λιγότερο εμφανιζόταν ή εξελισσόταν η νευροπάθεια.⁴³⁷

Σε άλλες εργασίες που αφορούν σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1, αλλά και σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, οι παρατηρήσεις είναι ανάλογες με αυτές της DCCT μελέτης.⁴³⁸⁻⁴⁴⁰

Φαρμακευτική θεραπεία

Αναστολείς της αναγωγής της αλδόζης

Κλινικές εργασίες με τα φάρμακα αυτά έχουν δημοσιευθεί την τελευταία εικοσαετία. Η τολρεστάτη κυκλοφόρησε στην Ελλάδα στην ελεύθερη αγορά από τον Ιούνιο 1992 μέχρι και τον Οκτώβριο του 1996.

Οι αναστολείς αναγωγής της αλδόζης έχουν την ιδιότητα να δεσμεύουν την αναγωγή της αλδόζης και να αναστέλλουν με αυτό τον τρόπο τη μετατροπή της γλυκόζης σε σορβιτόλη διαμέσου της οδού των πολυολών. Ωστόσο, οι διάφοροι αναστολείς αναγωγής της αλδόζης αναστέλλουν σε διαφορετικό ποσοστό το ένζυμο. Το τελευταίο πιθανόν να εξηγεί γιατί ορισμένοι από αυτούς δεν παρουσίασαν καμία επίδραση στη διαβητική νευροπάθεια.^{204,205}

Η χορήγηση τολρεστάτης σε ασθενείς με περιφερική διαβητική νευροπάθεια είχε θετική επίδραση. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε μείωση της συσώρευσης σορβιτόλης στα νεύρα κατά 60%, αύξηση της ταχύτητας αγωγής των νεύρων, ελάττωση απομυελίνωσης και αύξηση αναγέννησης των νεύρων.⁴⁴¹⁻⁴⁴⁵ Οι επιδράσεις αυτές ήταν βραδυφλεγείς και δεν συνοδεύονταν από αξιόλογη βελτίωση των υποκειμενικών συμπτωμάτων, τα οποία αρχικώς συχνά επιδεινώνονταν. Μακροπρόθεσμα εμφανιζόταν βελτίωση, που μπορεί όμως να ήταν αποτέλεσμα του καλύτερου μεταβολικού ελέγχου. Επιπλέον πρόβλημα δημιουργεί και η μέχρι τώρα επιδειχθείσα ηπατοτοξικότητα της τολρεστάτης.

Τα τελευταία χρόνια διάφοροι αναστολείς της αναγωγής της αλδόζης δοκιμάζονται στην πειραματική

διαβητική νευροπάθεια και σε ασθενείς με διαβητική νευροπάθεια και αναμένονται τα αποτελέσματά τους.

Άλλοι αναστολείς αναγωγής της αλδόζης είναι οι ακόλουθοι: Alrestatin, Sorbinil, Ponalrestat, Zenarestat, Epalrestat, Fidarestat, Ranirestat. Ο μοναδικός που βρίσκεται σε κυκλοφορία (στην ελεύθερη αγορά της Ιαπωνίας) είναι η Epalrestat. Οι υπόλοιποι, εκτός της Fidarestat και της Ranirestat, έχουν αποσυρθεί από την κυκλοφορία κυρίως λόγω ηπατοτοξικότητας. Πρόσφατες μελέτες, ωστόσο, υπάρχουν για την Ranirestat και την Fidarestat.⁴⁴⁶⁻⁴⁴⁸ Στις μελέτες αυτές παρατηρήθηκε βελτίωση της ταχύτητας αγωγής των νεύρων και των συμπτωμάτων της ΔΠΝ μετά περίπου έναν χρόνο θεραπείας.

Λιπαρά οξέα

Μελέτες σε διαβητικά ποντίκια, στα οποία χορηγήθηκε γ-λινολεϊκό οξύ, έχουν δείξει ευνοϊκή επίδραση, τόσο στην πρόληψη όσο και στην εξέλιξη της νευροπάθειας.^{51,449} Επίσης, η χορήγηση του γ-λινολεϊκού οξέος σε ασθενείς με νευροπάθεια μπορεί να βελτιώσει τα συμπτώματα και την ταχύτητα αγωγής των νεύρων.⁴⁵⁰ Χρειάζονται πάντως περισσότερες μελέτες για την επιβεβαίωση των επιδράσεων αυτών.⁴⁵¹

Νευροτροφικοί παράγοντες

Διάφοροι νευροτροφικοί παράγοντες μελετήθηκαν σε πειραματόζωα και σε πρώιμες φάσεις κλινικών δοκιμών. Από αυτούς, τα πιο ενθαρρυντικά αποτελέσματα έδωσαν οι NGF και IGFs.⁴⁵² Ωστόσο σε κλινική μελέτη φάσης 3 με τη χορήγηση rhNGF δεν παρατηρήθηκε βελτίωση της ΔΠΝ.¹⁵³

Αγγειοδιασταλτικά φάρμακα

Διάφορες αγγειοδιασταλτικές ουσίες βελτιώνουν τη λειτουργία των νεύρων και τις διαταραχές των ενδονεύριων αγγείων σε διαβητικά πειραματόζωα. Τέτοιες ουσίες είναι οι αναστολείς συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης, οι νοραδρενεργικοί ανταγωνιστές, οι αποκλειστές διαύλων ασβεστίου, διάφορα ανάλογα προστανοειδών και τα νιτρώδη.⁴⁵¹ Η χορήγηση λισινοπρίλης (ενός αναστολέα συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης) για 12 εβδομάδες σε ασθενείς με διαβητική νευροπάθεια προκάλεσε βελτίωση της ταχύτητας αγωγής των νεύρων και των αισθητικών δοκιμασιών θερμού και παλλαισθησίας.⁵³ Ευνοϊκά επέδρασε και η χορήγηση τραντολαπρίλης για 12 μήνες σε παραμέτρους ηλεκτροφυσιολογικής μελέτης του κνημιαίου νεύρου (41 ασθενείς σε διπλή τυφλή μελέτη).⁴⁵⁴

Μερικές φαρμακευτικές ουσίες βρίσκονται υπό πειραματική έρευνα και δεν έχουν αναφερθεί μέχρι τώρα αποτελέσματα της χορήγησής τους σε ανθρώπους. Τέ-

τοιες ουσίες είναι η αμινογουανιδίνη (αναστολέας της μη ενζυματικής γλυκοζυλίωσης), αντιοξειδωτικές ουσίες (μείωση ελεύθερων ριζών οξυγόνου) και τροφικοί παράγοντες των νευρών. Αλλά και σε πειραματόζωα η αμινογουανιδίνη, ενώ επέφερε μείωση του χρόνου αγωγής του ερεθίσματος, είχε αποτέλεσμα κατώτερο απ' ό,τι είχε η καλή ρύθμιση του διαβήτη.⁴⁵⁵

α-Λιποϊκό οξύ

Το α-λιποϊκό οξύ ανήκει στο σύμπλεγμα της πυρουβικής αφυδρογονάσης και δοκιμάζεται τελευταία ως θεραπευτικό μέσο στη διαβητική νευροπάθεια. Σε πειραματόζωα φαίνεται ότι βελτιώνει τον μεταβολισμό και τη λειτουργία των νευρών.⁴⁵⁶ Το α-λιποϊκό οξύ, ως αντιοξειδωτικός παράγοντας, προλαμβάνει την αύξηση του γαλακτικού και πυρουβικού οξέος που προκαλείται από την πειραματική υπεργλυκαιμία και ελαττώνει τα επίπεδά τους.⁴⁵⁷

Το α-λιποϊκό οξύ φαίνεται ότι γενικά ελαττώνει το οξειδωτικό στρες σε διάφορους ιστούς και είναι πιθανόν να χρησιμοποιηθεί στην πρόληψη της νευροπάθειας αλλά και άλλων επιπλοκών του διαβήτη.⁴⁵⁸

Σε πολυκεντρική μελέτη παρατήρησαν βελτίωση των ενοχλημάτων πολυνευροπάθειας ύστερα από τρεις εβδομάδες iv χορήγησης α-λιποϊκού οξέος. Όμως στη δόση των 600 mg αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε 18% των ασθενών.⁴⁵⁹

Σε νεότερες μελέτες ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε βελτίωση της ταχύτητας αγωγής των νευρών παρά μόνο κάποιων συμπτωμάτων σε ασθενείς με ΔΠΝ μετά 4 χρόνια χορήγησης α-λιποϊκού οξέος.^{460,461}

Σ πεπτιδίο

Η θεραπεία της ΔΠΝ με τη χορήγηση c- πεπτιδίου έχει μελετηθεί σε πρόσφατες εργασίες. Η θεραπεία θεωρείται ιδιαίτερα επωφελής για τους ασθενείς με ΣΔ τύπου 1, επειδή σε αυτούς παρατηρείται πλήρης έλλειψη του C πεπτιδίου. Το τελευταίο θεωρείται ότι εμφανίζει νευροτροφικές ιδιότητες και βελτιώνει την κυκλοφορία του αίματος στα ενδοεύρια τριχοειδή. Σε πρόσφατη μελέτη η χορήγηση C πεπτιδίου για 6 μήνες σε ασθενείς με ΔΠΝ είχε ως αποτέλεσμα την βελτίωση της λειτουργίας των νευρών.⁴⁶²

Επίσης, έχει παρατηρηθεί βελτίωση της νευροπάθειας του αυτονόμου νευρικού συστήματος με τη χορήγηση C πεπτιδίου.⁴⁶³

Συμπτωματική θεραπεία περιφερικής διαβητικής νευροπάθειας

Η συμπτωματική θεραπεία κατευθύνεται κυρίως προς την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της επώδυνης

νευροπάθειας και την περιποίηση του νευροπαθητικού ποδιού.

Αντιμετώπιση του πόνου στις επώδυνες νευροπάθειες

Ο Boulton δημοσίευσε εργασία του σύμφωνα με την οποία ο άριστος μεταβολικός έλεγχος με συνεχή iv έγχυση ινσουλίνης μπορεί να βελτιώσει τον νευροπαθητικό πόνο. Δεν υπήρχε όμως στην εργασία αυτή ομάδα ελέγχου.⁴⁵⁵

Σε ελαφρές περιπτώσεις για την ανακούφιση από τα επώδυνα συμπτώματα και τις δυσαισθησίες συνιστάται η χορήγηση κοινών αναλγητικών.⁴⁶⁵ Σε ιδιαίτερα επώδυνες περιπτώσεις (ιδιαίτερα σε καυσαλγίες) συνιστάται η χορήγηση τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών φαρμάκων σε συνδυασμό με ηρεμιστικά.⁴⁶⁶ Η δράση αυτών των φαρμάκων στην ανακούφιση του πόνου πιθανολογείται ότι γίνεται μέσω αναστολής της επανεισόδου της νοραδρεναλίνης.⁴⁶⁶ Η βοήθεια που προσφέρουν τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά στην αντιμετώπιση του πόνου είναι, σε 30% των ασθενών, μείωση της αίσθησης του πόνου κατά 50%.⁴⁶⁷ Η διφαινυλιδαντοΐνη και η καρβαμαζεπίνη έχουν παλαιότερα χρησιμοποιηθεί, χωρίς τα αποτελέσματά τους να δικαιολογούν τη χρήση τους, ενόψει και των ανεπιθύμητων ενεργειών τους.⁴⁶⁸ Επίσης ανακούφιση από τα άλγη προσφέρει η μεξιλετίνη. Η δράση αυτού του φαρμάκου οφείλεται πιθανώς στη σταθεροποίηση της μεμβράνης των κυττάρων αλλά σήμερα δεν κυκλοφορεί.^{469, 470}

Η γκαμπαπεντίνη (Neurontin) είναι ένα νεότερο φάρμακο της κατηγορίας των αντιεπιληπτικών φαρμάκων που έχει δοκιμαστεί και απέδωσε ικανοποιητικά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση της επώδυνης νευροπάθειας. Η δόση τιτλοποιείται με εβδομαδιαίες αυξήσεις και από 300 mg μπορεί να φτάσει έως και 6.000 mg ημερησίως. Η δόση που συνήθως επαρκεί είναι 2.100-3.600 mg.^{468,471}

Ένα, ακόμη, νεότερο αντιεπιληπτικό, η pregabalin, τέθηκε στην κυκλοφορία στην ελεύθερη αγορά τα τελευταία χρόνια. Το φάρμακο είναι αποτελεσματικό και με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως αναφέρεται σε σχετική διπλή, τυφλή, πολυκεντρική μελέτη αλλά και σε πρόσφατη μετα-ανάλυση επτά εργασιών.^{472,473}

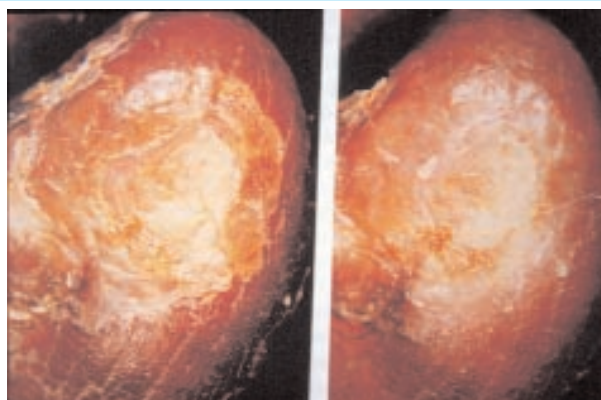
Η διαδερματική χορήγηση κλονιδίνης έχει δώσει ενθαρρυντικά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση των επώδυνων συμπτωμάτων.⁴⁷⁴ Άλλα φάρμακα που προτάθηκαν πρόσφατα για την ανακούφιση από τους πόνους της νευροπάθειας είναι η λαμοτριγίνη, η τραμαδόλη, η κλοναζεπάμη και η βενλαφαξίνη.⁴⁶⁸

Σε τοπική εφαρμογή έχει χρησιμοποιηθεί επίσης

και η αλοιφή καψαϊκίνης (ουσία καυστική) για την ανακούφιση των συμπτωμάτων της επώδυνης νευροπάθειας,⁴⁷⁵ αλλά και η λιδοκαΐνη.⁴⁶⁸ Σε πολύ επίμονες περιπτώσεις μπορεί να γίνει επισκληρίδια αναισθησία.⁴⁷⁶ Επίσης έχει προταθεί η εφαρμογή ηλεκτρικών ερεθισμάτων επισκληριδίας.⁴⁷⁷

Θεραπευτική αντιμετώπιση νευροπαθητικών ελκών

Οι δημιουργούμενοι κάλοι πρέπει να αφαιρούνται με νυστέρι προσεκτικά και με βαθμιαίο τρόπο, ώστε να αποφεύγονται τραυματισμοί. Αν ο κάλος παραμένει, δρα ως ξένο σώμα σε αναισθητο πόδι και οδηγεί στην εξέλκωση. Εκπαιδεύεται ο ασθενής ή και συγγενικό πρόσωπο στην επισκόπηση και περιποίηση των ποδιών του. Αν έχει δημιουργηθεί άτονο έλκος, πρέπει να αφαιρεθεί η περιφερική υπερκεράτωση προσεκτικά με το νυστέρι, όπως και οι κάλοι. Για να γίνει επούλωση, πρέπει να μην υπάρχει υπερκεράτωση στον όγκο του έλκους (εικόνα 8.4.25). Λαμβάνονται καλλιέργειες από τα βαθύτερα σημεία, όσο είναι δυνατόν. Γίνεται ακτινογραφία για την εντόπιση πιθανής οστικής λοίμωξης. Αν υπάρχουν σημεία φλεγμονής, χορηγείται αντιβίωση με αντιβιοτικά ευρέος φάσματος, π.χ. αμοξυκυκλίνη και κλαβουλανικό οξύ ή κλινταμυκίνη και σιπροφλοξασίνη, και αφαιρούνται χειρουργικώς οι νεκρωμένοι ιστοί. Σε εικόνα σοβαρής φλεγμονής και υπόνοια οστεομυελίτιδας δίδεται συνδυασμός αντιβιοτικών, π.χ. κλινταμυκίνη και σιπροφλοξασίνη σε μεγάλες δόσεις. Συνιστάται "πραγματική ανάπαυση", αποφυγή υποδημάτων και τοπική περιποίηση, χωρίς υπερβολική χρήση αντισηπτικών, τα οποία επιβραδύνουν την επούλωση. Ο ασθενής δεν πρέπει να πατάει πάνω στο πόδι που έχει το έλκος. Αν είναι αναγκαίο να περπατήσει, μπορεί να χρησιμοποιηθούν ειδικοί νάρθηκες με τους οποίους αποφεύγεται η πίεση πάνω στο έλκος. Η ελκωτική επιφάνεια καλύπτεται με αποστειρωμένη γάζα ή και ειδικά υλικά, που έχουν προορισμό



εικόνα 8.4.25 Άτονο έλκος με υπερκεράτωση πριν και μετά από καθαρισμό.

πίνακας 8.4.8 Γενικές αρχές που ισχύουν στην αντιμετώπιση και περιποίηση του έλκους.

- Καθορισμός αιτιολογίας του.
- Μέτρηση του μεγέθους του.
- Προσδιορισμός του βάθους του και εκτίμηση προσβολής βαθύτερων στρωμάτων.
- Εξέταση του έλκους για διαπύση, νέκρωση, δυσοσμία, σηραγγοποιήσεις.
- Εκτίμηση της κατάστασης των πέριξ ιστών για οίδημα, κυτταρίτιδα, απόστημα, κλυδασμό.
- Αποκλεισμός γενικευμένης λοίμωξης.
- Εκτίμηση της κυκλοφορίας του άκρου.
- Ακτινολογική εξέταση, αν απαιτείται ραδιοϊσοτοπική μελέτη και μαγνητική τομογραφία.
- Καλλιέργεια και τεστ αντιβιοτικών.
- Τοπική περιποίηση, παροχέτευση πύου, απομάκρυνση υπερκεράτωσης, χαλαρή επίδεση.
- Ανάπαυση του ποδιού, ανάρροπη θέση, αν δεν υπάρχει ισχαιμία.
- Άριστος μεταβολικός έλεγχος.
- Εκπαίδευση ασθενούς σε πρόληψη υποτροπής.

την κάλυψη ελκών. Δεν πρέπει να γίνεται κυκλοτερής περίδεση, που προκαλεί ισχαιμία, σε ένα ήδη προβληματικό πόδι. Η ρύθμιση του διαβήτη πρέπει να είναι η καλύτερη δυνατή, γιατί σε απορρυθμισμένο διαβήτη η άμυνα στις λοιμώξεις είναι μειωμένη και η επούλωση δυσχερής.

Οι γενικές αρχές που ισχύουν στην αντιμετώπιση και περιποίηση του έλκους παρέχονται στον πίνακα 8.4.8.

Μετά την επούλωση του έλκους μπορεί να γίνει παραγγελία ειδικών υποδημάτων, με μαλακό δέρμα και ειδικούς πάτους, που έχουν γίνει με το αποτύπωμα του ποδιού. Συνιστάται η χρησιμοποίηση καλής ποιότητας καλτσών, με παχύ τοίχωμα, που προστατεύει το πόδι από πιέσεις. Τα παπούτσια πρέπει να ελέγχονται για προεξοχές, ζαρώματα της φόδρας τους, κόμπους που προεξέχουν, καρφιά, ξένα σώματα (πετραδάκια, νομίσματα, κ.λπ.). Μας έτυχε να διαπιστώσουμε καρφί ακόμη και σε παπούτσια που είχε ειδικά κατασκευαστεί, για να προστατεύσει το πόδι από υποτροπή έλκους!

Η ρύθμιση του διαβήτη πρέπει να είναι η καλύτερη δυνατή και να αποφεύγεται η συνεχής υπεργλυκαιμία. Οι τιμές της γλυκόζης δεν πρέπει να υπερβαίνουν τα 200 mg, γιατί επιβραδύνεται η επούλωση και επηρεάζεται δυσμενώς η κυτταρική ανοσία.

Ένας σημαντικός παράγοντας, που μερικές φορές είναι υπεύθυνος για τα άτονα έλκη, είναι η πλημελής ενημέρωση των ασθενών για τους κινδύνους ανάπτυξης ελκών. Η προσπάθειά μας, σήμερα, πρέπει να γίνεται στην κατεύθυνση της πρόληψης των ελκώσεων στα πόδια των διαβητικών.⁴⁷⁸

Θεραπευτική αντιμετώπιση άρθρωσης Charcot

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της άρθρωσης Charcot συνίσταται στην ανάπαυση του ποδιού, την αποφυγή μεταφοράς βαρών, τη χρησιμοποίηση ειδικών υποδημάτων ή ναρθήκων και ειδικών καλτσών, που αμβλύνουν τις πιέσεις και προστατεύουν το πόδι από κακώσεις. Αν είναι δύσκολο να κατασκευαστούν ειδικά υποδήματα, συνιστάται η χρησιμοποίηση αθλητικών υποδημάτων καλαθοσφαίρισης, που προστατεύουν την ποδοκνημική άρθρωση. Η δημιουργία άτονων ελκών προλαμβάνεται με τον τακτικό καθαρισμό των κάλων που δημιουργούνται στις προεξοχές του ποδιού και στα σημεία αυξημένης πίεσης. Σε προχωρημένες καταστάσεις επιχειρείται αρθρόδεση με μικρές πιθανότητες επιτυχίας. Σε απελπιστικές καταστάσεις (επίμονη φλεγμονή με κίνδυνο επέκτασης), και όταν η λειτουργικότητα του ποδιού είναι προβληματική, μπορεί να συστηθεί ακρωτηριασμός. Τελευταία δοκιμάζεται η εν χορήγηση διφωσφονικών για τη σκλήρυνση των οστών.⁴⁷⁹

Φροντίδα για τα πόδια του διαβητικού

Ο γιατρός πρέπει να ενημερώνει τους ασθενείς για τον κίνδυνο που υπάρχει να αναπτυχθούν άτονα έλκη, φλεγμονές και ισχαιμία στα πόδια. Για την πρόληψη της εμφάνισης προβληματικών καταστάσεων πρέπει να δίδεται στους ασθενείς ειδικό έντυπο. Το έντυπο που χρησιμοποιούμε εμφανίζεται στο ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ στο τέλος του βιβλίου.

Θεραπεία νευροπάθειας ANΣ

• Έλεγχος του διαβήτη

Οι διαταραχές του ANΣ του κυκλοφορικού, οι οποίες παρατηρούνται σε περιόδους έντονης απορρύθμισης ή κετοξέωσης (π.χ. οξεία γαστροπάρεση), μπορούν να βελτιωθούν ύστερα από λίγες ημέρες ή εβδομάδες άριστου μεταβολικού ελέγχου.^{480,481}

Εντούτοις, στην ήδη εγκατεστημένη νευροπάθεια του ANΣ, ο άριστος μεταβολικός έλεγχος προκαλεί ελάχιστη έως καμία επίδραση. Μόνο σε μία εργασία αναφέρεται βελτίωση της καρδιαγγειακής νευροπάθειας του ANΣ.⁴⁸² Σε όλες τις υπόλοιπες εργασίες ο άριστος μεταβολικός έλεγχος δεν έχει καμία ευεργετική επίδραση.^{437,438,483-485} Ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε ταυτόχρονη μεταμόσχευση νεφρού-παγκρέατος, ύστερα από 10 χρόνια παρακολούθησης εμφάνισαν μικρή βελτίωση της καρδιαγγειακής νευροπάθειας του ANΣ.^{486,487} Ωστόσο στις προαναφερθείσες εργασίες εμφανίστηκε βελτίωση στην ταχύτητα αγωγής των νεύρων (σημείο βελτίωσης της περιφερικής νευροπάθειας). Πολλοί συγγραφείς θεωρούν την ήδη εγκατε-

στημένη νευροπάθεια του ANΣ ως μη αναστρέψιμη βλάβη.^{14,209} Οι περισσότερες εργασίες ήταν χρονικής διάρκειας μέχρι πέντε χρόνια. Πιθανόν σε άλλες εργασίες που θα γίνουν στο μέλλον, με μεγαλύτερη χρονική διάρκεια, ο άριστος μεταβολικός έλεγχος να εμφανίσει διαφορετικά αποτελέσματα.²⁴⁶ Πάντως η ήδη εγκατεστημένη έκδηλη νευροπάθεια του ANΣ (με κριτήρια που ισχύουν τώρα) θεωρείται ότι αντανακλά μη αναστρέψιμες παθολογοανατομικές αλλοιώσεις των νεύρων.

Συνεπώς η θεραπευτική παρέμβαση θα πρέπει να γίνεται σε πρωιμότερα στάδια του ΣΔ. Στη DCCT μελέτη, διαβητική νευροπάθεια του ANΣ παρουσιάστηκε στο 4,3% των ασθενών οι οποίοι υποβλήθηκαν σε εντατική ινσουλινοθεραπεία έναντι του 7,9% των ασθενών, που ήταν σε συμβατική ινσουλινοθεραπεία.⁸

• Αναστολείς της αναγωγής της αλδόζης

Η χορήγηση τολρεστάτης στη νευροπάθεια του ANΣ εκτιμήθηκε σε δική μας εργασία διάρκειας 24 μηνών. Τα αποτελέσματα ήταν ευνοϊκά, αλλά απαιτήσαν πάνω από ενάμισο χρόνο για να φανεί η στατιστική τους σημαντικότητα (σχήμα 8.4.7).⁴⁸⁸ Επίσης βρέθηκε σε εργασία μας ότι η τολρεστάτη μετά 12 μήνες χορήγησης επηρέασε σε μικρό βαθμό τους δείκτες της μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού που έχουν σχέση με τον τόνο του παρασυμπαθητικού.⁴⁸⁹ Η τολρεστάτη έπαυσε όμως να κυκλοφορεί, λόγω ηπατοτοξικότητας.⁴⁸¹ Αναμένεται η δημοσίευση παρατηρήσεων με την κυκλοφορία νεότερων αναστολέων.

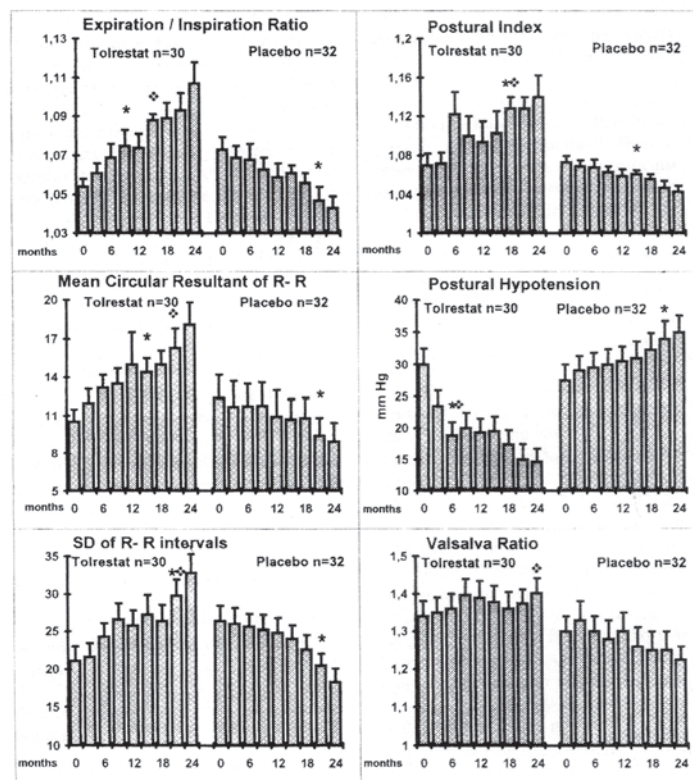
• Νευροτροφικοί παράγοντες

Η χορήγηση του IGF-1 σε διαβητικά ποντίκια είχε ευεργετικά αποτελέσματα στη νευροπάθεια του ANΣ. Ίσως μελλοντικά δούμε εφαρμογές και σε ανθρώπους.⁴⁹⁰

• Άλλα φάρμακα

Οι Αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοστενσίνης (αΜΕΑ) είναι μία άλλη κατηγορία φαρμάκων που έχει δοκιμαστεί στη χθεραπεία της ΔΝΑΝΣΚ.^{59, 491} Σε δικές μας εργασίες, η χορήγηση αΜΕΑ (κιναπρίλη) βελτίωσε τη σχέση παρασυμπαθητικού/συμπαθητικού που μετρήθηκε με τη μέθοδο της Δυναμικής Φασματικής Ανάλυσης με 24ωρη παρακολούθηση σε ασθενείς με ΔΝΑΝΣΚ ύστερα από έναν χρόνο θεραπείας, ιδιαίτερα κατά τις νυκτερινές ώρες του 24ώρου⁴⁹³, όταν ο τόνος του συμπαθητικού είναι αυξημένος (σχήμα 8.4.8). Σε άλλη εργασία, επίσης, παρατηρήθηκε βελτίωση των τιμών των δεικτών των καρδιαγγειακών ανακλαστικών δοκιμασιών ύστερα από 18 μήνες χορήγησης αΜΕΑ⁴⁹⁴ (σχήμα 8.4.8 και 8.4.9).

Σε πρόσφατη εργασία μας, επίσης, η χορήγηση αΜΕΑ (κιναπρίλη) ή αποκλειστή των υποδοχέων τύπου-1 της αγγειοστενσίνης II (λοσαρτάνη) ή του συνδυασμού αυ-



σχήμα 8.4.7 Η επίδραση της τολρεστάτης σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο στους κλασικούς δείκτες ελέγχου του ΑΝΣ. *= $p < 0,05$ έναντι της βασικής τιμής, $v = p < 0,05$ έναντι του εικονικού φαρμάκου, με παρακολούθηση δύο ετών.

τών είχε ως αποτέλεσμα ύστερα από έναν χρόνο θεραπείας τη βελτίωση της ΔΝΑΝΣΚ και των δεικτών διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας.⁴⁹⁵

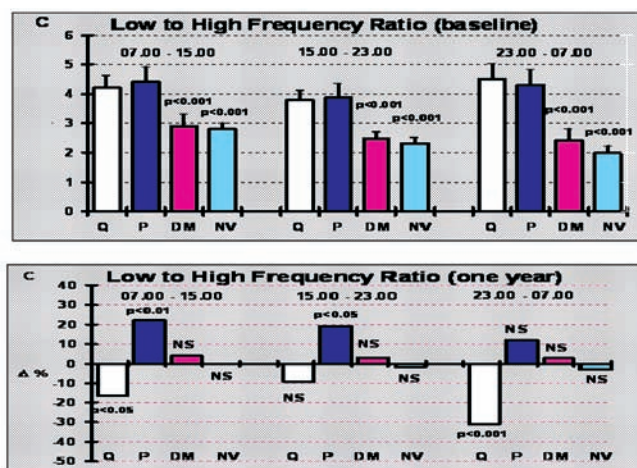
Μελετήθηκαν σε αυτή την εργασία 62 ασθενείς (34 γυναίκες) με μακρά διάρκεια ΣΔ. Οι ασθενείς (24 με τύπου 1 ΣΔ) ήταν μέσης ηλικίας 51.7 ± 13.9 ετών και παρουσίαζαν εγκατεστημένη νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος, ενώ ήταν ελεύθεροι από στεφανιαία νόσο και αρτηριακή υπέρταση. Επιπρόσθετα, σε αυτή την μελέτη παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της καρδιακής συχνότητας ηρεμίας 77 ± 4 έναντι 82 ± 6 , 75 ± 2 έναντι 79 ± 3 , 77 ± 9 έναντι 80 ± 4 ($p < 0,05$). Η κλινική σημασία της μείωσης της καρδιακής συχνότητας σε διαβητικούς τονίσθηκε πρόσφατα στην μελέτη DCCT/EDIC η οποία αποτέλεσε την συνέχεια της DCCT μελέτης και στην οποία παρατηρήθηκε μετά από 17 χρόνια παρακολούθησης στην ομάδα της εντατικής παρακολούθησης, σημαντική μείωση της καρδιακής συχνότητας ηρεμίας και στους εφήβους ($69,0$ σφύξεις/λεπτό έναντι $72,0$ σφύξεις/λεπτό, [95% CI 62,8-75,7 και 65,7-78,9 αντίστοιχα], $p = 0,013$) και στους ενήλικες ($66,8$ έναντι $68,2$ [95% CI 65,3-68,4 και 66,6-69,8 αντίστοιχα], $p = 0,0014$). Κατά την διάρκεια της παρακολούθησης στην μελέτη EDIC, η διαφορά στην καρδιακή συχνότητα ηρεμίας διήρκεσε για τουλάχιστον 10 έτη ($p < 0,0001$).⁴⁸⁷

Από τους συγγραφείς της ανωτέρω μελέτης τονίσθηκε ότι πιθανόν η μείωση της καρδιακής συχνότητας ηρεμίας να αποτελεί μία από τις κύριες αιτίες μείωσης της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας που παρατηρήθηκε στους ασθενείς της ίδιας μελέτης.

Ο μηχανισμός δράσης των αΜΕΑ στη ΔΝΑΝΣΚ, όπως έχει προταθεί, είναι διαφορετικός (πιθανόν μέσω βελτίωσης της ενδονεύριας μικροκυκλοφορίας και μείωσης του τόνου του συμπαθητικού) από αυτόν των αναστολέων αναγωγής της αλδόζης.

Σε εργασίες με διαβητικά ποντίκια, η χορήγηση αΜΕΑ ή αποκλειστή των υποδοχέων τύπου-1 της αγγειοτενσίνης II είχε ως αποτέλεσμα τη βελτίωση της δυσλειτουργίας των νεύρων, της ενδονεύριας κυκλοφορίας και τη διέγερση της αγγειογένεση.^{55,56} Σε πρόσφατη εργασία, η πρώιμη χορήγηση σε πειραματόζωα, που είχαν καταστεί διαβητικά, αΜΕΑ ή αποκλειστή των υποδοχέων τύπου-1 της αγγειοτενσίνης II είχε ως αποτέλεσμα την πρόληψη εμφάνισης ή και τη βελτίωση της δυσλειτουργίας των αγγείων και των νεύρων.⁴⁹⁶

Η μεγαλύτερη βελτίωση σε αυτή την εργασία παρατηρήθηκε με τη χορήγηση αΜΕΑ. Ο μηχανισμός δράσης των ουσιών αυτών που προτείνεται από τους συγγραφείς είναι αφενός μέσω μείωσης του αυξημένου οξειδωτικού στρες, αφετέρου μέσω άμεσης προστασίας πι-



σχήμα 8.4.8 Γραφικές παραστάσεις των βασικών μέσων τιμών και των εκατοστιαίων μεταβολών τους ύστερα από έναν χρόνο θεραπείας, του λόγου Χαμηλής/Υψηλής συχνότητας ενέργειας (Low/High Frequency power, δείκτη της Δυναμικής Φασματικής Ανάλυσης) καταμετρημένες σε 8ωρα χρονικά διαστήματα του 24ώρου στις ακόλουθες ομάδες. Quinapril= θεραπεία με κιναπρίλη για ένα χρόνο, Placebo= θεραπεία με εικονικό φάρμακο για έναν χρόνο, DM= ομάδα ασθενών χωρίς ΔΝΑΝΣΚ, NV= υγιείς εθελοντές. Σημαντική βελτίωση παρατηρήθηκε κατά το 8ωρο 23:00-7:00

θανόν των νευρώνων στα γάγγλια των οπίσθιων ριζών. Ενδεχομένως η συγχρόνηση στο μέλλον αΜΕΑ και αναστολέων αναγωγάσης της αλδόζης να έχει ακόμη καλύτερα αποτελέσματα στη θεραπεία της ΔΝΑΝΣΚ.

Steno study

Η σημαντικότερη, ωστόσο, μελέτη των τελευταίων ετών, όσον αφορά την θεραπεία της ΔΝΑΝΣΚ, προέρχεται από το Steno memorial της Κοπεγχάγης. Στη μελέτη αυτή καταβλήθηκε προσπάθεια για πολυπαραγοντική θεραπευτική παρέμβαση, η οποία περιελάμβανε άριστο μεταβολικό έλεγχο, άριστο έλεγχο λιπιδίων, άριστη ρύθμιση της ΑΠ, λήψη ασπιρίνης και προσθήκη αΜΕΑ σε όλα τα θεραπευτικά σχήματα που ακολουθούσαν οι ασθενείς. Ύστερα από τέσσερα χρόνια θεραπείας, παρατηρήθηκε μείωση της ΔΝΑΝΣΚ κατά 68%⁴⁹⁷ και ύστερα από οκτώ χρόνια παρατηρήθηκε μείωση του σχετικού κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων κατά 58% σε αυτούς τους ασθενείς.⁴⁹⁸ Πρόσφατα, μάλιστα, ανακοινώθηκαν και τα αποτελέσματα της 13χρονης παρακολούθησης αυτών των ασθενών. Στη μελέτη αυτή παρατηρήθηκε μείωση του σχετικού κινδύνου θανάτου από οποιαδήποτε αιτία ή καρδιαγγειακή νόσο κατά 50%.⁴⁹⁹

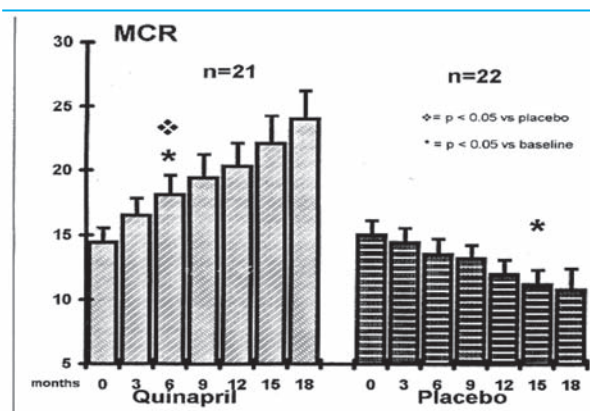
Συμπερασματικά, η ΔΝΑΝΣΚ υπήρξε μέχρι πριν από μερικές δεκαετίες μία παραγνωρισμένη επιπλοκή του ΣΔ. Η κλινική της σημασία είναι πολύ μεγάλη, εφόσον εκτός των άλλων δυσάρεστων και δύσκολων στην αντιμετώπισή τους προβλημάτων που μπορεί να προκαλέσει, παρουσιάζει αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα. Η χορήγηση αΜΕΑ φαίνεται να είναι ιδιαίτερα επωφελής στους ασθενείς αυτούς και να αποτελεί τη σύγχρονη και διαθέσιμη στην ελεύθε-

ρη αγορά θεραπευτική πρόταση. Η κατά το δυνατόν πρωϊμότερη χορήγησή των αΜΕΑ υποθέτουμε ότι πρέπει να έχει και τα καλύτερα μακροχρόνια αποτελέσματα.

Συμπτωματική θεραπεία διαβητικής νευροπάθειας ΑΝΣ

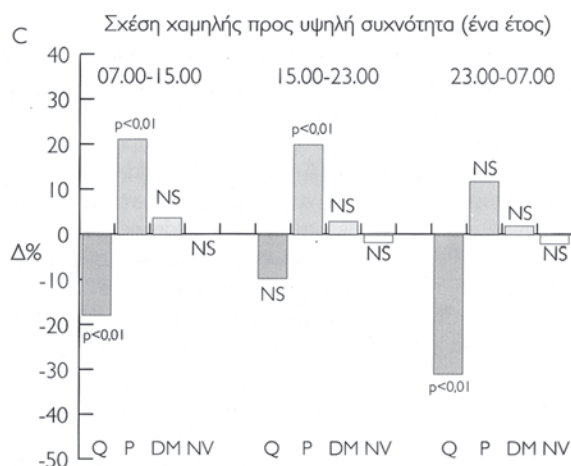
Ταχυκαρδία. Για το πρόβλημα της ταχυκαρδίας συνήθως δεν απαιτείται καμία θεραπεία. Πάντως σε σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να δοκιμαστούν χαμηλές δόσεις εκλεκτικών β-αναστολέων.²⁴⁴ Διαφορική διάγνωση από υπερθυρεοειδισμό είναι απαραίτητη.

Ορθοστατική υπόταση. Συνιστάται ανύψωση κεφαλής κρεβατιού τη νύχτα και βαθμιαία έγερση από την ύπτια θέση. Χρησιμοποίηση ελαστικών καλτσών συνιστάται μόνο εφόσον η περιφερική κυκλοφορία



σχήμα 8.4.9 Γραφική παράσταση των μεταβολών των μέσων τιμών του Μέσου Αρτηματικού Δείκτη (ΜΑΔ) ύστερα από 18 μήνες θεραπείας με κιναπρίλη ή εικονικό φάρμακο.

* = $p < 0.05$ έναντι βασικής τιμής,
= $p < 0.05$ έναντι εικονικού φαρμάκου



σχήμα 8.4.10 Η χορήγηση α-MEA (κιναπρίλης) είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση (βελτίωση) του λόγου χαμηλής προς υψηλή συχνότητα της φασματικής ανάλυσης της μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού. Η επίδραση αυτή ήταν ιδιαίτερα σημαντική στη χρονική περίοδο της νύχτας, πράγμα ιδιαίτερα ενδιαφέρον. (Υπόμνημα: q=κιναπρίλη, P=placebo, DM=διαβητικοί ασθενείς χωρίς νευροπάθεια, NV= φυσιολογικοί μάρτυρες.

είναι καλή. Τα αλατοκορτικοειδή (φλουοροκορτιζόνη) είναι τα πλέον αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση της προβληματικής ορθοστατικής υπότασης, αλλά μπορεί να προκαλέσουν κατακράτηση υγρών και οίδημα.⁵⁰⁰

Άλλες θεραπείες, οι οποίες έχουν προταθεί, είναι η χορήγηση ερυθροποιητίνης⁵⁰¹ (αύξηση μάζας ερυθρών κυττάρων) και η χορήγηση οκτρεοτίδης (σπλαγχνική αγγειοσυσπαστική δράση).⁵⁰² Αν υπάρχει υπέρταση στην οριζόντια θέση του σώματος, χορηγείται αναστολέας αΜΕΑ ή αναστολέας ασβεστίου προ του ύπνου που να έχει μικρή ημιπερίοδο ζωής.

Διαβητική γαστροπάρεση. Για τη συμπτωματική θεραπεία της διαβητικής γαστροπάρεσης χορηγούνται, συνήθως, διάφορα φάρμακα, που προάγουν την κινητικότητα του στομάχου, όπως η μετοκλοπραμίδη, η δομπεριδόνη και η ερυθρομυκίνη.^{255,503}

Η τελευταία έχει δράση μοτιλίνης. Για τη γαστροπάρεση έχει εφαρμοστεί με επιτυχία και το ανάλογο της ερυθρομυκίνης EM523L.⁵⁰⁴ Νοσηλεία του ασθενούς με iv χορήγηση υγρών και ρινογαστρική αναρρόφηση απαιτείται σε βαριές περιπτώσεις με εμέτους, οπότε χορηγείται ενδοφλεβίως ερυθρομυκίνη σε δόσεις 250 mg/8ωρο για μερικές ημέρες. Γαστροεντεροαναστόμωση γίνεται σε απελπιστικές περιπτώσεις.

Διαβητική διάρροια. Για τη συμπτωματική θεραπεία της διαβητικής διάρροιας συνήθως χορηγούνται αντιβιοτικά ευρέος φάσματος και λοπεραμίδη. Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να βοηθήσει και η κλονιδίνη (α2-αγωνιστής).⁵⁰⁵ Αν η αιτία της διάρροιας είναι η υπερανάπτυξη της εντερικής χλωρίδας, χορηγείται αντιβίωση με τετρακυκλίνη ή και αμπικιλίνη. Η δόση του αντιβιοτικού, αρχικά για 5 ημέρες πλήρης,

στη συνέχεια εξατομικεύεται σε μικρή δόση συντήρησης και καταβάλλεται παράλληλα φροντίδα να μη δημιουργείται δυσκοιλιότητα. Η πρόληψη εμφάνισης δυσκοιλιότητας ελαττώνει τη συχνότητα κρίσεων διάρροιας. Σε ασθενείς με επιμονή της διάρροιας στη συνήθη θεραπεία, μπορεί να χορηγηθεί το μακράς δράσης ανάλογο της σωματοστατίνης, οκτρεοτίδη, με καλά αποτελέσματα.⁵⁰⁶ Σε περίπτωση χορήγησης οκτρεοτίδης απαιτείται πολύ στενή παρακολούθηση της ρύθμισης του διαβήτη.

Δυσκοιλιότητα. Συνιστάται τροφή με αδιάλυτες φυτικές ίνες, δημητριακά με πίτυρο, υπακτικά και μετοκλοπραμίδη. Η διόρθωση της αφυδάτωσης, με την καλύτερη ρύθμιση του ΣΔ, βοηθά στην αποφυγή δημιουργίας αφυδατωμένων κοπράνων που σχηματίζουν εύκολα κοπρόλιθους.

Γευστική εφίδρωση. Ενημερώνεται ο ασθενής για την αιτία του φαινομένου. Μπορεί να χορηγηθούν αντιχολινεργικά (βρωμιούχος προπανθελίνη) προ των γευμάτων, αλλά υπάρχει πάντα ο κίνδυνος της επίσχεσης ούρων. Η εφίδρωση καταστέλλεται και με κλονιδίνη σε μικρές δόσεις (50% της αντιυπερτασικής).⁵⁰⁷

Νευροπαθητικό οίδημα. Αντιμετωπίζεται με χορήγηση εφεδρίνης και συχνή τοποθέτηση των ποδιών σε ανάρροπη θέση. Με τη χορήγηση εφεδρίνης επιτυγχάνεται διούρηση και ελάττωση του οιδήματος.⁵⁰⁸ Η εφεδρίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί και στο οίδημα εξινσουλίνης.⁵⁰⁹

Άτονη μεγακύστη. Σε ελαφρές περιπτώσεις συνιστάται ανά τρίωρο προσπάθεια ούρησης. Η ούρηση μπορεί να υποβοηθείται, με πίεση της ουροδόχου κύστης υπερηβικώς, με το χέρι του ασθενούς. Αν τα παραπάνω μέτρα δεν επαρκούν, συνιστάται τακτικός αυτοκαθετηριασμός, ιδίως κάθε βράδυ, ή εφαρμόζεται μόνιμος καθετήρας σε βαριές περιπτώσεις. Αν υπάρχει ουρολοίμωξη, χορηγείται η κατάλληλη αντιβίωση.

Σεξουαλική ανικανότητα. Επιδιώκεται, πριν από όλα, η βελτίωση της ρύθμισης του διαβήτη. Το κάπνισμα πρέπει να διακόπτεται, δεδομένου ότι είναι ένας από τους κύριους παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης αθηρωμάτωσης της σπληγγώδους αρτηρίας. Επίσης πρέπει να διακόπτεται η κατάχρηση οιοπνεύματος και να εξετάζεται προσεκτικά το ενδεχόμενο μεταβολής των φαρμάκων που λαμβάνονται για υπέρταση, αν υπάρχει υπόνοια ότι συμμετέχουν στη δημιουργία του προβλήματος. Τα φάρμακα που είναι πιθανόν να επηρεάζουν την ικανότητα στύσης φαίνονται στον πίνακα 8.29. Η αναφερόμενη συχνότητα ανικανότητας από φάρμακα ποικίλλει από 0-80%.

Η αδυναμία στύσης αντιμετωπίζεται με χορήγηση αγγειοδιασταλτικών φαρμάκων per os σιλντεναφίλη 50 mg (Viagra), εφόσον δεν υπάρχει σχετική αντένδειξη (στηθάγχη, νιτρώδη φάρμακα). Η θεραπεία

αυτή προσφέρει βοήθεια σε 50-60% των διαβητικών ανδρών.⁵¹⁰ Σε αποτυχία της per os θεραπείας μπορεί να γίνονται ενέσεις αγγειοδιασταλτικών φαρμάκων, στα σηραγγώδη σώματα, πριν από κάθε συνεύρεση. Για τον σκοπό αυτό παλαιότερα χρησιμοποιήθηκε η ένεση παπαβερίνης και τελευταία κυκλοφόρησε σε ειδική συσκευασία ιδιοσκεύασμα με αλπροσταδில் (Caverject). Η δοσολογία των ενέσεων αυτών απαιτεί εξατομίκευση, ώστε να αποφεύγεται κρίση πριαπισμού. Η αλπροσταδில் χορηγήθηκε με μέτρια επιτυχία και διουρηθρικός.⁵¹¹ Έχει περιγραφεί ότι σημαντική βοήθεια προσφέρει και η χορήγηση πεντοξυφυλλίνης (Tarontal).⁵¹²

Διάφορα φάρμακα που στο παρελθόν είχαν χρησιμοποιηθεί με μέτρια επιτυχία και δεν χρησιμοποιούνται σήμερα είναι η υοχιμβίνη και η απομορφίνη. Κάποια δράση φαίνεται ότι έχει η φαινολαμίνη.⁵¹³ Άλλη μέθοδος επίτευξης και διατήρησης της στύσης είναι η εφαρμογή συσκευών δημιουργίας κενού, οπότε έλκεται αίμα στα σηραγγώδη σώματα και η στύση διατηρείται με προσωρινή εφαρμογή πιεστικού δακτυλίου στη βάση του πέους. Μεμονωμένη χρήση του δακτυλίου μπορεί να βοηθήσει σε άτομα τα οποία, ενώ επιτυγχάνουν στύση, δεν μπορούν να έχουν ικανοποιητική διάρκεια στύσης.

Επεμβάσεις με προσθέσεις μπορεί να εφαρμοστούν, αλλά η επιτυχία και η ανοχή τους δεν είναι απόλυτα εξασφαλισμένη. Οι προσθέσεις αυτές διακρίνονται στις σταθερές και στις διογκούμενες με μηχανισμό δι-οχέτευσης αέρος σε αεροθάλαμο που παίζει τον ρόλο σηραγγώδους σώματος. Οι ανεπιτυχείς επεμβάσεις έχουν ελαχιστοποιηθεί στις πρόσφατες αναφορές.⁵¹⁴ Τέτοιες επεμβάσεις είναι δυνατόν να εφαρμοστούν και στη νόσο του Peyronie.⁵¹⁵

Στις γυναίκες με νευροπάθεια ΑΝΣ, η ξηρότητα του κόλπου αντιμετωπίζεται με ειδικές αλοιφές. Χορήγηση Σιλντεναφίλ 50 mg δοκιμάζεται και αναμένονται τα αποτελέσματά της.

Στους άνδρες με παλίνδρομη εκσπερμάτιση μπορεί να βοηθήσει η χορήγηση βρωμοφαινιραμίνης (σκεύασμα Dimetapp).⁵¹⁶

Συμπεράσματα για τη θεραπεία της νευροπάθειας

Η αντιμετώπιση της νευροπάθειας του ΑΝΣ με τη χορήγηση φαρμάκων, όπως οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου, είναι μια σημερινή επιλογή. Η κυκλοφορία νεότερων και μη ηπατοτοξικών αναστολέων της αναγωγής της αλδόζης, καθώς και αναστολέων της γλυκοζυλίωσης, αναμένεται με ενδιαφέρον. Ο άριστος μεταβολικός έλεγχος αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για την πρόληψη της νευροπάθειας του ΑΝΣ, ο οποίος ωστόσο δεν είναι εφικτός σε όλους

πίνακας 8.4.29 Φάρμακα που είναι πιθανό να επηρεάζουν την ικανότητα στύσης.

Αντικαταθλιπτικά-ηρεμιστικά
Μείζονα ηρεμιστικά
Φαινοθειαζίνες
Βουτυροφαινόνες
Θειοξανθίνες
Ελάσσονα ηρεμιστικά
Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά
Αναστολείς MAO
Φλουοξετίνη
Βενζοδιαζεπίνες

Αντιϋπερτασικά
Κεντρικά συμπαθολυτικά
Β-αναστολείς συμπαθητικού
Γαγγλιοπληγικά
Διουρητικά
Αναστολείς-MEA

Διάφορα
Αντιανδρογόνα
Σιμετιδίνη
Φιμπράτες
Διγοξίνη
Ιντομεθακίνη

τους ασθενείς. Είναι από πολλές εργασίες γνωστό ότι ο άριστος μεταβολικός έλεγχος μπορεί να προλάβει ή να αναστείλει την εκδήλωση περιφερικής αισθητικής νευροπάθειας ή νευροπάθειας του ΑΝΣ, αλλά δύσκολα μπορεί να υποστρέψει κλινικά έκδηλες παθολογικές εκδηλώσεις. Στο σημείο αυτό υπάρχει αναλογία με όσα έχουν παρατηρηθεί και στις άλλες δύο επιπλοκές μικροαγγειοπάθειας, τη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια και τη σπειραματοσκλήρυνση.

Μέθοδοι εξέτασης ασθενούς για διαβητική νευροπάθεια και ειδικές δοκιμασίες**Κλινική εξέταση - Μέθοδοι διάγνωσης**

Η κλινική εξέταση του ασθενούς περιλαμβάνει ένα πλήρες ιατρικό ιστορικό και ειδικό νευρολογικό ιστορικό προς αποκλεισμό άλλων αιτιών νευροπάθειας. Η νευρολογική εξέταση του ασθενούς περιλαμβάνει τα εξής:

A. Έλεγχος αισθητικότητας

Ο έλεγχος της αισθητικότητας πρέπει να περιλαμβάνει τις εξής δοκιμασίες:¹⁹⁴

- Εξέταση παλλαισθησίας
- Εξέταση αίσθησης αφής
- Εξέταση αίσθησης θέσης και κίνησης των μελών στον χώρο
- Εξέταση αίσθησης πόνου
- Εξέταση αίσθησης θερμού-ψυχρού

Οι δοκιμασίες ελέγχου της αισθητικότητας συνήθως αποκαλύπτουν βλάβες, όταν η νευροπάθεια βρίσκεται σε προχωρημένα στάδια.²⁰⁹ Για τον λόγο αυτό κατασκευάστηκαν διάφορες συσκευές με σκοπό να καταστούν οι δοκιμασίες αυτές περισσότερο αντικειμενικές. Ωστόσο τα αποτελέσματα που δίνουν αυτές οι συσκευές είναι αναπόφευκτα υποκειμενικά, έχουν χαμηλή αναπαραγωγιμότητα και εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από τη συναισθηματική κατάσταση και τη δυνατότητα του ασθενούς να κατανοήσει και να συγκεντρωθεί στη δοκιμασία. Οι τιμές όλων αυτών των δοκιμασιών ελαττώνονται με την πρόοδο της ηλικίας και γι' αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη και η ηλικία. Επειδή είναι δυνατή η εκλεκτική προσβολή ορισμένων μόνο τύπων νευρικών ινών, πρέπει να γίνεται έλεγχος όλων των τύπων των ινών.

• Εξέταση παλλαισθησίας

Με αυτή τη δοκιμασία ελέγχονται μόνο οι μεγάλες εμμύελες νευρικές ίνες Αα και Αβ. Τα σωματίδια του Pacini αντιδρούν σε ερεθίσματα εύρους 85-1000 Hz.²¹⁰ Η δοκιμασία αυτή χρησιμεύει στην επιδημιολογική ανίχνευση ασθενών με διαβητική νευροπάθεια και εμφανίζει ικανοποιητική συσχέτιση με τις ηλεκτροφυσιολογικές δοκιμασίες (ταχύτητα αγωγής νεύρων). Η απώλεια της αίσθησης των δονήσεων στα πόδια είναι περισσότερο ευαίσθητος δείκτης νευροπάθειας απ' ό,τι η απώλεια αίσθησης αφής.²¹¹ Ωστόσο σε μερικές μορφές περιφερικής διαβητικής νευροπάθειας η δοκιμασία μπορεί να είναι φυσιολογική.²⁰⁹

Ο έλεγχος της παλλαισθησίας γίνεται με το διαπασών συχνότητας 128 Hz, το οποίο εφαρμόζεται στην κορυφή του μεγάλου δακτύλου του ποδιού ή στο έσω σφυρό.²¹⁰

Για την ποσοτική εκτίμηση της παλλαισθησίας έχουν κατασκευαστεί ειδικές συσκευές. Έτσι το κλασικό διαπασών έχει αντικατασταθεί από το Reidell-Seiffer διαβαθμισμένο διαπασών. Αυτό φέρει στην άκρη κάθε σκέλους του ένα βαρίδιο επιταχυντή, το οποίο μπορεί να μεταβάλλει την ένταση της παραγόμενης δόνησης. Αν δεν υπάρχει αντίληψη δονήσεων, ο κίνδυνος ανάπτυξης έλκους ποδιού είναι μεγάλος.^{212,213}

Μία άλλη συσκευή, η οποία χρησιμοποιείται για τον ποσοτικό έλεγχο της παλλαισθησίας, είναι το βιοθεσιόμετρο (Biothesiometer). Οι δονήσεις αυξάνονται βαθμιαία με τη χρήση κλίμακας της συσκευής από 0-50 V. Καθορίζεται το όριο πέραν του οποίου ο ασθενής αντιλαμβάνεται αναμφισβήτητα τις δονήσεις. Διεξάγονται τρεις μετρήσεις και τελικό αποτέλεσμα θεωρείται ο μέσος όρος των τριών μετρήσεων. Ο συντελεστής μεταβλητότητας της δοκιμασίας με βιοθεσιόμετρο, στον ίδιο ασθενή, είναι 20-30%.²⁰⁹ Η ύπαρξη λίπους ή οιδήματος και η αδυναμία συγκέντρωσης στην εξέταση επηρεάζουν προς τα άνω τα αποτελέσματα. Ένα μειονέκτημα της εξέτασης με βιοθεσιόμετρο είναι ότι η κεφαλή φέρεται με το χέρι του εξετάζοντος στο υπό εξέταση σημείο· κατ' αυτόν τον τρόπο μπορεί να ασκηθεί μεγαλύτερη πίεση στο σημείο επαφής και έτσι να ελαττωθεί το εύρος των παραγόμενων δονήσεων. Οι φυσιολογικές τιμές αυξάνουν με την πρόοδο της ηλικίας και γι' αυτό έχουν δημοσιευθεί αναλυτικά νομογράμματα.^{214,215} Ο κίνδυνος ανάπτυξης νευροπαθητικού έλκους είναι 3,5 φορές και 23 φορές μεγαλύτερος, όταν το σημείο αντίληψης των δονήσεων με το βιοθεσιόμετρο είναι άνω των 25 V και 42 V αντιστοίχως.²¹⁶ Άλλες συσκευές παρόμοιες με το βιοθεσιόμετρο για τον έλεγχο της παλλαισθησίας είναι το Vibrometer και το Neurothesiometer.

• Εξέταση αίσθησης αφής

Με τη δοκιμασία αίσθησης αφής ελέγχονται οι μεγάλες εμμύελες ίνες Αα και Αβ.²¹⁰ Αρχικά η δοκιμασία γινόταν με τις τρίχες αλόγου von Frey και την άκρη τολυπίου βάμβακος. Τώρα η δοκιμασία τείνει να γίνει ποσοτική με τη

▸ ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΓΙΑ ΤΟΝ ΓΙΑΤΡΟ

χρήση ειδικών ινών νάυλον (monofilament, Semmes-Weinstein). Διατίθενται τρία ινίδια διαφορετικού πάχους (1 g, 10 g, 75 g), τα οποία ασκούν διαφορετική πίεση το καθένα, όταν τοποθετούνται στο δέρμα του ασθενούς. Έχει διαπιστωθεί ότι υπάρχει συσχέτιση της εξέτασης αυτής με τιμές βιοθεσιομέτρου 11 V, 23 V και 32 V,175 όταν η εξέταση γίνεται στην κορυφή του μεγάλου δακτύλου του ποδιού. Αδυναμία αντίληψης του μικροϊνιδίου των 10g θεωρείται ότι συνιστά αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης έλκους.²¹⁷ Όμως σε μία εργασία παρατηρήθηκε ότι διατηρήθηκε η αίσθηση της αφής με τη δοκιμασία των μικροϊνιδίων σε ασθενείς με αρθροπάθεια Charcot, νευροπάθεια ΑΝΣ και απώλεια της αίσθησης του θερμού και του πόνου.²¹⁸ Η ανωτέρω παρατήρηση δείχνει την ανάγκη της διεξαγωγής όλων των δοκιμασιών, επειδή σε μερικούς ασθενείς με διαβητική νευροπάθεια μπορεί να υπάρχει εκλεκτική προσβολή ορισμένων ινών, π.χ. των μικρών ινών, ενώ διατηρείται η λειτουργία των μακρών ινών.

• Εξέταση αίσθησης θέσης και κίνησης των μελών στον χώρο

Η εξέταση συνήθως επιτελείται στην τελική φάλαγγα του δείκτη του χεριού και του μεγάλου δακτύλου του ποδιού. Ο εξεταστής επιτελεί παθητικές κινήσεις των φαλάγγων με κινητοποίηση των εγγύς αρθρώσεων και ο ασθενής, με κλειστούς τους οφθαλμούς, οφείλει να προσδιορίσει την κίνηση. Φυσιολογικά, ακόμη και η ελάχιστη κίνηση γίνεται αμέσως αντιληπτή.

• Εξέταση αίσθησης πόνου

Τα όρια της αίσθησης του πόνου είναι πολύ δύσκολο να μετρηθούν κατά τρόπο αναπαραγωγίμο, επειδή υπάρχουν ατομικές διαφορές αντίληψης του πόνου. Η εξέταση της αίσθησης του πόνου γίνεται με καρφίτσα για την επιβολή αίσθησης και με άσκηση πίεσης στους τένοντες για την εν τω βάθει αίσθηση πόνου. Ωστόσο και οι δύο δοκιμασίες είναι δύσκολα αναπαραγωγίμες και δεν είναι ποσοτικές. Μία συσκευή, η οποία χρησιμοποιείται για τον έλεγχο της αίσθησης του πόνου, είναι το "Pinchometer".²¹⁹ Με τη δοκιμασία αυτή ελέγχονται οι αμύελες C ίνες. Επειδή δε αυτές οι ίνες νευρώνουν τους αισθητικούς υποδοχείς πόνου C, καθώς επίσης και τους υποδοχείς αίσθησης θερμού,²²⁰ είναι δυνατόν η λειτουργία τους να ελεγχθεί και με τον έλεγχο της αίσθησης του θερμού.

• Εξέταση αίσθησης θερμού και ψυχρού

Οι υποδοχείς για την αίσθηση του θερμού δέχονται νευρικές ίνες από τις αμύελες C ίνες, ενώ οι υποδοχείς του ψυχρού δέχονται ίνες από τις μικρές εμύελες Αδ ίνες.²¹⁹

Η κλασική κλινική μέθοδος εξέτασης της αίσθησης του θερμού και του ψυχρού γίνεται με τη χρησιμοποίηση μεταλλικών σωλήνων που περιέχουν θερμό ή ψυχρό ύδωρ αντιστοίχως. Η μέθοδος αυτή, όμως, δύσκολα μπορεί να αναπαραχθεί και να χρησιμεύσει για ποσοτική εκτίμηση. Ανιχνεύεται με τον αδρό αυτό τρόπο μόνο σοβαρή νευροπάθεια.²¹⁹ Η δοκιμασία αντίληψης του θερμού, όταν πραγματοποιείται με τη χρησιμοποίηση κατάλληλων συσκευών, ανιχνεύει πολύ πρώιμα τη νευροπάθεια. Θεωρείται ότι είναι η πρώτη διαταραχή που παρατηρείται στη διαβητική νευροπάθεια,²²¹ ακόμη και όταν η ταχύτητα αγωγής των νευρών και η εξέταση της παλλαισθησίας με βιοθεσιόμετρο εξακολουθούν να είναι φυσιολογικές.^{221,222}

Αρκετές συσκευές έχουν κατασκευαστεί για τη δοκιμασία του θερμού-ψυχρού και έχουν δημοσιευθεί πίνακες με φυσιολογικές τιμές: Marstock²²³ (Somedic, Stockholm, Sweden), Medele²²⁴ (Medelec Ltd, Vicker Healthcare, Surrey, UK), Sehsortek225 (TST, Sensortek Inc, Clifton, New Jersey).

To Neurometer

Το Neurometer (Minimed Technologies, Sylmar, California, USA) είναι μία συσκευή η οποία χρησιμοποιεί ως ερέθισμα το ηλεκτρικό ρεύμα.²²⁶ Οι υποδοχείς, οι οποίοι διεγείρονται με αυτή τη μέθοδο, είναι προς το παρόν άγνωστοι. Έχει υποθεθεί ότι τα νεύρα διεγείρονται άμεσα, ωστόσο η συσκευή δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί αποτελώς για τη διάγνωση της διαβητικής νευροπάθειας.²¹⁹ Με αυτή τη μέθοδο δεν μπορεί να γίνει διαχωρισμός στον τύπο των νευρικών ινών που διεγείρονται.

B. Έλεγχος κινητικών διαταραχών

Οι κινητικές διαταραχές αναπτύσσονται συνήθως σε προχωρημένα στάδια της διαβητικής νευροπάθειας.¹⁹⁴ Η διαταραχή, η οποία πιο συχνά ανιχνεύεται, είναι η αδυναμία βάδισης του ασθενούς στις πτέρνες, που προκαλείται από τη διατάραξη της ισορροπίας μεταξύ των καμπτήρων και εκτεινόντων μυών της ποδοκνημικής άρθρωσης. Η εξέταση της μυϊκής ισχύος γίνεται με τα χέρια του εξεταστή και είναι υποκειμενική. Σε περισσότερο προχωρημένα στάδια νευροπάθειας, η βλάβη των κινητικών νευρών των μυών οδηγεί σε ατροφία και μυϊκή αδυναμία. Οι μύες, οι οποίοι συνήθως προσβάλλονται, είναι οι οπίσθιοι καμπτήρες της ποδοκνημικής άρθρωσης, οι πελ-

➤ ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΓΙΑ ΤΟΝ ΓΙΑΤΡΟ

ματιαίοι καμπτήρες, οι μεσόστεοι μικροί μύες του ποδιού, καθώς επίσης και οι καμπτήρες και εκτεινόντες μύες της κατά γόνυ άρθρωσης.^{227,228} Προσβολή άλλων μυών είναι σπάνια και συμβαίνει μόνο σε πολύ προχωρημένο στάδιο διαβητικής νευροπάθειας.

• Έλεγχος τενόντιων αντανακλάσεων

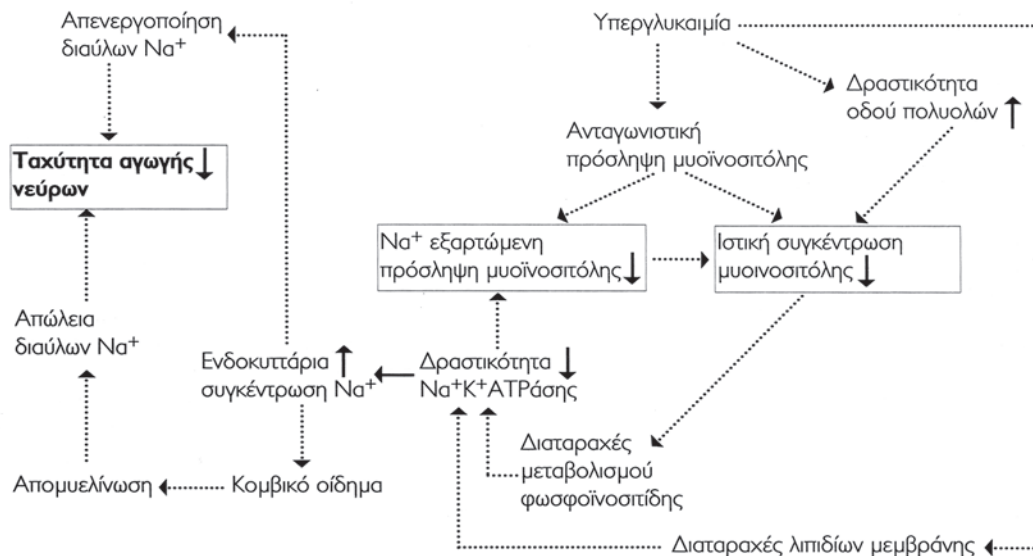
Οι τενόντιες αντανακλάσεις διακρίνονται σε: (α) εκλυόμενες, (β) εκλυόμενες με υποβοήθηση, (γ) μη-εκλυόμενες. Οι αντανακλάσεις, που συνήθως καταργούνται στη διαβητική νευροπάθεια, είναι οι αχίλλειες, ενώ σε περισσότερα προχωρημένα στάδια καταργούνται και οι επιγονατιδικές.²²⁹

• Ηλεκτροφυσιολογικές διαγνωστικές δοκιμασίες

Οι ηλεκτροφυσιολογικές διαταραχές παρατηρούνται αρκετά συχνά στους ασθενείς με μακρά διάρκεια του ΣΔ.²²⁹ Μπορεί να διαπιστώνονται και χωρίς να υπάρχουν κλινικά συμπτώματα νευροπάθειας, αλλά και αντιθέτως πολλοί ασθενείς με σοβαρά συμπτώματα νευροπάθειας μπορεί να μην εμφανίζουν ηλεκτροφυσιολογικές διαταραχές (όπως π.χ. νευροπάθεια μικρών ιών). Γενικά μπορούμε να πούμε ότι δεν υπάρχει πάντα καλή συσχέτιση των κλινικών και ηλεκτροφυσιολογικών ευρημάτων.²³⁰ Ωστόσο οι ηλεκτροφυσιολογικές δοκιμασίες θεωρούνται ευαίσθητες, ειδικές και αναπαραγώγιμες.¹⁹⁴ Η διαπίστωση των διαταραχών τους δείχνει τη σοβαρότητα της διαβητικής νευροπάθειας στους ασθενείς με ΣΔ. Επίσης χρησιμοποιούνται στην ανίχνευση της υποκλινικής νευροπάθειας²³¹ και στη μελέτη της εξέλιξης της νευροπάθειας.^{232,233} Θεωρείται ότι οι ηλεκτροφυσιολογικές δοκιμασίες ελέγχουν τη λειτουργικότητα των μεγάλων εμμέλων νευρικών ιών Aα και Αβ και είναι οι ακόλουθες:²³⁴

- Ταχύτητα αγωγής νεύρων αισθητικών και κινητικών
- Προκλητά σωματοαισθητικά δυναμικά
- Ηλεκτρομυογραφία με βελόνα

Οι δύο πρώτες ηλεκτροφυσιολογικές δοκιμασίες χρησιμεύουν στη διαφορική διαγνωστική της περιφερικής πολυνευροπάθειας από άλλους τύπους νευροπάθειας, όπως παραλύσεις νεύρων, λόγω πίεσης των ριζών ή των νεύρων, και οι οποίες απαιτούν διαφορετική έρευνα και αντιμετώπιση. Επίσης, είναι χρήσιμες στη διάγνωση των μονονευροπαθειών. Ιδιαίτερα χρήσιμη και ευαίσθητη είναι η μέτρηση των κυμάτων "F" κατά τη δοκιμασία μέτρησης της ταχύτητας αγωγής των κινητικών νεύρων.^{229,235} Η διαταραχή στις δοκιμασίες ταχύτητας αγωγής των νεύρων εξαρτάται κυρίως από την ακεραιότητα της μυελίνης ουσίας των νεύρων, ενώ η διαταραχή στις δοκιμασίες των προκλητών δυναμικών συσχετίζεται με τον αριθμό των νευραξόνων, οι οποίοι βρίσκονται σε λειτουργία.²³⁶ Η ηλεκτρομυογραφία είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στη διαφορική διάγνωση μεταξύ μυατροφικής διαβητικής νευροπάθειας και παθήσεων όπως η πολυμυοσίτιδα.



σχήμα 8.4.5 Μηχανισμός μείωσης της ταχύτητας αγωγής των νεύρων και της δραστηριότητας της Na+K+-ATPάσης.

▶ ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΓΙΑ ΤΟΝ ΓΙΑΤΡΟ

Ο παθογενετικός μηχανισμός με τον οποίο προκαλούνται οι διαταραχές στις ηλεκτροφυσιολογικές δοκιμασίες των νεύρων δεν είναι πλήρως διευκρινισμένος. Έχει παρατηρηθεί θετική συσχέτιση μεταξύ ταχύτητας αγωγής νεύρων και δραστηριότητας της Na+K+-ΑΤΡάσης στο ισχιακό νεύρο διαβητικών ποντικών (σχήμα 8.4.5). Τα ανωτέρω μπορεί να προκαλέσουν αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης Na+ στον νευρικό ιστό κατά τέσσερις φορές.²³⁷ Σε μελέτες, επίσης, έχει παρατηρηθεί με τη μέθοδο του κομβικού Voltage-clamp στους μεγάλους εμμέλους άξονες αύξηση της συγκέντρωσης Na+ σε διαβητικά BB-W (Bio-Breeding Wistar) ποντίκια.²³⁷ Η αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης Na+ έχει ως συνέπεια (α) απενεργοποίηση των διαύλων Na+, ελάττωση των διαύλων Na+, ελάττωση των ρευμάτων Na+ και (β) παρακομβικό οίδημα των αξόνων και απομυελίνωση.^{238,239} Τελικό αποτέλεσμα των ανωτέρω είναι η ελάττωση της ταχύτητας αγωγής των νεύρων.

Ωστόσο, ο προτεινόμενος μηχανισμός αμφισβητήθηκε, διότι στα γαλακτοζαιμικά ποντίκια η ταχύτητα αγωγής μειώνεται, ενώ η δραστηριότητα της Na+K+-ΑΤΡάσης διπλασιάζεται.²⁴⁰ Έχει παρατηρηθεί, επίσης, ότι η οξεία ανοξία προκαλεί αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης Na+ και ελάττωση των ρευμάτων Na+ στον νευρικό ιστό σε διαβητικά ποντίκια.²⁴¹

Η ομάδα του Douglas Green ανέπτυξε πρωτόκολλο για τη διάγνωση περιφερικής νευροπάθειας χωρίς τη χρήση ηλεκτροφυσιολογικών μεθόδων. Η μέθοδός τους αποκαλείται Michigan Neuropathy Screening Instrument.²⁴²

Ανάλογη μέθοδος χρησιμοποιήθηκε και στην επιδημιολογική μελέτη EURODIAB. Παρακάτω παρατίθεται το σχετικό πρωτόκολλο καταγραφής υποκειμενικών συμπτωμάτων και αντικειμενικών σημείων για τη διάγνωση της νευροπάθειας.²⁴³

➤ ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΓΙΑ ΤΟΝ ΓΙΑΤΡΟ

ΔΙΑΒΗΤΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

	A	Θ
Φύλο	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Ημερομηνία γεννήσεως	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

ΚΑΠΝΙΣΜΑ (τσιγάρα/ημέρα)

ΚΑΘΟΛΟΥ	<10	10-20	>20
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΟΙΝΟΠΝΕΥΜΑΤΩΔΩΝ (μονάδες/εβδομάδα)

ΚΑΘΟΛΟΥ	<10	10-20	>20
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

	Έτη	Μήνες
Γνωστή διάρκεια διαβήτη	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Ισχύουσα διαβητική θεραπεία

Δίαιτα	<input type="checkbox"/>
--------	--------------------------

	Διάρκεια λήψης	Έτη
Από του στόματος υπογλυκαιμικά	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Ινσουλίνη	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-----------	--------------------------	--------------------------

Άλλα σημαντικά στοιχεία ιατρικού ιστορικού και θεραπείας

▶ ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΓΙΑ ΤΟΝ ΓΙΑΤΡΟ

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

Ερωτηματολόγιο συμπτωμάτων

Σκεφθείτε εάν έχετε αισθανθεί πόνο ή ενόχληση στα κάτω άκρα όπως μούδιασμα, καυσαλγία ή μυρμηκίαση, όταν δεν περπατάτε κατά τους τελευταίους 6 μήνες;

ΝΑΙ

ΟΧΙ

Εάν ναι, παρακαλώ απαντήστε στις ακόλουθες ερωτήσεις:

1. Θα περιγράψατε καλύτερα τον πόνο ή την ενόχληση σαν:

(επιλέξτε το πιο χαρακτηριστικό)

Κόπωση

Κράμπα

Άλγος

Καυσαλγία

Μούδιασμα

Μυρμηκίαση

Άλλο (προσδιορίστε)

Δεν γνωρίζω

2. Αυτός ο πόνος ή ενόχληση είναι περισσότερο αισθητός σε:

Πόδια ή πέλματα ποδιών

Γάμπες

Μηρούς

Άλλού (προσδιορίστε)

3. Αυτά τα συμπτώματα επιδεινώνονται κατά τη διάρκεια:

Ημέρας

Νύχτας

Διάφορες ώρες ημέρα και νύχτα

Δεν γνωρίζω

4. Αυτά τα συμπτώματα σας έχουν κρατήσει ποτέ άπνο/η;

(τους τελευταίους 6 μήνες)

ΝΑΙ

ΟΧΙ

Δεν γνωρίζω

5. Όταν σας καταλαμβάνει αυτός ο πόνος ή ενόχληση (κατά τη διάρκεια της ημέρας ή νύχτας)

υπάρχει κάτι που μπορείτε να κάνετε για να αισθανθείτε καλύτερα;

Όταν κάθεστε

Όταν στέκεστε

Όταν βαδίζετε

Όταν ξαπλώνετε

Άλλο (προσδιορίστε)

6. Πόσον καιρό έχετε παρατηρήσει αυτά τα συμπτώματα;

Έτη

Μήνες

7. Πόσο συχνά εμφανίζονται αυτά τα συμπτώματα;

Σχεδόν κάθε μέρα

Σχεδόν μία ή δύο φορές/εβδομάδα

Μερικές φορές/μήνα

Σχεδόν μία ή δύο φορές/μήνα

Μερικές φορές/μήνα ή λιγότερο

Δεν γνωρίζω

➤ ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΓΙΑ ΤΟΝ ΓΙΑΤΡΟ

ΕΞΕΤΑΣΗ ΝΕΥΡΟΠΑΘΕΙΑΣ

		ΝΑΙ	ΟΧΙ
Παρουσία:	Έλκους ποδιών	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Ακρωτηριασμού	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Αντανακλαστικά Αχιλλείου τένοντος

ΔΕΞΙΑ ΠΛΕΥΡΑ

ΑΡΙΣΤΕΡΗ ΠΛΕΥΡΑ

Φυσιολογικά	Κατόπιν υποβοήθησης	Ανύπαρκτα	Φυσιολογικά	Κατόπιν υποβοήθησης	Ανύπαρκτα
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Αίσθηση

	ΔΕΞΙΑ ΠΛΕΥΡΑ		ΑΡΙΣΤΕΡΗ ΠΛΕΥΡΑ	
	Φυσιολογική	Μη φυσιολογική	Φυσιολογική	Μη φυσιολογική
Μεγάλο δάχτυλο ποδιού				
Άλγος (άγγιγμα με βελόνα)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Παλλαισθησία (διαπασών)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Οπίσθιο τμήμα ποδιού				
Θερμοκρασία (κρύο διαπασών)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Παλμός		Υπάρχει	Δεν υπάρχει	Υπάρχει
Πρόσθιος κνημιαίος	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Οπίσθιος κνημιαίος	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Συμπτώματα

Τα συμπτώματα βαθμολογήθηκαν ως εξής:

EP. 1	Καυσαλγία, μούδιασμα, μυρμηκίαση	2
	Κόπωση, κράμπα, άλγος	1
	Άλλο	0
EP. 2	Πόδια ή πέλματα ποδιών	2
	Γάμπες	1
	Αλλού (μηροί, γοφοί)	0
EP. 3	Νύχτα	2
	Διαφ. ώρες ημέρα/νύχτα	1
	Ημέρα	0
EP. 4	Ναι	1
	Όχι	0
EP. 5	Ναι, βάδισμα	2
	Ναι, όρθια θέση	1
	Υπόλοιπα	0
EP. 6, 7	Δεν βαθμολογούνται	

Η σοβαρότητα των συμπτωμάτων καθορίζεται με την άθροιση των επί μέρους τιμών ως εξής:

0-2	Δεν υπάρχει νευροπάθεια
3-4	Ελαφριά
5-6	Μέτρια
7-9	Σοβαρή

➤ ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΓΙΑ ΤΟΝ ΓΙΑΤΡΟ

Διαγνωστικές δοκιμασίες νευροπάθειας ΑΝΣ

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η διαβητική νευροπάθεια του ΑΝΣ μπορεί να προσβάλει διάφορα όργανα ή συστήματα. Οι διαγνωστικές δοκιμασίες, οι οποίες αφορούν όλα τα υπόλοιπα όργανα, εκτός του καρδιαγγειακού, αναφέρονται στο κεφάλαιο των κλινικών εκδηλώσεων.

Η άμεση μέτρηση της λειτουργικότητας των νευρικών ινών του ΑΝΣ (όπως π.χ. για τις περιφερικές ίνες υπάρχει η ταχύτητα αγωγής των νευρών) δεν είναι προς το παρόν δυνατή σε ανθρώπους. Για τον λόγο αυτό έχουν χρησιμοποιηθεί δοκιμασίες οι οποίες ελέγχουν τη λειτουργία αντανακλαστικών τόξων και κατ'επέκταση και τη λειτουργία του ΑΝΣ. Τα αντανακλαστικά τόξα περιλαμβάνουν τα εξής: ένα ή περισσότερα αισθητήρια όργανα, κεντρομόλες νευρικές ίνες, κεντρική μονάδα επεξεργασίας των ερεθισμάτων, φυγόκεντρες νευρικές ίνες, συνάψεις και ποικίλους νευροδιαβιβαστές στις συναπτικές σχισμές και απάντηση του οργάνου-στόχου στο διεγερτικό ερέθισμα. Με τις μεθόδους αυτές ελέγχεται η μεταβολή της απάντησης του οργάνου-στόχου σε κάποιο σταθερό ερέθισμα. Ως απαραίτητη προϋπόθεση θεωρείται η ακέραιη λειτουργία του τελικού οργάνου-στόχου. Διαταραχές στη λειτουργία του τελικού οργάνου-στόχου έχουν συσχετιστεί με μεταβολές των αυτόνομων φυγόκεντρων νευρικών ινών.²⁴⁴ Επιπλέον είναι γνωστό ότι τα περισσότερα όργανα δέχονται διπλή νεύρωση τόσο από το συμπαθητικό ΝΣ όσο και από το παρασυμπαθητικό ΝΣ. Συνεπώς το εκάστοτε αποτέλεσμα κάθε δοκιμασίας μπορεί να αντικατοπτρίζει είτε μείωση της δράσης του παρασυμπαθητικού είτε αύξηση της δράσης του συμπαθητικού ή και το αντίθετο. Ακόμη είναι γνωστό ότι διάφοροι παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν τα αποτελέσματα των δοκιμασιών. Αυτοί είναι οι εξής: φαγητό, χρήση αλκοόλ και καφέ, κάπνισμα, θέση σώματος, συναισθηματική κατάσταση ασθενούς, φάρμακα, άσκηση, υποογκαιμία και η ώρα της ημέρας.^{194,244}

Δοκιμασία μεταβλητότητας καρδιακής συχνότητας σε ηρεμία

Η δοκιμασία μπορεί να διεξαχθεί είτε με ηλεκτροκαρδιογράφο είτε με ειδική συσκευή, η οποία καταγράφει και αναλύει τα R-R διαστήματα του ηλεκτροκαρδιογραφήματος. Ύστερα από 5 λεπτά ανάπαυσης σε ύπτια θέση και με φυσιολογικές αναπνοές του ασθενούς πραγματοποιείται μέτρηση όλων των R-R διαστημάτων του ΗΚΓ, στα επόμενα 5 λεπτά τουλάχιστον. Στη συνέχεια γίνεται υπολογισμός του συντελεστή μεταβλητότητας (coefficient of variation) των R-R διαστημάτων. Η νευροπάθεια του ΑΝΣ προκαλεί έναν σταθερό καρδιακό ρυθμό, ο οποίος δεν απαντά σε ερεθίσματα.

Δοκιμασία μεταβλητότητας καρδιακής συχνότητας κατά τη διάρκεια βαθιάς αναπνοής (Beat to beat heart rate variation)

Η δοκιμασία αυτή αποτελεί τον τρόπο μέτρησης της φυσιολογικής φλεβοκομβικής αναπνευστικής αρρυθμίας. Φυσιολογικά, κατά την εισπνοή, παρατηρείται αύξηση της καρδιακής συχνότητας και κατά την εκπνοή ελάττωσή της. Το φαινόμενο είναι περισσότερο έντονο σε νεαρά φυσιολογικά άτομα. Σε διαβητικούς ασθενείς, όμως, έχει βρεθεί ότι η δοκιμασία της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας, κατά τη διάρκεια βαθιάς αναπνοής, ελαττώνεται από τα πρώτα χρόνια του διαβήτη.²⁴⁵ Το αντανακλαστικό τόξο, το οποίο ενεργοποιείται κατά τη δοκιμασία, είναι το εξής:²⁴⁴ κατά τη φάση της εισπνοής, ο εισπνεόμενος αέρας εκπύσσει τους πνεύμονες (ερέθισμα). Η έκπτυξη των πνευμόνων, στη συνέχεια, ενεργοποιεί τους τασεοϋποδοχείς, οι οποίοι βρίσκονται στους πνεύμονες, στο τοίχωμα του αορτικού τόξου και των μεγάλων αρτηριών της θωρακικής κοιλότητας και στο τοίχωμα των καρδιακών κόλπων (αισθητήρια όργανα). Οι ώσεις, οι οποίες παράγονται από την ενεργοποίηση των τασεοϋποδοχέων, μεταφέρονται διαμέσου του πνευμονογαστρικού νεύρου στον προμήκη μυελό (κεντρομόλες νευρικές ίνες). Εκεί διεγείρεται το καρδιοεπιταχυντικό κέντρο και αναστέλλεται το καρδιοανασταλτικό κέντρο. Επίσης, ώσεις ξεκινούν από το εισπνευστικό κέντρο προς το αγγειοκινητικό κέντρο, κατά τη φάση της εισπνοής (μονάδα επεξεργασίας των ερεθισμάτων). Αποτέλεσμα των ανωτέρω είναι η μείωση του τόνου του παρασυμπαθητικού ή και η αύξηση του τόνου του συμπαθητικού. Οι ώσεις, οι οποίες παράγονται, μεταφέρονται διαμέσου του πνευμονογαστρικού νεύρου και των αυχενικών και θωρακικών συμπαθητικών νευρών στην καρδιά (φυγόκεντρες νευρικές ίνες-τελικό όργανο στόχος) με αποτέλεσμα την αύξηση της καρδιακής συχνότητας (απάντηση στο ερέθισμα). Κατά τη φάση της εκπνοής παρατηρούνται τα αντίθετα φαινόμενα, με τελικό αποτέλεσμα την ελάττωση της καρδιακής συχνότητας (σχήμα 8.4.6).

Εκτέλεση δοκιμασίας. Ο ασθενής βρίσκεται ξαπλωμένος σε ύπτια θέση και ύστερα από ανάπαυση 20-30min πραγματοποιεί βαθιές εισπνευστικές και εκπνευστικές κινήσεις με ρυθμό 5-6 αναπνοές/min.^{194,246} Έτσι επιτυγχάνεται η μέγιστη μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας.²⁴⁷ Τα χρονικά διαστήματα της βαθιάς εισπνοής και εκπνοής είναι διάρκειας 6 και 4 sec αντιστοίχως.²⁴⁶

➤ ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΓΙΑ ΤΟΝ ΓΙΑΤΡΟ

Η μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας κατά τη δοκιμασία βαθιάς αναπνοής μπορεί να μετρηθεί με τους ακόλουθους τρόπους:

α) Σταθερή απόκλιση των R-R διαστημάτων (standard deviation). Η σταθερή απόκλιση περί το μέσο R-R διάστημα, κατά τη δοκιμασία βαθιάς αναπνοής. Η μέθοδος αυτή αποτελεί μία στατιστική εκτίμηση της μεταβλητότητας των R-R διαστημάτων σε μία δεδομένη χρονική περίοδο (συνήθως 1-5 min). Έκτακτες συστολές ή προοδευτική μεταβολή της καρδιακής συχνότητας (είτε αύξηση είτε ελάττωση) μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα ψευδώς αυξημένη μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας, με αυτή τη μέθοδο.²⁴⁸ Η μέθοδος είναι στενά συνδεδεμένη με τον αριθμό των παρατηρήσεων. Αυτό σημαίνει ότι μεγαλύτερη καρδιακή συχνότητα μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μικρότερη σταθερή απόκλιση, λόγω του μεγαλύτερου αριθμού παρατηρούμενων σφύξεων.

β) **Μέσος ανυσματικός δείκτης των κυκλικών μεταβολών των R-R διαστημάτων (mean circular resultant).** Αυτή η μέθοδος έχει περιγραφεί από τους Weinberg και Pfeifer, οι οποίοι αναφέρουν ότι ο μέσος ανυσματικός δείκτης μπορεί να μετρηθεί με την τεχνική της ανυσματικής ανάλυσης. Με τη μέθοδο αυτή, οι καρδιακές σφύξεις (επάρματα R του ΗΚΓ) μπορούν να θεωρηθούν ως "σημεία" μέσα στον χρόνο. Ως τέτοια, μπορούν να παρασταθούν σε μία γραμμή του χρόνου. Στη συνέχεια, αυτή η γραμμή του χρόνου "τυλίγεται" γύρω από έναν κύκλο. Χρησιμοποιούνται 25 τέτοιοι κύκλοι, για να υπολογισθεί ο μέσος ανυσματικός δείκτης. Η περιοδικότητα με την οποία συμβαίνουν οι κύκλοι είναι μία αναπνοή. Αν υπάρχει ελαττωμένη μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας, τότε τα "σημεία" θα είναι τυχαία κατανομημένα πάνω στον κύκλο κατά ομοιόμορφο τρόπο. Όταν, όμως, υπάρχει φυσιολογική μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας, τότε τα "σημεία" τείνουν να συσσωρεύονται σε μία περιοχή του κύκλου. Το αποτέλεσμα, το οποίο προκύπτει, είναι ένας καθαρός αριθμός χωρίς μονάδες. Μεγάλο άνυσμα σημαίνει μεγάλη μεταβλητότητα των R-R διαστημάτων, σύμφωνα με αυτή τη μέθοδο. Η μέθοδος αποτελεί την καλούμενη ανυσματική ανάλυση (vector analysis) της δοκιμασίας μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας κατά τη βαθιά αναπνοή.

Η αρχή αυτής της μεθόδου ανάλυσης είναι παρόμοια με την αρχή της δυναμικής φασματικής ανάλυσης (power spectrum analysis method).²⁴⁴ Οι δύο μέθοδοι όμως διαφέρουν στον μαθηματικό τρόπο υπολογισμού των αποτελεσμάτων.

Αυτή η μέθοδος έχει το πλεονέκτημα ότι δεν επηρεάζεται από έκτακτες συστολές, καθώς επίσης και από προοδευτικές μεταβολές (είτε επιταχύνσεις είτε επιβραδύνσεις) της καρδιακής συχνότητας. Ο συντελεστής μεταβλητότητας της μεθόδου στον ίδιο ασθενή έχει αναφερθεί ότι είναι 9-20%.²⁴⁴

γ) Δείκτης εκπνοής/εισπνοής (E/I ratio) Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιεί το γεγονός ότι η εισπνοή μικραίνει (ταχυκαρδία), ενώ η εκπνοή μεγαλώνει (βραδυκαρδία) το R-R διάστημα του ΗΚΓ.²⁴⁹ Ο δείκτης εκπνοής/εισπνοής είναι ο λόγος του μέσου μεγαλύτερου R-R διαστήματος κατά την εκπνοή προς το μέσο μικρότερο R-R διάστημα κατά την εισπνοή, κατά τη διάρκεια έξι βαθιών αναπνοών. Η μέθοδος μειώνει, αλλά δεν εξαφανίζει, τα αποτελέσματα των προοδευτικών μεταβολών της καρδιακής συχνότητας. Επίσης οι έκτακτες συστολές επηρεάζουν σε μεγάλο βαθμό τη μέθοδο.²⁴⁴

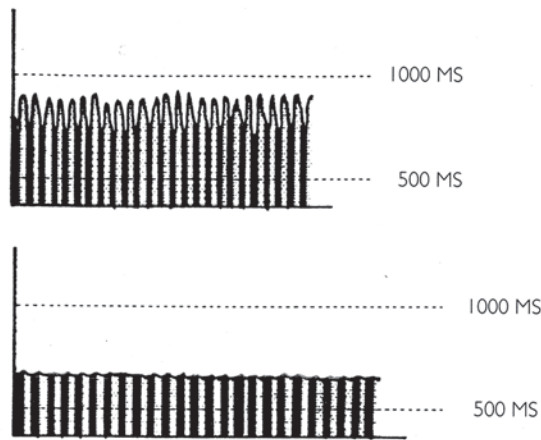
δ) Μέγιστη μείον ελάχιστη καρδιακή συχνότητα. Μία άλλη μέθοδος εκτίμησης της μεταβλητότητας των R-R διαστημάτων είναι η μέτρηση της μέγιστης και ελάχιστης καρδιακής συχνότητας κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας βαθιών αναπνοών με ρυθμό 6 αναπνοές/min.²⁵⁰ Η μέθοδος επηρεάζεται από την καρδιακή συχνότητα, καθώς επίσης και από τις έκτακτες καρδιακές συστολές, αλλά δεν επηρεάζεται σε σημαντικό βαθμό από τις προοδευτικές μεταβολές της καρδιακής συχνότητας.²⁴⁴

Δοκιμασία μεταβολής της καρδιακής συχνότητας από την ύπτια στην όρθια θέση (Δείκτης 30:15)

Φυσιολογικά άμεση αύξηση της καρδιακής συχνότητας συμβαίνει κατά την ανόρθωση από την ύπτια θέση με μέγιστη συχνότητα περί τη 15η σφύξη (5η έως 25η).²⁵¹ Η δοκιμασία αρχίζει από τη στιγμή έναρξης της ανέγερσης του ασθενούς. Η ταχυκαρδία αυτή ακολουθείται από σχετική βραδυκαρδία, η μέγιστη τιμή της οποίας συμβαίνει περί την 30ή σφύξη (20 έως 40).²⁵¹ Ο δείκτης 30:15 είναι ο λόγος του μεγαλύτερου R-R διαστήματος περί την 30ή συστολή προς το μικρότερο R-R διάστημα περί την 15η συστολή (σχήμα 8.4.7). Σε διαβητικούς ασθενείς με νευροπάθεια ΑΝΣ μπορεί να μην παρατηρηθεί μεταβολή της καρδιακής συχνότητας από την ύπτια στην όρθια θέση ή η μέγιστη ταχυκαρδία να συμβεί με καθυστέρηση.

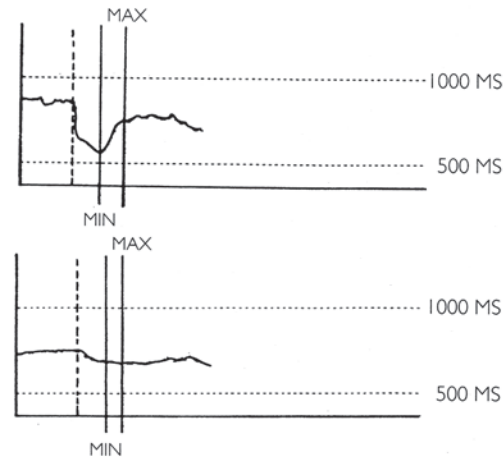
➤ ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΓΙΑ ΤΟΝ ΓΙΑΤΡΟ

R-R interval Histogram



σχήμα 8.4.6 Γραφική παράσταση της δοκιμασίας μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας κατά τη διάρκεια βαθιάς εισπνοής-εκπνοής. (Αιχμή=Εκπνοή). 1000 ms=60 σφύξεις/λεπτό. 500 ms=120 σφύξεις/λεπτό. — Γραμμή διακύμανσης R-R διαστημάτων. Άνω: φυσιολογική δοκιμασία. Κάτω: παθολογική δοκιμασία.

Posture R-R interval Histogram



σχήμα 8.4.7 Γραφική παράσταση δοκιμασίας μεταβολής της καρδιακής συχνότητας από την ύπτια στην όρθια θέση (Δείκτης 30:15). — γραμμή διακύμανσης R-R διαστημάτων. Άνω: φυσιολογική δοκιμασία. Κάτω: παθολογική δοκιμασία

Δοκιμασία Valsalva

Κατά τη δοκιμασία Valsalva ο ασθενής πραγματοποιεί έντονη εκπνευστική προσπάθεια με κλειστή γλωττίδα. Συγκεκριμένα, μετά την ανάπαυση σε κατακεκλιμένη θέση ζητείται από τον εξεταζόμενο να εμφυσήσει διαμέσου επιστομίου σε σωλήνα πιεσομέτρου και να διατηρήσει την πίεση στα 40 mmHg για 15 δευτερόλεπτα. Ταυτόχρονα ο ασθενής είναι συνδεδεμένος με ΗΚΓ για την καταγραφή των μεταβολών της καρδιακής συχνότητας.

Κατά τη δοκιμασία Valsalva παρατηρούνται χαρακτηριστικές μεταβολές της αρτηριακής πίεσης και της καρδιακής συχνότητας. Έχουν περιγραφεί 4 φάσεις της δοκιμασίας Valsalva και είναι οι ακόλουθες:²⁵²

Φάση 1η. Κατά τα πρώτα δευτερόλεπτα της δοκιμασίας παρατηρείται απότομη αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Η αύξηση αυτή οφείλεται στην αυξημένη ενδοθωρακική και ενδοκοιλιακή πίεση, οι οποίες μεταδίδονται και συμπιέζουν την αορτή. Επίσης, έχει παρατηρηθεί ελάττωση του τόνου του συμπαθητικού και ελάττωση της καρδιακής συχνότητας, η οποία οφείλεται σε αύξηση του τόνου του παρασυμπαθητικού.

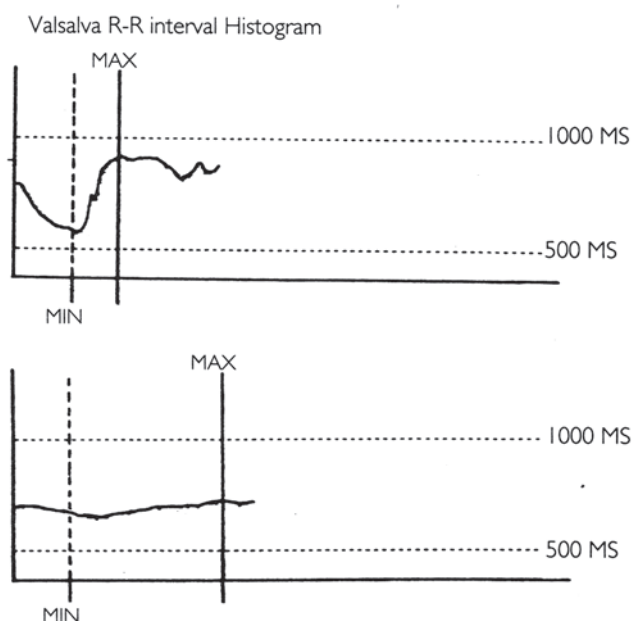
Φάση 2η. Κατά τη φάση αυτή παρατηρείται πτώση της αρτηριακής πίεσης. Η πτώση οφείλεται στη συμπίεση των ενδοθωρακικών φλεβών, η οποία επέρχεται κατά τη δοκιμασία. Αποτέλεσμα της συμπίεσης των φλεβών είναι η μείωση επαναφοράς αίματος στην καρδιά και κατά συνέπεια η ελάττωση του ΚΛΟΑ και της αρτηριακής πίεσης. Η ταχυκαρδία και η γενικευμένη αγγειοσύσπαση, οι οποίες παρατηρούνται στη φάση αυτή, οφείλονται σε αύξηση του τόνου του συμπαθητικού και ελάττωση του τόνου του παρασυμπαθητικού.²⁵³

Φάση 3η. Κατά τη φάση αυτή ο ασθενής αρχίζει να αναπνέει ξανά κανονικά. Παρατηρείται πτώση της ενδοθωρακικής πίεσης, αύξηση της προσφοράς αίματος στην καρδιά και ο μεγαλύτερος πλέον ΚΛΟΑ, σε συνδυασμό με την προϋπάρχουσα αγγειοσύσπαση, προκαλεί μικρή περαιτέρω άνοδο της αρτηριακής πίεσης. Κατά τη φάση αυτή παρατηρείται μικρή επίταση της αύξησης του τόνου του συμπαθητικού και μικρή περαιτέρω αύξηση της καρδιακής συχνότητας.

Φάση 4η. Κατά τη φάση αυτή αίρεται η αγγειοσύσπαση, ο ΚΛΟΑ και η αρτηριακή πίεση επανέρχονται στα προ της δοκιμασίας επίπεδα και παρατηρείται βραδυκαρδία, η οποία οφείλεται σε αύξηση του τόνου του παρασυμπαθητικού.

Κατά τη δοκιμασία υπολογίζεται ο λόγος του μεγαλύτερου R-R διαστήματος αμέσως μετά τη δοκιμασία προς το μικρότερο R-R διάστημα, το οποίο παρατηρείται κατά τη διάρκεια της εκπνευστικής προσπάθειας. Ο δείκτης

➤ ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΓΙΑ ΤΟΝ ΓΙΑΤΡΟ



σχήμα 8.4.8 Γραφική παράσταση δοκιμασίας Valsalva 1000 ms=60 σφύξεις/λεπτό. ▭ γραμμή διακύμανσης R-R διαστημάτων. Άνω: φυσιολογική δοκιμασία. Κάτω: παθολογική δοκιμασία

Valsalva είναι ο μέσος όρος τριών τέτοιων μετρήσεων (σχήμα 8.4.8).

Ελάττωση του δείκτη Valsalva μπορεί να οφείλεται σε βλάβη του παρασυμπαθητικού, του συμπαθητικού, και των δύο μαζί ή των τασεοϋποδοχέων.²⁴⁶

Η δοκιμασία Valsalva δεν πρέπει να εφαρμόζεται σε ασθενείς με παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια, λόγω του κινδύνου εμφάνισης αιμορραγίας.

Δοκιμασία μεταβολής της αρτηριακής πίεσης από την ύπτια στην όρθια θέση

Μετρίεται η συστολική αρτηριακή πίεση, ανά χρονικά διαστήματα του 1 λεπτού, επί 3 λεπτά, ενώ ο ασθενής είναι ήρεμος και ξαπλωμένος σε ύπτια θέση. Στη συνέχεια, ζητείται από τον ασθενή να σηκωθεί όρθιος και μετρίεται η συστολική αρτηριακή πίεση ανά χρονικά διαστήματα του 1 λεπτού επί 5 λεπτά. Πτώση της αρτηριακής συστολικής πίεσης >20 mmHg, η οποία συνοδεύεται από συμπτώματα ορθοστατικά, ορίζεται ως ορθοστατική υπόταση.¹⁹⁴

Το αντανακλαστικό τόξο της ορθοστατικής υπότασης περιγράφεται στις κλινικές εκδηλώσεις του ΑΝΣ. Παθολογική δοκιμασία ορθόστασης παρατηρείται σε βλάβη του συμπαθητικού νευρικού συστήματος.

• Μεταβλητότητα της καρδιακής συχνότητας με 24ωρη παρακολούθηση (Heart rate variability)

Τα τελευταία 20 χρόνια έχει αναπτυχθεί μία νέα μέθοδος διάγνωσης της διαβητικής νευροπάθειας ΑΝΣ.²⁵⁴ Η μέθοδος αυτή είναι η μέτρηση της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας, με 24ωρη συνεχή καταγραφή των R-R διαστημάτων του ΗΚΓ, με ειδικό Holter monitor και ανάλυση από ειδικό πρόγραμμα ηλεκτρονικού υπολογιστή.

Φυσιολογικά συμβαίνουν αυτόματες ρυθμικές μεταβολές της καρδιακής συχνότητας και επιπλέον υπάρχει ημερονύκτια διακύμανση της καρδιακής συχνότητας.²⁵⁵ Οι μεταβολές αυτές της καρδιακής συχνότητας βρίσκονται υπό τον έλεγχο του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Η μέτρηση της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας μπορεί να γίνει με τους ακόλουθους δύο τρόπους:

- α) Ανάλυση παραμέτρων χρόνου (στατιστική ανάλυση)
- β) Ανάλυση παραμέτρων συχνότητας (φασματική, power spectral analysis)

Στη διάγνωση της διαβητικής νευροπάθειας ΑΝΣ έχει χρησιμοποιηθεί περισσότερο η δυναμική φασματική ανάλυση. Με τη μέθοδο αυτή προκύπτουν τα εξής φάσματα συχνότητας:

- Ολική ενέργεια (total power) < 0,4 Hz
- Πολύ-πολύ χαμηλή συχνότητα (Ultra low frequency) <0,003 Hz
- Πολύ χαμηλή συχνότητα (Very low frequency) 0,003-0,04 Hz

➤ ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΓΙΑ ΤΟΝ ΓΙΑΤΡΟ

- Χαμηλή συχνότητα (Low frequency) 0,04-0,15 Hz
- Υψηλή συχνότητα (High frequency) 0,15-0,4 Hz

Η υψηλή συχνότητα (HF) θεωρείται δείκτης του τόνου του παρασυμπαθητικού, ενώ η χαμηλή συχνότητα (LF) θεωρείται δείκτης του τόνου του συμπαθητικού ΝΣ. Ωστόσο, όπως προαναφέρθηκε, όταν υπάρχει ελάττωση του τόνου του παρασυμπαθητικού, παρατηρείται ταυτόχρονα αύξηση του τόνου του συμπαθητικού. Συνεπώς, ο λόγος χαμηλής συχνότητας/υψηλής συχνότητας (LF/HF) πιθανόν να αποτελεί έναν περισσότερο κατάλληλο δείκτη της δραστηριότητας του ΑΝΣ.²⁵⁵

Προσφάτως, επίσης, έχει εφαρμοστεί στη μελέτη της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας η θεωρία του χάους.²⁵⁴ Είναι γνωστό ότι σε φυσιολογικούς ανθρώπους παρατηρείται ένας ημερονύκτιος ρυθμός της ισοροπίας μεταξύ συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού ΝΣ. Συγκεκριμένα, αυξάνεται η χαμηλή συχνότητα (αύξηση τόνου συμπαθητικού) κατά τη διάρκεια της ημέρας και η υψηλή συχνότητα (αύξηση τόνου παρασυμπαθητικού) κατά τη διάρκεια της νύχτας. Επίσης, υπάρχει μία κατανομή στο 24ωρο των καρδιακών και των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων στον γενικό πληθυσμό περισσότερο κατά τις πρώτες πρωινές ώρες της ημέρας.²⁵⁶⁻²⁵⁹ Η αυξημένη συχνότητα των καρδιαγγειακών επεισοδίων αυτές τις ώρες μπορεί να οφείλεται σε αύξηση του τόνου του συμπαθητικού που συμβαίνει τότε ακριβώς.²⁶⁰ Στους διαβητικούς ασθενείς, εφόσον έχουν νευροπάθεια του ΑΝΣ, έχει παρατηρηθεί αύξηση των καρδιαγγειακών επεισοδίων κατά τη διάρκεια της νύχτας, όταν ο τόνος του συμπαθητικού ΝΣ είναι αυξημένος.²⁵⁵

Η μέθοδος της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας θεωρείται περισσότερο ευαίσθητη στην ανίχνευση της διαβητικής νευροπάθειας ΑΝΣ σε σύγκριση με τις δοκιμασίες μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού κατά τη διάρκεια βαθιών αναπνοών.²⁶¹⁻²⁶⁴ Έχει, επίσης, χρησιμοποιηθεί στην πρώιμη ανίχνευση της διαβητικής νευροπάθειας ΑΝΣ.²⁶⁵⁻²⁶⁶

• Εικοσιτετράωρη μέτρηση αρτηριακής πίεσης

Η μέθοδος της 24ωρης μέτρησης της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) δεν έχει καθιερωθεί στη διάγνωση της διαβητικής νευροπάθειας ΑΝΣ. Ωστόσο εφαρμόζεται αρκετά συχνά, σε διαβητικούς ασθενείς στην καθημερινή κλινική πράξη.²⁴⁶

Σε φυσιολογικά άτομα παρατηρείται μία ημερονύκτια διακύμανση της αρτηριακής πίεσης με τα υψηλότερα επίπεδα της στη διάρκεια της ημέρας και τα χαμηλότερα στη διάρκεια της νύχτας. Χαρακτηριστική αύξηση της ΑΠ συμβαίνει νωρίς το πρωί.²⁶⁷⁻²⁶⁸

Σε διαβητικούς ασθενείς, με καρδιαγγειακή νευροπάθεια ΑΝΣ, έχει παρατηρηθεί ελάττωση ή και αναστροφή του ημερονύκτιου ρυθμού της ΑΠ, με αύξηση κατά τη νύχτα και πτώση στις πρώτες πρωινές ώρες.²⁶⁹⁻²⁷¹ Επίσης, έχει παρατηρηθεί αύξηση στη συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών επεισοδίων σε διαβητικούς ασθενείς με καρδιαγγειακή νευροπάθεια ΑΝΣ και αύξηση της ΑΠ κατά τη νύχτα.²⁷¹ Η διαταραχή του ημερονύκτιου ρυθμού της ΑΠ θεωρείται ότι οφείλεται σε αύξηση του τόνου του συμπαθητικού ΝΣ κατά τη διάρκεια της νύχτας, και έχει συσχετιστεί με την παράλληλη αύξηση της καρδιακής συχνότητας.²⁷²

Οι διαβητικοί ασθενείς με νεφροπάθεια εμφανίζουν επίσης διαταραχή στον ημερονύκτιο ρυθμό της ΑΠ.²⁷³ Όπως έχει αναφερθεί, έχει προταθεί ένας παθογενετικός ρόλος της διαταραχής της ημερονύκτιας διακύμανσης της ΑΠ στην εμφάνιση νεφροπάθειας.

• Σπινθηρογραφική απεικόνιση μυοκαρδίου μετά τη χορήγηση ραδιοσημασμένων ουσιών

Η δοκιμασία της σπινθηρογραφικής απεικόνισης του μυοκαρδίου, μετά τη χορήγηση ραδιοσημασμένων ουσιών, έχει αναπτυχθεί τα τελευταία χρόνια και δεν έχει ακόμη καθιερωθεί στη διάγνωση της διαβητικής νευροπάθειας ΑΝΣ. Είναι γνωστό ότι το μυοκάρδιο των κοιλιών δέχεται νευρικές ίνες, κυρίως από το συμπαθητικό νευρικό σύστημα. Κύριος νευροδιαβιβαστής είναι η νοραδρεναλίνη. Η μετα-ιωδοβενζυλογουανιδίνη (MIBG) είναι ένα μη-μεταβολιζόμενο ανάλογο της νοραδρεναλίνης, το οποίο προσλαμβάνεται από τα συμπαθητικά νεύρα. Η χορήγηση της MIBG έχει ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση της στα τελικά τμήματα των συμπαθητικών νευρών, οπότε ελέγχεται η λειτουργία του συμπαθητικού νευρικού συστήματος του μυοκαρδίου.

Σε ασθενείς με νευροπάθεια ΑΝΣ που προσβάλλει την καρδιά έχει παρατηρηθεί μειωμένη πρόσληψη της MIBG από το μυοκάρδιο.^{246,274,275} Έχει αναφερθεί επίσης ότι η δοκιμασία αυτή είναι περισσότερο ευαίσθητη στην ανίχνευση της διαβητικής νευροπάθειας του ΑΝΣ σε σύγκριση με τις συμβατικές δοκιμασίες.^{246,274} Με τη μέθοδο αυτή φάνηκε ότι η μεταβολική ρύθμιση αποκαθιστά σε έναν βαθμό τη συμπαθητική απονεύρωση, γεγονός που δείχνει δυνατότητα υποστροφής, έστω και μερικώς, της βλάβης του ΑΝΣ της καρδιάς.²⁷⁶

➤ ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΓΙΑ ΤΟΝ ΓΙΑΤΡΟ

• Δοκιμασία βαθύς καθίσματος

Στο βαθύ κάθισμα επί ένα λεπτό προκαλείται βραδυκαρδία, ακολουθούμενη από ταχυκαρδία στην ανόρθωση. Η φυσιολογική αυτή αντίδραση βραδυκαρδίας-ταχυκαρδίας υπολείπεται, όταν υπάρχει νευροπάθεια του ΑΝΣ.^{277,278}

Άλλες δοκιμασίες

Στη βιβλιογραφία αναφέρονται και άλλες δοκιμασίες διάγνωσης της διαβητικής νευροπάθειας ΑΝΣ, οι οποίες όμως δεν έτυχαν καθολικής αναγνώρισης και αποδοχής, όπως η δοκιμασία βηχός, η δοκιμασία μεταβολής της πίεσης κατά τη διάρκεια ισομετρικής άσκησης, η δοκιμασία μεταβολής της καρδιακής συχνότητας κατά τη διάρκεια νοητικού στρες, η δοκιμασία μεταβολής της καρδιακής συχνότητας κατά τη διάρκεια άπνοιας ύστερα από εμβύθιση του προσώπου.

Οι ακόλουθες τέσσερις δοκιμασίες έχουν προταθεί από τους Ewing και Clarke για τη διάγνωση της καρδιαγγειακής διαβητικής νευροπάθειας:

1. Δοκιμασία μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας κατά τη διάρκεια βαθιάς αναπνοής.
2. Δοκιμασία Valsalva .
3. Δοκιμασία μεταβολής της καρδιακής συχνότητας από την ύπτια στην όρθια θέση (δείκτης 30:15).
4. Δοκιμασία μεταβολής της ΑΠ από την ύπτια στην όρθια θέση.

Με βάση τα αποτελέσματα αυτών των δοκιμασιών, οι ασθενείς μπορούν να καταταγούν στις ακόλουθες πέντε κατηγορίες:

1. Ασθενείς με φυσιολογική λειτουργία του ΑΝΣ, όταν όλες οι δοκιμασίες είναι φυσιολογικές.
2. Ασθενείς με πρώιμη νευροπάθεια του ΑΝΣ, όταν μία από τις δοκιμασίες της απάντησης της καρδιακής συχνότητας είναι παθολογική ή δύο οριακές.
3. Ασθενείς με σαφή νευροπάθεια του ΑΝΣ, όταν δύο ή περισσότερες δοκιμασίες της απάντησης της καρδιακής συχνότητας είναι παθολογικές.
4. Ασθενείς με σοβαρή νευροπάθεια του ΑΝΣ, όταν υπάρχουν τα ευρήματα της προηγούμενης κατηγορίας και ορθοστατική υπόταση.
5. Ασθενείς με άτυπη νευροπάθεια του ΑΝΣ, όταν υπάρχει οποιοσδήποτε συνδυασμός εκτός από αυτούς που αναφέρθηκαν.

Επιπλέον, η κοινή συνδιάσκεψη του Σαν Αντόνιο της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας (ADA) και της Αμερικανικής Ακαδημίας Νευρολογίας (AAN) έχει προτείνει και άλλους τρόπους ανάλυσης της δοκιμασίας βαθιάς αναπνοής, όπως είναι η σταθερή απόκλιση και η ανυσματική ανάλυση. Επίσης προτάθηκε και η δυναμική φασματική ανάλυση.

Πιθανόν, λοιπόν, με την προσθήκη και των νεότερων δοκιμασιών να απαιτείται ένας επαναπροσδιορισμός των κριτηρίων διάγνωσης της νευροπάθειας του ΑΝΣ.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Rollo J. *Cases of Diabetes Mellitus*. London, C Dilly, 1798.
- 2 Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with Diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1895-1901.
- 3 Weston PJ, Gill GV. Is undetected autonomic dysfunction responsible for sudden death in Type 1 diabetes mellitus? The "dead in bed" syndrome revisited. *Diabet Med* 1999;16:626-631.
- 4 Vinik AI, Dan Ziegler D. Diabetic Cardiovascular Autonomic Neuropathy. *Circulation* 2007;115:387-397.
- 5 J.E. Shaw, P.Z. Zimmet, The epidemiology of diabetic neuropathy. *Diabetes Rev* 1999;7:245-252.
- 6 Tesfaye S, Stevens LK, Stephenson JM et al. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1996;39:1377-1384.
- 7 EURODIAB IDDM Complications Study. Microvascular and acute complications. *Diabetes Care* 1978;1:168-188.
- 8 The Diabetes Control and Complications Research Group (DCCT). The effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus: The Diabetes Control and Complications Trial. *N Engl J Med* 1993;329:977-986.
- 9 Maser RF, Backer DJ, Drash AL et al. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. Measuring diabetic neuropathy follow-up study result. *Diabetes Care* 1992;15:525-527.
- 10 Rackow F. Diabetic Neuropathy. In Oakley WG, Pyke DA, Taylor KW, eds, *Clinical diabetes and its biochemical basis*. Blackwell, London 1968;542-561.
- 11 Boulton AJM. Foot problems in patients with diabetes mellitus. In: Pickup S, Williams G, eds, *Textbook of diabetes* second ed. London, Blackwell Science Ltd 1997;58.1-58.20.
- 12 The American Diabetes Association. *The Physicians guide to type 2 diabetes (NIDDM): Diagnosis and treatment* 1984, ADA edition, USA.
- 13 Chakrabarti S, Sima AAF, Nakajima T, Yagihashi and Greene DA. Aldose reductase in the BB rat: isolation, immunological identification and localization in the retina and peripheral nerve. *Diabetologia* 1987;30:244-251.
- 14 Dvornik D. Aldose reductase inhibition: An approach to the prevention of diabetic complications. McGraw Hill, New York, 1987;70-151.
- 15 Ward DJ, Tesfaye S. Pathogenesis of diabetic neuropathy In: Pickup S, Williams G, eds, *Textbook of diabetes* second ed. London, Blackwell Science Ltd, 1997;49.1-49.19.
- 16 Stevens MJ, Lattimer SA, Kamijo M, Van Huysen C, Sima AAF, Greene DA. Osmotically induced nerve taurine depletion and the compatible osmolyte hypothesis in experimental diabetic neuropathy in the rat. *Diabetologia* 1993;36: 608-614.
- 17 Nishimura C, Lou MF, Kinoshita JH. Depletion of myoinositol and amino acids in galactosemic neuropathy. *J Neu-rochem* 1987;49:290-295.
- 18 Mizisin AP, Steinhardt RC, O'Brien JS, Calcutt NA: TX14(A), a prosaposin-derived peptide, reverses established nerve disorders in streptozotocin diabetic rats and prevents them in galactose-fed rats. *J Neuropathol Exp. Neurol* 2001;60:953-960.
- 19 Yagihashi S. Pathology and pathogenetic mechanisms of diabetic neuropathy. *Diab Metab Reviews* 1995;11:193-225.
- 20 Ghahary A, Luo J, Gong Y, Chakrabarti S, Sima AAF, Murphy LJ. Increased renal aldose reductase activity immuno-reactivity and mRNA in STZ-induced diabetic rats. *Diabetes* 1982;38:1067-1071.
- 21 Ghahary A, Chakrabarti S, Sima AAF, Murphy LJ. Effect of insulin and Statil on aldose reductase expression in diabetic rats. *Diabetes* 1991;40:1391-1396.
- 22 Winegraad AI, Simmons DA and Martin DB. Has one diabetic complication been explained? *N Engl J Med* 1983;308:152-154.
- 23 Greene DA, Lattimer SA, Sima AAF. Sorbitol, phosphoinositides and sodium-potassium ATPase in the pathogenesis of diabetic complications. *N Engl J Med* 1987;316:599-606.
- 24 Raccach D, Fabreguette C, Azulay JP, Vague P. Erythrocyte Na⁺-K⁺-ATPase activity, metabolic control and neuropathy in IDDM patients. *Diabetes Care* 1996; 19:564-568.
- 25 Rahmani-Jourdhuenil D, Mourayre Y, Vague P, Boyer J, Juhan-Vague I. In vivo insulin effect on ATPase activities in erythrocyte membrane from insulin-dependent diabetics. *Diabetes* 1987;36:991-995.
- 26 Raccach D, Gallice P, Poujet S, Vague P. Hypothesis: low Na/K ATPase activity in the red cell membrane, a potential marker of the predisposition to diabetic neuropathy. *Diabetes Metab* 1992;18:236-241.
- 27 Issautier T, Kavacic H, Gallice P, Raccach D, Vague P, Crevat A. Modulation effect of sodium pump evidenced in diabetic patients by a microcalorimetric study. *Clin Chem Acta* 1994;228:161-170.
- 28 Greene DA, Lattimer SA. Altered sorbitol and myoinositol metabolism as the basis for defective protein kinase-C and Na⁺-K⁺-ATPase regulation in diabetic

- neuropathy. *Ann NY Acad Sci* 1986;488:334-340.
- 29 Tomlinson DR and Mayes JH. Reversal of deficits in axonal transport and nerve conduction velocity by treatment of STZ-diabetic rats with myoinositol. *Exp Neurol* 1985;89:420-427.
- 30 Yorek MA, Dunlap JA, Stefani MR, and Davidson EP. L-fucose is a potent inhibitor of myo-inositol transport and metabolism in cultured neuroblastoma cells. *J Neurochem* 1992;58:1626-1636.
- 31 Yorek MA, Wiese TJ, Davidson EP et al. Reduced motor nerve conduction velocity and Na⁺-K⁺-ATPase activity in rats maintained on L-fucose diet: reversal by myoinositol supplementation. *Diabetes* 1993;42:1401-1406.
- 32 Cameron NE, Cotter MA, Dines KC, Maxfield EK, Carey F and Mirrlees D. Aldose reductase inhibition, nerve perfusion, oxygenation and function in STZ-diabetic rats: dose response considerations and independence from a myo-inositol mechanism. *Diabetologia* 1994;37:651-663.
- 33 Gregersen G, Bertelsen B, Harbo H, Larsen H, Andersen JR, Helles A, Schmiegelow M, Christensen JEJ. Oral supplementation of myoinositol: effects on peripheral nerve function in human diabetics and on the concentration in plasma, erythrocytes, urine and muscle tissue in human diabetics and normals. *Acta Neurol Scand* 1983;67:164-172.
- 34 Greene DA, Lattimer SA. Protein kinase-C agonists acutely normalise decreased ouabain-inhibitable respiration in diabetic rabbit nerve: implications for Na⁺-K⁺-ATPase regulation and diabetic complications. *Diabetes* 1986;35:242-245.
- 35 Inoguchi R, Pu X, Kunisaki M, Higashi S, King GL. Insulin's effect on protein kinase-C and diacylglycerol induced by diabetes and glucose in vascular tissues. *Am J Physiol* 1994;30:E369-E379.
- 36 Kunisaki M, Bursell S-E, Umeda F, Nawata H, King GL. Normalization of diacylglycerol protein kinase-C activation by vitamin E in aorta of diabetic rats and cultured rat smooth muscle cells exposed to elevated glucose levels. *Diabetes* 1994;43:1372-1377.
- 37 Ido Y, McHowat J, Chang KC, Arrigoni-Martelli E, Orfalian Z, Kilo C, Corr PB, Williamson JR. Neural dysfunction and metabolic imbalances in diabetic rats: prevention by acetyl-L-carnitine. *Diabetes* 1994;43:1469-1477.
- 38 Cameron NE, Cotter MA, Jack AM, Basso MD, Hohman TC. Protein kinaseC effects on nerve function, perfusion, Na(+), K(+)-ATPase activity and glutathione content in diabetic rats. *Diabetologia* 1999;42:1120-1130.
- 39 S. Yamagishi, K. Uehara, S. Otsuki, S. Yagihashi, Differential influence of increased polyol pathway on protein kinase C expressions between endoneurial and epineurial tissues in diabetic mice. *J Neurochem* 2003;87:497-507
- 40 Williamson JR, Chang K, Frangos M et al. Hyperglycemic pseudohypoxia and diabetic complications. *Diabetes* 1993;42:801-813.
- 41 Tilton RG, Chang K, Pugliese G, Eades DM, Province MA, Sherman WR, Kilo C, Williamson JR. Prevention of haemo-dynamic and vascular albumin filtration changes in diabetic rats by aldose reductase inhibitors. *Diabetes* 1989;38:1958-1970.
- 42 Calcutt NA, Mizisin AP, Kalichman MW. Aldose reductase inhibition, Doppler flux and conduction in diabetic rat nerve. *Eur J Pharmacol* 1994;251:27-33.
- 43 Low PA, Nickander KK. Oxygen free radical effects in sciatic nerve in experimental diabetes. *Diabetes* 1991;40:873-877.
- 44 Cameron NE, Cotter MA, Archibald V, Dines KC, Maxfield EK. Antioxidant and prooxidant effects on nerve conduction velocity and endoneurial blood flow and oxygen tensions in non-diabetic and STZ-diabetic rats. *Diabetologia* 1994;37:449-459.
- 45 Tilton RG, Chang K, Nyengaard JR, Vanden Enden M, Ido Y, Williamson JR. Inhibition of sorbitol dehydrogenase: effects on vascular and neural dysfunction in STZ-induced diabetic rats. *Diabetes* 1995;44:234-242.
- 46 Cameron NE, Cotter MA, Basso M, Hohman TC. Comparison of the effects of inhibitors of aldose reductase and sorbitol dehydrogenase on neurovascular function, nerve conduction and tissue polyol pathway metabolites in STZ-diabetic rats. *Diabetologia* 1997;40:271-281.
- 47 Obrosova IG, Fathallah L, Lang HJ, Greene DA. Evaluation of a sorbitol dehydrogenase inhibitor on diabetic peripheral nerve metabolism: a prevention study. *Diabetologia* 1999;42:1187-1194.
- 48 Karpen CW, Pritchard KA, Arnold JH, Cornwell DG, Pangonamala RV. Restoration of the prostacyclin/thromboxane A2 balance in the diabetic rat: influence of vitamin E. *Diabetes* 1982;31:947-951.
- 49 Ward KK, Low PA, Schmelzer JP, Zochodne DW. Prostacyclin and noradrenaline in peripheral nerve of chronic experimental diabetes in rats. *Brain* 1989;112:197-208.
- 50 Horrobin DF. The roles of essential fatty acids in the development of diabetic neuropathy and other complications of diabetes mellitus. *Prostaglandins Lenkot. Essent Fatty Acids* 1988;31:181-197.
- 51 Cameron NE, Cotter MA, Robertson SS. Essential fatty acid diet supplementation: effects on peripheral nerve and skeletal muscle function and capillarization in STZ-diabetic rats. *Diabetes* 1991;40:532-539.
- 52 Dines KC, Cotter MA, Cameron NE. Contrasting effects of treatment with ω-3 and ω-6 essential fatty acids on peripheral nerve function and capillarization in STZ-

- diabetic rats. *Diabetologia* 1993;36:1132-1138.
- 53 Yasuda H, Sonobe M, Yamashita M, Terada M, Hanataka I, Huitian Z, Shigeta X. Effect of prostaglandin E1 analogue TFC 612 on diabetic neuropathy in STZ- induced diabetic rats: comparison with aldose reductase inhibitor ONO 2235. *Diabetes* 1989;38:832-838.
- 54 Cameron NE, Cotter MA, Ferguson K, Robertson S, Radcliffe MA. Effects of chronic α -adrenergic receptor blockade on peripheral nerve conduction, hypoxic resistance, polyols, Na^+ - K^+ -ATPase activity and vascular supply in STZ-D rats. *Diabetes* 1991;40:1652-1658.
- 55 Cameron NE, Cotter MA, Robertson S. Angiotensin converting enzyme inhibition prevents the development of muscle and nerve dysfunction and stimulates angiogenesis in STZ-diabetic rats. *Diabetologia* 1992;35:12-18.
- 56 Maxfield EK, Cameron NE, Cotter MA, Dines KC. Angiotensin II receptor blockade improves nerve function, modulates nerve blood flow and stimulates endoneurial angiogenesis in STZ-diabetic rats. *Diabetologia* 1993;36:1230-1237.
- 57 Robertson S, Cameron NE, Cotter MA. The effect of the calcium antagonist nifedipine on peripheral nerve function in STZ-diabetic rats. *Diabetologia* 1992;35:1113-1117.
- 58 Reja A, Tesfaye S, Harris ND, Ward JD. Is ACE inhibition with Lisinopril helpful in diabetic neuropathy? *Diab Medicine* 1995;12:307-309.
- 59 Kontopoulos AG, Athyros VG, Didangelos TR et al. Effect of chronic quinapril administration on heart rate variability in patients with Diabetic Autonomic Neuropathy. *Diabetes Care* 1997;20:355-361.
- 60 Cameron NE, Cotter MA, Dines KC, Maxfield EK. Pharmacological manipulation of vascular endothelium function in non-diabetic and STZ-diabetic rats: effects on nerve conduction, hypoxic resistance and endoneurial capillarization. *Diabetologia* 1993;36:516-522.
- 61 Stevens MJ, Feldman EL, Greene DA. The aetiology of diabetic neuropathy: the combined roles of metabolic and vascular defects. *Diabetic Medicine* 1995;12:566-579.
- 62 Cameron NE, Cotter MA. The relationship of vascular changes to metabolic factors in diabetes mellitus and their role in the development of peripheral nerve complications. *Diab Metabolism Reviews* 1994;10:189-224.
- 63 Stevens MJ, Dananberg J, Feldman EL et al. The linked roles of nitric oxid, aldose reductase and Na^+ - K^+ -ATPase in the showing of nerve conduction in the STZ- diabetic rat. *J Clin Invest* 1994;94:853-859.
- 64 Greene DA, Sima AAF, Stevens MJ et al. Aldose reductase inhibitors: An approach to the treatment of diabetic nerve damage. *Diabetes Metabol reviews* 1993;9:189-217.
- 65 Veves A, Akbari CM, Primavera J et al. Endothelial dysfunction and the expression of endothelial nitric oxide synthase in diabetic neuropathy, vascular disease and foot ulceration. *Diabetes* 1998;47:457-463.
- 66 Yagihashi N, Nishida N, Yagihashi S. Expression of nitric oxide synthase in newly formed vessels in rat granulation tissue. *Ann Jpn Soc Res Diab Complicat* 1994;7:297-301.
- 67 Appenzeller O, Dhital KK, Cowen T, Burnstock G. The nerves to blood vessels supplying blood to nerves: the innervation of vasa nervorum. *Brain Res* 1984;304:383-386.
- 68 Rechthand E, Hervonen A, Sato S, Rapaport SI. Distribution of adrenergic innervation of blood vessels in peripheral nerve. *Brain Res* 1986;374:185-189.
- 69 Pryce TD. On diabetic neuritis with a clinical and pathological description of three cases of diabetic pseudo-tubes. *Brain* 1893;16:416-424.
- 70 Woltman HW, Wilder RM. Diabetes mellitus pathological changes in the spinal cord and peripheral nerves. *Arch Intern Med* 1929;44:576-603.
- 71 Fagerberg SE. Diabetic neuropathy: a clinical and histological study on the significance of vascular affections. *Acta Med Scand* 1959;164 (suppl 345):5-81.
- 72 Grover-Johnson NM, Baumann FG, Imparato AM, Kim GE, Thomas PK. Abnormal innervation of lower limb epineurial arterioles in human diabetes. *Diabetologia* 1981;20:31-38.
- 73 Beggs J, Johnson PC, Olafsen A, Watkins CJ, Cleavy C. Transepineurial arterioles in human sural nerve. *J Neuropathol Exp Neurol* 1991;50:704-718.
- 74 Beggs J, Johnson PC, Olafsen A, Watkins CJ. Innervation of the vasa nervorum: Changes in human diabetics. *J Neuropathol Exp Neurol* 1992;51:612-629.
- 75 Caballero AE, Arora S, Saouaf R et al. Microvascular and macrovascular reactivity is reduced in subjects at risk for type 2. *Diabetes* 1999;48:1856-1862.
- 76 Anastasiou E, Lekakis J, Alevizaki M et al. Impaired endothelium-dependent vasodilation in women with previous gestational diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21:2111-2115.
- 77 Timperly WR, Boulton AJM, Davies-Jones GAB, Jarrett JA, Ward JD. Small vessel disease in progressive diabetic neuropathy associated with good metabolic control. *J Clin Pathol* 1985;38:1030-1038.
- 78 Malik RA, Newrick PG, Sharma AK. Microangiography in human diabetic neuropathy: relationship between capillary abnormalities and the severity of neuropathy. *Diabetologia* 1982;32:92-102.
- 79 Britland ST, young RJ, Sharma AK, Clarke BF. Relationship of endoneurial capillary abnormalities to type and severity of diabetic polyneuropathy. *Diabetes* 1990;39:909-913.

- 80 Malik RA, Tesfaye S, Thompson SD. Endoneurial localization of microvascular damage in human diabetic neuropathy. *Diabetologia* 1993;36:454-459.
- 81 Vrasko R, Benditt EP. Capillary basal lamina thickening: its relationship to endothelial cell death and replacement. *J Cell Biol* 1970;47:281-285.
- 82 Vrasko R, Benditt EP. Basal lamina: scaffold for orderly cell replacement. Observations of regeneration of injured skeletal muscle fibers and capillaries. *J Cell Biol* 1972;55:406-419.
- 83 Dyck PJ, Hansen S, Karnes J, O'Brien P, Yasuda H, Windbank A, Zimmerman B. Capillary number and percentage closes in human diabetic sural nerve. *Proc Nat Acad Sci USA* 1985;52:2513-2517.
- 84 Thomas PK. Diabetic neuropathy: models, mechanisms and may hem. *Can J Neurol Sci* 1992;19:1-7.
- 85 Tesfaye S, Harris N, Jakubowski J, Mody C, Wilson RM, Rennil IG, Ward JD. Impaired blood flow and arteriovenous shunting in human diabetic neuropathy: a novel technique of nerve photography and fluorescein angiography. *Diabetologia* 1993;36:1266-1274.
- 86 Llewelyn JG, Thomas PK, Fonseca V, King RHM, Dando P. Acute painful neuropathy precipitated by strict glycaemic control. *Acta Neuropathol (Berl)* 1986; 72:157-163.
- 87 Ward JD, Simms JM, Knight G, Boulton AJM, Sandler DA. Venous distension in the diabetic neuropathic foot (physical sign of arterio-venous shunting). *J Roy Soc Med* 1983;76:1011-1014.
- 88 Van-den-Hoogen F, Brawn LA, Sherriff S, Watson N, Ward JD. Arteriovenous shunting in quadriplegia. *Paraplegia* 1986;25:282-286.
- 89 Cameron NE, Cotter MA, Low PA. Nerve blood flow in early experimental diabetes in rats: relation to conduction deficits. *Am J Physiol* 1991;261:E1-E8.
- 90 Low PA, Schmelzer JD, Ward KK, Yao JK. Experimental chronic hypoxic neuropathy: relevance to diabetic neuropathy. *Am J Physiol* 1986;250:E94-E99.
- 91 Benstead TJ, Dyck PJ, Low P. Chronic hypoxia induces selective maldevelopment of peripheral myelin in rat. *J Neuropathol Exp Neurol* 1988;47:599-608.
- 92 Stevens EJ, Carrington AL, Tomlinson DR. Nerve ischaemia in diabetic rats: time course of development, effect of insulin treatment plus comparison of STZ and BB models. *Diabetologia* 1994;37:43-48.
- 93 Pugliese G, Tilton RG, Williamson JR. Glucose induced metabolic imbalances in the pathogenesis of diabetic vascular disease. *Diabetes Metab Rev* 1991;7:35-59.
- 94 Williamson JR, Chang K, Allison W, Kilo C. Endoneurial blood flow changes in diabetic rats. *Diabetic Med* 1993;10(suppl 2):495-515.
- 95 Zochodne DW, Ho LT. Normal blood flow but lower oxygen tension in diabetes of young rats: microenvironment and the influence of sympathectomy. *Can J Physiol Pharmacol* 1992;70:651-659.
- 96 Steiness IB. Influence of diabetic status on VP during ischaemia. *Acta Med Scand* 1961;170:319.
- 97 Newrick PG, Boulton AJM, Ward JD. Nerve ischaemia resistance: an early abnormality in diabetes. *Diabetic Med* 1987;4:517-520.
- 98 Shirabe S, Kinoshita I, Matsuo H, Takashima H, Nakamura T, Tsujihata M, Nagataki S. Resistance to ischaemic conduction block of the peripheral nerve in hyperglycemic rats: an electrophysiological study. *Muscle Nerve* 1988;11:582-587.
- 99 Parry GJ, Kohzu H. Studies of resistance to ischemic nerve conduction failure in normal and diabetic rats. *J Neurol Sci* 1989;93:61-67.
- 100 Cameron NE, Cotter MA, Robertson S, Cox D. Muscle and nerve dysfunction in rats with experimental galactosaemia. *Exp Physiol* 1992;77:89-108.
- 101 Seneviratne KN, Peiris OA. Peripheral nerve function in chronic liver disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1970;33:609-614.
- 102 Casteigne P, Cathala HP, Beaussart-Boulenge L, Petrover M. Effects of ischaemia on peripheral nerve function in patients with chronic renal failure undergoing dialysis treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1969;32:519-524.
- 103 Hampton KK, Alani SM, Wilson JI, Price DE. Resistance to ischaemic conduction failure in chronic hypoxaemia and diabetes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:1303-1305.
- 104 Schmelzer JD, Low PA. Electrophysiological studies on the effect of age on caudal nerve of the rat. *Exp Neurol* 1987;96:612-620.
- 105 Kinara M, Nickander KK, Low PA. The effect of aging on endoneurial blood flow hyperemic response and oxygen-free radicals in rats sciatic nerve. *Brain Res* 1991;562:1-5.
- 106 Myers RR, Powell HC. Galactose neuropathy-impact of chronic endoneurial edema on nerve blood flow. *Ann Neurol* 1984;16:587-594.
- 107 Low PA, Ward K, Schmelzer JD, Brimijoin S. Ischemic conduction failure and energy metabolism in experimental diabetic neuropathy. *Am J Physiol* 1985; 248: E457-E462.
- 108 Simonsen MS. Endothelins: multifunctional renal peptides. *Physiol Rev* 1993;78:375-411.
- 109 Takahashi K, Ghatei MA, Lam H-C, O'Halloran DJ, Bloom SR. Elevated plasma endothelin levels in patients with Diabetes Mellitus. *Diabetologia* 1990; 33:306-310.
- 110 Takeda Y, Miyamori I, Yoneda T, Takeda R. Production of Endothelin-1 from the mesenteric arteries of STZ-diabetic rats. *Life Sci* 1991;48:2553-2556.
- 111 Yamauchi T, Ohnaka K, Takayanagi R, Umeda F, Navvata H.

- Enhanced secretion of endothelin-1 by elevated glucose levels from cultured bovine aortic endothelial cells. *FEBS Lett* 1992;267:16-18.
- 112 Zochodne DW, Ho LT, Gross PM. Acute endoneurial ischemia induced by epineurial endothelin in the rat sciatic nerve. *Am J Physiol* 1992;263:H1806-H1810.
- 113 Morange PE, Aubert J, Peiretti F et al. Glucocorticoids and Insulin promote Plasminogen Activator Inhibitor 1 production by human adipose tissue. *Diabetes* 1999;48:890-895.
- 114 McRury SM, Lowe GDO. Blood rheology in diabetes mellitus. *Diabet Med* 1990;7:285-291.
- 115 Ganda OP, Arkin CF. Hyperfibrinogenemia: an important risk factor for vascular complications in diabetes. *Diabetes Care* 1992;5:1245-1250.
- 116 Young MJ, Bennett JL, Lidert SA, Veves A, Boulton AJM, Douglas JT. Rheological and microvascular parameters in diabetic peripheral neuropathy. *Clin Sci* 1996;90:183-187.
- 117 Brownlee M. Glycation products and the Pathogenesis of Diabetic complications. *Diabetes Care* 1992;15:1835-1843.
- 118 Kennedy L, Baynes JW. Nonenzymatic glycosylation and the chronic complications of diabetes: an overview. *Diabetologia* 1984;26:93-98.
- 119 Vlassara H, Brownlee M, Cerami A. Nonenzymatic glycosylation of peripheral and central nervous system myelin components in diabetic rats. *Diabetes* 1983;32:670-674.
- 120 Vlassara H, Brownlee M, Cerami A. Nonenzymatic glycosylation of peripheral nerve protein in diabetes mellitus. *Proc Nat Acad Sci USA* 1981;78:5190-5192.
- 121 Monnier VM, Kohn R, Cerami A. Accelerated age related browning of human collagen in diabetes mellitus. *Proc Nat Acad Sci USA* 1984;81:583-587.
- 122 Tarsio SF, Wignes B, Rhode TD, Rapp WM, Buch Wald H, Furcht LT. Nonenzymatic glycation of fibronectin and alterations in the molecular association of cell matrix and basement membrane components in diabetes mellitus. *Diabetes* 1985;34:477-484.
- 123 Williams SK, Solenski NJ. Enhanced vesicular ingestion of nonenzymatically glycosylated proteins by capillary endothelium. *Microvasc Res* 1984;28:311-321.
- 124 Patel NJ, Misra VP, Dandona P, Thomas PK. The effect of non-enzymatic glycation of serum proteins on their permeation into peripheral nerve in normal one STZ-diabetic rats. *Diabetologia* 1991;34:78-80.
- 125 Jakobsen J, Sidenius P. Decreased axonal transport of structural proteins in STZ-diabetic rats. *J Clin Invest* 1980;66:292-297.
- 126 Sidenius P, Jakobsen J. Reversibility and preventability of the decrease in slow axonal transport velocity in experimental diabetes. *Diabetes* 1982;31:689-693.
- 127 Yagihashi S, Kamijo M, Watanabe K. Reduced myelinated fiber size correlates with loss of axonal neurofilaments in peripheral nerve of chronically STZ-diabetic rats. *Am J Pathol* 1990;136:1365-1373.
- 128 Yagihashi S, Kamijo M, Ido Y, Mirrlees DJ. Effect of long-term aldose reductase inhibition on development of experimental diabetic neuropathy: ultrastructural and morphometric studies of sural nerve in STZ-induced diabetic rats. *Diabetes* 1990;39:690-696.
- 129 Kinara M, Schmelzer SD, Poduslo JF, Curran FF, Nicklander KK, Low PA. Aminoguanidine effect on nerve blood flow vascular permeability, electrophysiology, and oxygen free radicals. *Proc Nat Acad Sci USA* 1991;88:6107-6111.
- 130 Cameron NE, Cotter MA, Dines KC, Love A. Effects of aminoguanidine on peripheral nerve function and polyol pathway metabolites in STZ-diabetic rats. *Diabetologia* 1992;35:946-950.
- 131 Van Dam PS, Van Asbeck BS, Erkelens DW, Marx JJM, Gispen W-H, Bravenboer B. The role of oxidative stress in neuropathy and other diabetic complications. *Diabetes/Metabolism Reviews* 1995;11:181-192.
- 132 Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free radicals in biology and medicine*. Oxford, Clarendon Press, 2nd Ed, 1989.
- 133 Rice Evans CA, Diplock AT. Current status of antioxidant therapy. *Free Radic Biol Med* 1993;15:77-96.
- 134 Sato N, Kashima K, Uehara Y, Ohtani K, Shimizu H, Mori M. Epalrestat and aldose reductase inhibitor, improves an impaired generation of oxygen-derived free radicals by Neutrophils from poorly controlled NIDDM patients. *Diabetes Care* 1997; 20:995-1005.
- 135 Baynes JW. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes* 1991;40:405-412.
- 136 Oberley LW. Free radicals and Diabetes. *Free Radic Biol Med* 1988;5:113-124.
- 137 McCord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med* 1985;312:159-163.
- 138 Schmelzer JD, Zochodne DW, Low PA. Ischemic and reperfusion injury of rat peripheral nerve. *Proc Nat Acad Sci USA* 1989;86:1639-1642.
- 139 Wolf SP. Diabetes mellitus and free radicals. Free radicals, transition metals and oxidative stress in the aetiology of diabetes mellitus and complications. *Br Med Bull* 1993;49:642-652.
- 140 Mukherjee B, Mukherjee JR, Chatterjee M. Lipid peroxidation glutathione levels and changes in glutathione-related enzyme activities in STZ-induced diabetic rats. *Immunol Cell Biol* 1994;72:109-114.
- 141 Tayami S, Kondo T, Yoshida K, Hirokawa J, Ohtsuka Y, Kawa Kami Y. Effect of insulin on impaired antioxidant activities in aortic endothelial cells from diabetic rabbits. *Metabolism* 1992;41:1053-1058.

- 142 Murakami K, Kondo T, Ohtsuka Y, Fujiwara Y, Shimada M, Kawakami Y. Impairment of glutathione metabolism in erythrocytes from patients with diabetes mellitus. *Metabolism* 1989;38:753-758.
- 143 Uzel N, Sivas A, Uysal M, Oz H. Erythrocyte lipid peroxidation and glutathione peroxidase activities in patients with diabetes mellitus. *Horm Metabol Res* 1987;19:89-90.
- 144 Constagliola C. Oxidative state of glutathione in red blood cells and plasma of diabetic patients: in vivo and in vitro study. *Clin Physiol Biochem* 1990;8:204-210.
- 145 Federoff HJ, Lawrence D, Brownlee M. Non-enzymatic glycosylation of laminin and the laminin peptide CIKVAVS inhibits neurite outgrowth. *Diabetes* 1993;42:509-513.
- 146 Vlassara H, Brownlee M, Monogue K, Dinarello CA, Passagian A. Cachectin/TNF and IL-1 induced by glucose-modified proteins: role in normal tissue remodeling. *Science* 1988;240:1546-1548.
- 147 Brownlee M, Vlassara H, Cerami A. Advanced glycosylation endproducts in tissue and the biochemical basis of complications. *N Engl J Med* 1988;318:1315-1321.
- 148 Anand P, Terenghi G, Warner G et al. The role of endogenous nerve growth factor in human diabetic neuropathy. *Nature Medicine* 1996;2:703-707.
- 149 Fernyhough P, Brewster WJ, Demiel LT, Tomlinson DR. Nerve growth factor mRNA in diabetic rat sciatic nerve: effects of neurotrophic factor treatment. *Br J Pharmacol* 1993;110:173-176.
- 150 Fernyhough P, Carrington AL, Tomlinson DR. Reduced nerve growth factor mRNA in skin of diabetic rats: effects of insulin. *Br J Pharmacol* 1993;107:462-464.
- 151 Hellweg R, Wöhrle M, Hartung HD, Stracke H, Hock C, Federlin K. Diabetes mellitus associated decrease in nerve growth factor levels is reversed by allogeneic pancreatic islet transplantation. *Neurosci Lett* 1991;125:1-4.
- 152 Migdalis IN, Kalogeropoulou K, Kalantzis L, Nounopoulos C, Bouloukos A, Samartzis M. Insulin-like growth factor-I and IGF receptors in diabetic patients with neuropathy. *Diabet Med* 1995;12:823-827.
- 153 Apfel SC, Schwartz S, Adornato BT, et al. Efficacy and safety of recombinant human nerve growth factor in patients with diabetic polyneuropathy: A randomized controlled trial. rhNGF Clinical Investigator Group. *JAMA* 2000;284:2215-2221.
- 154 Rothova A, Meenen C, Michels RPJ, Kijlstra A. Uveitis and diabetes mellitus. *Am J Ophthalmol* 1988;109:17-20.
- 155 Guy RSC, Richards F, Edmonds ME, Watkins PJ. Diabetic autonomic neuropathy and iritis: an association suggesting an immunological cause. *Br Med J* 1989;289:343-345.
- 156 Martyn CN, Young RS, Ewing DS. Is there a link between iritis and diabetic autonomic neuropathy? *Br Med J* 1986;292:934.
- 157 Gilbey SG, Guy RSC, Jones H, Vergani D, Watkins PJ. Diabetes and autonomic neuropathy: an immunological association? *Diabetic Med* 1986;3:241-245.
- 158 Brown FM, Kamalesh M, Sesh Adri MN, Rabiowe SL. Antiadrenal medullary antibodies in IDDM subjects and subjects at high risk of developing IDDM. *Diabetes Care* 1987;11:30-33.
- 159 Rabinowe SL, Brown FM, Watts M, Smith AM. Complement-fixing antibodies to sympathetic and parasympathetic tissues in IDDM. *Diabetes Care* 1990;13:1084-1088.
- 160 Zanone MM, Peakman M, Purewal T, Watkins PJ, Vergani D. Autoantibodies to nervous tissue structures are associated with autonomic neuropathy in type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993;36:564-569.
- 161 Kaufman DL, Erlander MG, Clare-Salzler M, Atkinson MA, Maclaren NK, Tobin AJ. Autoimmunity to two forms of glutamate decarboxylase in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1992;89:283-292.
- 162 Ejskjaer N, Arif S, Dodds W et al. Prevalence of autoantibodies to autonomic nervous tissue structures in Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999;16:544-549.
- 163 Barzilay J, Warram JH, Rand LI, Pfeifer MA, Krolewski AS. Risk for cardiovascular autonomic neuropathy is associated with the HLA-DR3/4 phenotype in type 1 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1992;116:544-549.
- 164 Hamada Y, Kitoh R, Raskin P. Crucial role of aldose reductase activity and plasma glucose level in sorbitol accumulation in erythrocytes from diabetic patients. *Diabetes* 1991;40:1233-1240.
- 165 Strowing S, Raskin P. Glycemic control and diabetic complications. *Diabetes Care* 1992;15:1126-1140.
- 166 Hirai A, Yasuda H, Joko M, Maeda T, Kikkawa R. Evaluation of diabetic neuropathy through the quantitation of cutaneous nerves. *J Neurol Sci* 2000;172:55-62.
- 167 Brownlee M: Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001;414:813-820.
- 168 Yagihashi S, Yamagishi SI, Wada Ri R, et al. Neuropathy in diabetic mice overexpressing human aldose reductase and effects of aldose reductase inhibitor. *Brain* 2001;124:2448-2458
- 169 Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature* 2000;404:787-790.
- 170 Kellogg A, Pop-Busui R. Peripheral nerve dysfunction in experimental diabetes is mediated by cyclooxygenase-2 and oxidative stress. *Antioxid Redox Signal* 2005;17:1521-1529.

- 171 Du X, Stocklauser-Farber K, Rosen P. Generation of reactive oxygen intermediates, activation of NF-kappaB, and induction of apoptosis in human endothelial cells by glucose: role of nitric oxide synthase? *Free Radic Biol Med* 1999; 27:752-763.
- 172 Graier WF, Simecek S, Kukovetz WR, Kostner GM. High D glucose-induced changes in endothelial Ca²⁺/EDRF signalling are due to generation of superoxide anions. *Diabetes* 1996;45:1386-1395
- 173 Ceriello A. New Insights on Oxidative Stress and Diabetic Complications May Lead to a "Causal" Antioxidant Therapy. *Diabetes Care* 2003;26:1589-1596.
- 174 Hink U, Li H, Mollnau H, Oelze M, Matheis E, Hartmann M, Skatchkov M, Thaiss F, Stahl RAK, Warnholtz A, Meinertz T, Griendling K, Harrison DG, Forstermann U, Munzel T: Mechanisms underlying endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Circ Res* 2001;88:14-22.
- 175 Spitaler MM, Graier WF: Vascular targets of redox signalling in diabetes mellitus. *Diabetologia* 2002;45:476-494.
- 176 Marfella R, Quagliari L, Nappo F, Ceriello A, Giugliano D: Acute hyperglycemia induces an oxidative stress in healthy subjects (Letter). *J Clin Invest* 2001;108:635-636.
- 177 Ceriello A, Quagliari L, Catone B, Pascon R, Piazzola M, Bais B, Marra G, Tonutti L, Taboga C, Motz E: The role of hyperglycemia in nitrotyrosine postprandial generation. *Diabetes Care* 2002;25:1439-1443.
- 178 Kamoshima W, Kitamura Y, Nomura Y, Taniguchi T: Possible involvement of ADP-ribosylation of particular enzymes in cell death induced by nitric oxide-donors in human neuroblastoma cells. *Neurochem Int* 1997;30:305-311.
- 179 Du X, Matsumura T, Edelstein D, Rossetti L, Zsengellér Z, Szabó C, Brownlee M Inhibition of GAPDH activity by poly(ADP-ribose) polymerase activates three major pathways of hyperglycemic damage in endothelial cells. *J Clin Invest* 2003;112:1049-1057
- 180 Garcia Soriano F, Virag L, Jagtap P, Szabo E, Mabley JG, Liaudet L, Marton A, Hoyt DG, Murthy KG, Salzman AL, Southan GJ, Szabo C: Diabetic endothelial dysfunction: the role of poly(ADP-ribose)polymerase activation. *Nat Med* 2001;7:108-113.
- 181 Obrosova IG, Fei Li, Abatan O.I, Forsell MA, Komjati K, Pacher P, Szabo C and Stevens MJ Role of Poly(ADP-Ribose) Polymerase Activation in Diabetic Neuropathy. *Diabetes* 2004;53:711-720.
- 182 Obrosova IG, Van Huysen C, Fathallah L, Cao XC, Greene DA, Stevens MJ: An aldose reductase inhibitor reverses early diabetes-induced changes in peripheral nerve function, metabolism, and antioxidative defense. *FASEB Journal* 2002;16:123-125.
- 183 Song Z, Fu DTW, Chan Y-S, Leung S, Chung SSM, Chung SK: Transgenic mice overexpressing aldose reductase in Schwann cells show more severe nerve conduction velocity deficit and oxidative stress under hyperglycaemic stress. *Mol Cell Neurosci* 2003;23:638-647.
- 184 Coppey LJ, Gallett JS, Davidson EP, Dunlap JA, Lund DD, Yorek MA: Effect of antioxidant treatment of streptozotocin-induced diabetic rats on endoneurial blood flow, motor nerve conduction velocity, and vascular reactivity of epineurial arterioles of the sciatic nerve. *Diabetes* 2001;50:1927-1937.
- 185 Coppey LJ, Gallett JS, Davidson EP, Yorek MA: Preventing superoxide formation in epineurial arterioles of the sciatic nerve from diabetic rats restores endothelium-dependent vasodilation. *Free Radic Res* 2003;37:33-40.
- 186 Soldatenkov VA, Chasovskikh S, Potaman VN, Trofimova I, Smulson ME, Dritschilo A: Transcriptional repression by binding of poly (ADP-ribose) polymerase to promoter sequences. *J Biol Chem* 2002;277:665-670.
- 187 Ha HC, Hester LD, Snyder SH: Poly(ADP-ribose) polymerase-1 dependence of stress-induced transcription factors and associated gene expression in glia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:3270-3275.
- 188 Yu SW, Wang H, Poitras MF, Coombs C, Bowers WJ, Federoff HJ, Poirier GG, Dawson TM, Dawson VL: Mediation of poly (ADP-ribose) polymerase-1-dependent cell death by apoptosis-inducing factor. *Science* 2002;297:259-263.
- 189 Schmeichel AM, Schmelzer JD, Low PA: Oxidative injury and apoptosis of dorsal root ganglion neurons in chronic experimental diabetic neuropathy. *Diabetes* 2003;52:165-171.
- 190 Baynes JW, Thorpe SR. Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm. *Diabetes* 1999;48:1-9
- 191 Editorial. Hypoglycemic peripheral neuropathy. *Lancet* 1982; i:1447-1448.
- 192 Sibenius P, Jakobsen J. Peripheral neuropathy in rats induced by insulin treatment. *Diabetes* 1983;32:383-386.
- 193 Parry GJ. Management of diabetic neuropathy. *Am J Med* 1999;107(2B):27S-33S.
- 194 Consensus statement. Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. American Diabetes Association and American Academy of Neurology. *Diabetes Care* 1996;19(Suppl 1):S67-S92.
- 195 Dyck PJ, Sherman WR, Hallcher LM. Human diabetic endoneurial sorbitol fructose and myo-inositol related to sural nerve morphometry. *Ann Neurol* 1980;8:590-596.
- 196 Llewelyn JG, Gilbey SG, Thomas BA, King RH, Muddle JR, Watkins BJ. Sural nerve morphometry in diabetic autonomic and painful sensory neuropathy. A clinicopathological study. *Brain* 1991;114:867-892.
- 197 Ruiz-Gutierrez V, Stiefel P, Viller J, Garcia-Donas MA, Acosta D, Carneado J. Cell membrane fatty acid

- composition in type 1 diabetic patients: relationship with sodium transport abnormalities and metabolic control. *Diabetologia* 1993;36:850-856.
- 198 Holland NR, Stocks A, Hauer P et al. Intraepidermal nerve fiber density in patients with painful sensory neuropathy. *Neurology* 1997;48:708-711.
- 199 Holland NR, Crawford TO, Hauer P et al. Small-fiber sensory neuropathies: clinical course and neuropathology of idiopathic cases. *Ann Neurol* 1998;44:47-59.
- 200 Lindberger M, Schroeder HD, Schultzberg M et al. Nerve fibre studies in skin biopsies in peripheral neuropathies. I. Immunohistochemical analysis of neuropeptides in diabetes mellitus. *J Neurol Sci* 1989;93:289-296.
- 201 Boulton AJM, Malik RA. Diabetic neuropathy. *Medical Clinics of North America* 1998;82:909-929.
- 202 Adler AI, Boyko EJ, Ahroni JH et al. Risk factors for diabetic peripheral sensory neuropathy. *Diabetes Care* 1997;20:1162-1167.
- 203 Pirart J. Diabetic neuropathy: a metabolic or a vascular disease? *Diabetes* 1965;14:1-9.
- 204 Cameron NE, Cotter MA. Dissociation between biochemical and functional effects of the aldose reductase inhibitor pona-lrestat on peripheral nerve in diabetic rats. *Br J Pharmacol* 1992;107:939-944.
- 205 Ao S, Shingu Y, Kikuchi C, Takano Y, Nomura K, Fujiwara T, Ohkubo Y, Notsu Y, Yamaguchi I. Characterisation of a novel reductase inhibitor, FR74366 and its effect upon diabetic cataract and neuropathy in the rat. *Metabolism* 1991;40:77-87.
- 206 Watkins PJ. Clinical observations and experiments in diabetic neuropathy. *Diabetologia* 1992;35:2-11.
- 207 Thomas PK. Classification, differential diagnosis, and staging of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes* 1997;46(Suppl 2):S54-S57.
- 208 Edmonds ME, Nicolaidis KH, Watkins PJ. Autonomic neuropathy and diabetic foot ulceration. *Diabetic Medicine* 1986;3:56-59.
- 209 Watkins PJ, Edmonds ME. Clinical features of diabetic neuropathy. In: Pickup S, Williams G eds, *Textbook of diabetes*, 2nd ed, London, Blackwell science 1997;50.1-50.20.
- 210 Purewal TS, Edmonds ME, Watkins PJ. Clinical assessment of neuropathy, vascular disease and the leg in diabetes. In: Mogensen CE, Standl E, eds, *Research Methodologies in Human Diabetes* Part two, Berlin, Walter de Gruyter 1995;247-288.
- 211 Dyck PJ, Zimmerman IR, O'Brien PC. Introduction of automated systems to evaluate touch pressure, vibration and thermal cutaneous sensation in man. *Ann Neurol* 1978;4:502-510.
- 212 Thivolet C, Elfarkh J, Petiot C. Measuring vibration sensations with graduated tuning fork. Simple and reliable means to detect diabetic patients at risk of neuropathic foot ulceration. *Diabetes Care* 1990;13:1077-1080.
- 213 Liniger C, Albean D, Bloise D. The tuning fork revisited. *Diabetic Med* 1990;7:859-864.
- 214 Wiles PG, Pearce SM, Rice PJS. Vibration perception threshold: Influence of age, height, sex, and smoking and calculation of accurate centile values. *Diabetic Med* 1991;8:157-161.
- 215 Davis EA, Jones TW, Walsh P, Byrne GC. The use of Biothesiometry to detect Neuropathy in children and adolescents with IDDM. *Diabetes Care* 1997;20:1448-1453.
- 216 Boulton AJ, Kubrusly DB, Bowker JH. Impaired vibratory perception and diabetic foot ulceration. *Diabetic Med* 1986;3:335-337.
- 217 Litzelman DK, Marriott DJ, Vinicor F. Independent physiological predictors of foot lesions in patients with NIDDM. *Diabetes Care* 1997;20:1273-1278.
- 218 Stevens MJ, Edmonds ME, Foster AV. Selective neuropathy and preserved vascular responses in the diabetic charcot foot. *Diabetologia* 1992;34:148-154.
- 219 Le Queshe P, Fowler CJ. A study of pain threshold in diabetics with neuropathic foot lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986;49:1191-1194.
- 220 Ijff GA, Bertelsmann FW, Nauta JJ, Heimans JJ. Cold and warm cutaneous sensation in diabetic patients. *Diabet Med* 1991;8 Spec No:S71-73.
- 221 Watkins PJ, Edmonds ME. Sympathetic nerve failure in diabetes. *Diabetologia* 1988;25:73-77.
- 222 Jamal GA, Hansen S, Weir AL. An improved automated method for measurement of thermal thresholds in normal subjects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985;48:54-60.
- 223 Guy RJC, Clark CA, Malcolm PN. Evaluation of thermal and Vibration sensation in diabetic neuropathy. *Diabetologia* 1985;28:131-137.
- 224 Jamal GA, Weir AL, Hansen S. An improved automated method for the measurement of thermal thresholds. 2. Patients with peripheral neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985;48:361-366.
- 225 Arezzo JC, Schaumburg HH, Landadio C. Thermal sensitivity tester. Device for quantitative assessment of thermal sense in diabetic neuropathy. *Diabetes* 1986;35:590-592.
- 226 Rendell MS, Katims JJ, Richter R. A comparison of nerve conduction velocities and current perception thresholds as correlates of clinical severity of diabetic sensory neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:502-511.
- 227 Andersen H, Poulsen PL, Mogensen CE, Jakobsen J. Isokinetic muscle strength in long-term IDDM patients in relation to diabetic complications. *Diabetes* 1996;45:440-

- 445.
- 228 Andersen H, Gadeberg PC, Brock B, Jakobsen J. Muscular atrophy in diabetic neuropathy: a stereological magnetic resonance imaging study. *Diabetologia* 1997;40:1062-1069.
- 229 Watkins PJ, Drury PL, Howell SL. Diabetic neuropathies. In: Watkins PJ, Drury PL, Howell SL, eds, *Diabetes and its management*. 5th ed, London, Blackwell science 1996;180-200.
- 230 Braune HJ. Early detection of diabetic neuropathy: a neurophysiological study on 100 patients. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1997;37:399-407.
- 231 Allen C, Duck SC, Sufit RL, Swick HM, D'Allesio DJ. Glycemic control and peripheral nerve conduction in children and young adults after 5-6 mo. of IDDM. *Diabetes Care* 1992;15:502-507.
- 232 The Diabetes control and complications trial Research Group. The Effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Annals Int Med* 1995;561-568.
- 233 Allen C, Shen G, Palta M, Lotz B, Jakobson R, D'Allesio D. Long-term Hyperglycemia is related to peripheral nerve changes at a Diabetes duration of 4 years. *Diabetes Care* 1997;20:1154-1158.
- 234 Ziegler D. Diagnosis and management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetic Med* 1996;13:(Suppl 1): S34-S38.
- 235 Thomas PK. Electrophysiological methods in the evaluation of diabetic neuropathy. In: Mogensen CE, Stande E. *Research Methodologies in Human Diabetes*. Walter de Gruyter, Berlin 1995;231-245.
- 236 Raccach D, Fabreguette C, Azulay JP, Vague P. Erythrocyte Na⁺-K⁺-ATPase Activity, metabolic control and neuropathy in IDDM patients. *Diabetes Care* 1996;19:564-568.
- 237 Brismar T, Sima AAF. Changes in nodal function in nerve fibers of the spontaneously diabetic BB-Wistar rat. Potential clamp analysis. *Acta Physiol Scand* 1980;113:499-506.
- 238 Greene DA, Yagihashi S, Lattimer SA. Nerve Na⁺-K⁺-ATPase, conduction and myoinositol in the insulin deficient BB-rat. *Am J Physiol* 1984;247:E534-E539.
- 239 Sima AAF, Lattimer SA, Yagihashi S. Axoglial dysjunction: a novel structural lesion responsible for poorly-reversible nerve conduction slowing in the chronically diabetic BB-rat. *J Clin Invest* 1986;77:474-484.
- 240 Lambourne JE, Brown AM, Calcutt N, Tomlinson DR, Willars GB. Adenosine triphosphatase in nerves and ganglia of rats with STZ-induced diabetes or galactosaemia. Effects of aldose reductase inhibition. *Diabetologia* 1988;31:379-384.
- 241 Tuck RR, Schmelzer JD, Low PA. Endoneurial blood flow and oxygen tension in the sciatic nerves of rats with experimental diabetic neuropathy. *Brain* 1984;107:935-950.
- 242 Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK et al. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1994;17:1281-1289.
- 243 Young MJ, Boulton AJM, Macleod AF, Williams DRR, Sonksen PH. A multicenter study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the United Kingdom hospital clinic population. *Diabetologia* 1993;36:150-154.
- 244 Genovely H, Pfeifer MA. R-R Variation: The autonomic test of choice in diabetes. *Diab Metabol Reviews* 1988;4:255-271.
- 245 Pfeifer MA, Weinberg CR, Cook D, et al. Autonomic neural dysfunction in recently diagnosed diabetic subjects. *Diabetes Care* 1984;7:447-453.
- 246 Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: Prognosis, Diagnosis and Treatment. *Diab Metabol Reviews* 1994;10:339-383.
- 247 Mackay JD. Respiratory sinus arrhythmia in diabetic neuropathy. *Diabetologia* 1983;24:253-256.
- 248 Weinberg CR, Pfeifer MA. An improved method for measuring heart rate variability: Assessment of cardiac parasympathetic function. *Biometrics* 1984;40:855-861.
- 249 Sundkvist G, Almer L-O, Lilja B. Respiratory influence on heart rate in diabetes mellitus. *Br Med J* 1979;1:924-925.
- 250 Smith SE, Smith SA. Heart rate variability in healthy subjects measured with a bedside computer-based technique. *Clin Sci* 1981;61:379-383.
- 251 Ziegler D, Laux G, Dannehl K, Spuler M, Muhlen H, Mayer P, Gries FA. Assessment of cardiovascular autonomic function: age-related normal ranges and reproducibility of spectral analysis, vector analysis and standard tests of heart rate variation and blood pressure responses. *Diabetic Med* 1992;9:166-175.
- 252 Eckberg DL. Parasympathetic cardiovascular control in human disease: a critical review of methods and results. *Am J Physiol* 1980;239:H581-H593.
- 253 Bennett T, Farquhar IK, Hosking DJ, Hampton JR. Assessment of methods for estimating autonomic nervous control of the heart in patients with diabetes mellitus. *Diabetes* 1978;27:1167-1174.
- 254 Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of pacing and electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical USE. *Eur Heart J* 1996;17: 354-381.
- 255 Spallone V, Uccioli L, Menzinger G. Diabetic Autonomic neuropathy. *Diab Metab Reviews* 1995;11:227-257.
- 256 Muller JE, Tofler GH, Stone PH. Circadian variation

- and triggers of onset of acute cardiovascular disease. *Circulation* 1989;79:733-743.
- 257 Quyyumi AA. Circadian rhythms in cardiovascular disease. *Am Heart J* 1990;120:726-733.
- 258 Panza JA, Epstein SE, Quyyumi AA. Circadian variation in vascular tone and its relation to a-sympathetic vasoconstrictor activity. *N Engl J Med* 1991;325:986-990.
- 259 Zipes DP. Sympathetic stimulation and arrhythmias. *N Engl J Med* 1991;325:656-657.
- 260 Furlan R, Guzzetti S, Crivellaro W, Dassi S, Tinelli M, Baselli G, Cerutti S, Lombardi F, Pagani M, Malfiani A. Continuous 24-hour assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects. *Circulation* 1990;81:537-547.
- 261 Molgaard H, Christensen PD, Sorensen KE, Christensen CK, Mogensen CE. Association of 24 h cardiac parasympathetic activity and degree of nephropathy in IDDM patients. *Diabetes* 1992;41:812-817.
- 262 Ewing DJ, Neilson JMM, Shapiro CM, Stewart JA, Reid W. Twenty four hour heart rate variability: effects of posture, sleep and time of day in healthy controls and comparison with bedside tests of autonomic function in diabetic patients. *Br Heart J* 1991;65:239-244.
- 263 Malpas SC, Purdie GL. Circadian variation of heart rate variability. *Cardiovasc Res* 1990;24:210-213.
- 264 Malpas SC, Maling TJB. Heart rate variability and cardiac autonomic function in diabetes. *Diabetes* 1990;39:1177-1181.
- 265 Wawryk AM, Bates DJ, Couper JJ. Power spectral analysis of heart rate variability in children and adolescents with IDDM. *Diabetes Care* 1997;20:1416-1421.
- 266 Spallone V, Menzinger G. Diagnosis of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes. *Diabetes* 1997;46(Suppl 2): S67-S76.
- 267 Millar-Craig MW, Bishop CN, Raftery EB. Circadian variation of blood pressure. *Lancet* 1978;i:795-797.
- 268 Guilleminant C, Mondini S, Hayes B. Diabetic autonomic dysfunction, blood pressure and sleep. *Ann Neurol* 1985;18:670-675.
- 269 Hornung RS, Mahler RF, Raftery EB. Ambulatory blood pressure and heart rate in diabetic patients: an assessment of autonomic function. *Diabetic Med* 1989;6:579-585.
- 270 Nakano S, Uchida K, Kigoshi T, Azukizawa S, Iwasaki R, Kaneko M, Morimoto S. Circadian rhythm of blood pressure in normotensive NIDDM subjects. Its relationship to microvascular complications. *Diabetes Care* 1990;14:701-711.
- 271 Liniger C, Favre L, Assal J-Ph. Twenty-four hour blood pressure and heart rate profiles of diabetic patients with abnormal cardiovascular reflexes. *Diabetic Med* 1991;8:420-427.
- 272 Spallone V, Bernard L, Ricordi L, Solda P, Maiello MR, Calciati A, Gambardella S, Fratino P, Menzinger G. Relationship between the circadian rhythms of blood pressure and sympathovagal balance in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes* 1993;42:1745-1752.
- 273 Hansen KW, Man Pedersen M, Marshall SM, Christiansen JJ, Mogensen CE. Circadian variation of blood pressure in patients with diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1992;35:1074-1079.
- 274 Mantysaari M, Kuikka J, Mustonen J, Tahvanainen K, Vanninen E, Lansimies E, Uusitupa M. Noninvasive detection of cardiac sympathetic nervous dysfunction in diabetic patients using 123 I-MIBG. *Diabetes* 1992;41:1969-1975.
- 275 Murata K, Sumida Y, Murashima S, et al. A novel method for the assessment of autonomic neuropathy in Type 2 diabetic patients: A comparative evaluation of 123I-MIBG myocardial scintigraphy and power spectral analysis of heart rate variability. *Diabetic Med* 1996;13:266-272.
- 276 Muhr-Becker D, Weiss M, Tatsch K, Wolfram G, Standl E, Schnell O. Scintigraphically assessed cardiac sympathetic dysinnervation in poorly controlled type 1 diabetes mellitus: one-year follow-up with improved metabolic control. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999;107:306-312.
- 277 Marfella R, Giugliano D, di Maro G, Acampora R, Giunta R, D'Onofrio F. The squatting test. A useful tool to assess both parasympathetic and sympathetic involvement of the cardio-vascular autonomic neuropathy in diabetes. *Diabetes* 1994; 43:607-612.
- 278 Δημητρίκογλου Ν, Κωνσταντινίδου Λ, Κουτμερίδης Μ, Γεωργηφέντης Κ, Καρακόλιος Α, Μηλίδης Θ. Η δοκιμασία βαθέος καθίσματος στη μελέτη της διαταραχής του αυτόνομου νευρικού συστήματος στους διαβητικούς ασθενείς. *Ελλ Διαβ Χρον* 1998;11:156-164.
- 279 Asbury AK, Fields HL. Pain due to peripheral nerve damage: an hypothesis. *Neurology* 1984;34:1587-1590.
- 280 Max MB, Lynch S, Muir J, Shoat SE, Smoller B, Dubner R. Effects of desipramine, amitriptyline and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 1992;326:1250-1256.
- 281 Wall PD, Devor M. Sensory afferent impulses originate from dorsal root ganglia as well as from the periphery in normal and nerve injured rats. *Pain* 1983;17:321-339.
- 282 Tesfaye S, Malik R, Harris N et al. Arterio-venous shunting and proliferating new vessels in acute painful neuropathy of rapid glycaemic control (insulin neuritis). *Diabetologia* 1996;39:329-335.
- 283 Archer AG, Watkins PJ, Thomas PK, Sharma AK, Payan J. The natural history of acute painful diabetic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983;46:491-499.
- 284 Boulton AJM, Hardisty CA, Worth RC, Drury J, Ward

- JD. Elevated glycosylated haemoglobin in diabetic neuropathy. *Acta Diabet Lat* 1982;19:345-349.
285. Tesfaye S, Malik R, Ward JD. Vascular factors in diabetic neuropathy. *Diabetologia* 1994;37:847-854.
286. Sander HW, Chokroverty S. Diabetic amyotrophy: current concepts. *Semin Neurol* 1996;16:173-178.
287. Llewelyn JG, Thomas PK, King RH. Epineurial microvasculitis in proximal diabetic neuropathy. *J Neurol* 1998;245:159-165.
288. Watkins PJ, Thomas PK. Diabetes mellitus and the nervous system. *J Neurol Neuros Psych* 1998;65:620-632.
289. Report and recommendation of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. Consensus statement. *Diabetes* 1988;37:1000-1004.
290. Dyck PJ, Karnes JL, Daube J, O'Brien P, Service FJ. Clinical and neuropathologic criteria for the diagnosis and staging of diabetic polyneuropathy. *Brain* 1985;108:861-880.
291. Franklin GM, Kahn LB, Bacter J, Marshall JA, Hamman RF. Sensory neuropathy in non-insulin dependent diabetes mellitus. The San Louis Valley Study. *Amer J Epidemiol* 1990;131:633-643.
292. Masson EA, Gem J, Hunt L, Boulton AJM. A novel approach to the diagnosis and assessment of symptomatic diabetic neuropathy. *Pain* 1989;38:25-28.
293. Boulton AJM. Guidelines for diagnosis and outpatient management of diabetic peripheral neuropathy. *Diab Metabolism* 1998;24:(Suppl 3) 55-65.
294. Maser RE, Steenkiste AR, Dorman JS. Epidemiological correlates of diabetic neuropathy (Pittsburgh Epidemiology Study). *Diabetes* 1989;38:14-56.
295. Lehtinen JM, Usitupa M, Siitonen O, Pyorala K. Prevalence of neuropathy in newly diagnosed NIDDM and non-diabetic control subjects. *Diabetes* 1989;38:1307-1313.
296. Neil HAW, Thomposon AV, John S, McCarthy ST, Mann JS. Prevalence of diabetic neuropathy in a community. *Diabet Med* 1989;6:20-31.
297. Fedele D, Comi G, Corselli C, Cucinotta D, Feldman E, Ghirlanda G, Greene D, Negrin P, Santensanio F. The Italian Diabetic Neuropathy Committee. A multicenter study on the prevalence of diabetic neuropathy in Italy. *Diabetes Care* 1997;20:836-847.
298. Newrick PG, Boulton AJM, Ward JD. The distribution of diabetic neuropathy in a British Clinic population. *Diabetes Res Clin Pract* 1986;2:263-268.
299. Pirat J. Diabetes mellitus and its degenerative complication. A prospective study of 4400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Care* 1978;1:168-188, 252-263.
300. Porte D, Graf RS, Halter JB, Pfeifer MA, Halar E. Diabetic neuropathy and plasma glucose control. *Am J Med* 1981;70:195-200.
301. Boulton AJM. Peripheral neuropathy and the diabetic foot. *The Foot* 1992;2:67-72.
302. Litzelman DK, Marriott DJ, Vinicor F. Independent physiological predictors of foot lesions in patients with NIDDM. *Diabetes Care* 1997;20:1273-1278.
303. Flynn MD, Tooke JE. Aetiology of diabetic foot ulceration: a role for the microcirculation? *Diabetic Med* 1992;9:320-329.
304. Katoulis EC, Ebdon-Parry M, Lanshammar H, Vileikyte L, Kulkarni J, Boulton AJ. Gait abnormalities in diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1997;20:1904-1907.
305. Shaw JE, Boulton AJM. Charcot neuropathy. *The Foot* 1995;5:65-70.
306. Young MJ, Marshall A, Adams JE, Selby PL, Boulton AJM. Osteopenia, neurological dysfunction and the development of Charcot neuroarthropathy. *Diabetes Care* 1995;18:34-38.
307. Shinha S, Munichoodappa Cs, Kozak GP. Neuroarthropathy (Charcot joints) in diabetes mellitus. *Medicine* 1072;52:191-210.
308. Manker AH, Millmund SH, Kright IC et al. Infection in diabetic osteoarthropathy. Use of indium-labeled leukocytes for diagnosis. *Radiology* 1986;161:221-225.
309. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *Q J Med* 1980;49:95-108.
310. O'Brien IA, McFadden JP, and Corral RJM. The influence of autonomic neuropathy on mortality in insulin-dependent diabetes. *Q J Med* 1991;79:495-502.
311. Sampson MJ, Wilson S, Karagiannis P, Edmonds M, Watkins PJ. Progression of diabetic autonomic neuropathy over a decade in insulin-dependent diabetics. *Q J Med* 1990;75:635-646.
312. Ewing DJ, Boland O, Neilson JMM, Cho CG, Clarke BF. Autonomic neuropathy, QT interval lengthening and unexpected deaths in male diabetic patients. *Diabetologia* 1991;34:182-185.
313. Jermedy G, Toth L, Voros P, Koltai MZ, Pogatsa G. Cardiac autonomic neuropathy and QT interval length. A follow up study in diabetic patients. *Acta Cardiol* 1991;46:189-200.
314. Rathman W, Ziegler D, Jahnke M, Haastert B, Gries FA. Mortality in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabetic Med* 1993;10:820-824.
315. Neil HAW. The epidemiology of diabetic autonomic neuropathy. In: Bannister R, Matthias CJ, eds, *Autonomic failure*. Oxford Medical Publications 1992;682-697.
316. Maser RE, Pfeifer MA, Dorman JS, Kuller LH, Becker DJ, Orchard TS. Diabetic autonomic neuropathy and cardiovascular risk. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study III. *Arch Intern Med* 1990;150:1218-1222.
317. Stephenson J, Fuller JH, the EURODIAB IDDM

- Complications Study Group. Microvascular and acute complications in IDDM patients: the EURODIAB IDDM complications study. *Diabetologia* 1994;37:278-285.
- 318 Ziegler D, Dannehl K, Spuler M, Muhlen H, Gries FA. Prevalence of cardiovascular autonomic nerve dysfunction assessed by spectral analysis and standard tests of heart rate variation in newly diagnosed IDDM patients. *Diabetes Care* 1992;15:908-911.
- 319 Καραμήτσος Δ, Χαλκίδης Χ, Μανούδης Φ, Κοντόπουλος Α, Μεταξάς Π. Η χρησιμοποίηση κλινικών δοκιμασιών για τη διάγνωση νευροπάθειας του φυτικού νευρικού συστήματος του κυκλοφορικού διαβητικών ασθενών. *Ελλ Διαβητολ Χρον* 1988;1:117-124.
- 320 Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. Heart rate changes in diabetes mellitus. *Lancet* 1981;1:183-186.
- 321 Zencem S, Olbrich HG, Seeger C, Kober G, Schoffling K, Caspary WF. Beat to beat variation of heart rate in diabetic patients with autonomic neuropathy and in completely cardiac denervated patients following orthotopic transplantation. *Int J Cardiol* 1991;33:105-114.
- 322 Goldberger AL, Rigney DR, West BJ. Chaos and fractals in human physiology. *Scientific American* 1990;262:35-41.
- 323 Mensink GBM, Hoffmeister H. The relationship between resting heart rate and all cause, cardiovascular and cancer mortality. *European Heart Journal* 1997;18:1404-1410.
- 324 Schwartz PJ, Stone HL. The role of the autonomic nervous system in sudden coronary death. *An NY Acad Sci* 1982;162-180.
- 325 Bellavere F, Ferri M, Guarini L, Bax G, Piccoli A, Cardone C, Fedele D. Prolonged QT period in diabetic autonomic neuropathy: a possible role in sudden cardiac death? *Br Heart J* 1988;59:379-383.
- 326 Ewing DJ, Neilson JMM. QT interval length and diabetic autonomic neuropathy. *Diabetic Med* 1990;7:23-26.
- 327 Jermedy G, Koltai MZ, Pogatsa G. QT interval prolongation in type 2 diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy. *Acta Diabetol Lat* 1990;27:295-301.
- 328 Sivieri R, Veglio M, Chinaglia A, Scaglione P, Cavallo-Perin P. Prevalence of QT prolongation in a type 1 diabetic population and its association with autonomic neuropathy. *Diabetic Med* 1993;10:920-924.
- 329 Παπάζογλου Ν, Ιωαννίδης Α, Χ Μανές και συν. Διάστημα QT σε τύπου 1 διαβητικούς ασθενείς. Σχέση με τις μικροαγγειακές επιπλοκές. Αναφορά στα ευρήματα της EURODIAB IDDM Complication study. *Ελλ Διαβητολ Χρον* 1999;12:191-196.
- 330 Katsilambros N, Tentolouris N, Philipides P et al. QT interval in relation to the severity of the diabetic autonomic neuropathy. *Diabetologia (Suppl)* 1996;31:253.
- 331 Bazett P. An analysis of time relations of electrocardiograms. *Heart* 1920;7:353-370.
- 332 Gonin JM, Kadrofske MM, Schmaltz S, Bastyr EJ, Vinik AI. Corrected Q-T interval prolongation as diagnostic tool for assessment of cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1990;13:68-71.
- 333 Schweitzer P. The values and limitations of the QT interval in clinical practice. *Am Heart J* 1992;124:1121-1126.
- 334 Ong JJ, Sarma JS, Venkataraman K, Levin SR, Singh BN. Circadian rhythmicity of heart rate and QTc interval in diabetic autonomic neuropathy: implications for the mechanism of sudden death. *Am Heart J* 1993;125:744-752.
- 335 Page MMcB, Watkins PJ. Cardiorespiratory arrest and diabetic autonomic neuropathy. *Lancet* 1978;1:14-16.
- 336 Rees PJ, Cochrane GM, Prior JG, Clarke TJH. Sleep apnea in diabetic patients with autonomic neuropathy. *J R Soc Med* 1981;74:192-195.
- 337 Catterall JR, Calverley PMA, Ewing DJ, Shapiro CM, Clarke BF, Douglas NJ. Breathing sleep and diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes* 1984;33:1025-1027.
- 338 Bernardi L, Ricordi L, Lazzani P et al. Impaired circadian modulation of sympathovagal activity in diabetes. *Circulation* 1992;86:1443-1452.
- 339 Hjalmarsen A, Gilpin EA, Nicod P et al. Differing circadian patterns of symptom onset in subgroups of patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1989;80:267-275.
- 340 Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care* 1985;8:491-498.
- 341 Takata S, Yamamoto M, Yagi S, Noto Y, Ikeda T, Hattori N. Peripheral circulatory effects of insulin in diabetes. *Angiology* 1985;36:110-115.
- 342 Porcellati F, Fanelli C, Bottini P et al. Mechanisms of arterial hypotension after therapeutic dose of subcutaneous insulin in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes* 1993;42:1055-1064.
- 343 Purewal TS, Watkins PJ. Postural hypotension in diabetic autonomic neuropathy: a review. *Diabet Med* 1995;12:192-200.
- 344 Caviezel F, Picotti GB, Margonato A, et al. Plasma adrenaline and noradrenaline concentrations in diabetic patients with and without autonomic neuropathy at rest and during sympathetic stimulation. *Diabetologia* 1982;23:19-23.
- 345 Cryer PE, Silverberg AB, Santiago JV, Shah SD. Plasma catecholamines in diabetes. The syndromes of hypoadrenergic and hyperadrenergic postural hypotension. *Am J Med* 1978;64:407-416.
- 346 Hoeldtke RD, Streeten DHP. Treatment of orthostatic hypotension with erythropoietin. *N Engl J Med* 1993;329:611-615.
- 347 Jacobi RM, Nesto RW. Acute myocardial infarction in the

- diabetic patient: pathophysiology, clinical course and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:736-744.
- 348 Fava S, Azzopardi J, Muscat HA, Fenech FF. Factors that influence outcome in diabetic subjects with myocardial infarction. *Diabetes Care* 1993;16:1615-1618.
- 349 Hume L.,Oakley GD.,Boulton AJ.,Hardisty C.,Ward JD. Asymptomatic myocardial ischemia in diabetes and its relationship to diabetic neuropathy: an exercise electrocardiography study in middle-aged diabetic men. *Diabetes Care* 1986;9:384-388.
- 350 Valensi P.,Sachs RN., Harfouche B., et al. Predictive value of cardiac autonomic neuropathy in diabetic patients with or without silent myocardial ischemia. *Diabetes Care* 2001;24:339-343.
- 351 Gottsater A.,Ryden-Ahlgren A.,Szlag B., et al. Cardiovascular autonomic neuropathy associated with carotid atherosclerosis in Type 2 diabetic patients. *Diabetic Med* 2003;20:495-499.
- 352 Karamitsos TD, Karvounis HI, Didangellos TP, Papadopoulos CE, Dalamanga EG, Karamitsos DT, Parharidis GE, Louridas GE. Usefulness of colour tissue Doppler imaging in assessing aortic elastic properties in Type 1 diabetic patients. *Diabet Med* 2006;23:1201-1206.
- 353 Karamitsos TD, Karvounis HI, Didangelos TP, Papadopoulos CE, Kachrimanidou MK, Selvanayagam JB, Parharidis GE. Aortic Elastic Properties Are Related to Left Ventricular Diastolic Function in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus. *Cardiology* 2007;109:99-104.
- 354 Di Carli MF, Bianco-Battles D, Landa ME et al. Effects of autonomic neuropathy on coronary blood flow in patients with diabetes mellitus. *Circulation* 1999;100:813-819.
- 355 Page MM., Watkins PJ. Cardiorespiratory arrest and diabetic autonomic neuropathy. *Lancet* 1978;1:14-16.
- 356 Taskiran M, Fritz-Hansen T, Rasmussen V, Larsson H.B.W, and Hilsted J. Decreased myocardial perfusion reserve in diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes* 2002;51:3306-3310.
- 357 Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, Wittlin SD, Heller GV, Filipchuk N, Engel S, Ratner RE, Iskandrian AE. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care* 2004;27:1954-1961.
- 358 Gambardella S.,Frontoni S.,Spallone V. et al. Increased left ventricular mass in normotensive diabetic patients with autonomic neuropathy. *Am.J.Hypertens* 1993;6:97-102.
- 359 Verdecchia P., Schullaci G., Borgioni C et al. Adverse prognostic significance of concentric remodeling of the left ventricle in hypertensive patients with normal ventricular mass. *J Am Coll Cardiol* 1995;12:871-878.
- 360 Cabin HS, Roberts WC. Quantitative comparison of extent of coronary narrowing and size of healed myocardial infarct in 33 necropsy patients with clinically recognised and in 28 unrecognised (silent) previous myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1982;50:677-681.
- 361 Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003;26:1553-1579.
- 362 Koistinen MJ. Prevalence of asymptomatic myocardial ischaemia in diabetic patients. *Br Med J* 1990;301:92-95.
- 363 O'Sullivan JJ, Conroy RM, MacDonald K, McKenna TJ, Maurer BJ. Silent ischaemia in diabetic men with autonomic neuropathy. *Br Heart J* 1991;66:313-315.
- 364 Van Ravenswaaij, Arts CMA, Kollee LAA, Hopman JCW, Stoeltinga GBA, Van Geijn HP. Heart rate variability. *Ann Intern Med* 1993;118:436-447.
- 365 Kjellgren O, Gomes JA. Heart rate variability and baroreflex sensitivity in myocardial infarction. *Am Heart J* 1993;125:204-215.
- 366 Airaksinen KEJ, Koistinen MJ, Ikaheimo MJ, Pirttiaho H, Hukuri HV, Takkunen JT. Effect of coronary artery disease on parasympathetic cardiovascular reflexes in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1990;13:83-86.
- 367 Shakespeare CF, Katritsis D, Crowther A, Cooper IC, Coltart JD, Webb-Peploe MW. Differences in autonomic nerve function in patients with silent and symptomatic myocardial ischaemia. *Br Heart J* 1994;71:22-29.
- 368 Kahn JK, Zola B, Juni JE, Viki AI. Decreased exercise heart rate and blood pressure response in diabetic subjects with cardiac autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 1986;9:389-394.
- 369 Hilsted J, Calbo H, Christensen NJ, Parving H-H, Beun J. Haemodynamic changes during graded exercise in patients with diabetic autonomic neuropathy. *Diabetologia* 1982;22:318-323.
- 370 Zola B, Kahn JK, Juni JE, Vinik AI. Abnormal cardiac function in diabetic patients with autonomic neuropathy in the absence of ischemic heart disease. *J Clin Endocrinol Metabol* 1986;63:208-214.
- 371 Roy TM, Peterson HR, Suider HL, Cyrus J, Broadstone VL, Fell RD, Rothchild AH, Samols E, Preifer MA. Autonomic influence on cardiovascular performance in diabetic subjects. *Am J Med* 1989;87:382-388.
- 372 Kahn JK, Zola B, Juni JE, Vinik AI. Radionuclide analysis of left ventricular diastolic filling in diabetes mellitus with and without cardiac autonomic neuropathy. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:1303-1309.
- 373 Airaksinen KEJ, Koistinen MJ, Ikaheimo MJ, Huikuri HV, Korhonen U, Pirttiaho H, Linnalnto MK, Takkunen JT. Augmentation of atrial contribution to left ventricular filling in IDDM subjects as assessed by Doppler echocardiography. *Diabetes Care* 1989;12:159-161.
- 374 Didangelos TP, Arsos GA, Karamitsos DT, Athyros VG, Karatzas ND. Left ventricular systolic and diastolic function

- in normotensive type-1 diabetic patients with or without autonomic neuropathy. A radionuclide ventriculography study. *Diabetes Care* 2003;26(7):1955-1960.
- 375 Didangelos TP, Arsos GA, Karamitsos DT, Athyros VG, Karatzas N. Left ventricular function assessment with radionuclide ventriculography at rest in relation to autonomic neuropathy in patients with long-term type-2 Diabetes Mellitus. *Diabetes* 2001;A185:750.
- 376 Karamitsos TD, Karvounis HI, Dalamanga EG, Papadopoulous CE, Didangellos TP, Karamitsos DT, Parharidis GE, Louridas GE. Early diastolic impairment of diabetic heart: The significance of right ventricle. *Int J Cardiology* 2007;114:218-223.
- 377 Milaskiewicz RM, Hall GM. Diabetes and anaesthesia: the past decade. *Br J Anaesth* 1992;68:198-206.
- 378 Burgos LG, Ebert TJ, Asiddao C, Turner LA, Pattison CZ, Wang-Cheng R, Kampine JP. Increased intraoperative cardiovascular morbidity in diabetics with autonomic neuropathy. *Anesthesiology* 1989;70:591-597.
- 379 Kuuttgen D, Weidemann D, Doehn M. Diabetic autonomic neuropathy: abnormal cardiovascular reactions under general anesthesia. *Klin Wochenschr* 1990;68:1168-1172.
- 380 Linstedt U, Jaeger H, Petry A. Die Neuropathie des autonomen Nervensystems. Ein zusätzliches Narkoserisiko beim Diabetes mellitus. *Anaesthesist* 1993;42:521-527.
- 381 Channer KS, Jackson PC, O'Brien I et al. Oesophageal function in diabetes mellitus and its association with autonomic neuropathy. *Diabet Med* 1985;2:378-82.
- 382 Horowitz M, Harding PE, Maddox AF, Wishart JM, Akkermans LMA, Charreton BE. Gastric and oesophageal emptying in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 1989;32:151-159.
- 383 Horowitz M, Harding PE, Maddox AF, Wishart JM. Gastric and oesophageal emptying in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Gastroenterol Hepatol* 1986;1:97-113.
- 384 Horowitz M, Fraser R. Disordered gastric motor function in diabetes mellitus. *Diabetologia* 1994;37:543-551.
- 385 Buysschaert M, Moulart M, Urbain JL et al. Impaired gastric emptying in diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 1987;10:448-452.
- 386 Clarke BF. Gastrointestinal disorders in diabetes mellitus In: Pickup S, Williams G eds. *Textbook of diabetes*, 2nd ed, London, Blackwell Science Ltd, 1997;61.1-61.14.
- 387 Smith PH, Madson KL. Interactions between autonomic nerves and endocrine cells of the gastroenteropancreatic system. *Diabetologia* 1981;20:314-324.
- 388 Jeffrey L, Barnett J, Owyang C. Serum glucose concentration as a modulator of interdigestive gastric motility. *Gastro-enterology* 1988;94:739-744.
- 389 Koch KL, Stern RM, Stewart WR, Vasey MW. Gastric emptying and gastric myoelectrical activity in patients with diabetic gastroparesis: effect of long term-domperidone. *Am J Gastroenterol* 1989;84:1069-1079.
- 390 Scharvcz F, Palmer M, Aman J, Linkdvist B, Beckman KW. Hypoglycaemia increases the gastric emptying rate in patients with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1993;10:660-663.
- 391 Stone BG, Gavaler JS, Belle SH. Impairment of gallbladder emptying in diabetes mellitus. *Gastroenterology* 1988;95:170-176.
- 392 Feldman M, Schiller LR. Disorders of gastrointestinal motility associated with diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1983;98:378-394.
- 393 Lysy J, Israeli E, Goldin E. The prevalence of chronic diarrhea among diabetic patients. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2165-2170.
- 394 Rosa-e-Silva L, Troncon LE, Oliveira RB, Foss MC, Braga FJ, Gallo Junior L. Rapid distal small bowel transit associated with sympathetic denervation in type 1 diabetes mellitus. *Gut* 1996;39:748-756.
- 395 Chang EB, Bergenstal RM, Field M. Diarrhea in STZ-treated rats. *J Clin Invest* 1985;75:1666-1670.
- 396 Ober FL, Parveen S, Vandrunen M, Sood KB, Reza F, Serlovsky R, Reddy S. Relation of symptoms to impaired stomach, small bowel and colon motility in long-standing diabetes. *Digest Dis Sci* 1993;38:45-50.
- 397 Dooley CP, El Newihi HM, Zeidler A, Valenzuela JE. Abnormalities of the migrating motor complex in diabetics with autonomic neuropathy and diarrhea. *Scand J Gastro-enterol* 1988;23:217-223.
- 398 Virally-Monod M, Tielmans D, Kevorkian JP et al. Chronic diarrhoea and diabetes mellitus: prevalence of small intestinal bacterial overgrowth. *Diabetes Metab* 1998;24:530-536.
- 399 Nakamura T, Imamura K, Kasai F, Tsushima F, Kikuchi H, Takebe K. Fecal excretions of hydroxy fatty acid and bile acid in diabetic diarrheal patients. *J Diabetes Complications* 1993;7:8-11.
- 400 Valdovinos MA, Camilleri M, Zimmerman BR. Chronic diarrhea in diabetes mellitus. Mechanisms and an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 1993;68:691-702.
- 401 Harrower AD, Harrower A, Jack H. Effect of fiber intake and meal pattern on gastrointestinal symptoms with acarbose. *Diabetes Care* 1999;22:1227.
- 402 Folwaczny C, Riepl R, Tschop M, Landgraf R. Gastrointestinal involvement in patients with diabetes mellitus: Part I (first of two parts). Epidemiology, pathophysiology, clinical findings. *Z Gastroenterol* 1999;37:803-815.
- 403 Navarro X, Kennedy WR, Fries TJ. Small nerve fiber dysfunction in diabetic neuropathy. *Muscle Nerve* 1989;12:498-

- 507.
- 404 Fealey RD, Low PA, Thomas JE. Thermoregulatory sweating abnormalities in diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc* 1989;64:617-628.
- 405 Faerman I, Faccio E, Calb I. Autonomic neuropathy in the skin: a histological study of the sympathetic nerve fibres in diabetic anhidrosis. *Diabetologia* 1982;22:96-99.
- 406 Watkins PJ. Facial sweating after food: a new sign of diabetic autonomic neuropathy. *BMJ* 1973;1:583-587.
- 407 Frimodt-Moller C. Diabetic cystopathy: epidemiology and related disorders. *Ann Intern Med* 1980;92:318-321.
- 408 Van-Poppel H, Stessens R, Van-Damme B. Diabetic cystopathy: neuropathological examination of urinary bladder biopsies. *Eur Urol* 1988;15:128-131.
- 409 McCulloch DK, Campbell IW, Wu FC, Prescott RJ, Charke BF. The prevalence of diabetic impotence. *Diabetologia* 1980;18:279-283.
- 410 Enzlin P, Mathieu C, Vanderschueren D, Demyttenare K. Diabetes mellitus and female sexuality: a review of 25 years' research. *Diabetic Medicine* 1998;15:809-815.
- 411 Close CF, Ryder REJ. Impotence in Diabetes Mellitus. *Diabet Metabol Reviews* 1995;11:279-285.
- 412 Muralidhar S, Kumar B, Sharma SK, Sharma M, Mandal AK. Etiologic factors in Peyronie's disease. *Int J Dermatol* 1997;36:579-581.
- 413 Veves A, Webster L, Chen TF, Payne S, Boulton AJ. Aetiopathogenesis and management of impotence in diabetic males: four years experience from a combined clinic. *Diabet Med* 1995;12:77-82.
- 414 Ryder RE. Erectile dysfunction in men with and without diabetes mellitus: a comparative study. *Diabet Med* 1996;13:916.
- 415 Rayman G, Hassan A, Tooke JE. Blood flow in the skin of the foot related to posture in diabetes mellitus. *Br Med J* 1986;292:87-90.
- 416 Jaap AJ, Shore AC, Gastride IB, Gamble J, Tooke JE. Increased microvascular fluid permeability in young type 1 diabetic patients. *Diabetologia* 1993;36:648-652.
- 417 Edmonds ME, Morrison N, Laws JW, Watkins PJ. Medial arterial calcification and diabetic neuropathy. *Br Med J* 1982;284:928-930.
- 418 Hreidarsson AB. Pupil size in insulin-dependent diabetes. Relationship to duration, metabolic control and long term manifestations. *Diabetes* 1982;31:442-448.
- 419 Greene D, Sima A, Albers J, Pfeifer M. Diabetic neuropathy. In: Ellenberg M, Rifkin H, Porte D, eds, *Diabetes Mellitus: Theory and Practice*, 4th ed, New York, Elsevier 1990;710-755.
- 420 Cryer PE. Hypoglycemia unawareness in IDDM. *Diabetes Care* 1993;16(Supple 3):40-47.
- 421 Hepburn DA, Patrick AW, Eadington DW, Ewing DJ, Frier BM. Unawareness of hypoglycaemia in insulin treated diabetic patients: prevalence and relationship to autonomic neuropathy. *Diabetic Med* 1990;7:711-717.
- 422 Ryder REJ, Owens DR, Hayes TM, Ghatei M, Bloom SR. Unawareness of hypoglycemia and inadequate glucose counter-regulation: no causal relationship with diabetic autonomic neuropathy. *Br Med J* 1990;301:783-787.
- 423 Bacatselos S, Karamitsos D, Kurtoglou G, Zamboulis C, Yovos J, Vyzantiades A. Hypoglycemia unawareness in type 1 diabetes mellitus patients under conventional insulin treatment. *Diabetes Nutrition and Metabolism* 1995;267-275.
- 424 Dejgaard A, Andersen P, Hvidberg A, Hilsted J. Cardiovascular, Metabolic, and Hormonal responses to noradrenaline in diabetic patients with autonomic neuropathy. *Diabetic Med* 1996;13:983-989.
- 425 Molgaard H, Christensen PD, Sorensen KE, Christensen CK, Mogensen CE. Association of 24 h cardiac parasympathetic activity and degree of nephropathy in IDDM patients. *Diabetes* 1992;41:812-817.
- 426 Spallone V, Gambardella S, Maiello MR, Barini A, Frontoni S, Menzinger G. Relationship between autonomic neuropathy, 24 h blood pressure profile and nephropathy in non-insulin IDDM patients. *Diabetes Care* 1994;17:578-584.
- 427 Poulsen PL, Ebbelohj J, Hansen KW, Magensen CE. 24 h blood pressure and autonomic function is related to albumin excretion within the normoalbuminuric range in IDDM patients. *Diabetologia* 1997;40:718-725.
- 428 Sundkvist G, Lilja B. Autonomic neuropathy predicts deterioration in glomerular filtration rate in patients with IDDM. *Diabetes Care* 1993;16:773-779.
- 429 Krolewski AS, Barzilay J, Warram JH, Martin BC, Pfeifer M, Rand LH. Risk of early-onset proliferative retinopathy in IDDM is closely related to cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabetes* 1992;41:430-437.
- 430 Ewing DJ, Clarke BF. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *Br Med J* 1982;285:916-918.
- 431 Pfeifer MA, Schumer MP. Cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 1994;17:1545-1546.
- 432 Karamitsos DT, Didangelos TP, Athyros VG, Kontropoulos AG. The natural history of recently diagnosed autonomic neuropathy over a period of two years. *Diab Res Clin Pract* 1998;42:55-63.
- 433 Duchon LW, Anjorin A, Warkins PJ, Mackay JD. Pathology of autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1980;92:301-303.
- 434 Guy RJC, Dawson JL, Garrett JR, Laws JW, Thomas PK, Sharma AK, Watkins PJ. Diabetic gastroparesis from autonomic neuropathy: surgical considerations and

- changes in vagus nerve morphology. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1984;47:686-691.
- 435 Britland ST, Young RJ, Sharma AK, Lee D, Ah-See AK, Charke BF. Vagus nerve morphology in diabetic gastropathy. *Diabet Med* 1990;7:780-787.
- 436 Tamura N, Baverstock J, McLeod JG. A morphometric study of the carotid sinus nerve in patients with diabetes mellitus and chronic alcoholism. *J Auton Nerv Syst* 1988;23:9-15.
- 437 The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: The perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1996;45: 1289-1298.
- 438 Okhubo Y, Kishikawa H, Araki E et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with NIDDM: a randomized prospective 6 year study. *Diab Res Clin Practice* 1995;28: 103-117.
- 439 Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J, Mervaala E, Siitonen O, Uusitupa M. Natural history of peripheral neuropathy in patients with NIDDM. *N Engl J Med* 1995;333:89-94.
- 440 Ziegler D, Mayer P, Muhlen H, Gries FA. The natural history of somatosensory and autonomic nerve dysfunction in relation to glycaemic control during the first 5 years after diagnosis of Type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 1991;34:822-829.
- 441 Nicolucci A, Carinci F, Graepel JG, Hohman TC, Ferris F, Lachin JM. The efficacy of tolrestat in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care* 1996;19:1091-1096.
- 442 Greene DA. Effects of aldose reductase inhibitors on the progression of nerve fiber damage in diabetic neuropathy. *J Diab Comp* 1992;6:11-14.
- 443 Macleod AF, Boulton AJM, Owens DR. A multicentre trial of the aldose reductase inhibitors tolrestat, in patients with symptomatic diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes and Metabol* 1992;18:14-20.
- 444 Santiago JV, Sonksen PH, Boulton AJM. Withdrawal of the aldose reductase inhibitor tolrestat in patients with diabetic neuropathy: Effect on nerve function. *J Diab Comp* 1993;7:170-178.
- 445 Gries AF. Alternative therapeutic principles in the prevention of microvascular and neuropathic complications. *Diab Res and Clin Pract* 1995;28(Suppl):201-207.
- 446 Green DA, Arezzo JC, Brown MB. Effect of aldose reductase inhibition on nerve conduction and morphometry in diabetic neuropathy. Zenarestat Study Group. *Neurology* 1999;53:580-591.
- 447 Hotta N, Kawamori R, Atsumi Y, et al. ADCT Study Group. Stratified analyses for selecting appropriate target patients with diabetic peripheral neuropathy for long-term treatment with an aldose reductase inhibitor, epalrestat. *Diabet Med* 2008;25:818-825
- 448 Matsumoto T, Ono Y, Kurono M, Kuromiya A, Nakamura K, Bril V. Ranirestat (AS-3201), a Potent Aldose Reductase Inhibitor, Reduces Sorbitol Levels and Improves Motor Nerve Conduction Velocity in Streptozotocin-Diabetic Rats. *J Pharmacol Sci* 2008;107:231-237.
- 449 Julu POO. Essential fatty acids prevent slowed nerve conduction in STZ diabetes. *J Diabet Compl* 1988;2:185-8.
- 450 Jamal GA, Carmichael H. The effect of gamma-linoleic acid on human diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Diabet Med* 1990;7:319-323.
- 451 Young RJ. The management of diabetic neuropathy: In Pickup J, Williams G eds *Textbook of diabetes*, 2nd ed, London, Blackwell Science Ltd 1997;51.1-51.13.
- 452 Apfel SC. Neurotrophic factors in the therapy of diabetic neuropathy. *Am J Med* 1999;107(2B):34S-42S.
- 453 Reja A, Tesfaye S, Harris ND, Ward JD. Is ACE inhibition with lisinopril helpful in diabetic neuropathy? *Diabet Med* 1995;12:302-306.
- 454 Malik RA, Williamson S, Abbott C et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitor trandolapril on human diabetic neuropathy: randomised double-blind controlled trial. *Lancet* 1998;352:1978-1981.
- 455 Wada R, Sugo M, Nakano M, Yagihashi S. Only limited effects of aminoguanidine treatment on peripheral nerve function, Na⁺-K⁺-ATPase activity and thrombomodulin expression in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetologia* 1999;42:743-747.
- 456 Kishi Y, Schmelzer JD, Yao JK et al. Alpha-lipoic acid: effect on glucose uptake, sorbitol pathway, and energy metabolism in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes* 1999;48:2045-2051.
- 457 Konrad T, Vicini P, Kusterer K et al. Alpha-lipoic acid treatment decreases serum lactate and pyruvate concentrations and improves glucose effectiveness in lean and obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:280-287.
- 458 Nagamatsu M, Nickander KK, Schmelzer JD, Raya A, Wittrock DA, Tritschler H, Low PA. Lipoic acid improves nerve blood flow, reduces oxidative stress, and improves distal nerve conduction in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1995;18:1160-1167.
- 459 Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3 week multicenter randomized controlled trial (aladi study). *Diabetologia* 1995;38:1425-1433.
- 460 Ziegler D, Low PA, Boulton AJM, et al. Antioxidant

- treatment with α-lipoic acid in diabetic polyneuropathy: a 4-year randomised double-blind trial (NATHAN 1 Study). *Diabetologia* 2007;50: S63.
- 461 Ziegler D, Ametov A, Barinov A, et al. Oral treatment with α-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial *Diabetes Care* 2006;29:2365-2370.
- 462 Ekberg K, Brismar T, et al. C-Peptide replacement therapy and sensory nerve function in type 1 diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2007;30:71-76.
- 463 Johansson B-L, Borg K, Fernqvist-Forbes E, Odergren T, Remahl S, Wahren J: C-peptide improves autonomic nerve function in IDDM patients. *Diabetologia* 1996;39:687-695.
- 464 Boulton AJM, Drury J, Clarke B, Ward JD. Continuous subcutaneous insulin infusion in the management of painful diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1982;5:386-390.
- 465 Pfeifer MA, Ross DR, Schrage SP, et al. A highly successful and novel model for treatment of chronic painful diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care* 1993;16:1103-1115.
- 466 Max MB, Lynch S, Muir J, Shoat SE, Smoller B, Dubner R. Effects of desipramine, amitriptyline and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 1992;326:1250-1256.
- 467 MacQuay HJ, Tramer M, Nye BA et al. A systemic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain* 1996;68:217-227.
- 468 Galer BS. Painful polyneuropathy. *Neurologic Clinics* 1998;16:791-811.
- 469 Oskarsson P, Ljunggren JG, Lins PE. The Mexiletine study Group. Efficacy and safety of Mexiletine in the treatment of painful Diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1997;20:1594-1597.
- 470 Μπακατσέλος Σ, Κούρτογλου Γ, Κούτλας Ε, Χαρσούλης Φ, Καραμήτσος Δ. Αποτελεσματικότητα της μεξιλετίνης στην επώδυνη διαβητική νευροπάθεια. *Ελλην Διαβητολογικά Χρονικά* 1993;6:58-64.
- 471 Rosner H, Rubin L, Kestenbaum A. Gabapentin adjunctive therapy in neuropathic pain. *Clin J Pain* 1996;12:56-58.
- 472 Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux L, Sharma U. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2004;110:628-638
- 473 Freeman R, Rosenstock J, Emir B, Durso-Decduz. Pooled analysis of 7 randomised, controlled trials of pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy (DPN): efficacy, safety, tolerability. *Diabetologia* 2007;50: S62-S63.
- 474 Zeigler D, Lynch SA, Muir J et al. Transdermal clonidine ver-sus placebo in painful diabetic neuropathy. *Pain* 1992;48:403-408.
- 475 Shuster S. Capsaicin and the cause of causalgia. *Lancet* 1995;345:160-161.
- 476 Vanamo R, Vahamurto M, Siitonen O. Epidural anesthesia in the treatment of painful diabetic neuropathy. *Duodecim* 1995;111:263-266.
477. Tesfaye S, Watt J, Benbow SJ, Pang KA, Miles J, Mac-Farlane IA. Electrical spinal-cord stimulation for painful diabetic peripheral neuropathy. *Lancet* 1996;348:1698-1700.
- 478 Katoulis EC, Boulton AJ, Raptis SA. The role of diabetic neuropathy and high plantar pressures in the pathogenesis of foot ulceration. *Horm Metab Res* 1996;28:159-164.
- 479 Selby PL, Young MJ, Boulton AJ. Bisphosphonates: a new treatment for diabetic Charcot neuroarthropathy? *Diabet Med* 1994;11:28-31.
- 480 Scott J, Lloyd-Mostyn RH. Acute autonomic dysfunction in diabetic ketoacidosis. *Lancet* 1976; i: 590.
- 481 Fraser DM, Cambell IW, Ewing DJ, Murray A, Neilson JMM, Clarke BF. Peripheral and autonomic nerve function in newly diagnosed diabetes mellitus. *Diabetes* 1977;26:546-550.
- 482 Jakobsen J, Christiansen JS, Kristoffersen I, Christensen CK, Hermansen K, Schmitz A, Mogensen CE. Autonomic and somatosensory nerve function after 2 years of continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes. *Diabetes* 1988;37:452-455.
- 483 The St Thomas' Diabetic Study Group. Failure of improved glycaemic control to reverse diabetic autonomic neuropathy. *Diabetic Med* 1986;3:330-334.
- 484 Lauritzen T, Frost-Larsen K, Larsen HW, Deckert T, the Steno Study Group. Two years experience with continuous subcutaneous insulin infusion in relation to retinopathy and neuropathy. *Diabetes* 1985;34:74-79.
- 485 Ziegler D, Dannehl K, Wiefel K, Gries FA. Differential effects of near-normoglycaemia for 4 years on somatic nerve dysfunction and heart rate variation in type 1 diabetic patients. *Diabetic Med* 1992;9:622-629.
- 486 Navarvo X, Sutherland DER, Kennedy WR. Long term effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy. *Ann Neurol* 1997;42:727-736.
- 487 Solders G, Tyden G, Persson A, Groth CG. Improvement of nerve conduction in diabetic neuropathy. A follow-up study 4 years after combined pancreatic and renal transplantation. *Diabetes* 1992;41:946-951.
- 488 Didangelos TP, Karamitsos DT, Athyros VG, Kourtoglou GI. Effect of aldose reductase inhibition on cardiovascular reflex tests in patients with definite diabetic autonomic neuropathy over a period of 2 years. *J Diab Compl* 1998;12:201-207.
- 489 Didangelos TP, Athyros V, Karamitsos D, Papageorgiou AA,

- Kourtoglou G, Kontopoulos A. Effect of aldose reductase inhibition on heart rate variability in patients with severe or moderate diabetic neuropathy. *Clin Drug Invest* 1998;15:111-121.
- 490 Προσωπική επικοινωνία με D Green και φαρμακευτική εταιρεία Wyeth, USA.
- 491 Schmidt RE, Dorsey DA, Beaudet LN, Plurad SB, Parvin CA, Miller MS. Insulin-like growth factor I reverses experimental diabetic autonomic neuropathy. *Am J Pathol* 1999;155:1651-1660.
- 492 Moore MV, Jeffcoate WJ, Macdonald IA. Apparent improvement in diabetic autonomic neuropathy induced by captopril. *J Hum Hypertens* 1987;1:161-165.
- 493 Athyros VG, Didangelos TR, Karamitsos DT, Papageorgiou AA, Boudoulas H, Kontopoulos AG. Long term effect of converting enzyme inhibition on circadian sympathetic and parasympathetic modulation in patients with diabetic autonomic neuropathy. *Acta Cardiol* 1998;53:201-209.
- 494 Διδάγγελος ΤΠ, Άθυρος ΒΓ, Παπαγεωργίου ΑΑ, Κούρτογλου ΓΑ, Καραμήτσος ΔΤ. Μακροχρόνια επίδραση της κιναπρίλης στις συμβατικές καρδιαγγειακές δοκιμασίες ασθενών με διαβητική νευροπάθεια του φυτικού νευρικού συστήματος. *Ελληνική Ιατρική* 2000;66:159-166.
- 495 Didangelos T, Arsos G, Karamitsos D, Athyros V, Georga S, Karatzas N. Effect of Quinapril or Losartan or their combination on diabetic autonomic neuropathy and left ventricular function. *J Diab Compl* 2006;20:1-7
- 496 Coppey LJ, Davidson EP, Rinehart TW, Gellert JS, Oltman CL, Lund DD, and Yorek MA. ACE Inhibitor or Angiotensin II Receptor Antagonist Attenuates Diabetic Neuropathy in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Diabetes* 2006;55:341-348.
- 497 Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomized study. *Lancet* 1999;353:617-622.
- 498 Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving H-H and Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2003;5:383-393.
- 499 Gaede P, Parving H-H and Pedersen O. Long-term effects of intensive multifactorial treatment on total and cardiovascular mortality in patients with type 2 Diabetes. *Diabetologia* 2007;50:S48.
- 500 Campbell IW, Ewing DJ, Clarke BF. Therapeutic experience with fluorocortisone in diabetic postural hypotension. *Br Med J* 1976;872-874.
- 501 Hoeldtke RD, Streeten DHP. Treatment of orthostatic hypotension with erythropoietin. *N Engl J Med* 1993;329:611-615.
- 502 Hoeldtke RD, Davis KM, Joseph J, Gonzales R, Panidis IP, Friedman AC. Hemodynamic effects of octreotide in patients with autonomic neuropathy. *Circulation* 1991;84:168-176.
- 503 Erbas T, Varoglu E, Erbas B, Tastekin G, Akalin S. Comparison of metoclopramide and erythromycin in the treatment of diabetic gastroparesis. *Diabetes Care* 1993;16:1511-1514.
- 504 Ishii M, Nakamura T, Kasai F, Baba T, Takebe K. Erythromycin derivative improves gastric emptying and insulin requirement in diabetic patients with gastroparesis. *Diabetes Care* 1997;20:1134-1137.
- 505 Rosa-E-Silva L, Troncon LE, Oliveira RB, Iazigi N, Gallo L Jr, Foss MC. Treatment of diabetic gastroparesis with oral clonidine. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:179-183.
- 506 Nakabayashi H, Fujii S, Miwa U, Seta T, Takeda R. Marked improvement of diabetic diarrhea with the somatostatin analogue octreotide. *Arch Intern Med* 1994; 154:1863-1867.
- 507 Janka HU, Standl E, Mehnert H. Clonidine effect on diabetic gustatory sweating. *Ann Int Med* 1979;91:130.
- 508 Edmonds ME, Archer AG, Watkins PJ. Ephedrine: A new treatment for diabetic neuropathic oedema. *Lancet* 1983;1:548-551.
- 509 Hopkins DF, Cotton SJ, Williams G. Effective treatment of insulin-induced edema using ephedrine. *Diabetes Care* 1993;16:1026-1028.
- 510 Marshall SM. Sildenafil: a revolutionary therapy? *Diabetic Med* 1998;15:897-899.
- 511 Padma-Nathan H. A new era in the treatment of erectile dysfunction. *Am J Cardiol* 1999;84(5B):18N-23N.
- 512 Korenman SG, Viosca SP. Treatment of vasculogenic sexual dysfunction with pentoxifylline. *J Am Geriatr Soc* 1993;4:363-366.
- 513 Becker AJ, Stief CG, Machtens S et al. Oral phentolamine as treatment for erectile dysfunction. *J Urol* 1998;159:1214-1216.
- 514 Garber BB, Marcus SM. Does surgical approach affect the incidence of inflatable penile prosthesis infection? *Urology* 1998;52:291-293.
- 515 Morganstern SL. Long-term experience with the AMS 700 CX inflatable penile prosthesis in the treatment of Peyronie's disease. *Tech Urol* 1997;3:86-88.
- 516 Andoloro VJ, Dube A. Treatment of retrograde ejaculation with brompheniramine. *Urology* 1975;5:530-532.

8.5

ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΚΑΙ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΣΤΟΝ ΔΙΑΒΗΤΗ**Δ. Καραμήτσος**

Το δέρμα εμφανίζει ποικίλες εκδηλώσεις και διαταραχές στον μη ρυθμιζόμενο διαβήτη. Αυτές οι διαταραχές οφείλονται στο ότι η γλυκόζη εισέρχεται εύκολα στα κύτταρα της επιδερμίδας, χωρίς την παρουσία της ινσουλίνης, όπου μεταβολίζεται και σχηματίζονται γλυκογόνο, γαλακτικό οξύ και λίπη. Στην παθογένεια των διαταραχών και των παθήσεων του δέρματος στους διαβητικούς ασθενείς συμβάλλουν η υπεργλυκαιμία, η υπερλιπιδαιμία και η μικροαγγειοπάθεια. Στον πίνακα 8.5.1 περιέχονται όλες οι παθήσεις του δέρματος που παρατηρούνται στους διαβητικούς και σχετίζονται με τον διαβήτη.

Διαβητική λιποειδική νεκροβίωση

Είναι η πιο ενοχλητική και αντιαισθητική δερματική εκδήλωση του διαβήτη. Η συχνότητά της στους διαβητικούς αναφέρεται ότι είναι 0,3%.¹ Ο τύπος του διαβήτη, η διάρκεια και το επίπεδο ρύθμισής του είναι παράγοντες που σχετίζονται με τη συχνότητα εμφάνισης αυτής της διαταραχής. Εμείς παρατηρήσαμε 8 περιπτώσεις μεταξύ 995 ασθενών με ΣΔ τύπου 1 (0,8%). Η διαβητική λιποειδική νεκροβίωση (ΔΛΝ) εμφανίζεται μερικά χρόνια μετά τη διάγνωση του ΣΔ, υπάρχουν όμως και περιπτώσεις που πρώτα εμφανίζεται η νεκροβίωση και αργότερα γίνεται η διάγνωση του διαβήτη. Αυτό μάλλον οφείλεται στο ότι ο διαβήτης προϋπήρχε, αλλά παρέμεινε αδιάγνωστος. Στο 1/3 των περιπτώσεων δεν υπάρχει διαβήτης.

Η δερματοπάθεια αυτή είναι 2-3 φορές συχνότερη στις γυναίκες, είτε είναι διαβητικές είτε όχι. Συνήθως εμφανίζεται σε νεαρούς διαβητικούς. Έχει περιγραφεί εμφάνιση ΔΛΝ και σε παιδιά.² Η δερματική βλάβη μπορεί να είναι μονήρης ή πολλαπλή. Μπορεί να εμφανιστεί σε διάφορα σημεία του σώματος, είναι όμως πολύ συχνότερη στο πρόσθιο τμήμα των κνημών και τη ραχιαία επιφάνεια του άκρου ποδός.³ Η βλάβη της νεκροβίωσης φαίνεται σαν μια καστανέρυθρη ή ερυθρωπή πλάκα. Συνήθως έχει σχήμα ωσειδές και διάμετρο από 0,5-25 cm. Το κέντρο της βλάβης με τον καιρό γίνεται ατροφικό και κιτρινωπό. Συχνά το κέντρο της πλάκας εμφανίζει εξελκώσεις και εφελκίδες και η κατάσταση επιβαρύνεται από μικροτραυματισμούς και επιλοιμώξεις. Μέσα στην εξανθηματική πλάκα παρατηρούνται τηλαγγειεκτασίες¹ (εικόνα 8.5.1).

Παθολογοανατομικώς οι βλάβες χαρακτηρίζονται από νεκροβίωση παρά από αληθή νέκρωση. Παρατηρούνται αφρώδη γιγαντοκύτταρα και λιποειδικές



εικόνα 8.5.1 Λιποειδική νεκροβίωση.

αγγειακές αλλοιώσεις με περιαγγειακή φλεγμονώδη διήθηση. Μικρά αγγεία, που περιβάλλουν τη διήθηση, εμφανίζονται αποφραγμένα και το φαινόμενο αυτό θεωρείται ως η αιτία των αλλοιώσεων της νεκροβίωσης. Στις βλάβες υπάρχουν αυξημένες εναποθέσεις χοληστερόλης και φωσφολιπιδίων.⁴ Η πορεία της νεκροβίωσης είναι βραδεία. Δεν υπάρχει απόλυτη συσχέτιση με τις χρόνιες επιπλοκές του διαβήτη, αλλά έχουμε παρατηρήσει ότι οι βλάβες γίνονται εντονότερες σε περιόδους μεταβολικής απορρύθμισης. Το ίδιο αναφέρουν και άλλοι συγγραφείς.⁵ Σε μικρό ποσοστό παρατηρείται αυτόματη υποχώρηση της βλάβης σε διάστημα 6-12 ετών.

Η θεραπεία της είναι προβληματική. Συνιστάται κάλυψη των βλαβών για κοσμητικούς λόγους, αλλά και για προστασία από μικροκακώσεις, καταπολέμηση των επιλοιμώξεων με ανάπαυση του μέλους, αντιβίωση και τοπική περιποίηση. Πλαστική εγχείρηση και μεταμόσχευση δέρματος έχει επιχειρηθεί σε αρκετές περιπτώσεις, αλλά το αποτέλεσμα δεν είναι βέβαιο. Η νεκροβίωση είναι δυνατόν να επανεμφανιστεί στα όρια της ουλής ή στο μόσχευμα. Τελευταία αναφέρονται ευνοϊκά αποτελέσματα με αντιαίμοπεταλιακά φάρμακα (διπυριδαμόλη, συνδυασμός διπυριδαμόλης και ασπιρίνης)⁶ και θεραπεία με υπερβαρικό οξυγόνο.⁷ Επίσης ευνοϊκά επέδρασε σε δύο περιπτώσεις η χορήγηση κυκλοσπορίνης.⁸

Δακτυλιοειδές κοκκίωμα

Το δακτυλιοειδές κοκκίωμα είναι μία δερματοπάθεια με πολλές ομοιότητες προς τη διαβητική λιποειδική νεκροβίωση. Οι βλάβες έχουν σχήμα κυκλικό ή ωσειδές με ωχροατροφικό κέντρο και επηρμένη περι-

πίνακας 8.5.1 Δερματικές διαταραχές και παθήσεις στον σακχαρώδη διαβήτη.

A. Ειδικές διαβητικές διαταραχές

Διαβητική λιποειδική νεκροβίωση
Δακτυλιοειδές κοκκίωμα
Κηλίδες ατροφίας
Διαβητική πομφολύγωση
Σκλήρυνση δέρματος

B. Δερματικές εκδηλώσεις σχετιζόμενες με τη θεραπεία

Ινσουλιδική λιποδυστροφία (ατροφία-υπερτροφία)
Αλλεργία στην ινσουλίνη
Αλλεργία στα υπογλυκαιμικά φάρμακα

Γ. Συχνές λοιμώξεις δέρματος

Μικροβιακές δερματικές λοιμώξεις
Μονιλιάσιες
Επιδερμοφυτίες

Δ. Μη ειδικές μεταβολικές εκδηλώσεις

Ξανθώματα (φυματώδη και εξανθηματικά)
Ξανθελάσματα Ξανθοχρωμία (καροτιναιμία)

E. Καταστάσεις που βρίσκονται συχνότερα στους διαβητικούς

Ιδιοπαθής κνησμός	Μελανίζουσα ακάνθωση
Σάρκωμα Kaposi	Αιμοχρωμάτωση
Ψωρίαση	Πορφυρία
Έκζεμα	

φέρεια. Δεν έχουν τάση για εξελκώσεις. Εντοπίζονται σε διάφορα σημεία του σώματος και είναι μονήρεις ή πολλαπλές. Σε δικούς μας ασθενείς παρατηρήσαμε μία βλάβη στο πρόσωπο (μάγουλο) και δύο στην περιοχή του αχίλλειου τένοντα. Σε άλλες περιπτώσεις οι βλάβες εντοπίζονται στα άκρα και στον κορμό. Το δακτυλιοειδές κοκκίωμα παθολογοανατομικώς μοιάζει με τη νεκροβίωση (εικόνα 8.5.2). Παρατηρείται και σε μη διαβητικά άτομα και μάλιστα η συχνότητά του είναι μάλλον μικρότερη στον ΣΔ απ' ό,τι πιστευόταν παλαιότερα. Μεταξύ 84 ασθενών με δακτυλιοειδές κοκκίωμα, ΣΔ είχαν 10 ασθενείς (12%).⁹ Σε ομάδα 40 παιδιών

κάτω των 15 ετών με δακτυλιοειδές κοκκίωμα, κανένα παιδί δεν είχε διαβήτη.¹⁰ Πάντως, αν εμφανιστεί η βλάβη σε μη διαβητικά άτομα, είναι σκόπιμο να γίνει ΔΑΓ για διάγνωση υποκλινικού διαβήτη. Η θεραπεία του δακτυλιοειδούς κοκκιώματος είναι εξίσου προβληματική με εκείνη της νεκροβίωσης. Η συχνότητα της βλάβης δεν είναι γνωστή, γιατί πολλές περιπτώσεις δεν αναφέρονται.

Κηλίδες ατροφίας

Πρόκειται για πολλαπλές μικρές κηλίδες, κιτρινέρυθρες ή φαιόχρωμες, που άλλοτε είναι λίγες και άλλοτε συρρέουν στις κνήμες. Το δέρμα εμφανίζει ατροφία του χορίου, αλλοιώσεις των κολλαγόνων ινών και αποφράξεις τριχοειδών. Οι βλάβες δεν είναι επώδυνες ούτε εξελκωνονται. Συχνά είναι αποτέλεσμα μικροτραυματισμών. Θεωρούνται "ελάχιστες" εκδηλώσεις νεκροβίωσης. Δεν απαιτούν θεραπεία. Ανάλογες κηλίδες παρατηρούνται και στα πόδια κίρρωτικών ασθενών και γενικά ηλικιωμένων ατόμων (εικόνα 8.5.3).

Ιδιοπαθής πομφολύγωση

Σε πολλούς διαβητικούς με μακροχρόνιο διαβήτη και νευροπάθεια εμφανίζονται πομφόλυγες στο δέρμα των χεριών και των ποδιών, χωρίς να προηγηθεί εμφανής τραυματισμός. Η εμφάνισή τους είναι απότομη και υποτροπιάζει για χρόνια. Οι βλάβες μοιάζουν με έγκυμα, αλλά γύρω από τη βλάβη λείπει το ερύθημα. Είναι ανώδυνες και αν επιμολυνθούν, η ίασή τους γίνεται με βραδύ ρυθμό. Συχνά καταλείπουν υπέρχρωση στο δέρμα (εικόνα 8.5.4).¹¹ Η παθογένεια των βλαβών δεν είναι γνωστή.

Παθολογοανατομικώς παρατηρείται μέτρια φλεγμονή του χορίου. Οι πομφόλυγες είναι γεμάτοι από άμορφο εωσινόφιλο υλικό που περιέχει σπάνια λευκοκύτταρα. Τα αγγεία των ανώτερων στιβάδων του χορίου εμφανίζουν παχύτερα τοιχώματα. Οι μεγάλες πομ-



εικόνα 8.5.2 Δακτυλιοειδές κοκκίωμα.



εικόνα 8.5.3 Κηλίδες ατροφίας.



εικόνα 8.5.4 Ιδιοπαθής πομφολύγωση.

φόλυγες πρέπει να παρακεντούνται και να αδειάζει το περιεχόμενό τους. Εφαρμόζεται επίσης τοπική αντισηψία. Η ίαση γίνεται σε μερικές εβδομάδες χωρίς ουλοποίηση. Σύμφωνα με την κλινική μας εμπειρία, η καλή ρύθμιση του διαβήτη σταματά τις εκθύσεις της πομφολύγωσης· το ίδιο αναφέρεται και σε περίπτωση που μελετήθηκε λεπτομερώς, στην οποία βρέθηκε επίσης ευνοϊκή επίδραση της μινουκυκλίνης (Minocin).¹²

Σκλήρυνση του δέρματος (σκληροίδημα)

Σε άτομα με μακροχρόνιο διαβήτη παρατηρείται μερικές φορές σκλήρυνση του δέρματος, που αποκτά χαρακτήρα σκληροδερμίας.¹³ Η σκλήρυνση είναι ιδιαίτερα αισθητή κατά την προσπάθεια φλεβοκέντησης. Η σκλήρυνση αυτή. Αποδίδεται σε γλυκοζυλίωση του κολλαγόνου. Η περίσσεια γλυκόζης ενεργοποιεί τους ινοβλάστες για παραγωγή πρωτεϊνών στο δέρμα.¹³ Συνήθως συνυπάρχει με χειροαρθροπάθεια. Το σκληροίδημα των διαβητικών εμφανίζεται συχνά στον αυχένα και στο άνω τμήμα της ράχης.¹⁴

Επίκτητη ιχθύωση

Περιγράφεται ότι στους διαβητικούς εμφανίζεται μερικές φορές σκλήρυνση της επιδερμίδας με υπερκεράτωση που μοιάζει με την ιχθύωση.¹⁵

Κνησμός

Ο κνησμός είναι σύμπτωμα πολλών νοσημάτων και συχνά τα αίτιά του παραμένουν αδιευκρίνιστα. Είναι δύσκολο να αποδοθούν στον διαβήτη όλες οι περιπτώσεις κνησμού που εμφανίζονται σε διαβητικούς. Ο κνησμός, χωρίς υποκείμενη νόσο, έχει την ίδια συχνότητα στα διαβητικά και στα μη διαβητικά άτομα (3%).¹⁶ Στις μεγάλες ηλικίες είναι, εξάλλου, συχνός ο

ιδιοπαθής γεροντικός κνησμός. Μερικοί ασθενείς με διαβητική νευροπάθεια περιγράφουν αίσθημα κνησμού στα κάτω άκρα, που μάλλον είναι δυσαισθησία και μυρμηκίαση νευροπάθειας.

Ο κνησμός των γεννητικών οργάνων των γυναικών είναι μία συγκεκριμένη οντότητα. Μπορεί να συνοδεύεται ή όχι από μονιλίαση. Συνήθως υποχωρεί με την παύση της γλυκοζουρίας και τη ρύθμιση του διαβήτη. Η παθογένειά του πάντως δεν είναι τελείως διευκρινισμένη, γιατί δεν εμφανίζεται σε άτομα που έχουν νεφρική γλυκοζουρία, ούτε αναπαράγεται με τοπικές επιθέσεις γλυκόζης στον βλεννογόνο των γεννητικών οργάνων.

Λοιμώξεις του δέρματος

Ο γνωστός φαύλος κύκλος, λοίμωξη+διαβήτης = επίταση της λοίμωξης και επιδείνωση του διαβήτη, είναι υπεύθυνος για την αυξημένη συχνότητα των λοιμώξεων στο δέρμα των διαβητικών. Οι ασθενείς με αδιάγνωστο διαβήτη ή πτωχή ρύθμιση του διαβήτη είναι πιο επιρρεπείς σε λοιμώξεις του δέρματος.

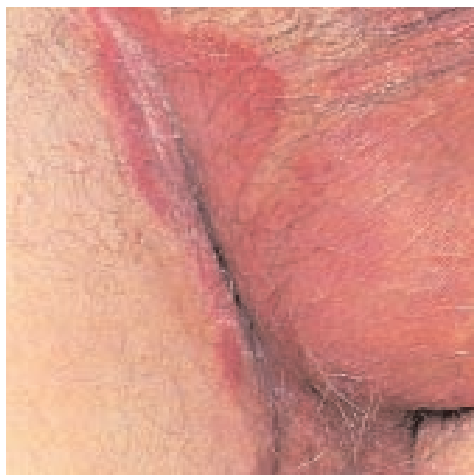
Παλαιότερα ήταν συχνές οι δοθινώσεις και οι εκτεταμένες πυοδερμίες. Σήμερα συναντώνται σπάνια και μόνο σε άτομα με πτωχή ρύθμιση του διαβήτη και κακές συνθήκες υγιεινής.

Μονιλιάσεις

Οι γυναίκες που έχουν κνησμό των γεννητικών οργάνων, σε σημαντικό ποσοστό έχουν μονιλίαση από *Candida Albicans*. Στο δέρμα τους παρατηρείται ερυθρότητα, οίδημα των χειλέων του αιδοίου και τυρώδες έκκριμα από τον κόλπο. Μονιλιάσεις ανευρίσκονται και στις περιπτώσεις βαλανοποσθίτιδας διαβητικών ανδρών. Στα ούρα διαβητικών, που έχουν γλυκοζουρία, η μονιλία βρίσκεται σε συχνότητα 35%, ενώ στα ούρα μη διαβητικών σε συχνότητα μόνο 10%. Οι μονιλιάσεις είναι επίσης συχνές στις μηροβουβωνικές πτυχές και κάτω από τους μαστούς (εικόνα 8.5.5). Ευνοούνται από τη γλυκοζουρία, την υγρασία, την παχυσαρκία, τη χρήση αντιβιοτικών, τα αντισηπτικά φάρμακα, τα κορτικοστεροειδή και την έλλειψη βιταμίνης Β. Η ρύθμιση του διαβήτη, παράλληλα με την αντιμυκητιασική αγωγή, βοηθά στη θεραπεία.

Επιδερμοφυτίες

Σε παλαιότερη στατιστική αναφέρονται επιδερμοφυτίες ποδιών στο 40% των εξετασθέντων διαβητικών. Σε νεότερες παρατηρήσεις, η συχνότητα των επιδερμοφυτιών δεν είναι μεγαλύτερη στους διαβητικούς.^{17,18} Από σχάση της επιδερμίδας των μεσοδακτυλικών πτυχών είναι δυνατόν να γίνει επιμόλυνση και να ανα-



εικόνα 8.5.5 Μονιλίαση μηροβουβωνικών πτυχών.



εικόνα 8.5.6 Λεύκη. Η ασθενής εκτός από το ΣΔ έπασχε και από νόσο του Addison. (Τρία αυτοανοσοποιητικά νοσήματα.



εικόνα 8.5.7 Ξανθώματα σε διαβητικό με μεγάλη αύξηση τριγλυκεριδίων.



εικόνα 8.5.8 Μελανίζουσα ακάνθωση αυχένα.

πτυχθεί σοβαρή φλεγμονή (κυτταρίτιδα) ή ακόμη και οστεομυελίτιδα. Συχνό μικροβιακό αίτιο κυτταρίτιδας είναι το κλωστηρίδιο της αναερόβιας γάγγραινας, αναερόβιοι κόκκοι και άλλα μικρόβια με ισχυρή λοιμογόνο ικανότητα. Στις λοιμώξεις αυτές απαιτείται ιδιαίτερα έντονη αντιβίωση και επαγρύπνηση, γιατί αρκετές περιπτώσεις εξελίσσονται σε σηψαιμικό shock.

Σε εργασία που έγινε στην Ιορδανία παρατηρήθηκε ότι οι μονιλιάσεις συμβαίνουν σε διαβητικούς ασθενείς (49,3%), σε θεραπευόμενους με κορτικοστεροειδή (33,8%) ή αντιβιοτικά (27,4%) και σε μικρό ποσοστό (15,7%) χωρίς προδιαθεσικό παράγοντα.¹⁹

Λεύκη

Η λεύκη είναι δερματοπάθεια που συνδυάζεται με ΣΔ τύπου 1 διότι έχει αυτοανοσοποιητική αιτιολογία (εικόνα 8.5.6). Περιγράφεται επίσης ότι η λεύκη έχει συχνότερη εμφάνιση και στον ΣΔ τύπου 2. Το ερώτημα που πρέπει να απαντηθεί είναι αν οι περιπτώσεις αυτές είναι βραδείας εξέλιξης ΣΔ τύπου 1.

Μελανίζουσα ακάνθωση

Πρόκειται για μελανοδερμική σκλήρυνση του δέρματος που αποδίδεται σε ενεργοποίηση αυξητικών παραγόντων στο δέρμα. Συνδυάζεται με σακχαρώδη διαβήτη και αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη (εικόνα 8.5.7). Η συχνότητά της είναι σε ιθαγενείς Αμερικανούς εφήβους (40%), σε Αφρικανούς Αμερικανούς 13%, σε ισπανικής καταγωγής Αμερικανούς 6% και στους λοιπούς λευκούς Αμερικανούς περί το 1%.²⁰ Η μελανίζουσα ακάνθωση πολλές φορές προϋπάρχει του διαβήτη, σχετίζεται με αντίσταση στην ινσουλίνη και με πολυκυστικές ωθήκες. Μία άλλη σπάνια μορφή διαβήτη, ο λιποατροφικός διαβήτης, συνδυάζεται συχνά με μελανίζουσα ακάνθωση.²¹

Λοιπές δερματοπάθειες

Εκτός από τις προαναφερθείσες δερματοπάθειες, στους διαβητικούς εμφανίζονται συχνότερα ψωρίαση και έκζεμα.²² Από 457 διαβητικούς που μελετήθηκαν για δερματοπάθειες βρέθηκε λεύκη σε 9%, ψωρίαση σε 9% και έκζεμα σε 8% των ασθενών.²² Στους διαβητικούς είναι συχνός και ο κνησμός του πρωκτού.²³ Οι δυσλιπιδαιμικοί διαβητικοί εμφανίζουν, όπως και οι μη διαβητικοί, ξανθώματα και ξανθελάσματα (εικ 8.5.8).

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Muller SA, Winkelmann RK. Necrobiosis lipidica diabetorum, a clinical and pathological investigation of 171 cases. *Arch Dermatol* 1966;93:272-281.
- 2 Chernosky ME, Guin JD. Necrobiosis lipidica in a three-year-old girl. *Arch Dermatol* 1961;84:135-136.
- 3 Mackey JP. Necrobiosis lipidica diabetorum involving scalp and face. *Br J Dermatol* 1975;93:729-730.
- 4 Lever WF, Schaumburg-Lever GO. *Histopathology of the Skin*. 7th ed, Philadelphia: Lippincott 1990:257-263, 307-308.
- 5 Cohen O, Yaniv R, Karasik A, Trau H. Necrobiosis lipidica and diabetic control revisited. *Med Hypotheses* 1996;46:348-350.
- 6 Berkson MH, Bondi EE, Margolis DJ. Ulcerated necrobiosis lipidica diabetorum in a patient with a history of generalized granuloma annulare. *Cutis* 1994;53:85-86.
- 7 Bouhanick B, Verret JL, Gouello JP, Berrut G, Marre M. Necrobiosis lipidica: treatment by hyperbaric oxygen and local corticosteroids. *Diabetes Metab* 1998;24:156-159.
- 8 Smith K. Ulcerating necrobiosis lipidica resolving in response to cyclosporine-A. *Dermatol Online J* 1997;3.
- 9 Studer EM, Calza AM, Saurat JH. Precipitating factors and associated diseases in 84 patients with granuloma annulare: a retrospective study. *Dermatology* 1996;193:364-368.
- 10 Rapelanoro-Rabenja F, Maleville J, Taieb A. Localized granuloma annulare in children: outcome in 30 cases. *Arch Pediatr* 1995;2:1145-1148.
- 11 Bernstein JE, Medenica M, Soltani K, Griem SF. Bullous eruption of diabetes mellitus. *Arch Dermatol* 1979;115:324-325.
- 12 Kubota Y, Koga T, Nakayama J. Bullous prurigo pigmentosa and diabetes. *Eur J Dermatol* 1998;8:439-441.
- 13 Haustein UF. Scleroderma-like lesions in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999;13:50-53.
- 14 Rho YW, Suhr KB, Lee JH, Park JK. A clinical observation of scleredema adultorum and its relationship to diabetes. *J Dermatol* 1998;25:103-107.
- 15 Yosipovitch G, Hodak E, Vardi P et al. The prevalence of cutaneous manifestations in IDDM patients and their association with diabetes risk factors and microvascular complications. *Diabetes Care* 1998;21:506-509.
- 16 Neilly JB, Martin A, Simpson N, MacCuish AC. Pruritus in diabetes mellitus: investigation of prevalence and correlation with diabetes control. *Diabetes Care* 1986;9:273-275.
- 17 Buxton PK, Milne LJ, Prescott RJ, Proudfoot MC, Stuart FM. The prevalence of dermatophyte infection in well-controlled diabetics and the response to Trichophyton antigen. *Br J Dermatol* 1996;134:900-903.
- 18 Lugo-Somolinos A, Sanchez JL. Prevalence of dermatophytosis in patients with diabetes. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:408-410.
- 19 Abu-Elteen KH. Incidence and distribution of Candida species isolated from human skin in Jordan. *Mycoses* 1999;42:311-317.
- 20 Stuart CA, Driscoll MS, Lundquist KF, Gilkison CR, Shabeb S, Smith MM. Acanthosis nigricans. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 1998;9:407-418.
- 21 Sasaki T, Ono H, Nakajima H, Sugimoto J. Lipoatrophic diabetes. *J Dermatol* 1992;19:246-249.
- 22 Romano G, Moretti G, Di Benedetto A, Giofre C, De Cesare E, Russo G, Califano L, Cucinotta D. Skin lesions in diabetes mellitus: prevalence and clinical correlations. *Diabetes Clin Pract* 1998;39:101-106.
- 23 Wahid Z, Kanjee A. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. *JPMMA J Pak Med Assoc* 1998;48:304-5.

8.6

ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΑΘΗΡΩΜΑΤΩΣΗ

8.6.1. Ο ρόλος του διαβήτη στην αθηρωμάτωση και θρόμβωση

Φ. Ηλιάδης, Δ. Καραμήτσος

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί την έβδομη κατά σειρά συχνότητας αιτία θανάτου στις αναπτυγμένες χώρες και σημαντικό ποσοστό αυτών των θανάτων οφείλεται σε εκδηλώσεις της αθηρωμάτωσης (πίνακας 8.6.1.1).¹ Οι αθηρωματώδεις αλλοιώσεις που εμφανίζονται στους διαβητικούς δεν διαφέρουν παθολογοανατομικά από τις αλλοιώσεις που εμφανίζουν μη διαβητικά άτομα, αλλά είναι πλέον διάσπαρτες και αφορούν και μικρές αρτηρίες. Τα μη διαβητικά άτομα εμφανίζουν τις αθηρωματικές αλλοιώσεις στα μεγάλα τους αγγεία και, συνήθως, στις λαγόνιες ή στις μηριαίες αρτηρίες. Οι διαβητικοί ασθενείς, εκτός από τον κίνδυνο της εντόπισης αθηρωματικών αλλοιώσεων στα ίδια σημεία με τους μη διαβητικούς, έχουν επιπλέον και περιφερικότερες βλάβες πολυεστιακές, που είναι μάλιστα αμφοτερόπλευρες.^{2,3} Επιπλέον ο σακχαρώδης

διαβήτη επιταχύνει την εξέλιξη των αθηρωματικών αλλοιώσεων.²

Ένας διαβητικός άνδρας και μία διαβητική γυναίκα έχουν αντιστοίχως 3,5 και 8,5 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν αθηρωματικές αλλοιώσεις σε σύγκριση με υγιείς ανθρώπους του αντίστοιχου φύλου και ηλικίας.⁴ Επίσης, οι διαβητικοί ασθενείς εμφανίζουν περιφερική αρτηριακή νόσο μία 10ετία νωρίτερα απ' ό,τι οι μη διαβητικοί.⁴

Η βαρύτητα, η εντόπιση και η σοβαρότητα της αθηρωμάτωσης των διαβητικών ατόμων μειώνει σε κάποιο βαθμό τις περιπτώσεις που η αγγειοχειρουργική μπορεί να προσφέρει ουσιαστική βοήθεια. Γι' αυτό η συχνότητα των ακρωτηριασμών στους διαβητικούς ασθενείς είναι 30-40 φορές μεγαλύτερη απ' ό,τι στον λοιπό πληθυσμό και η δυνατότητα παράκαμψης των στεφανιαίων αρτηριών μερικές φορές είναι προβληματική.

Σε σχέση με τις περιοχές που προσβάλλονται, διακρίνουμε τις παρακάτω περιπτώσεις αρτηριακής νόσου:

1. Περιφερική κάτω άκρων
2. Στεφανιαίων αρτηριών
3. Εξωκρανιακών αρτηριών
4. Ενδοκρανιακών αρτηριών
5. Σπλαγγικών αρτηριών
6. Ανευρύσματα

Οι πέντε πρώτες από τις παραπάνω εκδηλώσεις είναι συχνότερες στους διαβητικούς.

Στους διαβητικούς αρρώστους, πολύ συχνά, η αγγειακή προσβολή αφορά δύο ή περισσότερες περιοχές. Για παράδειγμα, μεταξύ διαβητικών ασθενών με περιφερική αγγειακή αποφρακτική νόσο, το 1/3 πάσχει από στεφανιαία νόσο και επίσης το 1/3 από ανεπάρκεια εγκεφαλικής αιμάτωσης. Οι περισσότεροι ασθενείς είναι ηλικιωμένοι και κατά συνέπεια έχουν και άλλα συμπαρομαρτούντα νοσήματα, όπως π.χ. υπέρταση. Συχνά συνυπάρχουν και άλλες επιπλοκές του διαβήτη, όπως νευροπάθεια ή και νεφροπάθεια. Επομένως, ο διαβητικός αγγειακός άρρωστος είναι κατά κανόνα ένας "πολυάρρωστος" και πρέπει να εκτιμηθεί

καλά η γενική του κατάσταση, πριν από οποιονδήποτε περαιτέρω χειρισμό.

Παθογένεια αθηρωμάτωσης στους διαβητικούς

Λόγω των διαφορών στην παθογένεια και την αιτιολογία του ΣΔ, θα αναφερθούμε χωριστά στις δύο μεγάλες κατηγορίες.

Στον ΣΔ τύπου 2 προκαλείται αθηρωμάτωση μέσω των ίδιων προδιαθεσικών παραγόντων από τους οποίους προκαλείται και στα μη διαβητικά άτομα αλλά και άλλων διαταραχών. Αυτές επιγραμματικά είναι:

1. Αρτηριακή υπέρταση
 2. Αυξημένος δείκτης μάζας σώματος
 3. Αυξημένα τριγλυκερίδια, μικρές πυκνές LDL
 4. Χαμηλή HDL χοληστερόλη
 5. Αυξημένη συγκολλητικότητα αιμοπεταλίων κ.ά.)
 6. Αύξηση ινωδογόνου
 7. Αυξημένος PAI-1
 8. Δυσλειτουργία ενδοθηλίου, χρόνια φλεγμονή
- Εκτός των παραπάνω παραγόντων επιδρούν δύο μηχανισμοί που είναι:

1. Οι ποικίλες επιδράσεις της υπεργλυκαιμίας

2. Τα αποτελέσματα της αντίστασης των ιστών στην ινσουλίνη

Ο σακχαρώδης διαβήτης και η ασυμπτωματική υπεργλυκαιμία αποτελούν σαφώς ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή θνητότητα. Ο σχετικός κίνδυνος αυξάνεται ανάλογα με τον βαθμό της υπεργλυκαιμίας.^{5,6}

Επιπλέον ασκούνται αθηρωματογόνοι επιδράσεις με τους γνωστούς λοιπούς παράγοντες κινδύνου αθηρωμάτωσης. Έτσι οι διαβητικοί εμφανίζουν συχνότερα από τον λοιπό πληθυσμό τις παραπάνω αθηρωματογόνους καταστάσεις ή παράγοντες κινδύνου αθηρωμάτωσης.⁷

Επιπρόσθετος επίκτητος παράγοντας σε πολλούς διαβητικούς (κακώς) είναι και το κάπνισμα. Το κάπνισμα προκαλεί βλάβη στο ενδοθήλιο,⁸ αθηρωματογόνους μεταβολές στις λιποπρωτεΐνες^{9,10} και αυξάνει την τάση για θρομβογένεση.^{11,12} Οι καπνιστές διαβητικοί έχουν συνήθως και αθηρωμάτωση αορτολαγόνιας κατανομής, παράλληλα με τις περιφερικές εντοπίσεις.

Η υπέρταση φαίνεται να έχει επίδραση στην εμφάνιση αθηρωμάτωσης στα εγγύς του κορμού περιφερικά αγγεία^{13,14} και είναι παράγοντας κινδύνου για θάνατο από καρδιαγγειακή νόσο στα άτομα που έχουν διαβήτη.¹⁵

Οι δυσλιπιδαιμίες είναι γνωστό ότι σχετίζονται με την ανάπτυξη αθηρωμάτωσης. Παθολογικές τιμές λιπιδίων παρατηρούνται συχνά στους διαβητικούς ασθενείς. Έχει περιγραφεί συσχέτιση της διαλείπουσας χωλότητας με τις τιμές των τριγλυκεριδίων, της ολικής

πίνακας 8.6.1.1 Συχνότητα εκδηλώσεων αθηρωσκλήρωσης στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 σε σχέση με μη διαβητικούς.

	Σχετικός κίνδυνος
Στεφανιαία νόσος	x 2-4
Αγγειακά θρομβωτικά επεισόδια	x 2-3
Περιφερική αγγειοπάθεια κάτω άκρων	x 3
Ισχαιμική γάγγραινα κάτω άκρων	x 30

χοληστερόλης, της LDL και VLDL χοληστερόλης και αρνητική συσχέτιση προς την HDL και HDL2 χοληστερόλη.^{16,17}

Πολλοί συγγραφείς, συχνά αντιγράφοντας ο ένας τον άλλο, μιλούν για τον ρόλο της υπερινσουλιναιμίας στη δημιουργία της αθηρωσκλήρυνσης. Οι κύριοι εκφραστές αυτής της άποψης είναι οι Stout και Reaven.^{18,19} Έγιναν μάλιστα προς τούτο και ειδικώς οργανωμένα συμπόσια.²⁰ Κατά τον Reaven, κεντρικό ρόλο παίζει η υπερινσουλιναιμία και η αντίσταση στην ινσουλίνη.

Ωστόσο, ο ρόλος της υπερινσουλιναιμίας αμφισβητήθηκε, όπως και η ίδια η έννοιά της.²¹⁻²⁶ Τα πρώτα πειράματα για την επίδραση της ινσουλίνης στην αθηρωματογένεση έγιναν σε ακραία πειραματικά πρότυπα *in vitro* με φαρμακολογικές δόσεις ινσουλίνης, που δημιουργούσαν πυκνότητες πολύ μεγαλύτερες από αυτές που κυκλοφορούν στο πλάσμα.²⁷ Σε επιδημιολογικές μελέτες που δεν αφορούσαν διαβητικούς, βρέθηκαν σε λίγες εργασίες ασθενείς συσχετίσεις συχνότητας της στεφανιαίας νόσου με τις τιμές ινσουλίνης πλάσματος, άλλοτε νηστείας και άλλοτε μεταγευματικές.²⁸⁻³⁰ Οι δύο μεγαλύτερες μελέτες από την άποψη του αριθμού των ατόμων που μελετήθηκαν είναι οι ακόλουθες: σε μελέτη που έγινε στις ΗΠΑ με 5.926 άνδρες και 7.520 γυναίκες, που είναι και η μεγαλύτερη σχετική μελέτη παγκοσμίως, δεν βρέθηκε καμία συσχέτιση ινσουλίνης πλάσματος και καρδιαγγειακής νόσου μετά τον συνυπολογισμό των άλλων παραγόντων κινδύνου.³¹ Σε μελέτη με 5.550 άνδρες στη Βρετανία δεν βρέθηκε γραμμική σχέση καρδιαγγειακής νόσου και ινσουλίνης πλάσματος.³² Σε ειδική διάταξη των ευρημάτων της μελέτης βρέθηκε ασθενής συσχέτιση ινσουλίνης στο ανώτερο 1/10 των τιμών με τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Οι συγγραφείς αυτοί καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι τα αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης είναι μόνο ένας δείκτης που υποδηλώνει άλλους κοινούς αιτιολογικούς παράγοντες, χωρίς να υπάρχει άμεση βιολογική σχέση.³² Γενικώς μπορεί να λεχθεί ότι στις μελέτες στις οποίες βρέθηκαν έστω και ασθενείς συσχετίσεις ινσουλίνης και καρδιαγγειακής νόσου, υπήρχαν παράλληλα πολλοί παράγοντες κινδύνου που αν υπολογίζονταν με ειδική στατιστική μεθοδολογία, εξουδετερωνόταν ο σχετικός κίνδυνος ο σχετιζόμενος με τις υψηλές τιμές ινσουλίνης.³³ Σε μη διαβητικούς έχει βρεθεί συσχέτιση μεταξύ υψηλών τιμών ινσουλίνης στο πλάσμα και περιφερικής αγγειοπάθειας, αλλά οι έχοντες υψηλές τιμές ινσουλίνης ήταν και καπνιστές.³⁴

Δεν υπάρχει καμία, μέχρι σήμερα, μελέτη στην οποία να βρέθηκε σε συσχέτιση υπερινσουλιναιμίας και περιφερικής αγγειακής νόσου σε διαβητικούς.

Ως προς τη συσχέτιση των τιμών ινσουλίνης πλά-

σματος με τη συχνότητα εμφάνισης της αρτηριακής υπέρτασης, βρέθηκε ότι μία ασθενής συσχέτιση που υπήρχε χανόταν, αν γινόταν διόρθωση ως προς τον δείκτη μάζας σώματος (BMI).³⁵

Οι διαβητικοί Ινδιάνοι Pima, ενώ έχουν αντίσταση στην ινσουλίνη και υψηλές τιμές ινσουλίνης στο πλάσμα τους, δεν εμφανίζουν αυξημένη αθηρωμάτωση και έχουν μικρή συχνότητα καρδιαγγειακών επιπλοκών.³⁶ Σε υπερήλικες διαβητικούς, επίσης, δεν βρέθηκε συσχέτιση επιπέδων ινσουλίνης και αθηρωμάτωσης.³⁷

Δεν υπάρχουν επίσης συσχετίσεις επιπέδων ινσουλίνης διαβητικών ασθενών και στεφανιαίας νόσου ή περιφερικής αγγειοπάθειας, σύμφωνα με δύο σχετικές ανασκοπήσεις.^{38,39} Είναι φανερό ότι έχει γίνει κατάχρηση του όρου υπερινσουλιναιμία, δεδομένου ότι οι οποιοσδήποτε τιμές ινσουλίνης πλάσματος των διαβητικών συνδυάζονται με ανεπάρκεια δράσης ινσουλίνης και με υψηλές τιμές γλυκόζης. Και αν ακόμη, επί διαβητικών, οι τιμές ινσουλίνης στο πλάσμα είναι αυξημένες σε σχέση με τις αντίστοιχες φυσιολογικών ατόμων, στην ουσία πρόκειται για σχετική ανεπάρκεια ινσουλίνης. Η έκκριση ινσουλίνης στο μήκος του χρόνου μειώνεται στον ΣΔ τύπου 2, και αν δεν υπήρχε ανεπάρκεια ινσουλίνης δεν θα υπήρχε διαβήτης. Παρόμοια ευρήματα είχαν και μελέτες σε μη διαβητικό πληθυσμό.⁴⁰

Υπό έρευνα εξακολουθεί να είναι ο ρόλος της προ-ινσουλίνης και των πεπτιδικών προϊόντων σχάσης προ-ινσουλίνης στην προδιάθεση για καρδιαγγειακά νοσήματα.^{41,42} Οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 εμφανίζουν αυξημένη αναλογία προ-ινσουλίνης και των σχετικών πεπτιδίων σχάσης της και οι μεταβολές αυτές (αυξημένη προ-ινσουλίνη) σχετίζονται με υψηλές τιμές του PAI-1. Η θεραπεία με ινσουλίνη μειώνει την αυξημένη προ-ινσουλίνη και τον αυξημένο PAI-1, άρα η ινσουλίνη του πλάσματος, αν δεχθούμε ότι είναι δυνατόν να είναι υπερβολικά αυξημένη σε διαβητικούς, δεν έχει σχέση με τις αυξημένες τιμές του PAI-1, εφόσον βρέθηκε ότι αντιθέτως τις διορθώνει.⁴³ Εξάλλου, ο PAI-1 σχετίζεται περισσότερο με τα αυξημένα τριγλυκερίδια παρά με την ινσουλίνη του πλάσματος.⁴⁴

Το καλούμενο μεταβολικό σύνδρομο (σύνδρομο X του Reaven) ανευρίσκεται με όλες τις βασικές παραμέτρους του ταυτοχρόνως (δυσλιπιδαιμία, υπέρταση, δυσανεξία γλυκόζης, κοιλιακή παχυσαρκία) μόνο στο 2,9% των ανδρών. Μειωμένη συχνότητα πλήρους συνύπαρξης των βασικών παραμέτρων του μεταβολικού συνδρόμου βρήκαμε και σε δική μας μελέτη,⁴⁵ γεγονός που δυσχεραίνει την αποδοχή της υπερινσουλιναιμίας ως κοινού αιτιολογικού παράγοντα.

Μέθοδοι που μειώνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη, όπως η μείωση του σωματικού βάρους και η αύξη-

ση της μυϊκής δραστηριότητας, μπορεί να συμβάλουν στην εξαφάνιση της διαβητικής μεταβολικής διαταραχής και, κατά συνέπεια, στη μείωση του κινδύνου για πρόωρη αθηρωσκλήρωση και ειδικότερα για στεφανιαία νόσο, που αποτελεί το κύριο πρόβλημα.^{7,46}

Ο παθογενετικός ρόλος της υπεργλυκαιμίας

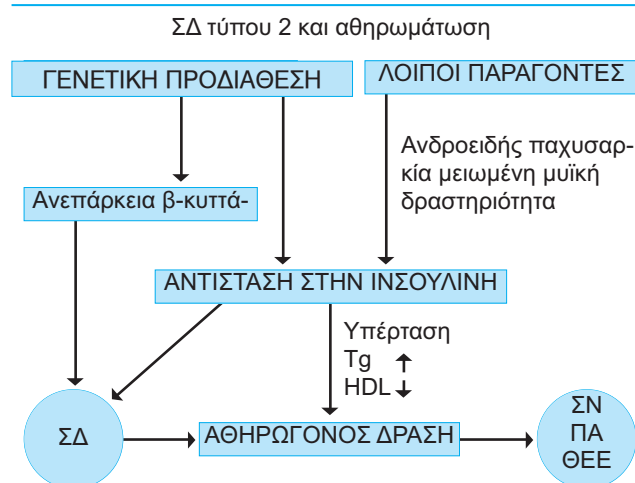
Σε διάφορες εργασίες έγινε στατιστικός υπολογισμός του σχετικού κινδύνου για αθηρωμάτωση, μετά την αφαίρεση των λοιπών γνωστών παραγόντων κινδύνου. Στον πίνακα 8.6.1.2 φαίνεται ο διορθωμένος σχετικός κίνδυνος επί ατόμων με αρχόμενη διαταραχή της ανοχής γλυκόζης.⁷ Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι ο κλινικά εκδηλωμένος διαβήτης αποτελεί παράγοντα κινδύνου στεφανιαίας νόσου. Πάντως, ο απευθείας ρόλος της υπεργλυκαιμίας έχει αμφισβητηθεί από μερικούς ερευνητές. Σύμφωνα με αυτούς, ενδέχεται ο διαβήτης να δρα προάγοντας την αθηρωμάτωση, κατά έμμεσο τρόπο, με τις ποικίλες μεταβολικές διαταραχές του και όχι απευθείας μέσω υπεργλυκαιμίας.^{47,48} Σε μία μελέτη βρέθηκε θετική συσχέτιση υπεργλυκαιμίας και περιφερικής αγγειακής νόσου.⁴⁹ Υπάρχουν, όμως, διαφορές στις εκτιμήσεις του βαθμού σχετικού κινδύνου, που συνήθως βρίσκεται μεταξύ 2 και 4. Οι γυναίκες με διαβήτη χάνουν τελικά τη φυσική προστασία την οποία έχουν πριν από την εμμηνόπαυση.

Στις διάφορες μελέτες, όπου οι ασθενείς διακρίθηκαν σε ομάδες με πρόσφατη και παλαιότερη διάγνωση σακχαρώδη διαβήτη, δεν φαίνεται να υπάρχουν αξιολογικές διαφορές μεταξύ τους, γεγονός που συνηγορεί υπέρ μίας περιέργης έλλειψης συσχέτισης διάρκειας νόσου και αθηρωμάτωσης.⁷ Η άγνωστη χρονική περίοδος με αδιάγνωστη μεταβολική διαταραχή του διαβήτη, που έχει προηγηθεί της διάγνωσης, ίσως είναι μια παράμετρος που παρεμβάλλεται και δεν επιτρέπει πιο σαφείς συσχετίσεις διάρκειας ΣΔ τύπου 2 και αθηρωμάτωσης. Η ανεύρεση αυξημένου κινδύνου θανάτου από στεφανιαία νόσο, ακόμη και σε άτομα με μικρή διαταραχή της ανοχής γλυκόζης, συνηγορεί υπέρ του ότι η σχέση διαβήτη και αθηρωμάτωσης είναι πιο στενή και μακρότερη απ' ό,τι κλινικώς διαπιστώνεται. Έτσι, φαίνεται ότι και μικρή ακόμη διαταραχή της ανοχής γλυκόζης δρα αθηρωματογενώς. Αν και ο ακριβής μηχανισμός είναι αδιευκρίνιστος, προτείνεται το ακόλουθο σχήμα παθογένειας (σχήμα 8.6.1.1). Στον λεπτό μηχανισμό της εξεργασίας της αθηρωμάτωσης αρκετοί αθηρωματογόνοι παράγοντες επηρεάζονται από τη μεταβολική διαταραχή του διαβήτη και είναι συχνότεροι στους διαβητικούς ασθενείς.⁵⁰ Εξάλλου, στους παχύσαρκους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 συχνά συνυπάρχει υπέρταση και δυσλιπιδαιμία.

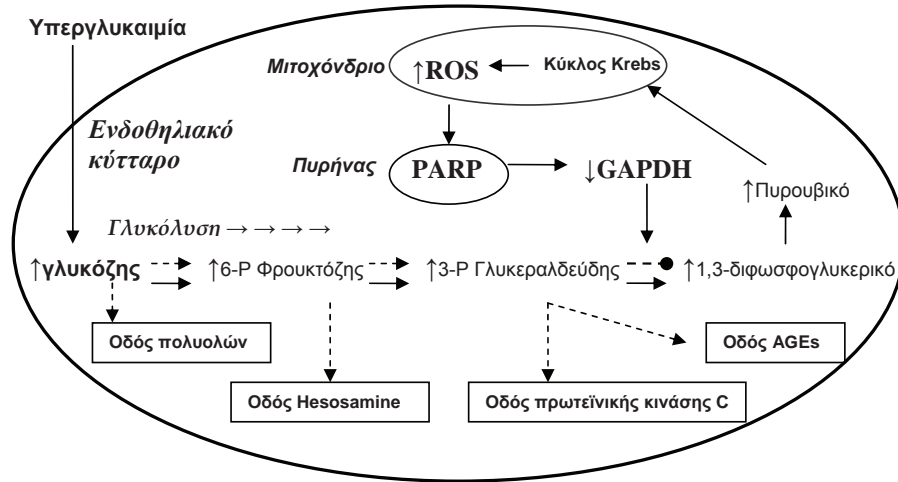
πίνακας 8.6.1.2 Διορθωμένος σχετικός κίνδυνος στεφανιαίας νόσου σε άτομα με διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης

Μελέτη	Γυναίκες	Άνδρες
1. Whitehall	-	2,00
2. Paris	-	1,90
3. Finland	-	2,00
4. Bedford	-	1,42
5. Honolulu	5,16	1,50
6. Rancho Bernardo	-	1,17
7. Busselton	1,80	1,20
8. Framingham	2,60	1,00
9. Chicago	1,10	1,19

Η υπεργλυκαιμία, σε ορισμένα είδη κυττάρων στα οποία η γλυκόζη εισέρχεται χωρίς την ανάγκη της ινσουλίνης, μεταξύ αυτών και στα ενδοθηλιακά, προκαλεί αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης γλυκόζης.⁵¹ Μεγαλύτερη ποσότητα γλυκόζης μέσω της γλυκολυτικής οδού μετατρέπεται σε πυρουβικό οξύ. Το πυρουβικό οξύ εισέρχεται στα μιτοχόνδρια, όπου και μεταβολίζεται στον κύκλο του Krebs από τον οποίο απελευθερώνεται CO₂ πρωτόνια και ηλεκτρόνια. Τα πρωτόνια και τα ηλεκτρόνια που παράγονται στον κύκλο του Krebs συνδέονται με κατάλληλο υπόστρωμα που συνήθως είναι το νικοτιναμιδο-αδενινο-δινουκλεοτίδιο (NAD) ή/και το φλαβινο-αδενινο-δινουκλεοτίδιο (FAD), δίνοντας γένεση στο NADH (αναχθείσα μορφή του NAD) και στο FADH₂ (αναχθείσα μορφή του FAD). Τα μόρια αυτά είναι πλούσια σε ενέργεια, διότι περιέχουν ένα ζεύγος ηλεκτρονίων με μεγάλη τάση μεταφοράς.⁵² Τα αυξημένα ποσά των NADH και FADH₂ στη συνέχεια οξειδώνονται στην αναπνευστική αλυσίδα,



σχήμα 8.6.1.1 Σχηματική παράσταση της παθογένειας της αθηρωμάτωσης στον ΣΔ τύπου 2. ΣΝ=Στεφανιαία Νόσος, ΠΑ=Περιφερική Αγγειοπάθεια, ΘΕΕ=Θρομβωτικά Εγκεφαλικά Επεισόδια.

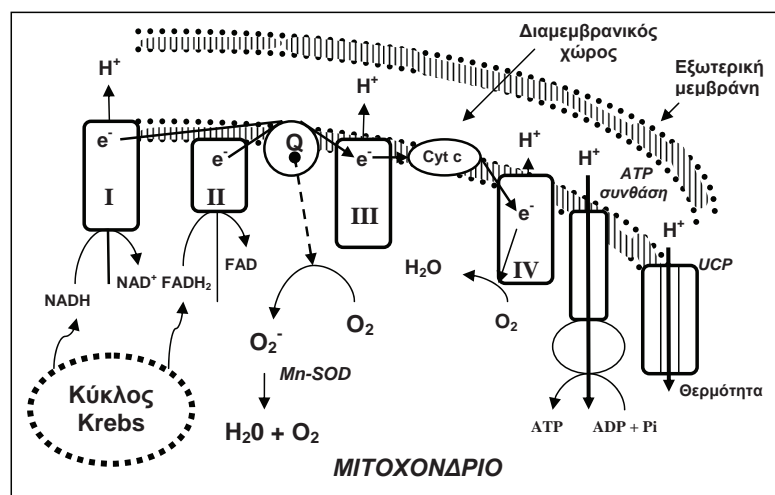


σχήμα 8.6.1.2 Προτεινόμενος μηχανισμός πρόκλησης κυτταρικής βλάβης μέσω της υπεργλυκαιμίας (κατά Brownlee)

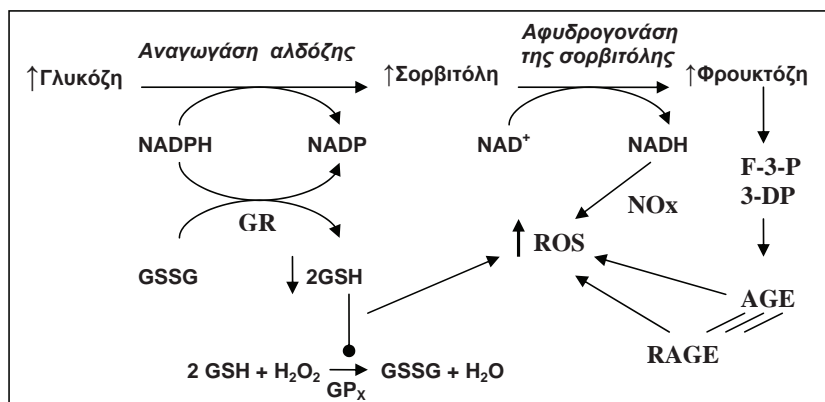
που βρίσκεται στην εσωτερική επιφάνεια της εσωτερικής μεμβράνης των μιτοχονδρίων, σε άμεση γειτνίαση με τον κύκλο του Krebs. Η αναπνευστική αλυσίδα αποτελείται από τέσσερις πρωτεϊνικούς φορείς ηλεκτρονίων, τα συμπλέγματα I, II, III και IV, στα οποία το NADH και FADH₂ παρέχουν το ζεύγος ηλεκτρονίων που περιέχουν. Σύμφωνα με την υπόθεση της χημειοσωματικής σύζευξης, κατά τη μεταφορά αυτή των ηλεκτρονίων μέσω της αναπνευστικής αλυσίδας δημιουργείται ενεργειακή διαφορά δυναμικού κατά μήκος της μιτοχονδριακής μεμβράνης με αποτέλεσμα τη διέγερση της ATP συνθέτασης που οδηγεί σε παραγωγή ATP.^{53,54} Για τη διατήρηση σταθερού ρυθμού παραγωγής ATP, οι μη συνεζευγμένες πρωτεΐνες (UCPs) μετασχηματίζουν την πλεονάζουσα διαφορά δυναμικού της μιτοχονδριακής μεμβράνης σε θερμότητα. Στα διαβητικά ενδοθηλιακά κύτταρα, λόγω της μεγάλης παραγωγής δοτών ηλεκτρονίων NADH και FADH₂,

παρατηρείται αύξηση της διαφοράς δυναμικού κατά μήκος της μιτοχονδριακής μεμβράνης πάνω από ένα κριτικό όριο. Στο σημείο αυτό αποκλείεται η μεταφορά ηλεκτρονίων μέσω του πρωτεϊνικού συμπλέγματος III, και τα ηλεκτρόνια επιστρέφουν στην ουβικινόνη (συνένζυμο Q).⁵⁵ Το συνένζυμο Q αποδίδει τα πλεονάζοντα ηλεκτρόνια, ένα κάθε φορά, στο μοριακό οξυγόνο το οποίο μετατρέπεται αρχικά σε ανιόν υπεροξειδίου (O₂⁻). Η υπεργλυκαιμία κατ' αυτόν τον τρόπο οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου (Reactive Oxygen Species - ROS) (σχήματα 8.6.1.2 και 8.6.1.3).^{56,57}

Οι ROS, και ιδιαίτερα το ανιόν του υπεροξειδίου, είναι ιδιαίτερα τοξικές προκαλώντας ακόμη και διασπάσεις του DNA. Η βλάβη του πυρηνικού DNA που προκαλείται από τις ROS έχει ως αποτέλεσμα τη δραστηριοποίηση ενός ανακατασκευαστικού ενζύμου του DNA, της πολυ-ADP-ριβοζο-πολυμεράσης (PARP). Η δραστηριοποίηση



σχήμα 8.6.1.3 Αναπνευστική αλυσίδα και αυξημένη παραγωγή ROS σε σακχαρώδη διαβήτη.



σχήμα 8.6.1.4 Οδός πολυολών.
 GSSG: οξειδωθείσα γλουταθειόνη
 GSH: αναχθείσα γλουταθειόνη
 GR: αναγωγή γλουταθειόνης
 GPx: υπεροξειδάση της γλουταθειόνης
 NOx: NADH οξειδάση

ROS: ελεύθερες ρίζες οξυγόνου
 F-3-P: 3-φωσφορική-φρουκτόζη
 3-DP: 3-δεοξυγλυκοζόνη
 AGE: τελικά προϊόντα γλυκοζυλίωσης
 RAGE: υποδοχέας σύνδεσης των τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης

της PARP οδηγεί στη ριβοζυλίωση και στη μείωση της δραστηριότητας της δεϋδρογονάσης της 3-φωσφορικής γλυκεραλδεΐδης (GAPDH).⁵⁸ Η GAPDH είναι ένα ένζυμο απαραίτητο για την ολοκλήρωση της γλυκόλυσης και ειδικότερα για την παραγωγή του 1,3-διφωσφορογλυκερικού οξέος. Ως αποτέλεσμα, η γλυκόλυση αναστέλλεται στο επίπεδο του 1,3-διφωσφορογλυκερικού οξέος οδηγώντας σε μεγάλη κυτταροπλασματική συσσώρευση γλυκόζης, 6-φωσφορικής φρουκτόζης και 3-φωσφορικής γλυκεραλδεΐδης, των οποίων ο μεταβολισμός εκτρέπεται σε άλλες μεταβολικές οδούς. Έτσι, η γλυκόζη εισέρχεται στην οδό των πολυολών, η 6-φωσφορική φρουκτόζη στην οδό της εξοζαμίνης και η 3-φωσφορική γλυκεραλδεΐδη στην οδό της πρωτεϊνικής κινάσης C και στην οδό των AGEs (τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης) (σχήμα 8.6.1.2).^{59,60}

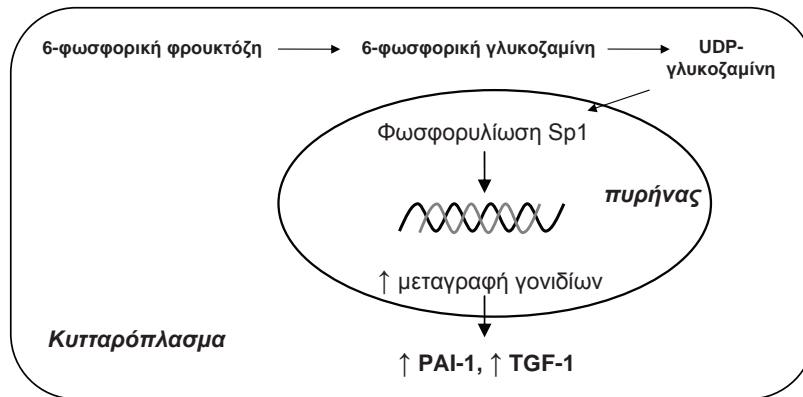
Κύκλος των πολυολών

Στη μεταβολική οδό των πολυολών, η γλυκόζη με τη δράση του ενζύμου αναγωγή της αλδόζης ανάγεται σε σορβιτόλη. Στη συνέχεια, η σορβιτόλη με τη δράση ενός άλλου ενζύμου, της αφυδρογονάσης της σορβιτόλης, οξειδώνεται προς D-φρουκτόζη (σχήμα 8.6.1.4).⁶¹ Σε συνθήκες ευγλυκαιμίας μόνο το 3% της γλυκόζης εισέρχεται στον κύκλο των πολυολών, γιατί η εξοκίνηση (το πρώτο ένζυμο της γλυκολυτικής οδού) έχει πολύ μικρότερη σταθερά διαστάσεως (K_M) από την αναγωγή της αλδόζης, με αποτέλεσμα η γλυκόζη να μεταβολίζεται μέσω της γλυκολυτικής οδού. Σε αυξημένη, όμως, ενδοκυττάρια υπεργλυκαιμία, πάνω από το 30% της γλυκόζης μεταβολίζεται μέσω του κύκλου των πολυολών.⁶² Αυτή η δραστηριοποίηση του κύκλου των πολυολών είναι συνέπεια της

υπεργλυκαιμίας και οδηγεί σε αυξημένη οξειδωτική καταπόνηση μέσω κυρίως τριών μηχανισμών: α) Κατά τη μετατροπή της γλυκόζης σε σορβιτόλη, η αναγωγή της αλδόζης χρησιμοποιεί ως συνένζυμο την αναχθείσα μορφή του φωσφορικού-νικοτιναμιδοαδενινο-δινουκλεοτιδίου (NADPH), το οποίο καταναλώνεται. Το ίδιο όμως συνένζυμο χρησιμοποιεί και η αναγωγή της γλουταθειόνης για τη μετατροπή της οξειδωθείσας στην αναχθείσα γλουταθειόνη. Κατά συνέπεια, η κατανάλωση του NADPH οδηγεί σε μειωμένη παραγωγή αναχθείσας γλουταθειόνης (GSH), γνωστού αντιοξειδωτικού μορίου που εξουδετερώνει τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, με αποτέλεσμα να μειώνεται η αντιοξειδωτική ικανότητα και να αυξάνεται η ευπάθεια του κυττάρου σε καταστάσεις αυξημένης οξειδωτικής καταπόνησης.^{63,64} β) Υπερπαραγωγή της αναχθείσας μορφής του νικοτιναμιδο-αδενινο-δινουκλεοτιδίου (NADH) κατά τη μετατροπή της σορβιτόλης σε φρουκτόζη. Η οξείδωση του υπερπαραγόμενου NADH μέσω της αναπνευστικής αλυσίδας οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου (ROS).⁶⁴ γ) Η παραγόμενη φρουκτόζη και οι μεταβολίτες της, 3-φωσφορική-φρουκτόζη και 3-δεοξυγλυκοζόνη, προκαλούν ευκολότερα μη ενζυμική γλυκοζυλίωση σε σύγκριση με τη γλυκόζη, με αποτέλεσμα η ενεργοποίηση του μεταβολικού δρόμου των πολυολών να ευνοεί την αυξημένη παραγωγή τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης. Τα τελικά προϊόντα γλυκοζυλίωσης είναι γνωστό ότι οδηγούν σε οξειδωτική καταπόνηση (σχήμα 8.6.1.4).⁶⁴

Οδός Εξοζαμίνης

Ο μεταβολισμός της 6-φωσφορικής φρουκτόζης, λόγω των αυξημένων κυτταροπλασματικών συγκεντρώ-



σχήμα 8.6.1.5 Οδός εξοζαμίνης

σεών της, εκτρέπεται προς την οδό της εξοζαμίνης. Με την επίδραση του ενζύμου γλουταμινική αμινο-τρανσφεράση της 6-φωσφορικής φρουκτόζης (GFAT) μετατρέπεται σε 6-φωσφορική γλουκοζαμίνη και στη συνέχεια σε UDP-γλουκοζαμίνη. Η UDP-γλουκοζαμίνη εισέρχεται στον πυρήνα και φωσφορυλιώνει ρίζες θρεονίνης και σερίνης διαφόρων μεταγραφικών παραγόντων, όπως ο Sp1, με αποτέλεσμα την αύξηση της μεταγραφής των γονιδίων του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου 1 (PAI-1) και του αυξητικού παράγοντα TGF-1 (σχήμα 8.6.1.5).⁶⁵⁻⁶⁸

Οδός πρωτεϊνικής κινάσης C

Η ενδοκυττάρια αύξηση της 3-φωσφορικής γλυκεραλδεΐδης οδηγεί σε αυξημένη σύνθεση διακυλγλυκερόλης (DAG), ενός συμπαραγόντα ενεργοποίησης των κλασικών ισομορφών της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC). Η δραστηριοποίηση της PKC επηρεάζει την έκφραση διαφόρων γονιδίων οδηγώντας σε:

- 1) Αναστολή έκφρασης του mRNA της ενδοθηλιακής συνθετάσης του νιτρικού οξειδίου (NOs)
- 2) Αύξηση δραστηριότητας της ενδοκυττάριας MAP-

κινάσης, με αποτέλεσμα αυξημένη έκφραση της ενδοθηλίνης-1, που είναι ισχυρή αγγειοσυσπαστική ουσία

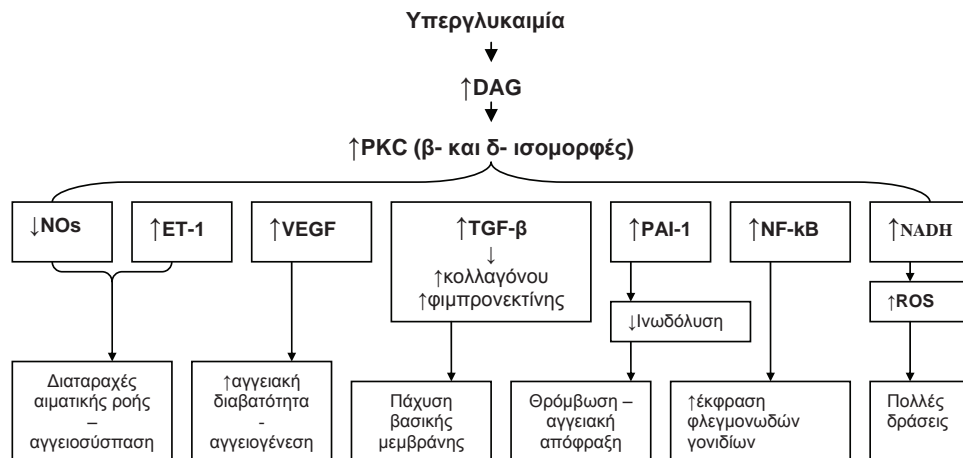
3) Αυξημένη έκφραση του παράγοντα VEGF (vascular endothelial growth factor), με συνέπεια αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα

4) Αυξημένη έκφραση του αυξητικού παράγοντα TGF-β (transforming growth factor-β) που ρυθμίζει την παραγωγή εξωκυττάριου συνδετικού ιστού

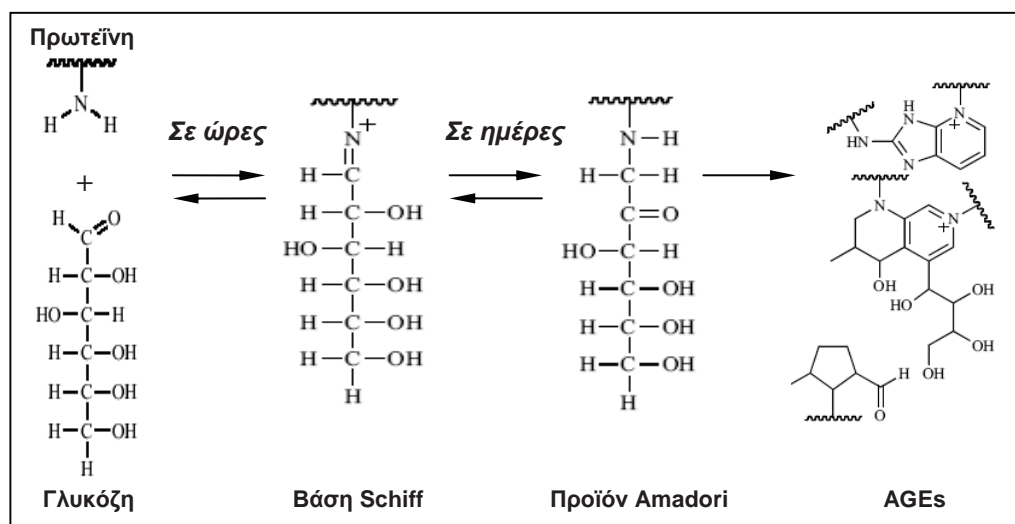
5) Αυξημένη έκφραση του αναστολέα της ινωδολύσης PAI-1, του μεταγραφικού παράγοντα NF-kB (που ενεργοποιεί αυξητικούς παράγοντες και παράγοντες που προάγουν τη φλεγμονή) και των NAD(P)H οξειδωσών των κυτταρικών μεμβρανών που ενοχοποιούνται για τη δημιουργία ελεύθερων ριζών οξειγόνου (ROS) (σχήμα 8.6.1.6).⁶⁹⁻⁷⁴

Γλυκοζυλίωση και AGEs

Ένας από τους πλέον ενδιαφέροντες μηχανισμούς που είναι υπεύθυνος για την επιταχυνόμενη αθηρωμάτωση στον ΣΔ είναι η γλυκοζυλίωση των πρωτεϊνών και των λιποπρωτεϊνών. Πιο αναλυτικά, η καρβονυλική ομάδα της ανοικτής αλυσίδας της γλυκόζης, της φρου-



σχήμα 8.6.1.6 Οδός της πρωτεϊνικής κινάσης C.



σχήμα 8.6.1.7 Κλασική οδός σχηματισμού των τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης

κτόξης, των φωσφορικών εξοζών, των τριοζών και των φωσφορικών τριοζών, αντιδρά με τις ελεύθερες αμινοκικές ομάδες, κυρίως υπολοιπίων λυσίνης και αργινίνης, πρωτεϊνών του πλάσματος ή του αγγειακού τοιχώματος και παράγονται (σε διάστημα ωρών) χημικώς αναστρέψιμα γλυκοζυλιωμένα παράγωγα (βάσεις Schiff). Οι βάσεις Schiff, μέσα σε ημέρες, δίνουν γένεση σε πιο σταθερά προϊόντα (κετοαμίνες) που ονομάζονται προϊόντα Amadori, με πιο γνωστό Amadori παράγωγο τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη. Η γλυκοζυλίωση των πρωτεϊνών είναι μία αυτόματη αντίδραση, η οποία εξαρτάται από τον βαθμό και τη διάρκεια της υπεργλυκαιμίας. Στη συνέχεια, τα προϊόντα Amadori, κυρίως σε πρωτεΐνες μεγάλου χρόνου ημίσειας ζωής (όπως το κολλαγόνο των αγγειακών τοιχωμάτων), είτε μετατρέπονται (σε διάστημα εβδομάδων) σε αντιδραστικά δικαρβονυλικά προϊόντα, όπως οι γλυκοζόνες, είτε κατακερματίζονται μέσω οξειδωσης (γλυκοοξειδωση) με τελικό αποτέλεσμα τον σχηματισμό σταθερών, μη αναστρέψιμων προϊόντων τελικής γλυκοζυλίωσης (AGEs) (σχήματα 8.6.1.7 και 8.6.1.8).⁷⁵⁻⁷⁸

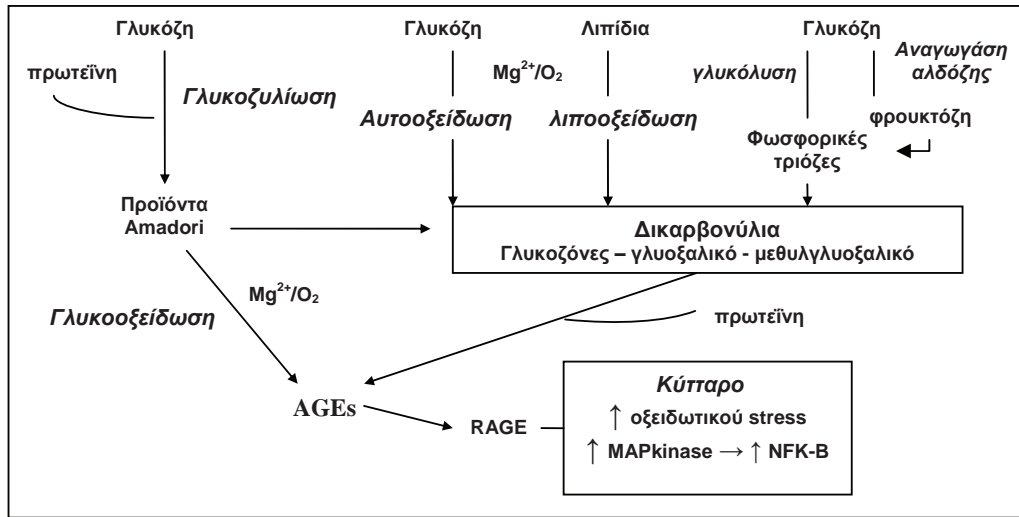
Υπάρχουν όμως και εναλλακτικές οδοί σχηματισμού των AGEs. Συγκεκριμένα, η οξείδωση της γλυκόζης (αυτοοξείδωση) και των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (λιποοξείδωση) παρουσία μετάλλων (Mg) και O₂ οδηγεί στον σχηματισμό δικαρβονυλικών ενώσεων. Δικαρβονυλικές ενώσεις σχηματίζονται και μέσω της γλυκόλυσης και κυρίως από τον μεταβολισμό της φρουκτόζης που παράγεται από τη μεταβολική οδό των πολυολών. Αυτά τα αντιδραστικά δικαρβονυλικά προϊόντα (γλυκοζόνες, γλυοξαλικό, μεθυλογλυοξαλικό) μπορεί να ενωθούν με πρωτεΐνες και να σχηματίσουν AGEs (σχήμα 8.6.1.8).^{76,78}

Τα παραγόμενα AGEs μπορούν να προκαλέσουν κυτταρική βλάβη με τρεις μηχανισμούς: 1) Τα πρόδρομα

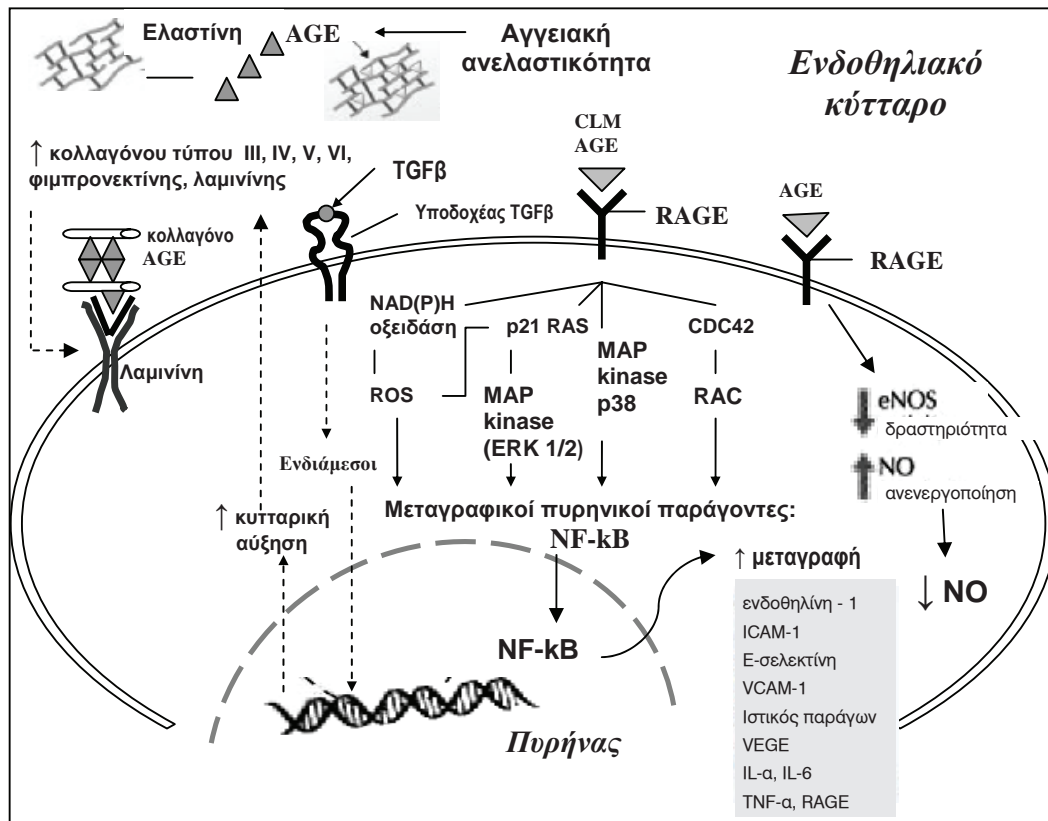
μόρια των AGEs συνδέονται με ενδοκυττάρια πρωτεΐνες που συμμετέχουν στη μεταγραφική ρύθμιση διαφόρων γονιδίων και διαταράσσουν τη λειτουργία τους. 2) Τα πρόδρομα μόρια των AGEs περνούν στον εξωκυττάριο χώρο και τροποποιούν μόρια του εξωκυττάρου συνδετικού ιστού προκαλώντας αυξημένη σύνθεση κολλαγόνου τύπου IV, φιβρονεκτίνης, λαμίνης κ.λπ, με αποτέλεσμα τη μηχανική δυσλειτουργία του ενδοθηλίου. 3) Τα πρόδρομα μόρια των AGEs περνούν στον εξωκυττάριο χώρο και συνδέονται με πρωτεΐνες του πλάσματος, όπως οι λευκωματίνες, τροποποιώντας τη λειτουργία τους (σχήμα 8.6.1.8).⁶⁰

Τα AGEs συνδέονται με ειδικούς υποδοχείς (RAGEs) των ενδοθηλιακών κυττάρων. Η επακόλουθη ενεργοποίηση των RAGEs μεταβιβάζει πολλαπλά ενδοκυττάρια σήματα και μέσω των NAD(P)H oxidase, p21ras, mitogen-activated protein kinases (MAPKs), extracellular signal-regulated kinase 1/2 and p38, και των GTPases Cdc42 και Rac πραγματοποιείται δραστηριοποίηση και ενδοπυρηνική μετατόπιση διαφόρων μεταγραφικών παραγόντων, όπως του παράγοντα NF-κB, με αποτέλεσμα την αυξημένη έκφραση διαφόρων γονιδίων-στόχων. Ανάμεσα σε αυτά ανήκουν τα γονίδια που κωδικοποιούν την endothelin-1, το vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), το intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), την E-selectin, τον tissue factor, την thrombomodulin, τον vascular endothelial growth factor (VEGF), πιθανώς κυτταροκίνες όπως IL-1, IL-6 και tumor necrosis factor-α (TNF-α) και τέλος τους ίδιους τους RAGEs. Επιπλέον τα AGEs μειώνουν τη βιοδιαθεσιμότητα και δραστηριότητα του μονοξειδίου του αζώτου (NO) (σχήμα 8.6.1.9).⁷⁹

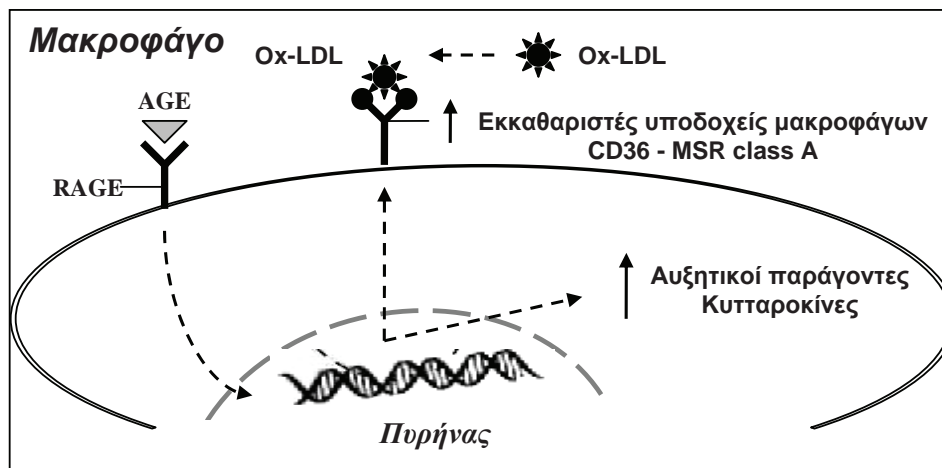
Επίσης συνδέονται με τους RAGEs των μακροφάγων προκαλώντας αυξημένη παραγωγή κυτταροκινών όπως ιντερλευκίνη-1 (IL-1) και TNF-α, αλλά και αυξη-



σχήμα 8.6.1.8 Οδοί σχηματισμού τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης.



σχήμα 8.6.1.9 Η επίδραση των τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης (AGEs) στα ενδοθηλιακά κύτταρα.



σχήμα 8.6.1.10 Η επίδραση των τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης (AGEs) στα μακροφάγα.

τικών παραγόντων όπως ο platelet derived growth factor (PDGF) και ο insulin like growth factor-1 (IGF-1).^{80,81} Επιπλέον, έχει φανεί ότι τα AGEs προάγουν την έκφραση των γονιδίων που κωδικοποιούν δύο σημαντικούς υποδοχείς της οξειδωθείσας LDL (OxLDL), τους macrophage scavenger receptor class A (MSR class A) και τους CD36. Η αυξημένη έκφραση αυτών των υποδοχέων στην επιφάνεια των μακροφάγων οδηγεί σε αυξημένη πρόσληψη της οξειδωθείσας LDL (OxLDL) από τα μακροφάγα, τα οποία μεταμορφώνονται σε αφρώδη κύτταρα (σχήμα 8.6.1.10).^{82,83}

Σημαντική είναι επίσης η γλυκοζυλίωση των λιποπρωτεϊνών και κυρίως της LDL. Τα φωσφολιπίδια και η αποπρωτεΐνη Β της LDL γλυκοζυλιώνονται, με αποτέλεσμα η LDL ευκολότερα να υφίσταται οξειδωτική μετατροπή και δυσκολότερα να αναγνωρίζεται από τον υποδοχέα των LDL.

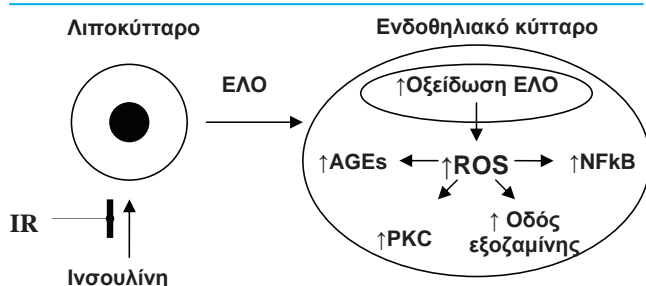
Ινσουλινοαντίσταση στην παθογένεση της αθηρωμάτωσης.

Η ύπαρξη ινσουλινοαντίστασης, μειώνοντας τη δράση της ινσουλίνης στον λιπώδη ιστό, διεγείρει τη λιπόλυση οδηγώντας σε αύξηση των ελεύθερων λιπαρών

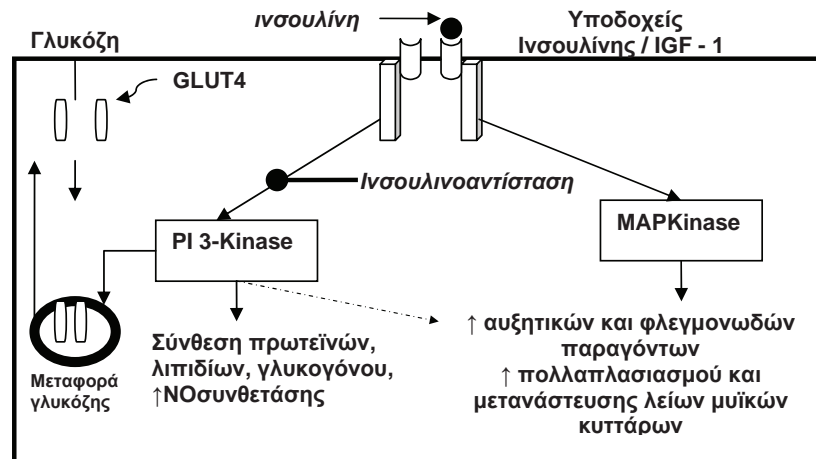
οξέων (ΕΛΟ). Έχει βρεθεί ότι η αύξηση των ΕΛΟ στα ενδοθηλιακά κύτταρα των μεγάλων αγγείων οδηγεί μέσω της β-οξειδωσης σε αυξημένη παραγωγή δοτών ηλεκτρονίων (NADH και FADH₂) και στη συνέχεια, μέσω της αναπνευστικής αλυσίδας σε αυξημένη μιτοχονδριακή παραγωγή ROS, όπως ακριβώς και η υπεργλυκαιμία. Κατά συνέπεια, ινσουλινοαντίσταση και υπεργλυκαιμία μπορεί να προκαλέσουν αθηρωμάτωση μέσω των ίδιων μεταβολικών οδών (σχήμα 8.6.1.11).^{60,84}

Η ινσουλίνη ασκεί τις κύριες βιολογικές δράσεις της συνδεδεμένη με έναν κυτταρικό υποδοχέα. Ο υποδοχέας της ινσουλίνης ανήκει σε μία οικογένεια δομικά παρόμοιων υποδοχέων που περιλαμβάνει ακόμη τον υποδοχέα του ομοιάζοντα με την ινσουλίνη αυξητικού παράγοντα-1 (insulin-like growth factor-1 receptor) και τον σχετιζόμενο με τον υποδοχέα της ινσουλίνης υποδοχέα (insulin receptor-related receptor). Οι δύο κύριες μεταβολικές οδοί μέσω των οποίων η ινσουλίνη, μετά τη σύνδεση με τον υποδοχέα της, εκδηλώνει τις δράσεις της, είναι της PI-3 κινάσης και της MAP κινάσης (mitogen-activated protein kinase). Η μεταβολική οδός της PI-3 κινάσης οδηγεί στην εκδήλωση των κύριων μεταβολικών δράσεων της ινσουλίνης (μεταφορά γλυκόζης, σύνθεση πρωτεϊνών, λιπιδίων, γλυκογόνου), ενώ η οδός της MAP κινάσης προάγει τη μεταγραφική δραστηριότητα διαφόρων πυρηνικών παραγόντων, αλλά και τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό (σχήμα 8.6.1.12).^{85,86}

Πρόσφατα ευρήματα έχουν δείξει ότι σε ΣΔ τύπου 2, το αγγειακό τοίχωμα μπορεί να παρουσιάζει εκλεκτική ινσουλινοαντίσταση μόνο για τη μεταβολική οδό της PI-3 κινάσης και όχι για της MAP κινάσης, η οποία παραμένει ινσουλινοευαίσθητη. Έτσι αυξάνεται η έκκριση διαφόρων αυξητικών και φλεγμονωδών παραγόντων και προάγεται ο πολλαπλασιασμός και η μετανάστευ-



σχήμα 8.6.1.11 Ινσουλινοαντίσταση και ενδοθηλιακή υπερπαραγωγή ROS. Ο μηχανισμός είναι παρόμοιος με συνθήκες μερικής έλλειψης ινσουλίνης.



Σχήμα 12. Επίδραση της ινσουλινοαντίστασης στα ενδοκυττάρια σήματα της ινσουλίνης στο αγγειακό τοίχωμα.

ση των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων (σχήμα 8.6.1.12).⁸⁷

Σε ινσουλινοαντίσταση αλλά και σε έλλειψη ινσουλίνης υπάρχει αυξημένη προσφορά ΕΛΟ στο ήπαρ που οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή VLDL. Επιπλέον υπάρχει μειωμένη κάθαρση των VLDL λόγω μειωμένης λειτουργίας της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, αλλά και αυξημένη μεταφορά χοληστερόλης από τις HDL στις VLDL. Τα γεγονότα αυτά αλλάζουν τη μορφολογία των LDL και δημιουργούνται οι αθηρωματογόνοι μικρές πυκνές LDL.⁸⁷ Τα μικρά-πυκνά LDL μόρια προάγουν την αθηρωματογένεση, συνδέονται πιο εύκολα με τις πρωτεογλυκάνες του εσωτερικού τοιχώματος των αγγείων, αυξάνοντας τον μεταβολισμό τους, ενώ υφίστανται οξειδωτική τροποποίηση με συνέπεια την ευκολότερη πρόσληψη από τα μακροφάγα και τις λείες μυϊκές ίνες του αγγειακού τοιχώματος.

Θρομβοφιλική διάθεση στον ΣΔ τύπου 2

Ο ΣΔ προδιαθέτει σε μεταβολές παραγόντων της πήξης του αίματος που οδηγούν σε θρομβοφιλική διάθεση. Έχουν διαπιστωθεί αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου,⁸⁸ ιδίως σε υπεργλυκαιμία,⁸⁹ του παράγοντα von Willenbrand^{90,91} και PAI-1.⁹² Τα αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου σχετίζονται με αύξηση του ιξώδους στο αίμα, με αποτέλεσμα επιβράδυνση της κυκλοφορίας, που προδιαθέτει επιπλέον σε θρόμβωση.^{93,94} Είναι ευνόητο ότι η αύξηση της γλυκόζης στο αίμα, με συνοδό γλυκοζουρία και αφυδάτωση, ευνοεί τις θρομβώσεις. Κλασικό παράδειγμα είναι το υπερωσμωτικό μη κετονικό υπεργλυκαιμικό κώμα.⁹⁵

Αυξημένα επίπεδα του PAI-1 έχουν βρεθεί σε άτομα που εμφανίζουν οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου⁹⁶ ιδιαίτερα αν τα άτομα σε οξεία φάση εμφράγματος μυοκαρδίου είναι διαβητικά.⁹⁷ Οι ασθενείς με αυξημένο PAI-1 έχουν μεγαλύτερη τάση για όψιμη επέκταση του

εμφράγματος ή επαναθρόμβωση.^{98,99}

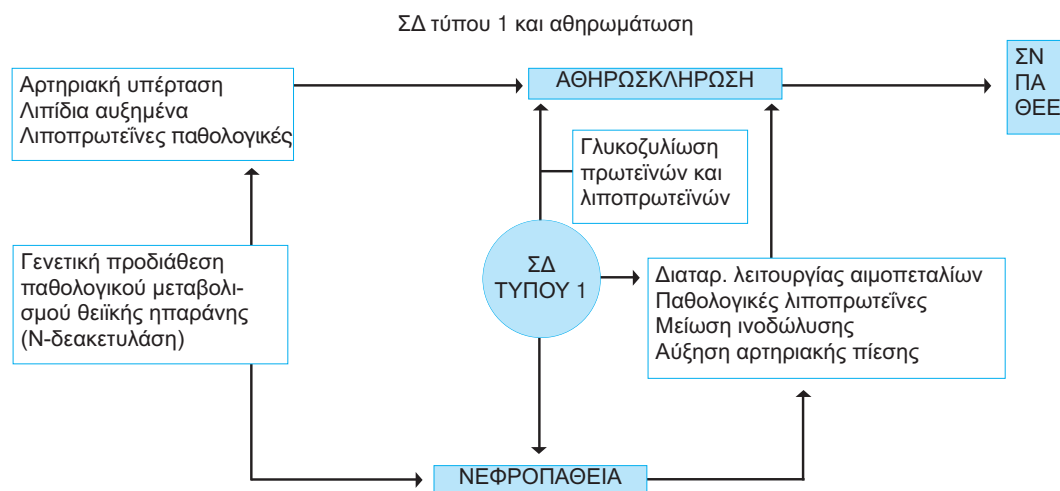
Στους διαβητικούς που έχουν υπεργλυκαιμία, υπάρχει διαταραχή του μεταβολισμού του αραχιδονικού οξέος, που είναι ο κύριος καθοριστικός παράγοντας της παθολογικής λειτουργίας των αιμοπεταλίων.¹⁰⁰

Οι σουλφονουριές γλικλαζίδη και γλιβενκλαμίδη βρέθηκε ότι ελαττώνουν την αιμοπεταλιακή λειτουργία. Τόσο η γλικλαζίδη όσο και η γλιβενκλαμίδη ελάττωσαν τη συγκολλητικότητα των αιμοπεταλίων σε νεοδιαγνωσθέντες διαβητικούς.¹⁰¹ Παρόμοιες επιδράσεις έχει και η ινσουλινοθεραπεία.¹⁰²

Σε εργασία που χορηγήθηκε γλικλαζίδη για τριάντα ημέρες, η συγκολλητικότητα των αιμοπεταλίων έγινε μικρότερη και η κυκλοφορούσα β-θρομβογλοβουλίνη βρέθηκε ότι μειώθηκε σε χαμηλότερα επίπεδα απ' ό,τι πριν από τη θεραπεία. Θεωρήθηκε ότι η γλικλαζίδη ελαττώνει τη θρομβωτική διάθεση που παρατηρείται στους διαβητικούς.¹⁰³ Εντούτοις, δεν βρίσκουν όλοι οι ερευνητές τις επιδράσεις των σουλφονουριών που περιγράφηκαν παραπάνω. Σε διπλή τυφλή μελέτη της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων σε διαβητικούς μελετήθηκαν η συγκολλητικότητα των αιμοπεταλίων με αδρεναλίνη, ADP και κολλαγόνο, καθώς και η παραγωγή της θρομβοξάνης B2 από αιμοπετάλια εκτεθέντα σε κολλαγόνο και δεν παρατηρήθηκαν ιδιαίτερες επιδράσεις των σουλφονουριών (γλιβενκλαμίδη ή γλικλαζίδη) στις παραπάνω παραμέτρους.¹⁰⁴ Είναι πιθανό, η μείωση της συγκολλητικότητας των αιμοπεταλίων να είναι αποτέλεσμα κυρίως της μεταβολικής ρύθμισης του διαβήτη.

Σε μία εργασία βρέθηκε ύστερα από ινσουλινοθεραπεία ελάττωση του PDGF (Platelets Derived Growth Factor)¹⁰² και ελάττωση της ελευθέρωσης θρομβοξάνης TXB2.^{105,106}

Τα αυξημένα επίπεδα του παράγοντα von Willenbrand στους διαβητικούς συνηγορούν υπέρ



σχήμα 8.6.1.13 Σχηματική παράσταση της σχέσης ΣΔ τύπου 1 και αθηρωμάτωσης αρτηριών. ΣΝ=Στεφανιαία Νόσος, ΠΑ=Περιφερική Αγγειοπάθεια, ΘΕΕ=Θρομβωτικά Εγκεφαλικά Επεισόδια.

του ότι στον ΣΔ συμβαίνει ενδοθηλιακή βλάβη, που είναι ιδιαίτερα εμφανής σε ακραίες μεταβολικές απορρυθμίσεις, όπως σε κετοξέωση.¹⁰⁷ Σε πειραματόζωα που γίνονται διαβητικά παρατηρείται αύξηση των επιπέδων του παράγοντα von Willenbrand τα οποία επανέρχονται στα φυσιολογικά όρια με την ινσουλινοθεραπεία.¹⁰⁸

Τα μονοκύτταρα από άτομα με ΣΔ τύπου 1 που εμφανίζουν αγγειακές επιπλοκές, βρέθηκε ότι προσκολλώνται σε αυξημένο βαθμό με τη φμπρονεκτίνη. Η διαταραχή αυτή αποδόθηκε σε αυξημένη έκφραση της φμπρονεκτίνης και των υποδοχέων των μονοκυττάρων στους διαβητικούς.¹⁰⁹ Η ινσουλίνη έχει ευνοϊκή επίδραση στη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, που εκφράζεται με μεταβολές της ελευθέρωσης του παράγοντα VIII και της προσκόλλησης των ερυθροκυττάρων.¹¹⁰ Οι μεταβολές αυτές είχαν συσχέτιση με τη HbA_{1c}. Η μειωμένη παραμορφωσιμότητα των ερυθρών αιμοσφαιρίων των διαβητικών θεωρείται ότι είναι παράγοντας που προδιαθέτει σε ενδοθηλιακή κάκωση, σε περιοχές με δυσχέρεια ροής του αίματος.¹¹¹

Μία άλλη αθηρωματογόνος συσχέτιση στους διαβητικούς, ιδίως σε όσους έχουν μικρολευκωματινουρία, είναι η ανεύρεση αυξημένων τιμών Lp(α),^{112,113} πλην όμως η συσχέτιση αυτή δεν επιβεβαιώθηκε από άλλες μελέτες.¹¹⁴

Στον ΣΔ τύπου 1 οι επιπλοκές της αθηρωσκλήρωσης δεν είναι τόσο προέχουσες, όσο στους διαβητικούς τύπου 2, και είναι βέβαιο ότι η ηλικία παίζει κυριαρχικό ρόλο στη διαφορά αυτή. Ωστόσο, και οι διαβητικοί τύπου 1 εκδηλώνουν τις επιπλοκές της αθηρωμάτωσης, ιδίως μετά την ηλικία των 35-40 ετών. Στη μελέτη του νοσοκομείου Steno της Κοπεγχάγης υπήρχε συχνότητα στεφανιαίας νόσου 21% σε 40 χρόνια παρακολούθησης μετά τη διάγνωση ΣΔ τύπου 1.¹¹⁵ Επομένως, ο

διαβήτης τύπου 1 δεν προκαλεί γρήγορα αθηρωμάτωση, αλλά σίγουρα επιταχύνει τη δημιουργία της. Από τη μελέτη του Dorman και συν.¹¹⁶ προκύπτει αύξηση της θνητότητας σε άτομα στα οποία διαγνώστηκε ΣΔ στην παιδική ηλικία, ένδεκα φορές μεγαλύτερη απ' ό,τι στον γενικό πληθυσμό. Από τις σχετικές μελέτες προκύπτει αρκετά σαφής σχέση της διάρκειας του ΣΔ και της εμφάνισης στεφανιαίας νόσου. Η φυσική προστασία του θήλεος φύλου με την ύπαρξη ΣΔ τύπου 1 εξαφανίζεται.⁷

Η περιφερική αγγειοπάθεια των κάτω άκρων, ύστερα από 25 χρόνια ΣΔ, είναι τρεις φορές συχνότερη σε άτομα με νεανικό διαβήτη.⁷ Άτομα με περιφερική αγγειοπάθεια έχουν κατά κανόνα και στεφανιαία νόσο, ενώ σε μικρότερο βαθμό συμβαίνει και το αντίθετο.

Για τον παθογενετικό μηχανισμό της δημιουργίας αθηρωσκλήρωσης στον ΣΔ τύπου 1 προτείνεται η παθογένεια που παριστάνεται σχηματικά στο σχήμα 8.6.1.13.

Η παθολογική λειτουργία της N-δεακετυλάσης⁷ εξηγεί γιατί δεν παθαίνουν όλοι οι διαβητικοί νεφροπάθεια και προσφέρει το γενετικό υπόστρωμα για μειωμένη αντίσταση στις μεταβολικές διαταραχές της υπεργλυκαιμίας, τόσο ως προς τη νεφροπάθεια όσο και ως προς την αθηρωμάτωση, μέσω παθολογικού μεταβολισμού της θειϊκής ηπαράνης, η οποία με τη σειρά της επηρεάζει την ανάπτυξη συνδετικού ιστού, αλλά και τη δραστηριότητα της LPL. Δανοί ερευνητές θεωρούν ότι η εμφάνιση νεφροπάθειας, ακόμη και με τη μορφή της μικρολευκωματινουρίας, προδικάζει την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου.¹¹⁷ Θεωρείται ότι η μικρολευκωματινουρία είναι μία μόνο εκδήλωση μιας γενικευμένης διαταραχής, που αφορά σε όλο το αγγειακό σύστημα, και η άποψη αυτή τείνει να γίνει γενικώς παραδεκτή.¹¹⁸ Είναι πολύ πιθανό πάντως ότι η εμφά-

νιση νεφροπάθειας, με τις μεταβολικές διαταραχές που τη συνοδεύουν, επιταχύνει και χειροτερεύει την αθηρωμάτωση, καθώς φυσικά και τη νόσο των στεφανιαίων αρτηριών. Οι παράγοντες που συμβάλλουν είναι πιθανώς οι γλυκοζυλιωμένες και οξειδωμένες λιποπρωτεΐνες, οι οποίες προσλαμβάνονται ιδιαίτερα από τα μακροφάγα και δημιουργούνται αφρώδη κύτταρα, τα οποία είναι αρχή για να ακολουθήσει η λοιπή διαδικασία της αθηρωμάτωσης. Άλλοι παράγοντες είναι η αυξημένη Lp(a), η υπέρταση με τη βλάβη που προκαλεί στο ενδοθήλιο, οι μεταβολές παραγόντων της πήξης, όπως π.χ. το αυξημένο ινωδογόνο και η αυξημένη συγκολλητικότητα των αιμοπεταλίων. Έχει βρεθεί ότι στα μακροφάγα, τα οποία εκτίθενται σε λιποπρωτεΐνες, που παραλήφθηκαν από διαβητικούς ασθενείς, παρατηρείται αυξημένη συσσώρευση χοληστερόλης.¹¹⁹ Επιπλέον, η γλυκοζυλίωση της LDL έχει άμεση σχέση με τη σύνθεση εστέρων χοληστερόλης στα μακροφάγα.¹²⁰ Φαίνεται ότι η γλυκοζυλιωμένη LDL παραλαμβάνεται από τα μακροφάγα μέσω ενός ιδιαίτερου υποδοχέα, με χαμηλή συγγένεια και αυξημένη χωρητικότητα.¹²¹

Τελικά η αυξημένη τάση των διαβητικών ατόμων να εμφανίζουν συχνότερα αθηρωμάτωση και θρόμβωση συμβάλλει σε αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα. Η άριστη ρύθμιση της γλυκαιμίας, η αύξηση της μυϊκής δραστηριότητας και η κατάλληλη διατροφή συμβάλλουν στη μείωση της τάσης για αθηρωμάτωση και βελτίωση της πρόγνωσης.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 West KM. Epidemiology of diabetes and Vascular lesions. New York Elsevier, North Holand, 1971.
- 2 Levin ME, Sicard GA. Peripheral vascular disease in the person with diabetes. In: Levin ME, O'Neal LW eds. Diabetic Foot, 5th edition. St Louis: CV Mosby, 1993:768-791.
- 3 Janka HU, Standl E, Mehnert H. Peripheral vascular disease in diabetes mellitus and its relation to cardiovascular risk factors: screening with the Doppler ultrasonic technique. *Diabetes Care* 1980;3:207-213.
- 4 Stegmayr B, Asplund K. Diabetes as a risk factor for stroke. A population perspective. *Diabetologia* 1995;38:1061-1068.
- 5 Lowe LP, Liu K, Greenland P, Metzger BE, Dyer AR, Stamler J. Diabetes, asymptomatic hyperglycemia, and 22-year mortality in black and white men. The Chicago Heart Association Detection Project in Industry Study. *Diabetes Care* 1997;20:163-169.
- 6 Pan WH, Cedres LB, Liu K et al. Relationship of clinical diabetes and asymptomatic hyperglycemia to risk of coronary heart disease mortality in men and women. *Am J Epidemiol* 1986;123:504-516.
- 7 Donahue RP, Orchard TJ. Diabetes mellitus and macrovascular complications. An epidemiological perspective. *Diab Care* 1992;15:1141-1155.
- 8 Wald N, Howard S, Smith PG, Kjeldsen K. Association between atherosclerotic diseases and carboxyhaemoglobin levels in tobacco smokers. *Br Med J* 1973;1:761-765.
- 9 Brischetto CS, Connor WE, Connor SL, Matarazzo JD. Plasma lipid and lipoprotein profiles of cigarette smokers from randomly selected families: enhancement of perlipidemia and depression of high-density lipoprotein. *Am J Cardiol* 1983;52:675-680.
- 10 Douglas PS. Gender and heart disease. *Hosp Pract* 1990;25: 8-11.
- 11 Belch JJ, McArdle BM, Burns P, Lowe GD, Forbes CD. The effects of acute smoking on platelet behaviour, fibrinolysis and haemorheology in habitual smokers. *Thromb Haemost* 1984;51:6-8.
- 12 Levine PH. An acute effect of cigarette smoking on platelet function: a possible link between smoking and arterial thrombosis. *Circulation* 1973;48:619-623.
- 13 Janka HU. Five year incidence of major macrovascular complications in diabetes mellitus. *Horm Metab Res* 1985;15(5):15-19.
- 14 Ogbuawa O, Williams JT, Henry Jr WL. Diabetic gangrene in black patients. *South Med J* 1982;75:285-288.
- 15 Fuller JH, Shipley MJ, Rose G, Jarrett RJ, Keen H. Mortality from coronary heart disease and stroke in relation to degree of glycaemia: the Whitehall study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;287:867-870.
- 16 Laakso M, Pyorala K. Lipid and lipoprotein abnormalities in diabetic patients with peripheral vascular disease. *Atherosclerosis* 1988;74:55-63.
- 17 Fowkes FGR, Housley E, Riemersma RA, Macintyre CCA, Cawood EHH, Prescott RJ, Ruckley CV. Smoking, lipids, glucose intolerance, and blood pressure as risk factors for peripheral atherosclerosis compared with ischemic heart disease in the Edinburgh artery study. *Am J Epidemiol* 1992;135:331-340.
- 18 Stout RW. Insulin and atheroma. *Diabetes Care* 1990;13:631-654.
- 19 Reaven GM. Banting Lecture 1988: Role of insulin resistance in Human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607.
- 20 Hypertension, lipids, and cardiovascular disease: Is Insulin the missing link? In: Schoenberger JA et al, eds. *Am J Med*

- 1991;90(2A).
- 21 Temple RC, Carrington CA, Luzio SD et al. Insulin deficiency in non-insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1989;1:293-295.
 - 22 Durrington PN. Is insulin atherogenic? *Diabetic Medicine* 1992;9:597-600.
 - 23 Durrington PN, Newton RS, Weinstein DB, Steinberg D. Effects of insulin and glucose on very low density lipoproteins triglyceride secretion by cultured rat hepatocytes. *J Clin Invest* 1982;70:63-73.
 - 24 Jarrett RJ. Editorial. Is insulin atherogenic? *Diabetologia* 1988;31:71-75.
 - 25 Καραμήτσος Δ. Υπερinsουλιναιμία και σύνδρομο X. Μύθος ή πραγματικότητα. *Ελλ Διαβ Χρον* 1993;6:99-103.
 - 26 Καραμήτσος Δ. Σακχαρώδης διαβήτης, αρτηριακή υπέρταση και δυσλιπιδαιμίες. Υπερinsουλιναιμία ή αντίσταση στην insουλίνη. *Ελλ Ιατρ* 1997;63:101-106.
 - 27 Stout RW. Overview of the association between insulin and atherosclerosis. *Metab Clin Exp* 1985;12:631-654.
 - 28 Ducimetiere P, Eschwege E, Papox L, Richard JL, Claude JR, Rosselin G. Relationship of plasma insulin levels to the incidence of myocardial infarction and coronary heart disease mortality in a middle-aged population. *Diabetologia* 1980;19:205-210.
 - 29 Fontbonne AM, Eschwege EM. Insulin and cardiovascular disease. Paris Prospective Study. *Diabetes Care* 1991;6:461-469.
 - 30 Pyorala K. Relationship of glucose tolerance and plasma insulin to the incidence of coronary heart disease: results from two population studies in Finland. *Diabetes Care* 1979;2:131-141.
 - 31 Folsom AR, Szklo M, Stevens J, Liao F, Smith R, Eckfeldt JH. A prospective study of coronary heart disease in relation to fasting insulin, glucose, and diabetes. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Diabetes Care* 1997; 20:935-942.
 - 32 Perry IJ, Wannamethee SG, Whincup PH, Shaper AG, Walker MK, Alberti KGMM. Serum insulin and incident coronary heart disease in middle-aged British men. *Am J Epidemiol* 1996;334:952-957.
 - 33 Howard BV, Gray RS. Insulin resistance and cardiovascular disease. *The Diabetes Annual*. 1999;12:305-316.
 - 34 Price JF, Lee AJ, Fowkes FG. Hyperinsulinaemia: a risk factor for peripheral arterial disease in the non-diabetic general population. *J Cardiovasc Risk* 1996;3:501-505.
 - 35 Wannamethee SG, Shaper AG, Durrington PN, Perry IJ. Hypertension, serum insulin, obesity and the metabolic syndrome. *J Hum Hypertens* 1998;12:735-741.
 - 36 Liu QZ, Knowler WC, Nelson RG et al. Insulin treatment, endogenous insulin concentration and ECG abnormalities in diabetic Pima Indians: cross sectional and prospective analyses. *Diabetes* 1992;41:1141-1150.
 - 37 Welin L, Eriksson H, Larsson B, Ohlson LO, Svärdsudd K, Tibblin G. Hyperinsulinaemia is not a major coronary risk factor in elderly men: the study of men born in 1913. *Diabetologia* 1992;35:766-770.
 - 38 Wingard DL, Barret-Connor EL, Ferrara A. Is insulin really a heart disease risk factor? *Diabetes Care* 1995;18:1299-1304.
 - 39 Lopes-Virella MF. Peripheral vascular disease. *The Diabetes Annual* 1995; 8:365-387.
 - 40 Haffner S, Mykkänen L, Stern MP, Valdez RA, Heisserman JA, Bowsher RR. Relationship of proinsulin and insulin to cardiovascular risk factors in non-diabetic subjects. *Diabetes* 1993;42:1297-1302.
 - 41 Nagi DK, Hendra TJ, Ryle AJ et al. The relationships of concentrations of insulin, intact proinsulin and 32-33 split proinsulin with cardiovascular risk factors in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic subjects. *Diabetologia* 1990;33:532-537.
 - 42 Mohamed-Ali V, Gould MM, Goubet S, Yudkin JS, Haines AP. Association of proinsulin-like molecules with lipids and fibrinogen in non-diabetic subjects. Evidence against a modulating role for insulin. *Diabetologia* 1995;38:110-116.
 - 43 Jain SK, Nagi DK, Slavin BM, Lumb PJ, Yudkin JS. Insulin therapy in type 2 diabetic subjects suppresses plasminogen activator inhibitor (PAI-1) activity and proinsulin-like molecules independently of glycaemic control. *Diabet Med* 1993; 10:27-32.
 - 44 Gray RP, Panahloo A, Mohamed-Ali V, Patterson DL, Yudkin JS. Proinsulin-like molecules and plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) activity in diabetic and non-diabetic subjects with and without myocardial infarction. *Atherosclerosis* 1997;130:171-178.
 - 45 Karamitsos D, Hatzipetrou A, Bacatselos S, Kourtoglou G, Dimitriou D, Doulgeris C. NIDDM and syndrome X: coexistence of multifactorial abnormalities. 3rd International symposium of "Multiple risk factors in cardiovascular disease" Florens 6-9 July 1994, Abstr.
 - 46 Eriksson KF, Lindgärde F. Prevention of type 2 diabetes mellitus by diet and physical exercise. The 6 year Malmö feasibility study. *Diabetologia* 1991;34:891-898.
 - 47 Beach KW, Strandness Jr DE. Arteriosclerosis obliterans and associated risk factors in insulin dependent and noninsulin dependent diabetics. *Diabetes* 1980;29:882-888.
 - 48 Vaccaro O, Paucillo P, Rubba P, Annuzzi G, Rivellese AA, Riccardi G, Mancini M. Peripheral arterial circulation in individuals with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 1985;8:594-597.
 - 49 Nelson RG, Gohdes DM, Everhart JE, Hartner JA, Zwemer

- FL, Pettitt DJ, Knowler WC. Lower-extremity amputations in NIDDM: 12 year follow-up study in Pima Indians. *Diabetes Care* 1988;11:8-16.
- 50 Schwartz CJ, Valente AJ, Sprague EA, et al. Pathogenesis of atherosclerotic lesion. Implication for diabetes mellitus. *Diab Care* 1992;15:1156-1167.
- 51 Kaiser N, Sasson S, Feener EP, Boukobza-Vardi N, Higashi S, Moller DE, Davidheiser S, Przybylski RJ, King GL. Differential regulation of glucose transport and transporters by glucose in vascular endothelial and smooth muscle cells. *Diabetes* 1993;42:80-89.
- 52 Fortuno A, San Jose G, Moreno MU, Diez J, Zalba G. Oxidative stress and vascular remodelling. *Exp Physiol* 2005;90:457-462.
- 53 Wallace DC. Diseases of the mitochondrial DNA (Review). *Ann Rev Biochem* 1992;61:1175-1212.
- 54 Trumpower BL. The protonmotive Q cycle: energy transduction by coupling of proton translocation to electron transfer by the cytochrome bc1 complex. *J Biol Chem* 1990;265:11409-11412.
- 55 Korshunov SS, Skulachev VP, Starkov AA. High protonic potential actuates a mechanism of production of reactive oxygen species in mitochondria. *FEBS Lett* 1997;416:15-18.
- 56 Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, Yamagishi S, Matsumura T, Kaneda Y, Yorek MA, Beebe D, Oates PJ, Hammes HP, Giardino I, Brownlee M. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature* 2000;404:787-790.
- 57 Du XL, Edelstein D, Dimmeler S, Ju Q, Sui C, Brownlee M. Hyperglycemia inhibits endothelial nitric oxide synthase activity by posttranslational modification at the Akt site. *J Clin Invest* 2001;108:1341-1348.
- 58 Szabo C. Roles of poly(ADP-ribose) polymerase activation in the pathogenesis of diabetes mellitus and its complications. *Pharmacological Research* 2005;52:60-71.
- 59 Nishikawa T, Kukidome D, Sonoda K, Fujisawa K, Matsuhisa T, Motoshima H, Matsumura T, Araki E. Impact of mitochondrial ROS production on diabetic vascular complications. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2007;77S:S41-S45.
- 60 Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *DIABETES* 2005;54:1615-1625.
- 61 Srivastava SK, Ramana KV, Bhatnagar A. Role of aldose reductase and oxidative damage in diabetes and the consequent potential for therapeutic options. *Endocrine Reviews* 2005;26:380-392.
- 62 Gonzalez RG, Barnett P, Aguayo J, Cheng HM, Chalack LT. Direct measurement of polyol pathway activity in the ocular lens. *Diabetes* 1984;33:196-199.
- 63 Karihtala P, Soini Y. Reactive oxygen species and antioxidant mechanisms in human tissues and their relation to malignancies. *APMIS* 2007;115:81-103.
- 64 Chung SSM, ECM Ho, KSL Lam, Chung SK. Contribution of polyol pathway to diabetes-induced oxidative stress. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:S233-S236.
- 65 Kolm-Litty V, Sauer U, Nerlich A, Lehmann R, Schleicher ED. High glucose-induced transforming growth factor beta1 production is mediated by the hexosamine pathway in porcine glomerular mesangial cells. *J Clin Invest* 1998;101:160-169.
- 66 Sayeski PP, Kudlow JE. Glucose metabolism to glucosamine is necessary for glucose stimulation of transforming growth factor-alpha gene transcription. *J Biol Chem* 1996;271:15237-15243.
- 67 Wells L, Hart G. O-GlcNAc turns twenty: functional implications for posttranslational modification of nuclear and cytosolic protein with a sugar. *FEBS Lett* 2003;546:154-158.
- 68 Du XL, Edelstein D, Rossetti L, Fantus IG, Goldberg H, Ziyadeh F, Wu J, Brownlee M. Hyperglycemia-induced mitochondrial superoxide overproduction activates the hexosamine pathway and induces plasminogen activator inhibitor-1 expression by increasing Sp1 glycosylation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:12222-12226.
- 69 Koya D, Jirousek MR, Lin YW, Ishii H, Kuboki K, King GL. Characterization of protein kinase C beta isoform activation on the gene expression of transforming growth factor-beta, extracellular matrix components, and prostanoids in the glomeruli of diabetic rats. *J Clin Invest* 1997;100:115-126.
- 70 Ishii H, Jirousek MR, Koya D, Takagi C, Xia P, Clermont A, Bursell SE, Kern TS, Ballas LM, Heath WF, Stramm LE, Feener EP, King GL. Amelioration of vascular dysfunctions in diabetic rats by an oral PKC beta inhibitor. *Science* 1996;272:728-731.
- 71 Kuboki K, Jiang ZY, Takahara N, Ha SW, Igarashi M, Yamauchi T, Feener EP, Herbert TP, Rhodes CJ, King GL. Regulation of endothelial constitutive nitric oxide synthase gene expression in endothelial cells and in vivo: a specific vascular action of insulin. *Circulation* 2000;101:676-681.
- 72 Studer RK, Craven PA, Derubertis FR. Role for protein kinase C in the mediation of increased fibronectin accumulation by mesangial cells grown in high-glucose medium. *Diabetes* 1993;42:118-126.
- 73 Feener EP, Xia P, Inoguchi T, Shiba T, Kunisaki M, King GL. Role of protein kinase C in glucose and angiotensin II-induced plasminogen activator inhibitor expression. *Contrib Nephrol* 1996;118:180-187.
- 74 Evcimen ND, King GL. The role of protein kinase C activation and the vascular complications of diabetes. *Pharmacological Research* 2007;55:498-510.

- 75 Yamagishi S-I, Matsui T, Ueda S-I, Nakamura K, Imaizumi T. Advanced glycation end products (AGES) and cardiovascular disease (CVD) in diabetes. *Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry* 2007;5:236-240.
- 76 Sato T, Iwaki M, Shimogaito N, Wu X, Yamagishi S-I, Takeuchi M. TAGE (Toxic AGEs) theory in diabetic complications. *Current Molecular Medicine* 2006;6:351-358.
- 77 Jakuš V, Rietbrock N. Advanced glycation end-products and the progress of diabetic vascular complications. *Physiol Res* 2004;53:131-142.
- 78 Peyroux J, Sternberg M. Advanced glycation endproducts (AGEs): pathological inhibition in diabetes. *Pathologie Biologie* 2006;54:405-419.
- 79 Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM, Creager MA. Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation* 2006;114:597-605.
- 80 Calkin AC, Allen TJ. Diabetes mellitus-associated atherosclerosis. Mechanisms involved and potential for pharmacological invention. *Am J Cardiovasc Drugs* 2006;6:15-40.
- 81 Di Marzio D, Mohn A, Mokini ZH, Giannini C, Chiarelli F. Macroangiopathy in adults and children with diabetes: from molecular mechanisms to vascular damage (part 1). *Horm Metab Res* 2006;38:691-705.
- 82 Iwashima Y, Eto M, Hata A, Kaku K, Horiuchi S, Ushikubi F, Sano H. Advanced glycation end products-induced gene expression of scavenger receptors in cultured human monocyte-derived macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;277:368-380.
- 83 Liang C-P, Han S, Senokuchi T, Tall AR. The macrophage at the crossroads of insulin resistance and atherosclerosis. *Circ Res* 2007;100:1546-1555.
- 84 Kanter JE, Johansson F, LeBoeuf RC, Bornfeldt KE. Do glucose and lipids exert independent effects on atherosclerotic lesion initiation or progression to advanced plaques? *Circ Res* 2007;100:769-781.
- 85 Kim J, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction. Molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation* 2006;113:1888-1904.
- 86 Bansilal S, Farkouh ME, Fuster V. Role of insulin resistance and hyperglycemia in the development of atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2007;99[suppl]:6B-14B.
- 87 DeFronzo RA. Is insulin resistance atherogenic? Possible mechanisms. *Atherosclerosis Supplements* 2006;7:11-15.
- 88 Ernst E, Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Int-ern Med* 1993;118:956-963.
- 89 Sobey WJ, Beer SF, Carrington CA et al. Sensitive and specific two site immunoradiometric assays for human insulin, proinsulin, 65-66 split and 32-33 split proinsulin. *Biochem J* 1989;260:535-541.
- 90 Thompson SG, Kienast J, Ryke SDM, Haverkate F, Van de Loo JCW. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *N Engl J Med* 1995;332:635-641.
- 91 Chen JW, Gall MA, Deckert M, Jensen JS, Parving HH. Increased serum concentration of von Willebrand factor in non-insulin-dependent diabetic patients with and without diabetic nephropathy. *Brit Med J* 1995;311:1405-1406.
- 92 Juhan-Vague I, Roul C, Alessi MC, Ardisson JP, Heim M, Vague P. Increased plasminogen activator inhibitor activity in non-insulin-dependent diabetic patients' relationship with plasma insulin. *Thromb Haemost* 1989;61:370-373.
- 93 Lowe GDO. Blood rheology in arterial disease. *Clin Sci* 1986;71:137-146.
- 94 Lowe GDO, Fowkes FG, Dawes J, Donnan PT, Lennie SE, Housley E. Blood viscosity, fibrinogen and activation of coagulation and leukocytes in peripheral arterial disease and the normal population in the Edinburgh Artery Study. *Circulation* 1993;87:1915-1920.
- 95 Pinies JA, Cairo G, Gaztambide S, Vazquez JA. Course and prognosis of 132 patients with diabetic non ketotic hyperosmolar state. *Diabete Metab* 1994;20:43-48.
- 96 Hamsten A, Wiman B, DeFaire U, Blombäck M. Increased plasma levels of a rapid inhibitor of plasminogen activator in young survivors of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985;313:1557-1563.
- 97 Gray RP, Yudkin JS, Patterson DLH. Plasminogen activator inhibitor-a risk factor for myocardial infarction in diabetic subjects. *Br Heart J* 1993;69:228-232.
- 98 Hamsten A, DeFaire U, Walldius G et al. Plasminogen activator inhibitor in plasma: risk factor for recurrent myocardial infarction. *Lancet* 1987;1:3-8.
- 99 Gray RP, Yudkin JS, Patterson DLH. Enzymatic evidence of impaired reperfusion in diabetic subjects after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction-a role for plasminogen activator inhibitor? *Br Heart J* 1993;70:530-536.
- 100 Jones DB, Carter RD, Mann JI. Indirect evidence of impairment of platelet desaturase enzymes in diabetes mellitus. *Hormone Metab Res* 1986;18:341-344.
- 101 Klaff LJ, Vinik AI, Jackson WP, Malan E, Kernoff L, Jacobs P. Effects of the sulphonylurea drugs gliclazide and glibenclamide on blood glucose control and platelet function. *S Afr Med J* 1979;56:247-50.
- 102 Hamet P, Sugimoto H, Umeda F et al. Abnormalities of platelet-derived growth factors in insulin-dependent

- diabetes. *Metabolism* 1985;34:12suppl:25-31.
- 103 Violi F, De Mattia GC, Alessandri C, Perrone A, Vezza E. The effects of gliclazide on platelet function in patients with diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin* 1982;8:200-203.
- 104 Larkins RG, Jerums G, Taft JL, Godfrey H, Smith IL, Martin TJ. Lack of effect of gliclazide on platelet aggregation in insulin-treated and non-insulin-treated diabetes: a two-year controlled study. *Diabetes Res Clin Pract* 1987;4:81-87.
- 105 Mayfield RK, Halushka PV, Wohltmann HJ et al. Platelet function during continuous insulin infusion treatment in insulin-dependent diabetic patients. *Diabetes* 1985;34:1127-1133.
- 106 McDonald JWD, Dupre J, Rodger NW, Champion MC, Webb CD, Ali M. Comparison of platelet thromboxane synthesis in diabetic patients on conventional insulin therapy and continuous insulin infusions. *Thromb Res* 1982;28:705-712.
- 107 Greaves M, Pickering C, Knight G, et al. Changes in the factor VIII complex in diabetic ketoacidosis: evidence of endothelial cell damage? *Diabetologia* 1987;30:160-165.
- 108 Winocour PD, Lopes-Virella M, Colwell JA et al. Effect of insulin treatment in streptozotocin-induced diabetic rats on in vitro platelet function and plasma von Willebrand factor activity and factor VIII-related antigen. *J Lab Clin Med* 1985;106:319-325.
- 109 Setiadi H, Wautier J-L, Courillon-Mallet A et al. Increased adhesion to fibronectin and mo-1 expression by diabetic monocytes. *J Immunol* 1987;138:3230-3234.
- 110 Wautier JL, LeBlanc H, Wautier MP et al. Erythrocyte adhesion to cultured endothelium and glycaemic control in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1986;29:151-155.
- 111 McMillan DE. Effects of insulin on physical factors: atherosclerosis in diabetes mellitus. *Metab Clin Exp* 1986;12:70-77.
- 112 Heller FR, Jamart J, Horone P et al. Serum lipoprotein (a) in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1993;16:819-823.
- 113 Velho G, Erlich D, Turpin E, Neel D, Froguel P, Passa P. Lipoprotein (a) in diabetic patients and normoglycaemic relatives in familial NIDDM. *Diabetes Care* 1993;16:742-747.
- 114 Eaton DL, Flees GM, Kohr WJ et al. Partial amino acid sequence of apolipoprotein (a) is homologous to plasminogen. *Proc Natl Acad Sci* 1987;34:3224-3228.
- 115 Deckert T, Poulson JE, Larsen M. Prognosis of diabetics with diabetes onset before the age of thirty one. *Diabetologia* 1978;14:363-370.
- 116 Dorman JS, LaPorte RE, Kuller LH et al. The Pittsburg insulin-dependent diabetes mellitus mortality study: mortality results. *Diabetes* 1984;33:271-276.
- 117 Borch-Johnsen K, Kreiner S. Proteinuria. Value as a predictor of cardiovascular mortality in insulin dependent diabetes mellitus. *Br Med J* 1987;294:1651-1654.
- 118 Deckert T, Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Jensen T, Kofoed-Enevoldsen A. Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. *Diabetologia* 1989;32:219-226.
- 119 Klein RL, Lyons TJ, Lopes-Virella MF. Interaction of VLDL isolated from type 1 diabetic subjects with human monocyte-derived macrophages. *Metabolism* 1989;38:1108-1114.
- 120 Lyons TJ, Klein RL, Baynes JW, Stevenson HC, Lopez-Virella MF. Stimulation of CE synthesis in human monocyte-enzymatic glycosylation of LDL. *Diabetologia* 1987;30:916-923.
- 121 Lopes-Virella MF, Klein RL, Lyons TJ, Stevenson HC, Witztum JL. Glycosylation of LDL enhances CE synthesis in human monocyte-derived macrophages. *Diabetes* 1988;37:550-557.

8.6.2 Στηθάγχη και έμφραγμα μυοκαρδίου στον σακχαρώδη διαβήτη

Θ. Καραμήτσος, Δ. Καραμήτσος

Οι ασθενείς με ΣΔ έχουν αυξημένη προδιάθεση να εμφανίσουν καρδιαγγειακά νοσήματα.¹ Ο κίνδυνος που διατρέχει ένα διαβητικό άτομο να πάθει έμφραγμα του μυοκαρδίου είναι παρόμοιος με αυτόν που έχει ένας ασθενής με ιστορικό παλαιού εμφράγματος να εμφανίσει νέο έμφραγμα.² Η συνολική θνητότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα είναι δύο φορές αυξημένη για τους άνδρες και 4-5 φορές αυξημένη για τις γυναίκες που έχουν ΣΔ σε σύγκριση με μη διαβητικά άτομα.³ Γενικώς, τα καρδιαγγειακά νοσήματα, με προεξάρχουσα τη νόσο των στεφανιαίων αρτηριών (ΣΝ), είναι υπεύθυνα για περισσότερο από 50% των θανάτων στα άτομα που έχουν τόσο ΣΔ τύπου 1 όσο και ΣΔ τύπου 2.⁴ Υπάρχουν σημαντικές διαφορές σε ό,τι αφορά τον επιπολασμό της ΣΝ στον ΣΔ τύπου 1 ή 2, όπως επίσης και μεταξύ διαφορετικών πληθυσμών. Στην μελέτη EURODIAB IDDM Complication Study, που συμπεριέλαβε 3.250 διαβητικούς ασθενείς τύπου 1 από δεκαέξι ευρωπαϊκές χώρες, ο επιπολασμός της καρδιαγγειακής νόσου ήταν 9% στους άνδρες και 10% στις γυναίκες, αυξανόταν δε με τη διάρκεια του διαβήτη και την πρόοδο της ηλικίας (από 6% στις ηλικίες 15-29 ετών, σε 25% στις ηλικίες 45-59 ετών).⁵ Στον ΣΔ τύπου 1, ο κίνδυνος ΣΝ αυξάνεται

σημαντικά με την εμφάνιση διαβητικής νεφροπάθειας. Έτσι, μέχρι και 29% των ασθενών με ΣΔ τύπου 1 και νεφροπάθεια, μετά από 20 έτη ΣΔ εμφανίζουν ΣΝ, σε σύγκριση με 2-3% των ασθενών με ΣΔ τύπου 1 που δεν έχουν νεφροπάθεια.⁶

Οι αθηρωματώδεις αλλοιώσεις των διαβητικών είναι πιο διάσπαρτες και πολυάριθμες, αφορούν μάλιστα συχνά και μικρά αγγεία (διαμέτρου <2mm) που εντοπίζονται και στην περιφέρεια του στεφανιαίου αγγειακού δικτύου. Επιπλέον, οι αρτηρίες εμφανίζουν χαρακτηριστικά σημαντικές εναποθέσεις ασβεστίου στον μέσο χιτώνα.⁷ Έτσι, οι ασθενείς με ΣΔ εμφανίζουν πιο συχνά νόσο στελέχους της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας.⁸ Η επιταχυνόμενη αθηρωμάτωση και θρόμβωση στους ασθενείς με ΣΔ οφείλεται στη συστηματική φλεγμονή, το οξειδωτικό στρες και τη γενικευμένη ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, σε συνδυασμό με διαταραχές της πήξης, της ινωδολύσης και της λειτουργίας των αιμοπεταλίων.⁹ Το έμφραγμα μυοκαρδίου στους διαβητικούς ασθενείς είναι κατά μέσο όρο μεγαλύτερης έκτασης και η καρδιακή ανεπάρκεια και η καρδιογενής καταπληξία είναι συχνότερες.¹⁰ Έτσι, οι διαβητικοί ασθενείς μετά από ένα οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου έχουν περισσότερες πιθανότητες να πεθάνουν σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς ασθενείς.¹¹

Οι μηχανισμοί που είναι υπεύθυνοι για την αυξημένη καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα στον σακχαρώδη διαβήτη είναι πολλαπλοί. Εκτός από την αυξημένη επίπτωση (συχνότητα) των κλασικών παραγόντων κινδύνου για αθηρωμάτωση (υπέρταση, υπερλιπιδαιμία) που παρουσιάζουν τα διαβητικά άτομα, υπάρχουν επιπλέον παράγοντες που συμβάλλουν στην αθηρωμάτωση και κακή πρόγνωση, όπως η αντίσταση στην ινσουλίνη, οι διαταραχές πήξης - ινωδολύσης και η υπεργλυκαιμία. Γενικώς τα διαβητικά άτομα έχουν αυξημένη επίπτωση καρδιακής ανεπάρκειας, οξέων στεφανιαίων συνδρόμων και τελικού σταδίου νεφρικής ανεπάρκειας.⁹

Επίσης, οι διαβητικοί ασθενείς, κυρίως λόγω νευροπάθειας του αυτόνομου νευρικού συστήματος, εμφανίζουν συχνά σιωπηλή ισχαιμία και ανώδυνο έμφραγμα μυοκαρδίου.¹² Σε προσχεδιασμένη μελέτη βρέθηκε ότι 44% των ασθενών με ΣΔ τύπου 2 και προγενέστερο ακρωτηριασμό λόγω γάγγραινας εμφάνισαν ανώδυνο έμφραγμα μυοκαρδίου στα επόμενα πέντε χρόνια.¹³ Με τη χρησιμοποίηση Holter monitor διαπιστώθηκε ότι 35% των ασθενών με ΣΔ τύπου 2 εμφάνιζαν σιωπηλή ισχαιμία.¹⁴ Επιπροσθέτως, η νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος μειώνει τον ουδό για επικίνδυνες αρρυθμίες και αυξάνει τον κίνδυνο για αιμοδυναμική αστάθεια σε περιπτώσεις ασταθούς στηθάγχης ή οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου.^{12,15} Η

ρύθμιση του διαβήτη των ασθενών που βρίσκονται σε μονάδες εντατικής παρακολούθησης για προβλήματα των στεφανιαίων αρτηριών τους είναι δυσχερής, γιατί παρεμβάλλεται το στρες από τον πόνο, τη δύσπνοια και τις συνθήκες νοσηλείας.

Εκτός από την αυξημένη συχνότητα της ΣΝ, φαίνεται ότι και η πρόγνωσή της είναι χειρότερη. Η επιβίωση μετά το έμφραγμα στους διαβητικούς ασθενείς είναι μικρότερη απ' ό,τι στους μη διαβητικούς.¹⁵ Έτσι η επιβίωση των διαβητικών ασθενών μετά από έμφραγμα μυοκαρδίου ήταν τον 1ο, 2ο και 5ο χρόνο 82%, 78% και 58%, ενώ των μη διαβητικών ήταν 94%, 92% και 82% αντιστοίχως.¹⁶ Στους θανάτους των διαβητικών ατόμων συμβάλλουν τα επανεμφράγματα, η καρδιακή ανεπάρκεια και οι αρρυθμίες.

Σε μελέτη του Δ. Καραμήτσου και συν. ως προς τη βραχυπρόθεσμη πρόγνωση της ΣΝ, παρατηρήθηκε αυξημένη νοσοκομειακή θνητότητα από έμφραγμα μυοκαρδίου σε άτομα με υψηλό σάκχαρο εισαγωγής στο νοσοκομείο και σε άτομα με αυξημένη (>10%) γλυκοζυλιωμένη HbA1c.¹⁷ Η θνητότητα από οξεία καρδιακή ανεπάρκεια ήταν συχνότερη στους διαβητικούς ασθενείς.¹⁸

Πρωτογενής και δευτερογενής πρόληψη της νόσου των στεφανιαίων αρτηριών

Καθώς ο σακχαρώδης διαβήτης είναι ισχυρός παράγοντας κινδύνου για εμφάνιση ΣΝ, έχουν προταθεί στρατηγικές ελέγχου του διαβητικού πληθυσμού (screening) για την έγκαιρη ανίχνευσή της.¹⁹ Οι υψηλού κινδύνου ασθενείς, στους οποίους κυρίως απευθύνεται ο προληπτικός έλεγχος, είναι εκείνοι με τυπικά ή άτυπα συμπτώματα, ηλικίας άνω των 55 ετών, με περιφερική αγγειακή ή καρωτιδική νόσο που επιπλέον έχουν δύο ή περισσότερους από τους παρακάτω παράγοντες κινδύνου: υπερλιπιδαιμία, υπέρταση, κάπνισμα, οικογενειακό ιστορικό στεφανιαίας νόσου, μικρολευκωματινουρία και προϊούσα αμφιβληστροειδοπάθεια.²⁰ Η διάγνωση της ΣΝ περιλαμβάνει τις συνήθεις διαγνωστικές μεθόδους, δηλαδή δοκιμασία κοπώσεως, καθώς και ραδιοϊσοτοπικές τεχνικές (σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου με θάλλιο ή τεχνήτιο).²⁰ Δεδομένου ότι η ΣΝ είναι η κύρια αιτία θανάτου των διαβητικών ατόμων, απαιτούνται περισσότερες μελέτες για να διερευνηθεί ο ακριβής ρόλος του screening και οι καταλληλότερες διαγνωστικές εξετάσεις. Είναι πιθανόν οι εξελίξεις στην απεικόνιση των στεφανιαίων αρτηριών με την αξονική τομογραφία και τη μελέτη αιμάτωσης του μυοκαρδίου με τη μαγνητική τομογραφία να διαφοροποιήσουν τον

* Οι προσδιορισμοί την εποχή που έγιναν αφορούσαν στην ολική HbA1c που έχει υψηλότερες τιμές. Αν γινόταν μέτρηση της HbA1c, το όριο θα ήταν περί τα 8% αντί του 10%.

τρόπο εφαρμογής του προληπτικού ελέγχου για ΣΝ στα διαβητικά άτομα.²¹ Η αλλαγή του τρόπου ζωής, με έμφαση στις υγιεινοδιαιτητικές συνήθειες και την αερόβια άσκηση με στόχο την απώλεια βάρους, είναι σημαντικές μέθοδοι για την πρωτογενή πρόληψη εμφάνισης στεφανιαίας νόσου στο σύνολο του πληθυσμού, και πολύ περισσότερο στα διαβητικά άτομα.

Πρωτογενής πρόληψη με χορήγηση ασπιρίνης ενδείκνυται σε διαβητικούς ασθενείς ηλικίας > 40 ετών, που έχουν επιπρόσθετους κινδύνους για στεφανιαία νόσο, και / ή διάρκεια διαβήτη πάνω από 10 έτη.²² Η ασπιρίνη αποτελεί επίσης αναπόσπαστο κομμάτι της δευτερογενούς πρόληψης.²³ Σε ασθενείς που δεν ανέχονται ή έχουν αντένδειξη στη χορήγηση ασπιρίνης, μπορεί να δοθεί εναλλακτικά κλοπιδογρέλη.²⁴

Η εντατικοποίηση του γλυκαιμικού ελέγχου με στόχο τιμές HbA1c < 7% αποτελεί καθιερωμένο στόχο για την πρόληψη τόσο μικροαγγειακών όσο και μακροαγγειακών επιπλοκών.^{22,25} Υπάρχουν αδιάσειστα στοιχεία από διάφορες τυχαιοποιημένες μελέτες ότι η διαβητική μικροαγγειοπάθεια και η νευροπάθεια μπορούν να μειωθούν με αυστηρό γλυκαιμικό έλεγχο.²⁶⁻²⁸ Είναι γνωστό από τις μελέτες DCCT και UKPDS ότι υπάρχει μια στενή συσχέτιση μεταξύ των τιμών HbA1c και της εμφάνισης μικροαγγειοπαθητικών επιπλοκών, χωρίς κάποιο συγκεκριμένο κατώφλι οφέλους, δηλαδή όσο χαμηλότερη HbA1c, τόσο καλύτερα.^{26,29,30} Ο εντατικός έλεγχος θα έχει ευμενείς επιδράσεις και στον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων.^{31,32} Ετήσιος έλεγχος για μικρολευκωματινουρία και αμφιβληστροειδοπάθεια είναι απαραίτητος. Σε σύγκριση με ό,τι συμβαίνει ως προς τη μικροαγγειοπάθεια, η συσχέτιση μεταξύ της μακροαγγειακής νόσου και υπεργλυκαιμίας είναι λιγότερο ισχυρή.^{29,30,32} Πρόσφατα ολοκληρώθηκε η μελέτη EDIC (παρακολούθηση επί 11 χρόνια του πληθυσμού της μελέτης DCCT) η οποία έδειξε ότι ο αυστηρός γλυκαιμικός έλεγχος (μέση τιμή HbA1c πλησίον του 7% τα πρώτα 7-10 έτη), μείωσε δραστικά την καρδιακή νόσο και άλλες μακροαγγειοπαθητικές εκδηλώσεις: από τα 98 συμβάματα σε 52 ασθενείς σε 46 συμβάματα σε 31 ασθενείς (μείωση 42%).³³ Ο κίνδυνος οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, όπως επίσης και ο κίνδυνος θανάτου από καρδιαγγειακά νοσήματα, μειώθηκε κατά 57%.

Η αρτηριακή πίεση στους διαβητικούς ασθενείς ύστερα από εμφραγμα μυοκαρδίου πρέπει να διατηρείται σε επίπεδα < 130/<80 mmHg (<120/<80 mmHg).²² Για πρωτογενή πρόληψη συνιστάται η χορήγηση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (αΜΕΑ) στους διαβητικούς ασθενείς με έναν ακόμη παράγοντα κινδύνου για στεφανιαία νόσο, καθώς και για δευτερογενή πρόληψη σε ασθενείς με γνωστή νόσο

των στεφανιαίων αρτηριών.^{22,25} Αν συνυπάρχει αρτηριακή υπέρταση, οι αΜΕΑ και οι αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II αποτελούν επιλογές πρώτης γραμμής.^{22,25}

Η υπολιπιδαιμική αγωγή ενδείκνυται σε διαβητικούς ασθενείς ηλικίας > 40 ετών ή σε ασθενείς < 40 ετών με επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου για ΣΝ.²² Οι στόχοι είναι ιδιαίτερα αυστηροί: LDL < 100 mg/dl ή μείωση της LDL κατά 30-40%, τριγλυκερίδια < 150mg/dl, και HDL >40mg/dl.²² Οι στατίνες είναι τα φάρμακα εκλογής, ενώ σε ειδικές περιπτώσεις (υπερτριγλυκεριδαιμία, χαμηλή HDL) χορηγούνται φιμπράτες ή παράγωγα νικοτινικού οξέος.³⁴

Γενικώς η διάγνωση διαβήτη σε ένα άτομο σημαίνει ότι πρέπει ο ασθενής αυτός να θεωρηθεί υψηλού κινδύνου για ΣΝ και αυτό ταυτοχρόνως επιβάλλει να αντιμετωπιστούν παράλληλα όλοι οι άλλοι παράγοντες κινδύνου ΣΝ, οι οποίοι ενδέχεται να συνυπάρχουν, όπως το κάπνισμα, η δυσλιπιδαιμία, η υπέρταση και διάφορα φάρμακα που διαταράσσουν τα λιπίδια, για παράδειγμα τα αντισυλληπτικά, τα διουρητικά και οι μη καρδιοεκλεκτικοί β-αναστολείς του συμπαθητικού. Αν ο λόγος που χορηγούνται αυτά τα φάρμακα δεν είναι απόλυτος, γίνεται διακοπή τους ή αντικατάσταση με άλλα.

Αντιμετώπιση της νόσου των στεφανιαίων αρτηριών σε διαβητικούς ασθενείς

Η αντιμετώπιση του εμφράγματος μυοκαρδίου σε διαβητικούς ασθενείς καρδιολογικώς είναι ίδια με τα καθιερωμένα γενικώς, αλλά απαιτούνται ευέλικτα σχήματα ινσουλινοθεραπείας για τον έλεγχο της υπεργλυκαιμίας. Ο ασθενής που νοσηλεύεται στη μονάδα εντατικής παρακολούθησης πρέπει να υποβάλλεται σε συχνές μετρήσεις της γλυκόζης στο αίμα. Εφόσον διαπιστωθεί υπεργλυκαιμία, χορηγείται ινσουλίνη σε συνεχή ενδοφλέβια έγχυση και μικρές δόσεις ταχείας δράσης ινσουλίνης στα γεύματα, π.χ. 8-12 u. Αν ο ασθενής δεν τρώει, δεν χορηγούνται δόσεις γευμάτων. Η ινσουλίνη, στον ασθενή που δεν τρώει, πρέπει να χορηγείται παράλληλα με γλυκόζη 5%. Ο στόχος ρύθμισης που επιδιώκεται είναι γλυκόζη 90-160 mg/dl. Άλλη επιλογή σχήματος θεραπείας μπορεί να γίνει με τη χρήση τεσσάρων ενέσεων ινσουλίνης το 24ωρο. Το σχήμα αυτό περιλαμβάνει τρεις δόσεις ταχείας ινσουλίνης που χορηγούνται 30 min πριν από τα γεύματα και μία δόση ενδιάμεσης διάρκειας ινσουλίνης, που χορηγείται το βράδυ πριν από τον ύπνο. Η εντατική αγωγή με σκοπό τη ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα κατά τη διάρκεια της αντιμετώπισης της οξείας μυοκαρδιακής ισχαιμίας έχει ευεργετικά αποτελέσματα σε ό,τι αφορά στη θνητότητα, όπως έδειξε η μελέτη DIGAMI.³⁵ Σε δική μας μελέτη, παρόμοια θετικά αποτελέσματα διαπιστώθηκαν με τη

χορήγηση του διαλύματος γλυκόζης-ινσουλίνης-καλίου κατά τη θεραπευτική αντιμετώπιση του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου.³⁶

Στην καρδιολογική αντιμετώπιση του διαβητικού ασθενούς με έμφραγμα του μυοκαρδίου (με ανασπάσεις του ST διαστήματος στο ΗΚΓ) πρέπει να εφαρμόζεται θρομβολυτική θεραπεία, εφόσον δεν υπάρχει η δυνατότητα πρωτογενούς αγγειοπλαστικής.³⁷ Σε μία μετα-ανάλυση 43.343 ασθενών με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, 10% των οποίων ήταν διαβητικοί, ο αριθμός των ζών που σώζονται με τη θρομβόλυση ήταν 37 για κάθε 1.000 ασθενείς στους διαβητικούς και 15 στους μη-διαβητικούς ασθενείς.³⁸ Άρα το απόλυτο όφελος από τη θρομβόλυση είναι μεγαλύτερο στους διαβητικούς ασθενείς και επιπροσθέτως αποτελεί μύθο η θεώρηση ότι η θρομβόλυση αντενδείκνυται στους διαβητικούς λόγω πιθανολογημένου κινδύνου αιμορραγίας επί συνυπάρχουσας αμφιβληστροειδοπάθειας. Η διάσωση του μυοκαρδίου είναι ύψιστη προτεραιότητα, για την αποφυγή καρδιακής ανεπάρκειας, και οι γενικές αρχές χορήγησης θρομβολυτικής αγωγής δεν διαφέρουν κατά την εφαρμογή τους σε ασθενείς διαβητικούς και μη με έμφραγμα του μυοκαρδίου.³⁹ Σε οργανωμένα κέντρα, η πρωτογενής αγγειοπλαστική είναι η προτιμώμενη μέθοδος επαναιμάτωσης σε έναν διαβητικό ασθενή με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.³⁷ Μια πρόσφατη ανάλυση των διαβητικών ασθενών που συμπεριελήφθησαν σε ένδεκα τυχαίοποιημένες μελέτες έδειξε καλύτερη επιβίωση σε όσους αντιμετωπίστηκαν με πρωτογενή αγγειοπλαστική έναντι της θρομβολυτικής αγωγής.^{40,41} Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώθηκαν σε δύο νεότερες μελέτες.^{42,43} Γενικώς στους ασθενείς με ΣΔ, η συνεχής πρόοδος της αθηρωματικής νόσου, η εκσεσημασμένη ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και οι διαταραχές της λειτουργίας της πήξης και των αιμοπεταλίων ευθύνονται για τα λιγότερα καλά αποτελέσματα ύστερα από επαναιμάτωση.³⁷

Ασπιρίνη πρέπει να χορηγείται με τις ίδιες ενδείξεις και με την ίδια δοσολογία σε διαβητικούς και μη διαβητικούς ασθενείς.⁴⁴ Όταν προστίθεται στην ασπιρίνη η κλοπιδογρέλη, δρα ευεργετικά σε ασθενείς που εμφανίζουν ασταθή στηθάγχη και έμφραγμα μυοκαρδίου χωρίς ανάσπαση του ST διαστήματος, καθώς μειώνεται η επίπτωση καρδιαγγειακού θανάτου, οξέος εμφράγματος και αγγειακού εγκεφαλικού από 11,4 σε 9,3%.⁴⁵

Η χορήγηση β-αποκλειστών του συμπαθητικού είναι επιβεβλημένη στους ασθενείς με ΣΔ και οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και δεν πρέπει να διστάζουν οι θεράποντες γιατροί με τον φόβο ότι μπορεί να επηρεάσει τα συμπτώματα υπογλυκαιμίας.⁴⁶ Οι περισσότερες μελέτες αναδεικνύουν παρόμοιο ή και μεγαλύτερο όφελος με τη χρήση β-αποκλειστών στους διαβητικούς σε σύ-

γκριση με μη διαβητικούς ασθενείς σε ό,τι αφορά τον κίνδυνο επανεμφράγματος και τη θνητότητα.⁴⁷ Γενικώς προτιμούνται εκλεκτικοί β-1 αποκλειστές, ενώ η καρβεδιλόλη, ένας α-1 και β- αδρενεργικός αποκλειστής, πιθανώς να προσφέρει επιπρόσθετο όφελος σε ασθενείς με περιφερική αγγειακή νόσο ή εκσεσημασμένη αντίσταση στην ινσουλίνη.⁴⁸

Ιδιαίτερως ωφέλιμη, και μάλιστα πολλαπλώς, για τους διαβητικούς ασθενείς είναι και η αγωγή με αΜΕΑ επί οξείας μυοκαρδιακής ισχαιμίας.⁴⁹ Οι αΜΕΑ ελαττώνουν το μέγεθος του μυοκαρδιακού εμφράκτου, περιορίζουν την αναδιαμόρφωση της αριστερής κοιλίας και βελτιώνουν την επιβίωση ύστερα από έμφραγμα μυοκαρδίου.⁵⁰ Τα οφέλη από τη χορήγηση αΜΕΑ σε διαβητικούς ασθενείς έχουν επιβεβαιωθεί σε μεγάλης κλίμακας μελέτες, όπως η HOPE για τη ραμιπρίλη⁵¹ και η EUROPA για την περινδοπρίλη.⁵²

Υπολιπιδαιμική αγωγή με στατίνες χορηγείται μετά το έμφραγμα, ανεξαρτήτως των επιπέδων LDL-χοληστερόλης, με στόχο τιμές < 70 mg/dl.³⁷ Σε σχετική μελέτη διάρκειας πέντε ετών, που έγινε σε 586 ασθενείς με ΣΔ, χορηγήθηκε πραβαστατίνη και είχε παρόμοιο υπολιπιδαιμικό αποτέλεσμα, όπως και στους μη διαβητικούς. Στην ομάδα placebo οι διαβητικοί είχαν περισσότερα ισχαιμικά επεισόδια ΣΝ, θανατηφόρα ή μη, έναντι των μη διαβητικών (37% έναντι 25%). Η θεραπεία ελάττωσε τον απόλυτο κίνδυνο για ισχαιμικά επεισόδια ΣΝ στους διαβητικούς κατά 8,1% και τον σχετικό κίνδυνο κατά 25%, ενώ ελάττωσε την ανάγκη για επεμβάσεις κατά 32%.⁵³ Στη μελέτη PROVE-IT, η συνήθης αγωγή με στατίνη (πραβαστατίνη 40mg/ημέρα) συγκρίθηκε με εντατική αγωγή (ατορβαστατίνη 80mg/ημέρα) σε 4.162 ασθενείς εντός 10 ημερών από οξύ ισχαιμικό σύνδρομο, με μέση παρακολούθηση 24 μηνών. Η εντατική αγωγή με στατίνη (LDL 62 mg/dl) συσχετίστηκε με κατά 16% στατιστικά σημαντική μείωση του κινδύνου για καρδιαγγειακά επεισόδια, σε σύγκριση με τη συμβατική αγωγή (LDL 97 mg/dl).⁵⁴ Στη μελέτη PROVE-IT συμπεριελήφθησαν 734 διαβητικοί ασθενείς (18% πληθυσμού) και εμφάνισαν παρόμοιο όφελος με τον γενικό πληθυσμό της μελέτης.

Τα νιτρώδη και οι ανταγωνιστές ασβεστίου ανήκουν στα αντιισχαιμικά φάρμακα που μπορούν να χορηγηθούν επί οξείας μυοκαρδιακής ισχαιμίας, αν και, σε αντίθεση με τους β-αναστολείς και τους αΜΕΑ, δεν προσφέρουν όφελος ως προς την επιβίωση των ασθενών.²⁵ Χρησιμοποιούνται κυρίως για ανακούφιση από στηθαγχικά ενοχλήματα σε ασθενείς που παραμένουν συμπτωματικοί παρά τη λήψη β-αποκλειστών ή όταν υπάρχουν σαφείς αντενδείξεις στη χορήγηση β-αποκλειστών.

Οι διαβητικοί ασθενείς που νοσηλεύονται για έμ-

φραγμα μυοκαρδίου είναι σκόπιμο να παραμένουν περισσότερες ημέρες στο νοσοκομείο και να μετακινούνται από τη μονάδα εντατικής παρακολούθησης λίγες ημέρες αργότερα απ' ό,τι οι μη διαβητικοί γιατί εμφανίζουν και όψιμες επιπλοκές.⁵⁵

Οι διαβητικοί ασθενείς μπορεί να υποβληθούν σε αγγειοπλαστική των στεφανιαίων, αρκεί να είναι προσπελάσιμες οι αρτηρίες τους, αλλά τα αποτελέσματα είναι κατώτερα απ' ό,τι στους μη διαβητικούς και η διαδικασία πιο δύσκολη. Η εφαρμογή διπλής αντιαιμοπεταλικής αγωγής είναι αναγκαία, ειδικά αν χρησιμοποιηθούν stents επικαλυμμένα με φαρμακευτικές ουσίες.^{56,57}

Οι ενδείξεις για εγχείρηση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης²⁵ είναι οι παρακάτω:

- Νόσος τριών αγγείων
- Στένωση του στελέχους της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας
- Νόσος δύο αγγείων που περιλαμβάνει και τον εγγύς αριστερό πρόσθιο κατιόντα κλάδο
- Νόσος δύο αγγείων με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας

Γενικώς, σε σύγκριση με την αορτοστεφανιαία παράκαμψη (ΑΣΠ), η αγγειοπλαστική σε διαβητικούς έχει κατώτερα αποτελέσματα, ιδίως όταν ο ασθενής έχει περισσότερα από ένα στενωμένα αγγεία.^{58,59}

Σημείωση: Οι επιλογές της επαναιμάτωσης του μυοκαρδίου και η σύγκριση αορτοστεφανιαίας παράκαμψης και αγγειοπλαστικής σε διαβητικούς ασθενείς αναφέρονται στο επόμενο κεφάλαιο.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Lee CD, Folsom AR, Pankow JS, Brancati FL. Cardiovascular events in diabetic and nondiabetic adults with or without history of myocardial infarction. *Circulation* 2004;109:855-860.
- 2 Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-234.
- 3 Hammoud T, Tanguay JF, Bourassa MG. Management of coronary artery disease: therapeutic options in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:355-365.
- 4 Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH, Keen H. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia* 2001;44 Suppl 2:S14-21.
- 5 Koivisto VA, Stevens LK, Mattock M, et al. Cardiovascular disease and its risk factors in IDDM in Europe. EURODIAB IDDM Complications Study Group. *Diabetes Care* 1996;19:689-697.
- 6 Tuomilehto J, Borch-Johnsen K, Molarius A, et al. Incidence of cardiovascular disease in Type 1 (insulin-dependent) diabetic subjects with and without diabetic nephropathy in Finland. *Diabetologia* 1998;41:784-790.
- 7 Alderman EL, Corley SD, Fisher LD, et al. Five-year angiographic follow-up of factors associated with progression of coronary artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS). CASS Participating Investigators and Staff. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1141-1154.
- 8 Lemp GF, Vander Zwaag R, Hughes JP, et al. Association between the severity of diabetes mellitus and coronary arterial atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1987;60:1015-1019.
- 9 Grundy SM, Howard B, Smith S, Jr., Eckel R, Redberg R, Bonow RO. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular Disease: executive summary: conference proceeding for healthcare professionals from a special writing group of the American Heart Association. *Circulation* 2002;105:2231-2239.
- 10 Dotevall A, Hasdai D, Wallentin L, Battler A, Rosengren A. Diabetes mellitus: clinical presentation and outcome in men and women with acute coronary syndromes. Data from the Euro Heart Survey ACS. *Diabet Med* 2005;22:1542-1550.
- 11 Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003;24:28-66.
- 12 Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation* 2007;115:387-397.
- 13 Colwell JA, Bingham SF, Abaira C, et al. Veterans Administration Cooperative Study on antiplatelet agents in diabetic patients after amputation for gangrene: II. Effects of aspirin and dipyridamole on atherosclerotic vascular disease rates. *Diabetes Care* 1986;9:140-148.
- 14 Chiariello M, Indolfi C, Cotecchia MR, Sifola C, Romano M, Condorelli M. Asymptomatic transient ST changes during ambulatory ECG monitoring in diabetic patients. *Am Heart J* 1985;110:529-534.
- 15 Miettinen H, Lehto S, Salomaa V, et al. Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. The FINMONICA Myocardial Infarction Register Study Group.

- Diabetes Care* 1998;21:69-675.
- 16 Ulvenstam G, Aberg A, Bergstrand R, et al. Long-term prognosis after myocardial infarction in men with diabetes. *Diabetes* 1985;34:787-792.
 - 17 Καραμήτσος Δ ΜΣ, Σιαμπάνης Χ, Κούρτογλου Γ, Αβραμίδης Μ, Τσούση Ι, Κοντόπουλος Α. Η πτωχή ρύθμιση του σακχαρώδη διαβήτη παράγοντας κινδύνου για επιπλοκές και θνητότητα στην οξεία φάση εμφράγματος μυοκαρδίου. *Ελλ Διαβητ Χρονικά* 1989;2:146-151.
 - 18 Μπακατσέλος Σ ΚΓ, Αβραμίδης Μ, Σιαμπάνης Χ, Φωτόπουλος Δ, Κοντόπουλος Α, Καραμήτσος Δ. Έκβαση της νοσοκομειακής φάσης εμφράγματος μυοκαρδίου σε διαβητικούς τύπου 2. *Ελλ Διαβητολ Χρονικά* 1990;3:99-106.
 - 19 Di Carli MF, Hachamovitch R. Should we screen for occult coronary artery disease among asymptomatic patients with diabetes? *J Am Coll Cardiol* 2005;45:50-53.
 - 20 Poirier P, Despres JP, Bertrand OF. Identifying which patients with diabetes should be tested for the presence of coronary artery disease--the importance of baseline electrocardiogram and exercise testing. *Can J Cardiol* 2006;22 Suppl A:9A-15A.
 - 21 Bax JJ, Inzucchi SE, Bonow RO, Schuijf JD, Freeman MR, Barrett EJ. Cardiac imaging for risk stratification in diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1295-1304.
 - 22 Standards of medical care in diabetes--2007. *Diabetes Care* 2007;30 Suppl 1:S4-S41.
 - 23 Colwell JA, Nesto RW. The platelet in diabetes: focus on prevention of ischemic events. *Diabetes Care* 2003;26:2181-2188.
 - 24 Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002;90:625-628.
 - 25 Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 2004;110:e82-292.
 - 26 The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1996;45:1289-1298.
 - 27 Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:854-865.
 - 28 Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-393.
 - 29 Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-412.
 - 30 The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993;329:977-986.
 - 31 Standl E, Balletshofer B, Dahl B, et al. Predictors of 10-year macrovascular and overall mortality in patients with NIDDM: the Munich General Practitioner Project. *Diabetologia* 1996;39:1540-1545.
 - 32 Laakso M, Kuusisto J. Epidemiological evidence for the association of hyperglycaemia and atherosclerotic vascular disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Med* 1996;28:415-418.
 - 33 Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643-2653.
 - 34 Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:720-732.
 - 35 Malmberg K. Role of insulin-glucose infusion in outcomes after acute myocardial infarction: the diabetes and insulin-glucose infusion in acute myocardial infarction (DIGAMI) study. *Endocr Pract* 2004;10 Suppl 2:13-16.
 - 36 Βογιατζής ΙΑ ΚΘ, Καχριμανίδου Μ, Καμπίτση Ε, Προδρομίδης Π, Σαμανίδης Δ, Βογιατζής ΙΜ. Μεταβολική προστασία του διαλύματος γλυκόζης-ινσουλίνης-καλίου σε διαβητικούς ασθενείς με θρομβολυθίν οξύ εμφραγμα του μυοκαρδίου. *Ελλ Διαβητολ Χρονικά* 2006;19:76-84.
 - 37 Ryden L, Standl E, Bartnik M, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007;28:88-136.
 - 38 Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994;343:311-322.

- 39 Granger CB, Califf RM, Young S, et al. Outcome of patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents. The Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:920-5.
- 40 Grines C, Patel A, Zijlstra F, Weaver WD, Granger C, Simes RJ. Primary coronary angioplasty compared with intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: six-month follow up and analysis of individual patient data from randomized trials. *Am Heart J* 2003;145:47-57.
- 41 Zijlstra F, Hoorntje JC, de Boer MJ, et al. Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999;341:1413-1419.
- 42 Hsu LF, Mak KH, Lau KW, et al. Clinical outcomes of patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction treated with primary angioplasty or fibrinolysis. *Heart* 2002;88:260-265.
- 43 Thomas K, Ottervanger JP, de Boer MJ, Suryapranata H, Hoorntje JC, Zijlstra F. Primary angioplasty compared with thrombolysis in acute myocardial infarction in diabetic patients. *Diabetes Care* 1999;22:647-649.
- 44 Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
- 45 Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
- 46 Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 2002;287:2570-2581.
- 47 Malmberg K, Herlitz J, Hjalmarson A, Ryden L. Effects of metoprolol on mortality and late infarction in diabetics with suspected acute myocardial infarction. Retrospective data from two large studies. *Eur Heart J* 1989;10:423-428.
- 48 Fonarow GC. Beta-blockers for the post-myocardial infarction patient: current clinical evidence and practical considerations. *Rev Cardiovasc Med* 2006;7:1-9.
- 49 ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. *Circulation* 1998;97:2202-2212.
- 50 Nesto RW, Zarich S. Acute myocardial infarction in diabetes mellitus: lessons learned from ACE inhibition. *Circulation* 1998;97:12-15.
- 51 Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145-153.
- 52 Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003;362:782-788.
- 53 Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, et al. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. The Care Investigators. *Circulation* 1998;98:2513-2519.
- 54 Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-1504.
- 55 Herlitz J, Malmberg K, Karlson BW, Ryden L, Hjalmarson A. Mortality and morbidity during a five-year follow-up of diabetics with myocardial infarction. *Acta Med Scand* 1988;224:31-38.
- 56 Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527-533.
- 57 Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al. Platelet function profiles in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease on combined aspirin and clopidogrel treatment. *Diabetes* 2005;54:2430-2435.
- 58 Hueb W, Gersh BJ, Costa F, et al. Impact of diabetes on five-year outcomes of patients with multivessel coronary artery disease. *Ann Thorac Surg* 2007;83:93-99.
- 59 Javaid A, Steinberg DH, Buch AN, et al. Outcomes of coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents for patients with multivessel coronary artery disease. *Circulation* 2007;116:1200-1206.

8.6.3 Επιλογές επαναιμάτωσης του μυοκαρδίου σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Κ. Αναστασιάδης

Η νόσος των στεφανιαίων αρτηριών (ΣΝ) αποτελεί τη συχνότερη αιτία θανάτου διαβητικών ασθενών, καθώς οι μισοί από αυτούς πεθαίνουν από καρδιαγγειακά νοσήματα.¹ Η ολοένα αυξημένη στις μέρες μας επίπτωση του σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) στον γενικό πληθυσμό καθιστά την αντιμετώπιση της ΣΝ επιτακτική ανάγκη για την όσο το δυνατόν καλύτερη πρόγνωση των ασθενών αυτών. Γενικά, ο αριθμός των διαβητικών ατόμων στις σχετικές δημοσιεύσεις στη διεθνή βιβλιογραφία αποτελεί το 20-30% του συνόλου των ασθενών.²

Το γεγονός ότι αρκετοί διαβητικοί ασθενείς έχουν σιωπηρή ισχαιμία έχει ως αποτέλεσμα την καθυστερημένη διάγνωση της ΣΝ, με επακόλουθο την ελλιπή ιατρική αντιμετώπιση των ασθενών. Το πόσο σημαντικό είναι αυτό το γεγονός φαίνεται από το ότι, όταν οι ασυμπτωματικοί ασθενείς προσέρχονται για εκτίμηση πιθανής ΣΝ, έχουν περισσότερη σιωπηρή ισχαιμία από τους μη διαβητικούς ασθενείς, πιο διάχυτη νόσο, χαμηλότερο κλάσμα εξώθησης και μεγαλύτερο αριθμό αδιάγνωστων καρδιακών συμβαμάτων στο ιστορικό τους.³

Στους διαβητικούς ασθενείς με ΣΝ η επαναιμάτωση (χειρουργική ή διαδερμική) των στεφανιαίων μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο του θανάτου μετά τον πρώτο χρόνο και ως πέντε χρόνια μετά την παρέμβαση, σε σχέση με τους ασθενείς που αντιμετωπίζονται μόνο με φαρμακευτική θεραπεία.⁴ Παρόλα αυτά και παρά τη σημαντική πρόοδο των τελευταίων ετών στην καρδιοχειρουργική και επεμβατική καρδιολογία και τον ολοένα μεγαλύτερο αριθμό διαβητικών ασθενών που αντιμετωπίζονται παρεμβατικά, οι ασθενείς αυτοί συνεχίζουν να έχουν μεγαλύτερη θνητότητα σε σχέση με τους μη διαβητικούς, ιδιαίτερος δε οι διαβητικές γυναίκες που έχουν και τη χειρότερη πρόγνωση.⁵ Συγκεκριμένα, ο ΣΔ διπλασιάζει τον κίνδυνο από τη ΣΝ, ενώ στις νέες διαβητικές γυναίκες τον πενταπλασιάζει.⁵ Όσον αφορά στη χρήση ινσουλίνης, οι ινσουλινοθεραπευόμενοι ασθενείς έχουν χειρότερη πρόγνωση από τη ΣΝ σε σχέση με τους ασθενείς που θεραπεύονται με δίαιτα ή αντιδιαβητικά δισκία.⁶ Τέλος, οι διαβητικοί ασθενείς με ΣΝ έχουν χειρότερα αποτελέσματα από όποια επαναιμάτωση των στεφανιαίων, αορτοστεφανιαία παράκαμψη (ΑΣΠ) ή αγγειοπλαστική και το ερώτημα ποια είναι η καλύτερη μέθοδος αντιμετώπισής τους είναι ακόμη αναπάντητο.

Οι λόγοι για τους οποίους ο διαβητικός με ΣΝ αποτελεί ασθενή υψηλού κινδύνου για κάθε παρέμβαση

που έχει στόχο την επαναιμάτωση των στεφανιαίων αρτηριών είναι πολλοί. Η αγγειακή νόσος στους διαβητικούς έχει όλα τα δυσμενή χαρακτηριστικά για προαγωγή της αθηρωματοσκλήρυνσης και απόφραξης των στεφανιαίων αγγείων, όπως ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, λόγω της υπεργλυκαιμίας, μειωμένη ινωδύλωση, αυξημένη συγκολλητικότητα αιμοπεταλίων, αστάθεια αθηρωματικής πλάκας και μη φυσιολογική αναδιαμόρφωση (remodeling) του αγγείου.² Ακόμη, η αθηρωματική πλάκα στους ασθενείς αυτούς έχει μεγαλύτερη περιεκτικότητα σε λίπος και μεγαλύτερο αριθμό φαγοκυττάρων.⁷ Για τους λόγους αυτούς, σε ασθενείς με ΣΔ συνυπάρχει συχνότερα πολυαγγειακή ΣΝ,⁸ πιο σοβαρή μορφή και διάχυτη αθηρωμάτωση των στεφανιαίων αρτηριών,⁹ αυξημένη συνολική επασβέστωση των στεφανιαίων (coronary artery calcification score),¹⁰ συχνότερη εμφάνιση στενώσεων σε περιφερικά τμήματα των αγγείων¹¹ και ύπαρξη πτωχού παράπλευρου δικτύου.¹² Τέλος, η συχνή συνύπαρξη στους διαβητικούς ασθενείς με ΣΝ παθήσεων που συμπαρομαρτούν όπως είναι η νεφρική ανεπάρκεια, η αγγειακή εγκεφαλική νόσος και η περιφερική αγγειοπάθεια, συμβάλλει στη χειρότερη πρόγνωση των ασθενών αυτών μετά τη στεφανιαία επαναιμάτωση.

Η αγγειοπλαστική αποτελεί την πρώτη επιλογή ως προς την επεμβατική αντιμετώπιση της ΣΝ σε διαβητικούς ασθενείς. Όμως, η απλή αγγειοπλαστική με μπαλόνι (plain old balloon angioplasty – POBA) έχει ως αποτέλεσμα μεγαλύτερο ποσοστό αποτυχίας και ανάγκης για νέα επαναιμάτωση (με αγγειοπλαστική ή ΑΣΠ),^{8,9} καθώς ο ΣΔ αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους παράγοντες επαναστένωσης και απόφραξης της στεφανιαίας αρτηρίας στις περιπτώσεις αυτές.¹³ Η απώτερη θνητότητα ύστερα από POBA είναι μέχρι και διπλάσια στους διαβητικούς ασθενείς σε σχέση με τους μη διαβητικούς.^{14,15,16} Όσον αφορά στη χρήση μεταλλικών ενδοπροθέσεων (bare metal stents – BMS), τα αποτελέσματα από τις περισσότερες τυχαίοποιημένες μελέτες δείχνουν ότι στις περιπτώσεις αυτές ελαττώνεται η επαναστένωση του αγγείου και τα συνολικά μείζονα συμβάματα μετά την παρέμβαση (major adverse cardiac events – MACE) σε σχέση με την POBA.^{17,18,19}

Παρόλα αυτά, ο ΣΔ αποτελεί έναν από τους σπουδαιότερους παράγοντες επαναστένωσης του stent (in-stent restenosis).²⁰ Μία μετα-ανάλυση 29 τυχαίοποιημένων προοπτικών μελετών μεταξύ POBA και stenting η οποία περιελάμβανε 9.918 ασθενείς έδειξε 48% ελάττωση της επαναστένωσης και 41% ελάττωση της ανάγκης για νέα αγγειοπλαστική με τη χρήση stents, ενώ δεν υπήρξε καμία διαφορά όσον αφορά στη θνητότητα, στα εμφράγματα και στην ανάγκη για ΑΣΠ.²¹

Σε μία άλλη μετα-ανάλυση έξι μελετών, η οποία περιελάμβανε 1.166 ασθενείς με stents καταδείχθηκε ποσοστό επαναστένωσης 36,7% στους διαβητικούς ασθενείς.²² Παράγοντες επαναστένωσης στους διαβητικούς ασθενείς ήταν η μεγάλη ηλικία, η μικρή διάμετρος του αγγείου, το μεγάλο μήκος του stent και ο μικρός δείκτης μάζας σώματος.²² Συμπερασματικά, η αγγειοπλαστική με χρήση stents στους διαβητικούς ασθενείς με ΣΝ βελτίωσε τα πρώιμα αποτελέσματα, αλλά η ανάγκη κατά τη διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών για νέα επαναγγείωση, λόγω υπερπλασίας του έσω χιτώνα του αγγείου, παραμένει αρκετά μεγάλη, ιδιαίτερα σε σχέση με τα αποτελέσματα της ΑΣΠ.

Αυτή η μεγάλη διαφορά υπέρ της ΑΣΠ μειώθηκε από την εισαγωγή στην κλινική πρακτική των επικαλυμμένων stents (drug eluting stents – DES) στις αρχές του νέου αιώνα.²³ Η πρώτη τυχαίοποιημένη μελέτη εφαρμογής των DES σε σύγκριση με τα BMS στους διαβητικούς ασθενείς ήταν η DIABETES, η οποία είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της εκ νέου επαναγγείωσης (target lesion revascularization –TLR) από 31,3% στα BMS σε 7,3% στα DES με επικάλυψη από την ουσία sirolimus (sirolimus eluting stents – SES) και τα MACE σε 9 μήνες από 36,3% σε 11,3%, αντιστοίχως.²⁴ Στη μελέτη TAXUS IV, η αντίστοιχη μείωση σε 1 έτος από τα DES με επικάλυψη από την ουσία paclitaxel (paclitaxel eluting stents – PES) ήταν του TLR από 24% σε 7,4% και των MACE από 27,7% σε 15,6%, αντιστοίχως,²⁵ ενώ παρόμοια αποτελέσματα είχε και η μελέτη SIRIUS με SES: μείωση σε 9 μήνες του TLR σε 6,9% και των MACE σε 9,2%.²⁶ Η ανάγκη για ινσουλίνη (προφανώς βαρύτερη μορφή διαβήτη) αποτελεί έναν επιπλέον κακό προγνωστικό παράγοντα για την έκβαση της αγγειοπλαστικής, ακόμη και στην εποχή των DES. Έτσι, σε μια πρόσφατη μελέτη των MACE σε 1 έτος ήταν 2,3% για τους μη διαβητικούς ασθενείς, 5,9% για τους μη ινσουλινοεξαρτώμενους και 11,8% για τους ινσουλινοθεραπευόμενους ασθενείς.²⁷ Όσον δε αφορά στη σύγκριση μεταξύ των διαφόρων τύπων DES, υπάρχουν λίγες μόνο μελέτες στη διεθνή βιβλιογραφία που δεν επιτρέπουν σαφή συμπεράσματα. Στη μελέτη RESEARCH δεν βρέθηκε διαφορά των MACE μετά ένα έτος μεταξύ SES και PES (20,4% και 15,6%),²⁸ ενώ σε μια άλλη μελέτη φάνηκε υπεροχή των SES έναντι των PES: επαναστένωση πριν από το stent (in-segment restenosis) 6,9% και 16,5%, αντιστοίχως.²⁹ Τέλος, ενώ η χρήση των DES βελτίωσε τα αποτελέσματα της αγγειοπλαστικής στους διαβητικούς ασθενείς, δεν υπάρχει καμία μελέτη στην οποία να βελτιώθηκε η θνητότητα των ασθενών σε σχέση με τα BMS.

Η ΑΣΠ αποτελεί την αποδεδειγμένα καλύτερη θεραπευτική προσέγγιση σε ασθενείς με πολυαγγειακή ΣΝ.

Παρόλα αυτά, η χρήση των DES έχει περιορίσει σημαντικά (μέχρι και 46%) τον αριθμό των ασθενών που οδηγείται σε χειρουργική επαναιμάτωση των στεφανιαίων.³ Συνολικά, το 15-37% των ασθενών που οδηγούνται στο χειρουργείο καρδιάς είναι διαβητικοί.³⁰⁻³⁴ Όμως, παρά τα πολύ καλά αποτελέσματα από τη χειρουργική αντιμετώπιση της ΣΝ, στην περίπτωση της συνύπαρξης ΣΔ τα αποτελέσματα αυτά μετριάζονται από την αυξημένη εγχειρητική και απώτερη θνητότητα και τη μεγαλύτερη περιεγχειρητική νοσηρότητα. Έτσι, οι περισσότερες μελέτες στη διεθνή βιβλιογραφία αναφέρουν μια αυξημένη εγχειρητική θνητότητα στους διαβητικούς ασθενείς (2,8-6,7%) σε σχέση με αυτή του μη διαβητικού πληθυσμού (1,6-3,0%).³⁵⁻³⁹ Υπάρχουν, βεβαίως, και σειρές ασθενών όπου αυτή η διαφορά δεν βρέθηκε.^{40,41} Ο ΣΔ έχει, ακόμη αναγνωριστεί ως προγνωστικός παράγοντας απώτερης θνητότητας ύστερα από ΑΣΠ σε όλες τις ηλικίες.^{36,42,43,44} Οι μετεγχειρητικές επιπλοκές είναι, επίσης, περισσότερες στους διαβητικούς ασθενείς. Παρόλο που η εμφάνιση περιεγχειρητικού εμφράγματος του μυοκαρδίου δεν είναι αυξημένη, υπάρχει αύξηση κατά 3,5 φορές του κινδύνου εμφάνισης νευρολογικών και κατά 5 φορές νεφρολογικών επιπλοκών.^{38,39,41,43} Υπάρχει, επίσης, μεγαλύτερο ποσοστό επιμολύνσεων του χειρουργικού τραύματος του στέρνου.³⁵

Γενικώς, το προγνωστικό όφελος που προσφέρει η ΑΣΠ είναι μεγαλύτερο όταν γίνεται χρήση της έσω θωρακικής αρτηρίας (ΕΘΑ).^{45,46} Στη μελέτη BARI η πενταετής θνητότητα μετά ΑΣΠ σε διαβητικούς ασθενείς ήταν 2,9%, όταν είχε χρησιμοποιηθεί η ΕΘΑ, και 18,2% όταν είχαν χρησιμοποιηθεί μόνο φλεβικά παρακαμπτήρια μοσχεύματα.⁴⁶ Ο ΣΔ έχει αποδειχθεί ότι είναι κακός προγνωστικός παράγοντας σε περίπτωση επανεγχείρησης επί των στεφανιαίων αγγείων⁴⁷ και επιβαρυντικός παράγοντας απώτερης θνητότητας σε αυτές τις περιπτώσεις.⁴⁸ Προσφάτως, εκφράστηκε η άποψη ότι η χειρουργική τεχνική της εγχείρησης επί των στεφανιαίων σε πάλλουσα καρδιά μπορεί να προσδώσει προγνωστικό όφελος στον γενικό πληθυσμό, ένα όφελος, όμως, που δεν διαπιστώθηκε ότι υπάρχει στους διαβητικούς ασθενείς. Όμως, παρόλα αυτά, η παραπάνω τεχνική μπορεί να συνοδεύεται από ελάττωση της μετεγχειρητικής νοσηρότητας σε αυτή την ομάδα των ασθενών.⁴⁹

Όσον αφορά στη σύγκριση της ΑΣΠ με την αγγειοπλαστική, είτε την απλή με μπαλόνι είτε με τη χρήση BMS, όλες οι μελέτες στη διεθνή βιβλιογραφία δείχνουν την υπεροχή της χειρουργικής παρέμβασης. Η μελέτη BARI, που είναι η μεγαλύτερη που υπάρχει σχετικά με το παραπάνω θέμα, κατέδειξε (μεταξύ ΑΣΠ και αγγειοπλαστικής σε ΣΔ) νοσοκομειακή θνητότητα

1,2% και 0,6%, θνητότητα σε 5 έτη 19,4% και 34,5%, πενταετή επιβίωση χωρίς έμφραγμα 66% και 55,4%, πενταετή επιβίωση χωρίς ανάγκη για νέα επαναιμάτωση 75% και 22,1%, αντιστοίχως.^{47,50}

Στη μελέτη EAST υπήρξε μια οκταετής βελτιωμένη επιβίωση στην ομάδα των ασθενών που υποβλήθηκαν σε ΑΣΠ (75,5% έναντι 60,1%) [16], ενώ και στη μελέτη CABRI επιβεβαιώθηκε η υπεροχή της χειρουργικής επαναιμάτωσης έναντι της αγγειοπλαστικής.⁵¹ Στις νεότερες μελέτες συγκρίθηκαν η ΑΣΠ με την αγγειοπλαστική με stents. Σε μία από αυτές, τη μελέτη SoS, δεν βρέθηκε διαφορά, όσον αφορά στη θνητότητα και στα εμφράγματα (12% και 10%, αντιστοίχως), αλλά υπήρξε μεγάλη διαφορά στην ανάγκη για νέα επαναιμάτωση (5% έναντι 25%).⁵² Το ίδιο αποτέλεσμα βρέθηκε και στη μελέτη ARTS I, όπου στην ομάδα των stents ήταν σημαντικά μεγαλύτερες τόσο η θνητότητα σε 5 έτη (13,4% έναντι 6,8% στην ομάδα της ΑΣΠ) όσο και η ανάγκη για νέα επαναιμάτωση (42,9% έναντι 10,9% στην ομάδα της ΑΣΠ).⁵³ Το τελευταίο αποτέλεσμα επιβεβαιώθηκε και στη μελέτη ARTS II, μια πολυκεντρική μελέτη που εξέτασε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική με SES και οι οποίοι συγκρίθηκαν με τους ασθενείς της μελέτης ARTS I που υποβλήθηκαν σε ΑΣΠ. Στους διαβητικούς ασθενείς της μελέτης η θνητότητα ήταν παρόμοια (2,5% έναντι 2,1% στην ομάδα της ΑΣΠ), τα MACE σε ένα έτος ήταν αντίστοιχα (15,7% έναντι 14,6% στην ομάδα της ΑΣΠ), αλλά η ανάγκη για νέα επαναιμάτωση ήταν πολύ μεγαλύτερη στην ομάδα των SES (12,6% έναντι 4,2% στην ομάδα της ΑΣΠ).⁵⁴ Γενικότερα, υπάρχουν αναρίθμητες μελέτες που τα αποτελέσματά τους συμφωνούν για τα αυξημένα MACE και τη μεγαλύτερη ανάγκη για νέα επαναιμάτωση στους διαβητικούς ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική.^{55,56,57,58} Όσον, μάλιστα, αφορά στην ΑΣΠ, με το πέρασμα του χρόνου το κλινικό αποτέλεσμα φαίνεται να είναι καλύτερο της αγγειοπλαστικής,⁵⁹ ακόμη και με χρήση των DES.^{60,61} Το μακροχρόνιο αποτέλεσμα από τη χρήση των DES είναι άγνωστο και υπάρχουν πολλές αμφιβολίες για την αποτελεσματικότητά τους και την ασφάλεια που παρέχουν στους ασθενείς. Ζητήματα όπως η εμφάνιση νεοπλασιών, απώτερη θρόμβωση (λόγω της αναστολής της ενδοθηλιοποίησης στην περιοχή του stent από το φάρμακο που χρησιμοποιείται) απασχολούν την ιατρική κοινότητα και καθιστούν τα μακροχρόνια αποτελέσματά τους αβέβαια.⁶²

Η αυξημένη θρομβογένεση στα στεφανιαία αγγεία των διαβητικών ατόμων μετά την αγγειοπλαστική οφείλεται στη συνύπαρξη ενός αριθμού παραγόντων, όπως ο αυξημένος μεταβολισμός του αραχιδονικού οξέος, η ελαττωμένη παραγωγή NO και προστακυκλί-

νης, τα αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου του πλάσματος και η αυξημένη έκφραση των γλυκοπρωτεϊνών IIb/IIIa των αιμοπεταλίων.⁶³⁻⁶⁶ Ακόμη, όπως αναφέρθηκε νωρίτερα, συχνά συνυπάρχουν επιταχυνόμενη αθηρωμάτωση και αστάθεια της αθηρωματικής πλάκας. Λόγω των παραγόντων αυτών, το αποτέλεσμα της αγγειοπλαστικής θεωρείται πλέον ότι πρέπει να «προστατευτεί» από συμπληρωματική φαρμακευτική θεραπεία, όπως γίνεται ήδη με τους αναστολείς των γλυκοπρωτεϊνών IIb/IIIa. Η επικάλυψη των stents με τέτοια φάρμακα, όπως η αμπσιξιμάμπη (abciximab), έδωσε καλά πρώιμα αποτελέσματα. Σε τρεις αρχικές μελέτες σε σύνολο 1.462 διαβητικών ασθενών που υποβλήθηκαν σε αγγειοπλαστική, η χρήση του abciximab μείωσε κατά 2% την ετήσια θνητότητα (από 4,5% σε 2,5%) και την εμφάνιση εμφράγματος από 11,6% σε 6,0%, γεγονός που ήταν πιο εμφανές στους ασθενείς που λάμβαναν ινσουλίνη.⁶⁷ Πιο πρόσφατα, στη μελέτη ISAR SWEET το σύνολο των θανάτων και εμφραγμάτων σε ένα έτος ήταν ίδιο μεταξύ των δύο ομάδων, το ποσοστό όμως επαναστένωσης της αρτηρίας που είχε υποβληθεί σε αγγειοπλαστική ήταν σημαντικά μικρότερο στην ομάδα ασθενών που έλαβε την αμπσιξιμάμπη: 28,9% έναντι 37,8%.⁶⁸ Πέραν τούτου, στην εποχή των επικαλυμμένων stents η μακροχρόνια χρήση άλλων αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων σε συνδυασμό με την ασπιρίνη, όπως η κλοπιδογρέλη (clopidogrel), είναι επιβεβλημένη,⁶⁹ χωρίς όμως να υπάρχουν σαφείς οδηγίες για την καταλληλότερη δοσολογία, το χρονικό διάστημα έναρξης και το συνολικό χρονικό διάστημα της θεραπείας. Λόγω της μη αποτελεσματικότητας της κλοπιδογρέλης σε ορισμένους ασθενείς, είναι ήδη σε φάση κλινικών δοκιμών και άλλα φάρμακα, όπως, για παράδειγμα, η πρασουγρέλη (prasugrel).⁷⁰ Τέλος, η καλή ρύθμιση της γλυκαιμίας, τόσο κατά τη διάρκεια της παρέμβασης όσο και κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, βελτιώνει τα αποτελέσματα, τόσο μετά από ΑΣΠ όσο και μετά από αγγειοπλαστική. Συγκεκριμένα, η σωστή ρύθμιση του σακχάρου βελτιώνει περιεγχειρητικώς τη θνητότητα και τη νοσηρότητα από την επέμβαση⁷¹ και την απώτερη πρόγνωση μετά από ΑΣΠ.⁷² Επίσης, μετά την αγγειοπλαστική, η καλή ρύθμιση της γλυκαιμίας έχει αποδειχθεί ότι μειώνει το ποσοστό επανεμφάνισης στηθάγχης, την ανάγκη για νέα επαναιμάτωση και τις επανεισαγωγές στο νοσοκομείο του ασθενούς,⁷³ πιθανώς διότι με τη ρύθμιση της γλυκόζης ελαττώνεται η υπερδραστικότητα των αιμοπεταλίων.⁷⁴ Στις περισσότερες μελέτες της βιβλιογραφίας, αυτός ο τόσο σημαντικός παράγοντας πρόγνωσης της παρέμβασης επί των στεφανιαίων αρτηριών σε διαβητικούς ασθενείς δεν έχει μελετηθεί και γι' αυτό υπάρχει ανάγκη σχεδιασμού νέων μελετών, όπως

η BARI 2D η οποία βρίσκεται σε εξέλιξη.

Αν, βέβαια, ξεφύγουμε από την απόλυτη προσκόλληση στην «ιατρική με αποδείξεις» (evidenced-based medicine) και ασχοληθούμε κατά περίπτωση με τον ασθενή ως μοναδικότητα, όπως γίνεται στην καθημερινή κλινική πρακτική (real world), μπορούμε να βελτιστοποιήσουμε τα αποτελέσματα από την ιατρική μας παρέμβαση, όπως απέδειξε η BARI registry. Στη μελέτη αυτή συμπεριελήφθησαν άτομα επιλεγμένα με τα ίδια κριτήρια της μελέτης BARI, με τη διαφορά ότι οι ασθενείς αυτοί αρνήθηκαν αρχικά να τυχαιοποιηθούν και να λάβουν μια θεραπεία (ΑΣΠ ή αγγειοπλαστική) και έτσι αποφασίστηκε από τους γιατρούς ποια θεραπεία θα ακολουθήσουν. Το ενδιαφέρον των αποτελεσμάτων ήταν ότι το όφελος της ΑΣΠ έναντι της αγγειοπλαστικής δεν ήταν πια εμφανές, καθώς σε διάστημα 7 ετών παρακολούθησης η επιβίωση ήταν παρόμοια (74% και στις δύο ομάδες ασθενών).⁷⁵

Συμπερασματικά, δεν φαίνεται λογικό να γίνονται συγκρίσεις μιας καλά μελετημένης μεθόδου 40 ετών, της ΑΣΠ, που έχει καταγεγραμμένα αποτελέσματα εικοσιπενταετίας, με μεθόδους, όπως τα DES, που δεν έχουν ακόμη ούτε μια δεκαετία στην κλινική πρακτική και έχουν καταγεγραμμένα αποτελέσματα από μελέτες που δεν φτάνουν την πενταετία. Χρειάζονται, λοιπόν, μεγαλύτερες σειρές ασθενών που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική και μακροχρόνιες παρακολουθήσεις τους, ώστε να καταγραφεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της μεθόδου στον γενικό πληθυσμό των διαβητικών ασθενών. Μελέτες όπως η BARI 2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes), η FREEDOM (Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus: Optimal Management of Multivessel Disease) και η CARDia (Coronary Artery Revascularisation in Diabetes), οι οποίες βρίσκονται σε εξέλιξη, αναμένεται να δώσουν απαντήσεις στο όλο θέμα.⁷⁶ Μέχρι τότε, στην αντιμετώπιση των ασθενών με ΣΔ πρέπει να ισχύει η οδηγία που εξέδωσε το National Heart, Lung and Blood Institute – NHLBI το 1995, ότι, δηλαδή, πρώτης εκλογής θεραπευτική παρέμβαση στους ασθενείς αυτούς, τουλάχιστον με πολυαγγειακή νόσο, πρέπει να είναι η χειρουργική επαναιμάτωση.⁷⁷

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Bonow RO, Gheorghide M. The diabetes epidemic: a national and global crisis. *Am J Med* 2004;116(Suppl):S2-S10.
- 2 Califf RM, Harrell FE Jr, Lee KL, et al. The evolution of medical therapy for coronary disease: a 15-year perspective. *JAMA* 1989;261:2077-2086.
- 3 Stone KE, Chiquette E, Chilton RJ. Diabetic endovascular disease: role of coronary artery revascularization. *Am J Cardiol* 2007;99:105B-112B.
- 4 Soares PR, Hueb WA, Lemos PA, et al. Coronary revascularization (surgical or percutaneous) decreases mortality after the first year in diabetic subjects but not in nondiabetic subjects with multivessel disease: an analysis from the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II). *Circulation* 2006;114(Suppl):I420-I424.
- 5 Gaba MK, Gaba S, Clark LT. Cardiovascular disease in patients with diabetes: clinical considerations. *J Assoc Acad Minor Phys* 1999;10:15-22.
- 6 Brooks MM, Jones RH, Bach RG. Predictors of mortality and mortality from cardiac causes in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) randomized trial and registry. *Circulation* 2000;101:2682-2689.
- 7 Moreno PR, Murcia AM, Palacios IF, et al. Coronary composition and macrophage infiltration in atherectomy specimens from patients with diabetes mellitus. *Circulation* 2000;102:2180-2184.
- 8 Goraya TY, Leibson CL, Palumbo PJ, et al. Coronary atherosclerosis in diabetes mellitus: a population-based autopsy study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:946-953.
- 9 Natali A, Vichi S, Landi P, Severi S, L'Abbate A, Ferrannini E. Coronary atherosclerosis in Type II diabetes: angiographic findings and clinical outcome. *Diabetologia* 2000;43:632-641.
- 10 Arad Y, Newstein D, Cadet F, et al. Association of multiple risk factors and insulin resistance with increased prevalence of asymptomatic coronary artery disease by an electron-beam computed tomographic study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:2051-2058.
- 11 Yanagi K, Yamashita S, Kihara S, et al. Characteristics of coronary artery disease and lipoprotein abnormalities in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia associated with diabetes mellitus or impaired glucose tolerance. *Atherosclerosis* 1997;132:43-51.
- 12 Abaci A, Oguzhan A, Kahraman S, et al. Effect of diabetes mellitus on formation of coronary collateral vessels. *Circulation* 1999;99:2239-22342.
- 13 Rensing BJ, Hermans WRM, Vos J, et al. Luminal

- narrowing after percutaneous transluminal coronary angioplasty: a study of clinical, procedural, and lesional factors related to long-term angiographic outcome. *Circulation* 1993;88:975-985.
- 14 Stein B, Weintraub WS, Gebhart SSP, et al. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1995;91:979-989.
 - 15 Kip KE, Faxon DP, Detre KM, Yeh W, Kelsey SF, Currier JW. Coronary angioplasty in diabetic patients. The National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *Circulation* 1996;94:1818-1825.
 - 16 King III SB, Kosinski AS, Guyton RA, Lembo NJ, Weintraub WS. Eight-year mortality in the Emory Angioplasty versus Surgery Trial (EAST). *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1116-1121.
 - 17 Van Belle E, Perie M, Braune D, et al. Effects of coronary stenting on vessel patency and long-term clinical outcome after percutaneous coronary revascularization in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:410-417.
 - 18 Siegel R, Bhaskaran A, Barker B, et al. Stenting during coronary intervention improves procedural and long term clinical outcomes in diabetics. *Eur Heart J* 2002;4(Suppl):306.
 - 19 Van Belle E, Bauters C, Hubert E, et al. Restenosis rates in diabetic patients: a comparison of coronary stenting and balloon angioplasty in native coronary vessels. *Circulation* 1997;96:1454-1460.
 - 20 Kereiakes D, Linnemeier TJ, Baim DS, et al. Usefulness of stent length in predicting in-stent restenosis (the MULTI-LINK stent trials). *Am J Cardiol* 2000;86:336-341.
 - 21 Brophy JM, Belisle P, Joseph L. Evidence for use of coronary stents. hierarchical Bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;138:777-786.
 - 22 Gilbert J, Raboud J, Zinman B. Meta-analysis of the effect of diabetes on restenosis rates among patients receiving coronary angioplasty stenting. *Diabetes Care* 2004;27:990-994.
 - 23 Vaz VD, Ferreira EJ, Abizaid A, et al. Sustained suppression of neointimal hyperplasia by sirolimus eluting stents in diabetic patients: long-term angiographic and three-dimensional intravascular ultrasound follow-up. *Am J Cardiol* 2004;94(Suppl 6A):74E.
 - 24 Sabate M, Jimenez-Quevedo P, Angiolillo DJ, et al. Randomized comparison of sirolimus-eluting stent versus standard stent for percutaneous coronary revascularization in diabetic patients: the diabetes and sirolimus-eluting stent (DIABETES) trial. *Circulation* 2005;112:2175-2183.
 - 25 Hermiller JB, Raizner A, Cannon L, et al; TAXUS-IV Investigators. Outcomes with the polymer-based paclitaxel-eluting TAXUS stent in patients with diabetes mellitus. The TAXUS-IV trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1172-1179.
 - 26 Moussa I, Leon MB, Baim DS, et al. Impact of sirolimus-eluting stents on outcome in diabetic patients. A SIRIUS (sirolimus-coated Bx Velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions) substudy. *Circulation* 2004;109:2273-2278.
 - 27 Moreira A, Sousa A, Abizaid A, et al. Does diabetes type influence late outcomes after sirolimus-eluting stent implantation using contemporary deployment technique? *Am J Cardiol* 2004;94(Suppl 6A):219E.
 - 28 Ong A, Aoki J, Rodriguez Granillo G. Comparison of short-(one month) and long-(twelve months) term outcomes of sirolimus-versus paclitaxel-eluting stents in 293 consecutive patients with diabetes mellitus (from the RESEARCH and T-SEARCH registries). *Am J Cardiol* 2005;96:358-362.
 - 29 Dibra A, Kastrati A, Mehilli J, et al. Paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents to prevent restenosis in diabetic patients. *N Engl J Med* 2005;353:663-670.
 - 30 Root HF. Preoperative care of the diabetic patient. *Postgrad Med* 1966;40:439-444.
 - 31 Johnson WD, Pedraza PM, Kayser KL. Coronary artery surgery in diabetics: 261 consecutive patients followed four to seven years. *Am Heart J* 1982;104:823-827.
 - 32 Salomon NW, Page US, Okies JE et al. Diabetes mellitus and coronary artery bypass. short-term and long-term prognosis. *J Thorac Cardiovasc* 1983;85:264-271.
 - 33 Akbari CM, LoGerfo FW. Diabetes and peripheral vascular disease. *J Vasc Surg* 1999;30:373-384.
 - 34 Feinglass J, Brown JL, LoSasso A, Sohn MW, Manheim LM, Shah SJ, Pearce WH. Rates of lower-extremity amputation and arterial reconstruction in the United States, 1979 to 1996. *Am J Public Health* 1999;89:1222-1227.
 - 35 Cohen Y, Raz I, Merin G, Mozes B. Comparison of factors associated with 30-day mortality after coronary artery bypass grafting in patients with versus without diabetes mellitus. Israel Coronary Artery Bypass (ISCAB) Study Consortium. *Am J Cardiol* 1998;81:7-11.
 - 36 Thourani VH, Weintraub WS, Stein B, et al. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1999;67:1045-1052.
 - 37 Weintraub WS, Stein B, Gebhart SP, Craver JM, Jones EL, Guyton RA. The impact of diabetes on the initial and long term outcomes of coronary artery bypass surgery. *Circulation* 1995;92(Suppl I):I643.
 - 38 Herlitz J, Wogonsen GB, Emanuelsson H, et al. Mortality and morbidity in diabetic and nondiabetic patients during a 2-year period after coronary artery bypass grafting.

- Diabetes Care* 1996;19: 698-703.
- 39 Hirota T, Kameda T, Kumamoto T, Shirota S, Yamano M. Effects of coronary artery bypass grafting using internal mammary arteries for diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:532-538.
 - 40 Morricone L, Ranucci M, Denti S, et al. Diabetes and complications after cardiac surgery: comparison with a non-diabetic population. *Acta Diabetol* 1999;36:77-84.
 - 41 Whang W, Bigger Jr JT. Diabetes and outcomes of coronary artery bypass graft surgery in patients with severe left ventricular dysfunction: results from The CABG Patch Trial database. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1166-1172.
 - 42 Risum O, Abdelnoor M, Svennevig JL, et al. Diabetes mellitus and morbidity and mortality risks after coronary artery bypass surgery. *Circulation* 1991;84(Suppl III):III275-III284.
 - 43 French JK, Scott DS, Whitlock RM. Late outcome after coronary artery bypass graft surgery in patients b40 years old. *Circulation* 1995;92 (Suppl II):II14-II19.
 - 44 Herlitz J, Wognsen GB, Karlson BW, et al. Mortality, mode of death and risk indicators for death during 5 years after coronary artery bypass grafting among patients with and without a history of diabetes mellitus. *Coron Artery Dis* 2000;11:339-346.
 - 45 O'Keefe JH, Blackstone EH, Sergeant P, McCalister BD. The optimal mode of coronary revascularization for diabetics. A risk-adjusted long-term study comparing coronary angioplasty and coronary bypass surgery. *Eur Heart J* 1998;19:1696-1703.
 - 46 The BARI investigators. Influence of diabetes on 5-year mortality and morbidity in a randomized trial comparing CABG and PTCA in patients with multivessel disease. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation* 1997;96:1761-1769.
 - 47 Morris JJ, Smith LR, Jones RH, et al. Influence of diabetes and mammary artery grafting on survival after coronary bypass. *Circulation* 1991;84(Suppl III):III275-III284.
 - 48 Weintraub WS, Jones EL, Craver JM, Crosswald R, Guyton RA. Inhospital and long-term outcome after reoperative coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 1995;92(Suppl II):II50-II57.
 - 49 Magee MJ, Dewey TM, Acuff T, et al. Influence of diabetes on mortality and morbidity: off-pump coronary artery bypass grafting versus coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2001;72:776-780.
 - 50 Detre KM, Guo P, Holubkov R, et al. Coronary revascularization in diabetic patients: a comparison of the randomized and observational components of the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation* 1999;99:633-640.
 - 51 CABRI trial participants. First results of CABRI (Coronary Angioplasty versus Bypass Revascularization Investigation). *Lancet* 1995;346:1179-1184.
 - 52 Ischinger TA. Outcome of diabetics in the Stent vs. CABG randomized trials: is stenting warranted? Results presented at TCT; 2002.
 - 53 Serruys PW, Ong ATL, van Herwerden LA, et al. Five-year outcomes after coronary stenting versus bypass surgery for the treatment of multivessel disease. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:575-581.
 - 54 Macaya C, Garcia H, Serruys PW, et al. Sirolimus-eluting stent versus surgery and bare metal stenting in the treatment of diabetic patients with multivessel disease – a comparison between ARTS II and ARTS I. *Circulation* 2005;112(Suppl):II-655.
 - 55 Elezi S, Kastrati A, Pache J, et al. Diabetes mellitus and the clinical and angiographic outcome after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1866-1873.
 - 56 Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;350:221-231.
 - 57 Cutlip DE, Chauhan MS, Baim DS, et al. Clinical restenosis after coronary stenting; perspectives from multicenter clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2082-2089.
 - 58 Mercado N, Boersma E, Wijns W, et al. Clinical and quantitative coronary angiographic predictors of coronary restenosis: a comparative analysis from the balloon-to-stent era. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:645-652.
 - 59 Hueb W, Gersh BJ, Costa F, et al. Impact of diabetes on five-year outcomes of patients with multivessel coronary artery disease. *Ann Thorac Surg* 2007;83:93-99.
 - 60 Yanai Ben-Gal, Yaron Moshkovitz, Nachum Neshet, et al. Drug-eluting stents versus coronary artery bypass grafting in patients with diabetes mellitus. *Ann Thorac Surg* 2006;82:1692-1697.
 - 61 Ben-Gal Y, Mohr R, Uretzky G, et al. Drug-eluting stents versus arterial myocardial revascularization in patients with diabetes mellitus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132:861-866.
 - 62 Legrand V. Therapy insight: diabetes and drug-eluting stents. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007;4:143-150.
 - 63 Halushka PV, Rogers RC, Loadholt CB, Colwell JA. Increased platelet thromboxane synthesis in diabetes mellitus. *J Lab Clin Med* 1981;97:87-96.
 - 64 De Silva SR, Shawe JE, Patel H, Cudworth AG. Plasma fibrinogen in diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 1979;5:201-206.
 - 65 Tschoepe D, Roesen P, Kaufmann L, et al. Evidence for abnormal platelet glycoprotein expression in diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 1990;20:166-170.
 - 66 Martina V, Bruno GA, Trucco F, et al. Platelet cNOS activity

- is reduced in patients with IDDM and NIDDM. *Thromb Haemost* 1998;79:520-522.
- 67 Bhatt DL, Marso SP, Lincoff M, et al. Abciximab reduces mortality in diabetics following percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:922-928.
- 68 Mehilli J, Kastrati A, Schuhlen H, et al. Randomized clinical trial of abciximab in diabetic patients undergoing elective percutaneous coronary interventions after treatment with a high loading dose of clopidogrel. *Circulation* 2004;110:3627-3635.
- 69 Zimarino M, Renda G, De Caterina R. Optimal duration of antiplatelet therapy in recipients of coronary drug-eluting stents. *Drugs* 2005;65:725-732.
- 70 Weerakkody GJ, Jakubowski JA, Brandt JT, Payne CD, Naganuma H, Winters KJ. Greater inhibition of platelet aggregation and reduced response variability with prasugrel versus clopidogrel: an integrated analysis. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2007;12:205-212.
- 71 Furnary AP, Gao G, Grunkemeier GL, et al. Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:1007-1021.
- 72 Carr JM, Sellke FW, Fey M, et al. Implementing tight glucose control after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2005;80:902-909.
- 73 Corpus RA, George PB, House JA, et al. Optimal glycemic control is associated with a lower rate of target vessel revascularization in treated type II diabetic patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:8-14.
- 74 Yngen M, Norhammar A, Hjemdahl P, Wallen NH. Effects of improved metabolic control on platelet reactivity in patients with type 2 diabetes mellitus following coronary angioplasty. *Diab Vasc Dis Res* 2006;3:52-56.
- 75 Feit F, Brooks MM, Sopko G, et al. Long-term clinical outcome in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation Registry. Comparison with the randomized trial. *Circulation* 2000;101:2795-2802.
- 76 Anastasiadis K, Moschos G. Diabetes mellitus and coronary revascularization procedures. *Int J Cardiol* 2007;119:10-14.
- 77 McGuire D. Influence of the BARI/NHLBI diabetic clinical alert on practice patterns. *Circulation* 2003;107:1864-1870.

8.6.4 Διαβητική Μυοκαρδιοπάθεια

Θ. Καραμήτσος

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα, με κύρια αιτία τη στεφανιαία νόσο, είναι υπεύθυνα για 70% περίπου των θανάτων των διαβητικών ασθενών. Μια σειρά επιδημιολογικών και κλινικών μελετών φανερώνουν ότι οι διαβητικοί ασθενείς, πέρα από την αυξημένη επίπτωση στεφανιαίας νόσου, εμφανίζουν συχνά και καρδιακή ανεπάρκεια. Όμως σημεία και συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας εμφανίζουν και διαβητικοί ασθενείς χωρίς αθηρωσκληρυντική νόσο των στεφανιαίων αρτηριών. Η διαπίστωση αυτή οδήγησε στην ανάπτυξη της θεωρίας περί μίας ειδικού τύπου μυοκαρδιοπάθειας που ονομάζεται διαβητική μυοκαρδιοπάθεια. Ο όρος 'διαβητική μυοκαρδιοπάθεια' πρωτοαναφέρθηκε το 1972, όταν περιγράφηκαν τέσσερις ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και καρδιακή ανεπάρκεια, απουσία άλλων αιτιών όπως στεφανιαία νόσος, υπέρταση, συγγενείς καρδιοπάθειες ή βαλβιδοπάθειες.¹ Αρκετές προοπτικές μελέτες, συμπεριλαμβανομένης της μελέτης Framingham, έδειξαν ότι οι διαβητικοί ασθενείς έχουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης καρδιακής ανεπάρκειας^{2,3} και αυξημένη θνητότητα από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου.^{4,5} Κατά συνέπεια, διαφαίνεται ότι υπάρχει μία ιδιαίτερη «ευπάθεια» στο μυοκάρδιο των διαβητικών ασθενών, η οποία μπορεί να οδηγήσει τελικά σε καρδιακή ανεπάρκεια. Επιπροσθέτως, σε αντίθεση με τη γενικότερη επίπτωση 4-6% του ΣΔ στην κοινότητα, η υπεραντιπροσώπηση των διαβητικών ασθενών σε μεγάλες μελέτες για καρδιακή ανεπάρκεια, όπως η SOLVD,⁶ η ATLAS⁷ και η V-HeFT II,⁸ αναδεικνύει την αυξημένη επίπτωση με την οποία εμφανίζεται η καρδιακή ανεπάρκεια σε διαβητικούς ασθενείς. Παράλληλα, η πρόγνωση των διαβητικών ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια είναι χειρότερη σε σύγκριση με αυτήν που εμφάνισαν οι μη διαβητικοί ασθενείς. Στις μελέτες SOLVD⁶ και RESOLVD,⁹ ο σακχαρώδης διαβήτης ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας θνητότητας, ενώ στη μελέτη DIGAMI¹⁰ η καρδιακή ανεπάρκεια ευθυνόταν για το 66% των θανάτων που συνέβησαν ένα έτος μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Διάφορες θεωρίες, έχουν αναπτυχθεί τόσο σε μεταβολικό όσο και σε κυτταρικό επίπεδο, στην προσπάθεια των ερευνητών να κατανοήσουν τη στενή σύνδεση μεταξύ ΣΔ και καρδιακής ανεπάρκειας. Η δυσκολία που υφίσταται για την ακριβή εξήγηση των μηχανισμών της προσβολής του μυοκαρδίου από τον ΣΔ έγκειται στο γεγονός ότι ο διαβητικός ασθενής σπανίως παρουσιάζεται ως πάσχων μεμονωμένα από διαβητική μυοκαρδιοπάθεια, αλλά συνήθως εμφανίζει επίσης αρτηριακή υπέρταση¹¹ ή και νόσο των στεφανιαίων αρτηριών.¹²

Στις περισσότερες περιπτώσεις, οι τρεις αυτοί καρδιοτοξικοί παράγοντες, η διαβητική μυοκαρδιοπάθεια, η στεφανιαία νόσος και η αρτηριακή υπέρταση, φαίνεται ότι συμβάλλουν συνεργικά στις βιοχημικές, ανατομικές και λειτουργικές αλλαγές στα καρδιακά κύτταρα που τελικά οδηγούν σε καρδιακή δυσλειτουργία. Όταν, όμως, δεν συνυπάρχουν υπέρταση και νόσος των στεφανιαίων αρτηριών ή άλλης αιτίας νόσος του μυοκαρδίου, τότε μπορούμε να αναφερόμαστε σε διαβητική μυοκαρδιοπάθεια.

Δομικές Μεταβολές

Τα πιο σημαντικά ιστοπαθολογικά ευρήματα στη διαβητική καρδιά είναι η μυοκυτταρική υπερτροφία και η ίνωση. Η τελευταία μπορεί να είναι τόσο περιαγγειακή όσο και διάμεση.¹³ Με την πρόοδο της νόσου, υπάρχει αυξημένη απώλεια μυοκυττάρων και αντικατάσταση αυτών από ινώδη ιστό.¹⁴ Σε μία παθολογοανατομική μελέτη σε νεκροτομικό υλικό από εννέα διαβητικούς ασθενείς (οι έξι με καρδιακή ανεπάρκεια), ο Regan και συν. διαπίστωσαν ίνωση σε αντικατάσταση των μυοκαρδιακών κυττάρων, καθώς και εναπόθεση υλικού θετικού σε χρώση PAS στον διάμεσο χώρο.¹⁵ Άλλες δομικές ανωμαλίες είναι το διάμεσο οίδημα και η συσσωρευση εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας. Επίσης, έχουν παρατηρηθεί διαταραχές στη δομή των αγγείων, όπως η πάχυνση του έσω χιτώνα των αρτηριών, η δημιουργία μικροανευρυσμάτων και η ελαττωμένη πυκνότητα τριχοειδών.^{16,17} Βεβαίως, όλες οι παραπάνω δομικές μεταβολές δεν είναι ειδικές της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας. Φαίνεται, πάντως, ότι η αρτηριακή υπέρταση, που συχνά συνυπάρχει ειδικά σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, δρα συνεργικά και αθροιστικά με την υπεργλυκαιμία και τις συνοδές μεταβολικές διαταραχές του ΣΔ στην πρόκληση των δομικών αυτών αλλαγών στο μυοκάρδιο,¹⁸ όπως εξάλλου και στους νεφρούς. Το γεγονός αυτό έχει και θεραπευτικές προεκτάσεις, καθώς είναι γνωστά τα ευεργετικά αποτελέσματα της αντιυπερτασικής θεραπείας σε διαβητικούς ασθενείς, τόσο από τη μελέτη UKPDS¹⁹ όσο και από τη μελέτη MICRO-HOPE.²⁰

Λειτουργικές Μεταβολές

Η μεταβολή στη διαστολική λειτουργικότητα της διαβητικής καρδιάς έγινε γνωστή από μελέτες σε πειραματόζωα²¹ και ανθρώπους.^{22,23} Η εκτίμηση της διαστολικής λειτουργίας γίνεται πρακτικά με το υπερηχοκαρδιογράφημα - Doppler, με την καταγραφή της διαμυοειδικής ροής και της ροής δια των πνευμονικών φλεβών. Ο επηρεασμός της διαστολικής λειτουργίας αρχικά διαπιστώνεται ως παράταση της χάλασης, ενώ σε προχωρημένα στάδια της νόσου είναι δυνατόν

να διαπιστωθεί και διαταραχή της πλήρωσης της αριστερής κοιλίας. Επιπλέον, στη μελέτη του τύπου της διαστολικής δυσλειτουργίας βοηθούν και νεότερες τεχνικές, όπως το ιστικό Doppler στον μιτροειδικό δακτύλιο, που είναι μία μέθοδος λιγότερο εξαρτώμενη από το προφορτίο. Έτσι από μελέτες με το κλασικό Doppler φαίνεται ότι η διαστολική δυσλειτουργία αποτελεί συχνή και πρώιμη εκδήλωση σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 ή 2, που δεν παρουσιάζουν αρτηριακή υπέρταση ή στεφανιαία νόσο.^{24,25} Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώθηκαν σε μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκε ιστικό Doppler.²⁶ Επίσης με το ιστικό Doppler είναι εφικτή η πρώιμη ανίχνευση των διαβητικών ασθενών με διαταραχή της χάλασης της αριστερής κοιλίας,²⁷ προτού δηλαδή εμφανιστούν διαταραχές στη διαμυοειδική ροή ή ακόμη και όταν η διαμυοειδική ροή παρουσιάζεται 'ψευδώς' φυσιολογική (εικόνα 8.6.4.1). Σε μελέτη μας επί 66 ασθενών με ΣΔ τύπου 1 και αντίστοιχο αριθμό φυσιολογικών ατόμων, διαπιστώθηκε ότι πέρα από την εμφάνιση διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας, οι διαβητικοί ασθενείς παρουσιάζουν διαταραχή της χάλασης και της δεξιάς κοιλίας.²⁸ Η κλινική σημασία του ευρήματος αυτού χρήζει περαιτέρω διερεύνησης με καλά σχεδιασμένα πρωτόκολλα και μακροχρόνια παρακολούθηση.

Σε αντίθεση με τη διαστολική λειτουργικότητα, η επίδραση του ΣΔ στη συστολική λειτουργία της καρδιάς δεν είναι τόσο καλά διευκρινισμένη. Μέχρι την είσοδο στην κλινική πράξη του ιστικού Doppler πιστευόταν ότι η συστολική δυσλειτουργία αποτελούσε σπάνια και προχωρημένη λειτουργική μεταβολή σε διαβητικούς ασθενείς. Υπέρ της άποψης αυτής συνηγορούσαν πολλές μελέτες, στις οποίες η συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας, όπως αυτή εκτιμάται με τον προσδιορισμό του κλάσματος εξώθησης, ήταν φυσιολογική σε ασθενείς με ΣΔ, οι οποίοι όμως εμφάνιζαν διαταραχή της χάλασης.^{29,30}

Η άποψη αυτή άρχισε να αναθεωρείται όταν σε μελέτες με ιστικό Doppler διαπιστώθηκαν διαταραχές και στη συστολική λειτουργία της καρδιάς. Σε μία πρόσφατη μελέτη ο Fang και συν. διαπίστωσαν με τις τεχνικές της παραμόρφωσης, του ρυθμού παραμόρφωσης και των μυοκαρδιακών ταχυτήτων με ιστικό Doppler, την ύπαρξη προκλινικών συστολικών ανωμαλιών σε διαβητικούς ασθενείς.²⁶ Επίσης, αρκετοί ασθενείς, ενώ έχουν φυσιολογική συστολική απόδοση της αριστερής κοιλίας σε ηρεμία, εμφανίζουν συστολική δυσλειτουργία κατά τη διάρκεια άσκησης³¹ ή χορήγησης δοβουταμίνης,³² γεγονός που φανερώνει ότι οι συστολικές εφεδρείες είναι ελαττωμένες.

Γενικώς, πάντως, μπορεί να θεωρηθεί ότι, στο πλαί-

σιο της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας, η έκπτωση της συστολικής απόδοσης της αριστερής κοιλίας επέρχεται σε όψιμα στάδια, όταν ήδη οι ασθενείς έχουν αναπτύξει σημαντικό βαθμού διαστολική δυσλειτουργία. Η ανίχνευση αυτών των διαταραχών σε όσο το δυνατόν πρωιμότερο στάδιο έχει κλινική σημασία, γιατί μπορεί ενδεχομένως, με την κατάλληλη αγωγή, να προληφθεί η επιδείνωση και η εκδήλωση συμπτωματικής πλέον καρδιακής ανεπάρκειας.

Παθοφυσιολογία

Η παθοφυσιολογία της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας είναι αφενός πολυπαραγοντική και πολύπλοκη, αφετέρου σχετικά αδιευκρίνιστη. Πριν αναλυθούν τα κύρια σημεία της παθογένειας της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας, είναι απαραίτητο να αναφερθούν ορισμένα στοιχεία που αφορούν στον μεταβολισμό του μυοκάρδιου. Έτσι, λοιπόν, υπό φυσιολογικές συνθήκες το μυοκάρδιο χρησιμοποιεί δύο οδούς παραγωγής ενέργειας, την οδό των ελεύθερων λιπαρών οξέων (ΕΛΟ) και την οδό της οξειδωσης της γλυκόζης ή του γαλακτικού οξέος (σχήμα 8.6.4.1).³³

Σε φυσιολογικές αερόβιες συνθήκες, η παραγωγή ενέργειας προέρχεται από τα ΕΛΟ κατά 70-80%.³⁴ Ωστόσο, η οξειδωση της γλυκόζης και του γαλακτικού οξέος (20-30%) εξυπηρετεί σημαντικούς σκοπούς, όπως είναι η διατήρηση της λειτουργικότητας των αντλιών ιόντων του κυττάρου, Na⁺/K⁺ ΑΤΡάση και Ca²⁺ΑΤΡάση.³⁵ Επίσης, η παραγωγή ΑΤΡ μέσω γλυκόζης ή γαλακτικού οξέος απαιτεί την κατανάλωση λιγότερου οξυγόνου ανά παραγόμενο μόριο ΑΤΡ σε σχέση με την οξειδωση των ΕΛΟ.³⁶ Επιπλέον σε συνθήκες στρες, όπως είναι η μυοκαρδιακή ισχαιμία, η γλυκόζη και το γαλακτικό οξύ αποτελούν ιδιαίτερα χρήσιμες ενεργειακές πηγές, καθώς μπορεί να υπάρξει μέχρι και 30 φορές αύξηση στην πρόσληψη γλυκόζης. Υπενθυμίζεται ότι η πρόσληψη της γλυκόζης από τα μυοκαρδιακά κύτταρα επιτελείται μέσω των υποδοχέων της μεμβράνης και των μεταφορέων GLUT4 που ενισχύεται από τη δράση της ινσουλίνης.³⁷

Μεταβολικές Διαταραχές. Οι ασθενείς με ΣΔ έχουν ένα πρωτογενές έλλειμμα στη διέγερση της γλυκόλυσης και την οξειδωση της γλυκόζης.^{38,39} Υπάρχουν ενδείξεις ότι η αλλαγή αυτή στο ενεργειακό υπόστρωμα, με την καθ' ολοκληρίαν σχεδόν εξάρτηση του μυοκαρδιακού μεταβολισμού από τα ΕΛΟ, αποτελεί την κύρια βλάβη στην παθογένεση της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας.^{40,41} Έτσι, η εξωκυττάρια συσσώρευση ΕΛΟ και των μεταβολιτών τους αναστέλλει περαιτέρω την πρόσληψη γλυκόζης, μέσω μετακίνησης των υποδοχέων GLUT4 από την επιφάνεια της μεμβράνης προς το εσωτερικό του κυττάρου.^{42,43} Επίσης, αναστέλλεται

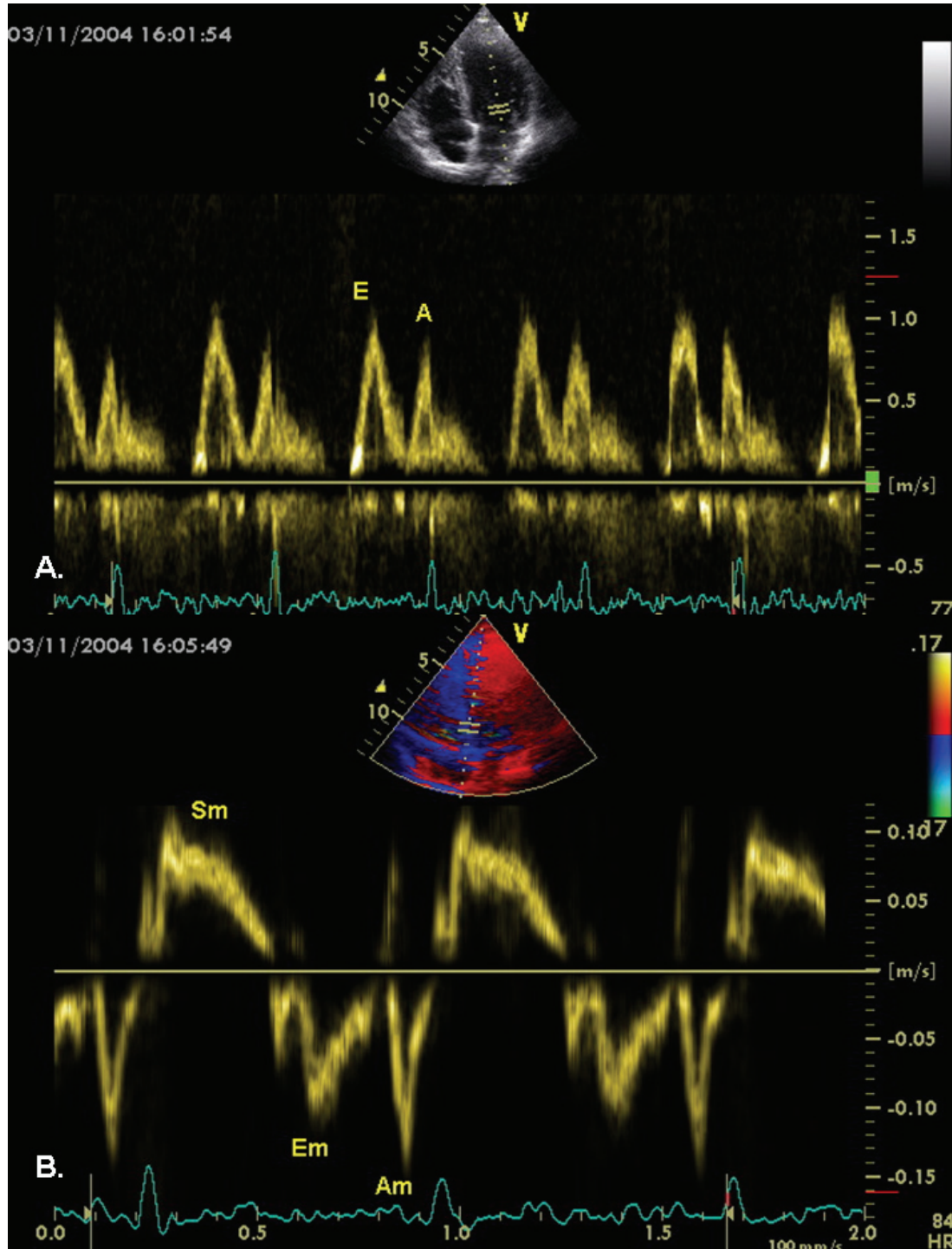
η δραστηριότητα της φωσφορικής αφυδρογονάσης, ενός ενζύμου που είναι απαραίτητο για την είσοδο του πυρουβικού οξέος στο κύκλο του Krebs.⁴⁴ Από την άλλη πλευρά η υπεργλυκαιμία, μέσω της παραγωγής διακυλγλυκερόλης, ενεργοποιεί την πρωτεϊνική κινάση C (PKC) και ειδικότερα την β ισομορφή αυτής, μια κομβική διαδικασία που παρατηρείται στην παθογένεια της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας αλλά και της νεφροπάθειας σχήμα 8.6.4.2).⁴⁵

Η ενεργοποίηση της PKCβ έχει ως αποτέλεσμα την αλλαγή στη δραστηριότητα πολλών ενζύμων, όπως π.χ. της πυρουβικής αφυδρογονάσης, αλλά και την παραγωγή αυξητικών παραγόντων που επάγουν πληθώρα δυσμενών επιδράσεων στα αγγεία και το μυοκάρδιο των διαβητικών ασθενών.⁴⁶

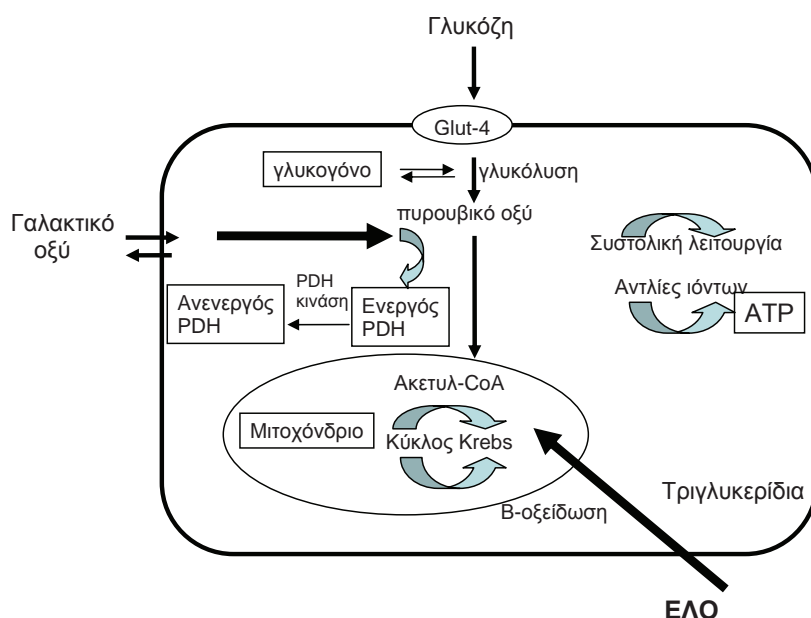
Η υπεργλυκαιμία έχει συνδεθεί επίσης μέσω της διαδικασίας της προχωρημένης γλυκοζυλίωσης με μεταβολές στη διαχείριση του ασβεστίου και των συστατών πρωτεϊνών. Η στροφή προς την V3 βαριά αλυσίδα της μυοσίνης, η οποία είναι λιγότερο αποδοτική λειτουργικά σε σύγκριση με τη φυσιολογική V1 βαριά αλυσίδα, και η μειωμένη ευαισθησία στο ασβέστιο συμβάλλουν στην καρδιακή δυσλειτουργία.⁴⁷ Επίσης φαίνεται ότι ελαττωμένη είναι λόγω γλυκοζυλίωσης και η δραστηριότητα της SERCA2a, της αντλίας που είναι υπεύθυνη για την επαναφορά στο σαρκοπλασματικό δίκτυο του ασβεστίου που απελευθερώθηκε κατά τη συστολή, γεγονός που εξηγεί την παρατεταμένη χάλαση της αριστερής κοιλίας.⁴⁸ Πράγματι, η ανώμαλη διαστολική και συστολική λειτουργικότητα γίνεται φυσιολογική μετά την υπερέκφραση της SERCA2a σε καρδιές διαβητικών πειραματοζώων.⁴⁹

Μυοκαρδιακή ίνωση. Κεντρικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας διαδραματίζει και η μυοκαρδιακή ίνωση. Η ίνωση αυτή είναι εν μέρει αποτέλεσμα της απώλειας μυοκυττάρων, λόγω κυρίως νέκρωσης και λιγότερο απόπτωσής τους, και λαμβάνει τον χαρακτήρα της αντικατάστασης του ελεύθερου χώρου που αφήνουν τα μυοκύτταρα. Τόσο η απόπτωση όσο και η νέκρωση είναι διαδικασίες που αποδεδειγμένα λαμβάνουν χώρα στην καρδιά διαβητικών ατόμων.⁵⁰

Επιπροσθέτως, η συσσώρευση του κολλαγόνου οφείλεται και σε ελαττωματική δραστηριότητα των ενζύμων αποδόμησής του, γεγονός που αποδίδεται στη γλυκοζυλίωσή τους. Επίσης, τα αυξημένα επίπεδα της αγγειοτενσίνης II που υπάρχουν σε ΣΔ, όπως φάνηκε από in vivo μελέτες σε διαβητικά πειραματόζωα, επιτείνουν την οξειδωτική βλάβη, ευνοούν τη νέκρωση και απόπτωση και, τέλος, αυξάνουν την παραγωγή κολλαγόνου.⁵¹ Τόσο η αγγειοτενσίνη II όσο και η απόπτωση μειώνονται από τον IGF-I. Όμως ο IGF-I



εικόνα 8.6.4.1 (A) Καταγραφή ψευδώς φυσιολογικής διαμετροειδικής ροής ($E > A$) με το συμβατικό παλμικό Doppler ενώ (B) με το ιστικό Doppler καταγράφεται $E_m < A_m$ δηλαδή, διαταραχή της χάλασης.



σχήμα 8.6.4.1 Μεταβολισμός στο μυοκάρδιο

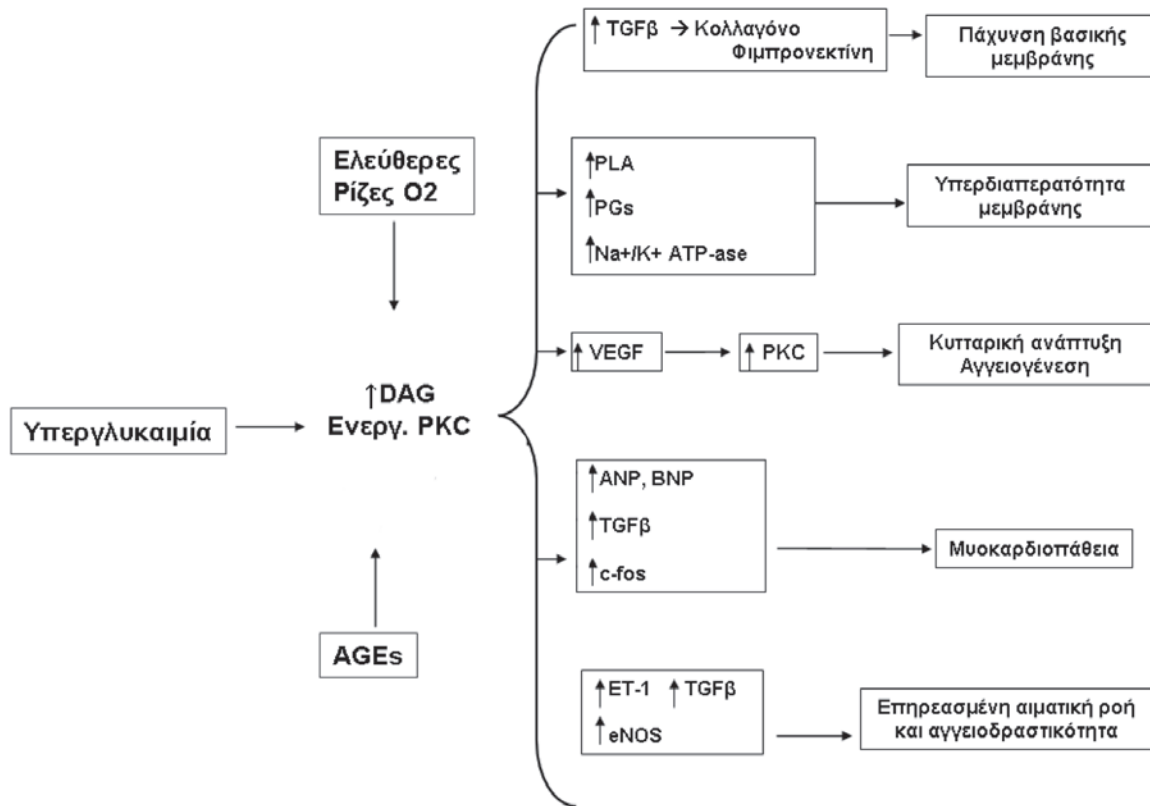
είναι μειωμένος σε ΣΔ και η εξωγενής χορήγηση IGF-I έχει φανεί ότι βελτιώνει τις συστολικές διαταραχές στα μυοκαρδιακά κύτταρα των διαβητικών πειραματοζώων, γεγονός που υποδηλώνει ότι και η μείωση IGF-I συμμετέχει στην πρόκληση ίνωσης.⁵² Παράλληλα στη διαδικασία συσσώρευσης κολλαγόνου συμμετέχει και ο TGF-β, ο οποίος αυξάνεται μέσω της ενεργοποίησης της PKCβ και τελικά διεγείρει τη φιμπροεκτίνη προς παραγωγή κολλαγόνου (σχήμα 8.6.4.3).⁵³

Μικροαγγειοπάθεια. Τα μικρά αγγεία των διαβητικών ατόμων παρουσιάζουν μεταβολές, σε δομικό και σε λειτουργικό επίπεδο, σε σύγκριση με αυτά των μη διαβητικών ατόμων. Έτσι, από δομική άποψη υπάρχει πάχυνση της βασικής μεμβράνης αρτηριολίων, τριχοειδών και φλεβιδίων, δημιουργία τριχοειδικών μικροαγγειοσυστημάτων και μειωμένη πυκνότητα τριχοειδών.^{15,16}

Στο λειτουργικό επίπεδο, υπάρχει ενδοθηλιακή δυσλειτουργία,⁵⁴ η οποία, εν μέρει, εξηγεί και την ελαττωμένη εφεδρεία στεφανιαίας κυκλοφορίας που παρατηρείται σε διαβητικούς ασθενείς.⁵⁵ Η ενδοθηλιοεξαρτώμενη αγγειοδιαστολή είναι σαφώς προβληματική στον ΣΔ, λόγω αφενός της ελαττωμένης δράσης αγγειοδιασταλτικών ουσιών, όπως το NO,^{56,57} και αφετέρου της αυξημένης παραγωγής αγγειοσυσπαστικών ουσιών (αγγειοτενσίνη II, ενδοθηλίνη 1).⁵⁸ Έτσι, ο διαβητικός ασθενής καθίσταται ιδιαίτερα ευαίσθητος σε αγγειοσυσπαστικά ερεθίσματα. Χαρακτηριστικό είναι ότι στην ενδοθηλιακή δυσλειτουργία φαίνεται ότι συμμετέχει και η αυξημένη δραστηριότητα της PKCβ που δημιουργείται λόγω της υπεργλυκαιμίας.⁵⁹ Παράλληλα, στον ΣΔ υπάρχει αύξηση του VEGF, μιας κυτταροκίνης που προάγει την αγγειογένεση.⁶⁰ Θα περίμενε κανείς

να υπάρχει και αυξημένη παράπλευρη κυκλοφορία στον διαβητικό ασθενή, κατ' αναλογία με την αυξημένη αγγειογένεση που παρατηρείται σε διαβητική νεφροπάθεια και αμφιβληστροειδοπάθεια. Ωστόσο, στην κλινική πράξη, οι διαβητικοί μειονεκτούν, όσον αφορά τη δημιουργία παράπλευρων αγγείων,⁶¹ και ο λόγος έγκειται στη σοβαρή αδυναμία μετανάστευσης των μονοκυττάρων που παρουσιάζουν οι αρρυθμιστικοί διαβητικοί ασθενείς σε σύγκριση με τα μονοκύτταρα φυσιολογικών ατόμων.⁶²

Διαταραχή της αορτικής λειτουργίας. Είναι γνωστό ότι η αορτή και οι μεγάλοι κλάδοι αυτής δεν λειτουργούν ως απλοί αγωγοί του αίματος προς την περιφέρεια (conduit function), αλλά επιτελούν και άλλες εξίσου σημαντικές λειτουργίες, συμβάλλοντας έτσι στην ομαλή λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος. Η έκπτωση της ελαστικότητας του αορτικού τοιχώματος αυξάνει τις απώλειες ενέργειας της σφυγμώδους ροής, μειώνει τους εξαρτώμενους από το μεταφορτίο δείκτες συσταλτικότητας της αριστερής κοιλίας και παρατείνει σημαντικά τη σταθερά χρόνου (τ) της διαστολικής χάλασης.⁶³ Οι παραπάνω αιμοδυναμικές μεταβολές σε κάθε καρδιακό κύκλο επιδρούν εντονότερα στο τοίχωμα της ανιούσας αορτής, ιδίως στα πρώτα δύο cm από την αορτική βαλβίδα. Η μέθοδος εκτίμησης της ελαστικότητας της αορτής με τη διαθωρακική υπερηχογραφία είναι απλή και μπορεί να εκτελεστεί κατά τη διάρκεια της κλασικής διαθωρακικής υπερηχογραφικής εξέτασης. Σε μελέτες μας διαπιστώθηκε μειωμένη αορτική διατασιμότητα σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 σε σύγκριση με φυσιολογικά άτομα και συσχέτιση των δεικτών αορτικής λειτουργικότητας με τους δείκτες



σχήμα 8.6.4.2 Οι επιδράσεις της PKC-β49

διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας.^{64,65}

Νευροπάθεια αυτόνομου νευρικού συστήματος. Η απουσία του συμπαθητικού ΝΣ αποτελεί σημαντικό χαρακτηριστικό της νευροπάθειας του ΑΝΣ σε ΣΔ. Η συμμετοχή της καρδιάς στη νευροπάθεια του ΑΝΣ μπορεί αντικειμενικά να μετρηθεί με απεικονιστικές εξετάσεις, όπως το σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου με ¹²³I-μεταιώδοβενζυλγλουανίδα (¹²³I-MIBG)⁶⁶ και η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων με 11C-υδροξυεφεδρίνη (HED-PET).⁶⁷ Είναι γνωστό ότι οι διαβητικοί ασθενείς με νευροπάθεια του ΑΝΣ έχουν προχωρημένη διαστολική δυσλειτουργία σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς νευροπάθεια. Σε μελέτη που περιέλαβε 57 ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 χωρίς υπέρταση και στεφανιαία νόσο, διαπιστώθηκε, με τη βοήθεια ραδιοϊσοτοπικής κοιλιογραφίας, διαταραχή στη διαστολική λειτουργικότητα σε όσους έπασχαν από νευροπάθεια του ΑΝΣ.⁶⁸

Επίσης υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της συμπαθητικής απουσίας, όπως αυτή προκύπτει από ¹²³I-MIBG, και του λόγου E/A της διαμετροειδικής ροής στο υπερηχοκαρδιογράφημα Doppler, γεγονός που υποδηλώνει ότι η νευροπάθεια ενδεχομένως συμβάλλει στη διαταραχή της διαστολής της καρδιάς.⁶⁹ Ακόμη, η δυσλειτουργία του συμπαθητικού νευρικού συστήμα-

τος έχει συσχετιστεί και με τη συστολική δυσλειτουργία σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2.⁷⁰ Σε μελέτη μας, με την τεχνική του ιστικού Doppler, διαπιστώσαμε περαιτέρω επιβάρυνση της διαστολικής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας σε διαβητικούς ασθενείς τύπου 1 που είχαν τεκμηριωμένη νευροπάθεια του ΑΝΣ, σε σύγκριση με διαβητικά άτομα που δεν είχαν νευροπάθεια.⁷¹

Οι μέχρι τώρα γνώσεις μας για τους μηχανισμούς παθογένεσης της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας συνοψίζονται στον πίνακα 8.6.4.1. Εκείνο που πρέπει να τονιστεί είναι ότι πολλοί παράγοντες, όπως η φαρμακευτική αγωγή, τα μεταβολικά χαρακτηριστικά, και οι παράγοντες κινδύνου αθηρωμάτωσης, όπως το λιπιδαιμικό προφίλ, η αρτηριακή υπέρταση, καθώς και ιδιοσυστασιακά χαρακτηριστικά, επηρεάζουν τη διαδικασία της ανάπτυξης της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας (σχήμα 8.6.4.4). Έτσι ίσως εξηγείται και η μεγάλη ποικιλομορφία που χαρακτηρίζει τις κλινικές εκδηλώσεις της. Γενικά, η διαβητική μυοκαρδιοπάθεια διαφέρει από τις κλασικές μυοκαρδιοπάθειες, όπως η υπερτροφική, η διατατική ή η περιοριστική, καθώς ως έννοια δεν είναι τόσο απόλυτα οριοθετημένη. Η ποικιλία των μορφολογικών χαρακτηριστικών, όπως επίσης και η πολυπαραγοντικότητα που κυριαρχεί στην παθοφυσιολογία της, καθιστούν δύσκολη την απόλυτη

πίνακας 8.6.4.1 Μηχανισμοί παθογένεσης της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας.	
Υπεργλυκαιμία	Αυξημένα AGEs και σχηματισμός ROS με απενεργοποίηση του NO, μυοκαρδιακές εναποθέσεις κολλαγόνου και ίνωση.
Λιπαρά οξέα	Μειωμένη γλυκόλυση, μειωμένη οξειδωση του πυρουβικού και μειωμένη πρόσληψη γαλακτικού, αυξημένη σύνθεση κεραμιδίου έχει αποτέλεσμα την απόπτωση και διαταραχή της παροχής ενέργειας στο μυοκάρδιο και της σύζευξης συστολής/χάλασης.
PKC	Ενεργοποίηση DAG/PKC οδηγεί στη μείωση της ροής αίματος στους ιστούς, αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα, αλλαγές στη νεοαγγείωση και αύξηση εξωκυττάριας εναπόθεσης διάμεσης ουσίας.
Σύστημα ρενίνης - αγγειοτενσίνης	Υπερτροφία και απόπτωση κυττάρων μυοκαρδίου.
HIF - 1*/VEGF	Ενεργοποίηση HIF-1a μέσω υποξίας των ελεύθερων ριζών προκαλεί ενεργοποίηση αγγειοποιητίνης, PGF, τον PDGF-β και VEGF, αλλά στον ΣΔ οι VEGF και οι υποδοχείς του -VEGF- R1 και VEGF- R2- μειώνονται σημαντικά, οδηγώντας στη μειονεκτική αγγειογένεση.
Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία	Μειωμένη ενδοθηλιακή παραγωγή NO και αυξημένες αγγειοσυσπαστικές προσταγλανδίνες. Οι γλυκοζυλιωμένες πρωτεΐνες, τα μόρια προσκόλλησης στο ενδοθήλιο, αυξητικοί παράγοντες αιμοπεταλίων και αγγείων, ενισχύουν τον αγγειοκινητικό τόνο και την αγγειακή διαπερατότητα και περιορίζουν την αύξηση και την αναδιαμόρφωση.
Ίνωση -αλδοστερόνη	Αύξηση μυοϊνοβλαστών, διάμεση και περιαγγειακή ίνωση.
Νευροπάθεια ANS	Μειωμένη συμπαθητική και παρασυμπαθητική νεύρωση, αντίσταση στεφανιαίων αρτηριών σε αγγειοδιαστολή, μειονεκτική διαστολική πλήρωση.
Αρτηριακή ακαμψία	Αυξημένη κεντρική αρτηρική πίεση και αυξημένο κοιλιακό μεταφορτίο, καθώς και μειωμένες κεντρικές διαστολικές και στεφανιαίες πιέσεις οδηγούν σε υπενδοκάρδια ισχαιμία και διάμεση ίνωση.
AGEs= προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης, DAG= διαιθυλ-ακυλ-γλυκερόλη, HIF-1= παράγοντας-1 προκαλούμενος από υποξία, NO= μονοξειδίο του αζώτου, PKC= πρωτεϊνική κινάση, PDF=αιμοπεταλιακός αυξητικός παράγων, ROS= ενεργές ρίζες οξυγόνου, VEGF= Ενδοθηλιακός αγγειακός αυξητικός παράγοντας	

σβήτητα οφέλη του γλυκαιμικού ελέγχου. Εξάλλου, η ινσουλίνη δρα παρεμποδίζοντας την αθηρωμάτωση με ποικιλία επιδράσεων⁷⁸ που παρατίθενται στο σχήμα 8.6.4.5.

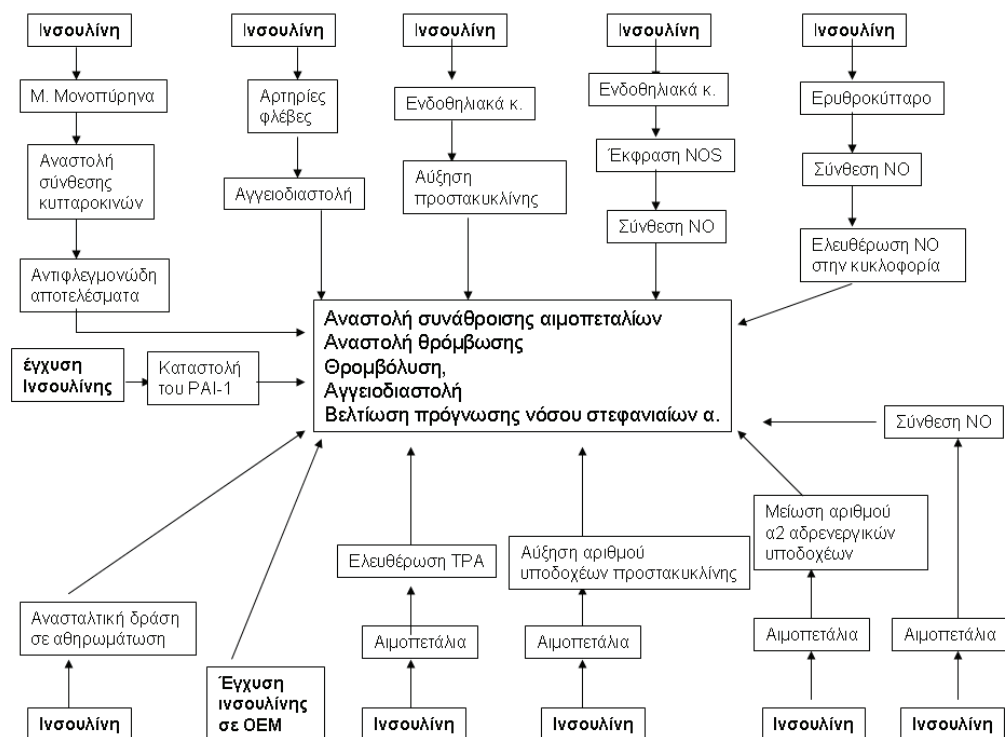
Αντιμετώπιση παραγόντων κινδύνου. Είναι πιθανό ο διαβητικός ασθενής να παρουσιάζει και άλλους παράγοντες κινδύνου, όπως αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία ή κάπνισμα. Σε αυτή την περίπτωση πρέπει να στοχεύουμε στην αντιμετώπιση του συνόλου των παραγόντων κινδύνου, καθώς αυτοί δρουν, όπως ήδη αναφέρθηκε, συνεργικά με τον ΣΔ στην πρόκληση δομικών και λειτουργικών μεταβολών στο μυοκάρδιο.

Φαρμακευτική αγωγή. Θεραπεία κατευθυνόμενη ειδικά στη διαβητική μυοκαρδιοπάθεια δεν υπάρχει. Στις κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας για την αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας, συνιστάται η χορήγηση ανταγωνιστών του μετατρεπτικού ενζύμου (αΜΕΑ) ή αναστολέων των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II στους ασθενείς υψηλού κινδύνου για εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας,

όπως είναι οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη.⁷²

Τα διαβητικά άτομα συμμετείχαν στις μεγάλες μελέτες μετά τις οποίες καθιερώθηκαν οι αΜΕΑ ως βασικά φάρμακα ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. Έτσι σε μεταανάλυση των μελετών αυτών φάνηκε ότι οι αΜΕΑ είναι εξίσου αποτελεσματικοί σε μη διαβητικούς και διαβητικούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.⁷⁹ Η ευεργετική επίδραση των αΜΕΑ (ραμιπρίλης) σε διαβητικούς ασθενείς επιβεβαιώθηκε και στη μελέτη MICRO-HOPE.²⁰ Φαίνεται, μάλιστα, ότι τα οφέλη από τη χορήγηση αΜΕΑ δεν μπορούν να αποδοθούν αποκλειστικά στην πτώση των τιμών της αρτηριακής πίεσης αλλά σε πλειοτροπικές δράσεις αυτών των φαρμάκων.⁸⁰

Η χορήγηση των αναστολέων των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II έχει επίσης ευεργετικές επιδράσεις σε διαβητικούς ασθενείς, ιδιαίτερα μάλιστα στην πρόληψη της εμφάνισης διαβητικής νεφροπάθειας.⁸¹ Παράλληλα, στη μελέτη RENAAL φάνηκε ότι η χορήγηση λοσαρτάνης ελάττωσε τον κίνδυνο νοσηλείας από καρδιακή ανεπάρκεια.⁸² Γενικά, η κατηγορία των φαρ-



σχήμα 8.6.4.5 Αντιαθρομβωτικές επιδράσεις της ινσουλίνης.

μάκων αυτών ενδείκνυται ως εναλλακτική επιλογή σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που δεν ανέχονται τους αΜΕΑ.⁸² Πρέπει να επισημανθεί ότι ο συνδυασμός αΜΕΑ και αποκλειστή των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II, παρά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα της μελέτης CHARM-Added,⁸³ αποτελεί ένδειξη IIb στις κατευθυντήριες οδηγίες αντιμετώπισης της καρδιακής ανεπάρκειας,⁷² άρα δεν είναι απόλυτης αποδοχής.

Τα τελευταία χρόνια, στις φαρμακευτικές επιλογές αντιμετώπισης ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια προστέθηκαν οι ανταγωνιστές της αλδοστερόνης, δεδομένου ότι η τελευταία οδηγεί σε ανάπτυξη υπερτροφίας και ίνωσης και τελικά σε δυσμενή αναδιαμόρφωση του μυοκαρδίου και των αγγείων.⁸⁴ Ειδικότερα, η χορήγηση σπειρονολακτόνης σε ασθενείς με προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια μειώνει τη θνητότητα και τη νοσηρότητα.⁸⁵ Παρόμοια είναι τα αποτελέσματα και από τη χορήγηση επλερενόνης* σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια μετά από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, όπως βρέθηκε στην μελέτη EPHEBUS, στην οποία οι διαβητικοί ασθενείς αποτελούσαν το 32% του πληθυσμού της μελέτης.⁸⁶ Όμως, δεν υπάρχουν δημοσιευμένες μελέτες που να διερευνούν τη χορήγηση αναστολέων της αλδοστερόνης σε ασθενείς με ήπια καρδιακή ανεπάρκεια (σταδίου I/II κατά NYHA) και ειδικά σε διαβητικούς.

* Φάρμακο με δράση παρόμοια της σπειρονολακτόνης.

Η χρόνια διέγερση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, τόσο σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια⁸⁷ όσο και σε άτομα με ΣΔ,⁸⁸ οδηγεί σε αυξημένη καρδιακή συχνότητα και τροποποιημένη έκφραση γονιδίων, με αποτέλεσμα την καρδιακή αναδιαμόρφωση. Παράδοσιακά, υπήρχε μια διστακτικότητα όσον αφορά τη χορήγηση β-αναστολέων σε ασθενείς με ΣΔ, λόγω του φόβου της δυσμενούς επίδρασής τους στην αντίσταση στην ινσουλίνη και του κινδύνου ελαττωμένης αντίληψης της υπογλυκαιμίας. Βεβαίως, τα τελευταία χρόνια οι β-αναστολείς έχουν πλέον καθιερωθεί ως βασική επιλογή στην αντιμετώπιση ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. Επιπροσθέτως, σε μεταανάλυση των μεγάλων μελετών των β-αναστολέων στην καρδιακή ανεπάρκεια, φάνηκε ότι οι β-αναστολείς είναι ωφέλιμοι τόσο σε μη διαβητικούς όσο και σε διαβητικούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.⁷⁹ Κατά συνέπεια, κάθε διαβητικός ασθενής ύστερα από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή με καρδιακή ανεπάρκεια πρέπει να λαμβάνει β-αναστολείς, εφόσον απουσιάζουν αντενδείξεις για τη χορήγησή τους.

Η χορήγηση στατινών με σκοπό την πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο έχει αποδεδειγμένα οφέλη σε ασθενείς με ή χωρίς ΣΔ. Παρόλα αυτά, οι μελέτες που αφορούν στη χορήγηση στατινών σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια είναι περιορισμένες. Σε μία από αυτές τις μελέτες,

σε 551 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ισχαιμικής και μη αιτιολογίας, η χορήγηση στατινών οδήγησε σε βελτιωμένη επιβίωση.⁸⁹ Δυστυχώς, δεν υπάρχουν ακόμη διαθέσιμες μελέτες που να διερευνούν τα πιθανά οφέλη από τη χορήγηση στατινών, ειδικά σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και διαβήτη. Ενδεχομένως, θα αποσαφηνιστεί περαιτέρω ο ρόλος των στατινών στην καρδιακή ανεπάρκεια από τη μελέτη CORONA, καθώς στον αρχικό σχεδιασμό της μελέτης προβλέπεται το 30% των ασθενών να αποτελείται από διαβητικά άτομα.⁹⁰

Συμπερασματικά, οι ασθενείς με ΣΔ εμφανίζουν υψηλό κίνδυνο για την εκδήλωση καρδιακής ανεπάρκειας και μάλιστα με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα. Η αυξημένη αυτή ευπάθεια των διαβητικών αποδίδεται, εκτός των άλλων, και στη διαβητική μυοκαρδιοπάθεια. Κυρίαρχης σημασίας για την αποφυγή καρδιαγγειακών επιπλοκών- και μεταξύ αυτών της διαβητικής μυοκαρδιοπάθειας- σε ασθενείς με ΣΔ αποτελεί ο καλός και εντατικός γλυκαιμικός έλεγχος, καθώς και η αντιμετώπιση όλων των άλλων παραγόντων κινδύνου. Τέλος, κυριότερες φαρμακευτικές επιλογές παραμένουν οι αΜΕΑ, οι β-αναστολείς και οι αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης II. Στο μέλλον, υπό το φως νέων μελετών με επαρκή αντιπροσώπηση διαβητικών ασθενών, ενδεχομένως να είναι αναβαθμισμένος ο ρόλος των ανταγωνιστών της αλδοστερόνης και των στατινών.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, Kumral T, Branwood AW, Grishman A. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol* 1972;30:595-602.
- Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1974;34:29-34.
- Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham study. *Diabetes Care* 1979;2:120-126.
- Malmberg K, Ryden L. Myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J* 1988;9:259-64.
- Herlitz J, Malmberg K, Karlson BW, Ryden L, Hjalmarson A. Mortality and morbidity during a five-year follow-up of diabetics with myocardial infarction. *Acta Med Scand* 1988;224:31-38.
- Shindler DM, Kostis JB, Yusuf S, et al. Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Trials and Registry. *Am J Cardiol* 1996;77:1017-1020.
- Ryden L, Armstrong PW, Cleland JG, et al. Efficacy and safety of high-dose lisinopril in chronic heart failure patients at high cardiovascular risk, including those with diabetes mellitus. Results from the ATLAS trial. *Eur Heart J* 2000;21:1967-1978.
- Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:303-310.
- McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators. *Circulation* 1999;100:1056-1064.
- Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ* 1997;314:1512-1515.
- van Hoesven KH, Factor SM. A comparison of the pathological spectrum of hypertensive, diabetic, and hypertensive-diabetic heart disease. *Circulation* 1990;82:848-855.
- Dash H, Johnson RA, Dinsmore RE, Francis CK, Harthorne JW. Cardiomyopathic syndrome due to coronary arter disease. II: Increased prevalence in patients with diabetes mellitus: a matched pair analysis. *Br Heart J* 1977;39:740-707.
- Factor SM, Minase T, Sonnenblick EH. Clinical and morphological features of human hypertensive-diabetic cardiomyopathy. *Am Heart J* 1980;99:446-458.
- Nunoda S, Genda A, Sugihara N, Nakayama A, Mizuno S, Takeda R. Quantitative approach to the histopathology of the biopsied right ventricular myocardium in patients with diabetes mellitus. *Heart Vessels* 1985;1:43-47.
- Regan TJ, Lyons MM, Ahmed SS, et al. Evidence for cardiomyopathy in familial diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1977;60:884-899.
- Hardin NJ. The myocardial and vascular pathology of diabetic cardiomyopathy. *Coron Artery Dis* 1996;7:99-108.
- Kawaguchi M, Techigawara M, Ishihata T, et al. A comparison of ultrastructural changes on endomyocardial biopsy specimens obtained from patients with diabetes mellitus with and without hypertension. *Heart Vessels* 1997;12:267-274.
- Factor SM, Bhan R, Minase T, Wolinsky H, Sonnenblick

- EH. Hypertensive-diabetic cardiomyopathy in the rat: an experimental model of human disease. *Am J Pathol* 1981;102:219-228.
- 19 Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998;317:703-713.
- 20 Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 2000;355:253-9.
- 21 Semeniuk LM, Kryski AJ, Severson DL. Echocardiographic assessment of cardiac function in diabetic db/db and transgenic db/db-hGLUT4 mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;283:H976-882.
- 22 Raev DC. Which left ventricular function is impaired earlier in the evolution of diabetic cardiomyopathy? An echocardiographic study of young type I diabetic patients. *Diabetes Care* 1994;17:633-639.
- 23 Karvounis HI, Papadopoulos CE, Zaglavara TA, et al. Evidence of left ventricular dysfunction in asymptomatic elderly patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Angiology* 2004;55:549-555.
- 24 Schannwell CM, Schneppenheim M, Perings S, Plehn G, Strauer BE. Left ventricular diastolic dysfunction as an early manifestation of diabetic cardiomyopathy. *Cardiology* 2002;98:33-39.
- 25 Carugo S, Giannattasio C, Calchera I, et al. Progression of functional and structural cardiac alterations in young normotensive uncomplicated patients with type 1 diabetes mellitus. *J Hypertens* 2001;19:1675-1680.
- 26 Fang ZY, Najos-Valencia O, Leano R, Marwick TH. Patients with early diabetic heart disease demonstrate a normal myocardial response to dobutamine. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:446-453.
- 27 Fang ZY, Yuda S, Anderson V, Short L, Case C, Marwick TH. Echocardiographic detection of early diabetic myocardial disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:611-617.
- 28 Karamitsos TD, Karvounis HI, Dalamanga EG, et al. Early diastolic impairment of diabetic heart: the significance of right ventricle. *Int J Cardiol* 2007;114:218-223.
- 29 Paillole C, Dahan M, Paycha F, Solal AC, Passa P, Gourgon R. Prevalence and significance of left ventricular filling abnormalities determined by Doppler echocardiography in young type I (insulin-dependent) diabetic patients. *Am J Cardiol* 1989;64:1010-1016.
- 30 Mbanya JC, Sobngwi E, Mbanya DS, Ngu KB. Left ventricular mass and systolic function in African diabetic patients: association with microalbuminuria. *Diabetes Metab* 2001;27:378-382.
- 31 Vered A, Battler A, Segal P, et al. Exercise-induced left ventricular dysfunction in young men with asymptomatic diabetes mellitus (diabetic cardiomyopathy). *Am J Cardiol* 1984;54:633-637.
- 32 Vinereanu D, Nicolaidis E, Tweddel AC, et al. Subclinical left ventricular dysfunction in asymptomatic patients with Type II diabetes mellitus, related to serum lipids and glycated haemoglobin. *Clin Sci (Lond)* 2003;105:591-599.
- 33 Randle PJ, Garland PB, Hales CN, Newsholme EA. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1963;1:785-789.
- 34 Taegtmeier H, McNulty P, Young ME. Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes: Part I: general concepts. *Circulation* 2002;105:1727-1733.
- 35 Stanley WC, Lopaschuk GD, McCormack JG. Regulation of energy substrate metabolism in the diabetic heart. *Cardiovasc Res* 1997;34:25-33.
- 36 Rodrigues B, McNeill JH. The diabetic heart: metabolic causes for the development of a cardiomyopathy. *Cardiovasc Res*. 1992;26:913-922.
- 37 Kainulainen H, Breiner M, Schurmann A, Marttinen A, Virjo A, Joost HG. In vivo glucose uptake and glucose transporter proteins GLUT1 and GLUT4 in heart and various types of skeletal muscle from streptozotocin-diabetic rats. *Biochim Biophys Acta* 1994;1225:275-282.
- 38 Chatham JC, Seymour AM. Cardiac carbohydrate metabolism in Zucker diabetic fatty rats. *Cardiovasc Res* 2002;55:104-112.
- 39 Mokuda O, Sakamoto Y, Ikeda T, Mashiba H. Effects of anoxia and low free fatty acid on myocardial energy metabolism in streptozotocin-diabetic rats. *Ann Nutr Metab* 1990;34:259-265.
- 40 Rodrigues B, Cam MC, McNeill JH. Myocardial substrate metabolism: implications for diabetic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol* 1995;27:169-179.
- 41 Rodrigues B, Cam MC, McNeill JH. Metabolic disturbances in diabetic cardiomyopathy. *Mol Cell Biochem* 1998;180:53-57.
- 42 Russell RR, 3rd, Yin R, Caplan MJ, et al. Additive effects of hyperinsulinemia and ischemia on myocardial GLUT1 and GLUT4 translocation in vivo. *Circulation* 1998;98:2180-2186.
- 43 Garvey WT, Hardin D, Juhaszova M, Dominguez JH. Effects of diabetes on myocardial glucose transport system in rats: implications for diabetic cardiomyopathy. *Am J Physiol* 1993;264:H837-44.
- 44 Liedtke AJ, DeMaison L, Eggleston AM, Cohen LM, Nellis SH. Changes in substrate metabolism and effects of

- excess fatty acids in reperfused myocardium. *Circ Res* 1988;62:535-542.
- 45 Xia P, Kramer RM, King GL. Identification of the mechanism for the inhibition of Na⁺,K⁺-adenosine triphosphatase by hyperglycemia involving activation of protein kinase C and cytosolic phospholipase A2. *J Clin Invest* 1995;96:733-740.
- 46 Way KJ, Katai N, King GL. Protein kinase C and the development of diabetic vascular complications. *Diabet Med* 2001;18:945-959.
- 47 Takeda N, Nakamura I, Hatanaka T, Ohkubo T, Nagano M. Myocardial mechanical and myosin isoenzyme alterations in streptozotocin-diabetic rats. *Jpn Heart J* 1988;29:455-463.
- 48 Bidasee KR, Zhang Y, Shao CH, et al. Diabetes increases formation of advanced glycation end products on Sarco(endo)plasmic reticulum Ca²⁺-ATPase. *Diabetes* 2004;53:463-473.
- 49 Trost SU, Belke DD, Bluhm WF, Meyer M, Swanson E, Dillmann WH. Overexpression of the sarcoplasmic reticulum Ca(2+)-ATPase improves myocardial contractility in diabetic cardiomyopathy. *Diabetes* 2002;51:1166-1171.
- 50 Frustaci A, Kajstura J, Chimenti C, et al. Myocardial cell death in human diabetes. *Circ Res* 2000;87:1123-1132.
- 51 Lijnen PJ, Petrov VV, Fagard RH. Induction of cardiac fibrosis by angiotensin II. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2000;22:709-723.
- 52 Kajstura J, Fiordaliso F, Andreoli AM, et al. IGF-1 overexpression inhibits the development of diabetic cardiomyopathy and angiotensin II-mediated oxidative stress. *Diabetes* 2001;50:1414-1424.
- 53 Campbell SE, Katwa LC. Angiotensin II stimulated expression of transforming growth factor-beta1 in cardiac fibroblasts and myofibroblasts. *J Mol Cell Cardiol* 1997;29:1947-1958.
- 54 Calles-Escandon J, Cipolla M. Diabetes and endothelial dysfunction: a clinical perspective. *Endocr Rev* 2001;22:36-52.
- 55 Nitenberg A, Valensi P, Sachs R, Dali M, Aptekar E, Attali JR. Impairment of coronary vascular reserve and ACh-induced coronary vasodilation in diabetic patients with angiographically normal coronary arteries and normal left ventricular systolic function. *Diabetes* 1993;42:1017-1025.
- 56 Joffe, II, Travers KE, Perreault-Micale CL, et al. Abnormal cardiac function in the streptozotocin-induced non-insulin-dependent diabetic rat: noninvasive assessment with doppler echocardiography and contribution of the nitric oxide pathway. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:2111-2119.
- 57 Bucala R, Tracey KJ, Cerami A. Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium-dependent vasodilatation in experimental diabetes. *J Clin Invest* 1991;87:432-438.
- 58 Kelly DJ, Skinner SL, Gilbert RE, Cox AJ, Cooper ME, Wilkinson-Berka JL. Effects of endothelin or angiotensin II receptor blockade on diabetes in the transgenic (mRen-2)27 rat. *Kidney Int* 2000;57:1882-1894.
- 59 Tesfamariam B, Brown ML, Cohen RA. Elevated glucose impairs endothelium-dependent relaxation by activating protein kinase C. *J Clin Invest* 1991;87:1643-1648.
- 60 Chiarelli F, Spagnoli A, Basciani F, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in children, adolescents and young adults with Type 1 diabetes mellitus: relation to glycaemic control and microvascular complications. *Diabet Med* 2000;17:650-656.
- 61 Abaci A, Oguzhan A, Kahraman S, et al. Effect of diabetes mellitus on formation of coronary collateral vessels. *Circulation* 1999;99:2239-2242.
- 62 Waltenberger J, Lange J, Kranz A. Vascular endothelial growth factor-A-induced chemotaxis of monocytes is attenuated in patients with diabetes mellitus: A potential predictor for the individual capacity to develop collaterals. *Circulation* 2000;102:185-190.
- 63 Kelly RP, Tunin R, Kass DA. Effect of reduced aortic compliance on cardiac efficiency and contractile function of in situ canine left ventricle. *Circ Res* 1992;71:490-502.
- 64 Karamitsos TD, Karvounis HI, Didangelos TP, et al. Usefulness of colour tissue Doppler imaging in assessing aortic elastic properties in Type 1 diabetic patients. *Diabet Med* 2006;23:1201-1206.
- 65 Karamitsos TD, Karvounis HI, Didangelos TP, et al. Aortic Elastic Properties Are Related to Left Ventricular Diastolic Function in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus. *Cardiology* 2007;109:99-104.
- 66 Mantysaari M, Kuikka J, Mustonen J, et al. Noninvasive detection of cardiac sympathetic nervous dysfunction in diabetic patients using [123I]metaiodobenzylguanidine. *Diabetes* 1992;41:1069-1075.
- 67 Hutchins GD, Chen T, Carlson KA, et al. PET imaging of oxidative metabolism abnormalities in sympathetically denervated canine myocardium. *J Nucl Med* 1999;40:846-853.
- 68 Didangelos TP, Arsos GA, Karamitsos DT, Athyros VG, Karatzas ND. Left ventricular systolic and diastolic function in normotensive type 1 diabetic patients with or without autonomic neuropathy: a radionuclide ventriculography study. *Diabetes Care* 2003;26:1955-1960.
- 69 Mustonen J, Mantysaari M, Kuikka J, et al. Decreased myocardial 123I-metaiodobenzylguanidine uptake is

- associated with disturbed left ventricular diastolic filling in diabetes. *Am Heart J* 1992;123:804-805.
- 70 Annonu AK, Fattah AA, Mokhtar MS, Ghareeb S, Elhendy A. Left ventricular systolic and diastolic functional abnormalities in asymptomatic patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Soc Echocardiogr* 2001;14:885-891.
- 71 Karamitsos TD, Karvounis HI, Didangelos T, Parcharidis GE, Karamitsos DT. The Impact of Autonomic Neuropathy on Left Ventricular Function in Normotensive Type 1 Diabetic Patients: a Tissue Doppler Echocardiographic Study. *Diabetes Care* 2007.
- 72 Hunt SA. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2005;46:e1-82.
- 73 Adler AI, Neil HA, Manley SE, Holman RR, Turner RC. Hyperglycemia and hyperinsulinemia at diagnosis of diabetes and their association with subsequent cardiovascular disease in the United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS 47). *Am Heart J* 1999;138:S353-359.
- 74 Iribarren C, Karter AJ, Go AS, et al. Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. *Circulation* 2001;103:2668-2673.
- 75 Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837-853.
- 76 Malmberg K. Role of insulin-glucose infusion in outcomes after acute myocardial infarction: the diabetes and insulin-glucose infusion in acute myocardial infarction (DIGAMI) study. *Endocr Pract* 2004;10 Suppl 2:13-16.
- 77 Malmberg K, Ryden L, Wedel H, et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J* 2005;26:650-661.
- 78 Chakraborty K, Sinha AK. The role of insulin as an antithrombotic humoral factor. *Bioessays* 2004;26:91-98.
- 79 Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1529-1538.
- 80 Mancini GB, Stewart DJ. Why were the results of the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) trial so astounding? *Can J Cardiol* 2001;17 Suppl A:15A-7A.
- 81 Strippoli GF, Craig M, Deeks JJ, Schena FP, Craig JC. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: systematic review. *BMJ* 2004;329:828-836.
- 82 Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-869.
- 83 McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362:767-771.
- 84 Zannad F. Aldosterone and heart failure. *Eur Heart J* 1995;16 Suppl N:98-102.
- 85 Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709-717.
- 86 Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309-1321.
- 87 Mann DL, Kent RL, Parsons B, Cooper Gt. Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. *Circulation* 1992;85:790-804.
- 88 Festa A, D'Agostino R, Jr., Hales CN, Mykkanen L, Haffner SM. Heart rate in relation to insulin sensitivity and insulin secretion in nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 2000;23:624-628.
- 89 Horwich TB, MacLellan WR, Fonarow GC. Statin therapy is associated with improved survival in ischemic and non-ischemic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:642-648.
- 90 Kjekshus J, Dunselman P, Blideskog M, et al. A statin in the treatment of heart failure? Controlled rosuvastatin multinational study in heart failure (CORONA): study design and baseline characteristics. *Eur J Heart Fail* 2005;7:1059-1069.

8.6.5 Περιφερική αρτηριοπάθεια κάτω άκρων

Δ. Κισκίνης, Ν. Μελάς, Ν. Σαρατζής

Η περιφερική αρτηριοπάθεια (ΠΑ) των κάτω άκρων είναι μία από τις τρεις βασικές εκδηλώσεις της αρτηριοσκληρυνσης (στεφανιαία νόσος, νόσος του καρωτιδικού διχασμού και περιφερική αρτηριοπάθεια των κάτω άκρων). Θεωρείται ακριβέστερο να αποκαλείται «**χρόνια αποφρακτική αρτηριακή νόσος των κάτω άκρων**». Για λόγους ευκολίας έχει επικρατήσει τόσο στην ελληνική όσο και στη διεθνή βιβλιογραφία ο απλούστερος όρος «περιφερική αγγειοπάθεια».¹

Η νόσος ορίζεται ως μερική στένωση ή πλήρης απόφραξη μίας ή περισσότερων από τις αρτηρίες που αιματώνουν τα κάτω άκρα (τελική αορτή, κοινές και έξω λαγόνιες αρτηρίες, κοινές, επιπολής και εν τω βάθει μηριαίες αρτηρίες, ιγνυακές αρτηρίες, πρόσθιες-πίσθιες κνημιαίες και περωναϊκές αρτηρίες). Οφείλεται, συνήθως, σε αθηρωμάτωση και μπορεί να είναι ασυμπτωματική ή να εκδηλώνεται με συμπτώματα μειωμένης παροχής αίματος στα κάτω άκρα σε άσκηση (διαλείπουσα χωλότητα στη βάδιση) ή και σε ηρεμία (προχωρημένα στάδια).

Η σημασία της νόσου, αλλά και της έγκαιρης διάγνωσής της, έγκειται στο γεγονός ότι οι πάσχοντες εμφανίζουν αφενός κίνδυνο ακρωτηριασμού του σκέλους, αφετέρου αυξημένο κίνδυνο συνύπαρξης νόσου στεφανιαίων αρτηριών και καρωτιδίων, συνεπώς αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα λόγω αυτών (στηθάγχη, οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου-OEM- και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο-AEE).²

Επιδημιολογία

Η περιφερική αρτηριοπάθεια προσβάλλει συχνότερα τον ανδρικό πληθυσμό, η δε συχνότητά της αυξάνεται με την αύξηση της ηλικίας. Στη μελέτη Framingham³ βρέθηκε ότι στην ηλικία 30-34 ετών εμφανίζουν διαλείπουσα χωλότητα έξι άνδρες ανά 10.000, ενώ στην ηλικία 65-74, 61 άνδρες ανά 10.000, δηλαδή δεκαπλάσιοι. Στις γυναίκες τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 3/10.000 και 51/10.000, δηλαδή εικοσαπλάσιες. Άρα η αυξημένη συχνότητα στους άνδρες παρατηρείται κυρίως σε μικρότερες ηλικίες, ενώ σε ηλικίες άνω των 65 η συχνότητα μεταξύ ανδρών – γυναικών σχεδόν εξομοιώνεται, με μικρή υπεροχή υπέρ των ανδρών. Τα αναφερόμενα ποσοστά επίπτωσης της ΠΑ με βάση τη βιβλιογραφία ποικίλλουν ανάλογα με τα διαγνωστικά κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν (ερωτηματολόγιο ή σφυροβραχιόνιος αρτηριακός δείκτης – ankle branchial pressure index (ABPI)) και φυσικά διαφοροποιούνται αναλόγως του αν περιλαμβάνουν και τους

ασυμπτωματικούς ασθενείς. Σύμφωνα με τα δεδομένα του Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC I, II),^{1,13} η επίπτωση της ΠΑ βασιζόμενη στον σφυροβραχιόνιο αρτηριακό δείκτη, δηλαδή, συμπτωματικοί και ασυμπτωματικοί ασθενείς (κριτήριο ABPI<0,9) είναι 3-10% ανεξαρτήτου ηλικίας και αυξάνεται σε 15-20% σε ηλικίες πάνω των 70 ετών.^{4,5,6} Από αντίστοιχες μελέτες έχει βρεθεί ότι για κάθε συμπτωματικό ασθενή υπάρχουν 3-4 ασυμπτωματικοί (δηλαδή ασθενείς με αρτηριακό δείκτη μικρότερο του 0,9 αλλά χωρίς διαλείπουσα χωλότητα).¹

Αιτιολογία

Η συχνότερη αιτία της ΠΑ είναι η αρτηριοσκληρυνση με ή χωρίς διαβητικό υπόστρωμα (90%). Σπανιότερα αίτια μπορεί να είναι η αποφρακτική θρομβοαγγειίτιδα (νόσος Buerger) που προσβάλλει αποκλειστικά καπνιστές συνήθως νεότερης ηλικίας, διάφορες άλλες αγγειίτιδες (π.χ. νόσος Takayasu), ανευρύσματα (αορτής, μηριαίας, ιγνυακής αρτηρίας) επιπλεγμένα με περιφερική εμβολή, αλλά και γενικότερα υποξεία παραμελημένη περιφερική εμβολή, ινομυϊκή δυσπλασία, σύνδρομο παγίδευσης ιγνυακής αρτηρίας, συγγενής ή επίκτητη στένωση αορτής, αγγειακό τραύμα, μετακτινική αγγειίτιδα και σπάνιοι όγκοι.¹

Παράγοντες κινδύνου

Οι πιο καλά μελετημένοι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με ΠΑ αρτηριοσκληρυντικής αιτιολογίας είναι οι ακόλουθοι¹:

1) Φυλή: οι έγχρωμοι εμφανίζουν διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης ΠΑ σε σχέση με τους λευκούς.^{1,7}

2) Φύλο: η επίπτωση της συμπτωματικής ή ασυμπτωματικής ΠΑ είναι μεγαλύτερη στους άνδρες 2/1 – 3/1 και αυτή η διαφορά είναι εντονότερη σε νεότερες ηλικίες.¹

3) Ηλικία: η συχνότητα και η επίπτωση της ΠΑ πολλαπλασιάζεται με την αύξηση της ηλικίας και πιο συγκεκριμένα επταπλασιάζεται από την ηλικία 40-45 στην ηλικία 70-75.¹

4) Κάπνισμα: ο κίνδυνος εμφάνισης ΠΑ με διαλείπουσα χωλότητα είναι τέσσερις φορές υψηλότερος σε καπνιστές σε σχέση με μη καπνιστές. Η βαρύτητα της ΠΑ σχετίζεται με τον αριθμό των τσιγάρων. Η διακοπή του καπνίσματος επιφέρει μείωση του προϋπάρχοντα αυξημένου κινδύνου.¹

5) Σακχαρώδης διαβήτης: έχει παρατηρηθεί σαφής συσχέτιση της ΠΑ με τον σακχαρώδη διαβήτη και μάλιστα κάθε αύξηση της αιμοσφαιρίνης A1c κατά μία μονάδα μετρήσης ο κίνδυνος εμφάνισης ΠΑ αυξάνεται κατά 26%. Η αντίσταση στην ινσουλίνη φαίνεται να διαδραματίζει ιδιαίτερο ρόλο αυξάνοντας τον κίνδυνο

για ΠΑ κατά 50%. Ο σακχαρώδης διαβήτης προκαλεί βλάβες στις μεγάλες και μέσου μεγέθους αρτηρίες (μακροαγγειοπάθεια) αλλά και στα τριχοειδή και πιο συγκεκριμένα στη βασική μεμβράνη των τριχοειδών και προτριχοειδών αρτηριολίων προκαλώντας μικροαγγειοπάθεια. Η μικροαγγειοπάθεια σε συνδυασμό με την περιφερική νευροπάθεια διευκολύνει (κυρίως σε άτομα με πολλά χρόνια διαβήτη) ελκώσεις και φλεγμονές στα κάτω άκρα που ενίοτε οδηγούν σε διαβητική γάγγραινα. Εξάλλου, η αρτηριοπάθεια του διαβήτη προκαλεί αθηρωματικές βλάβες που μοιάζουν με τις κλασικές αρτηριοσκληρυντικές, με τη διαφορά ότι η νόσος είναι σαφώς πιο διάχυτη και προσβάλλεται συχνότερα η εν τω βάθει μηριαία αρτηρία και οι αρτηρίες κάτωθεν του γόνατος δημιουργώντας συχνά συνθήκες αδυναμίας επαναιμάτωσης του σκέλους. Επιπλέον, η πρόγνωση της ΠΑ σε διαβητικούς ασθενείς είναι χειρότερη και τα αποτελέσματα των παρεμβάσεων πτωχότερα. Η ανάγκη για ακρωτηριασμό στα διαβητικά άτομα είναι δέκα φορές μεγαλύτερη απ' ό,τι σε μη διαβητικά με περιφερική αρτηριοπάθεια.^{1,8,9,10}

6) Αρτηριακή υπέρταση: η αρτηριακή υπέρταση (ΑΥ) σχετίζεται σαφώς με όλες τις μορφές καρδιαγγειακής νόσου. Οι ασθενείς με ΑΥ εμφανίζουν διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης ΠΑ.¹

7) Δυσλιπιδαιμία: τιμές ολικής χοληστερόλης μεγαλύτερες από 270 mg/dl διπλασιάζουν τον κίνδυνο εμφάνισης ΠΑ. Βεβαίως ο λόγος της HDL/ολική χοληστερόλη θεωρείται πιο αξιόπιστος δείκτης. Κάποιες μελέτες μάλιστα συσχετίζουν και τα αυξημένα τριγλυκερίδια με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΠΑ.¹¹ Η λιποπρωτεΐνη (α) είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για ΠΑ.¹¹

8) Δείκτες φλεγμονής: η αυξημένη τιμή CRP σχετίζεται με διπλάσιο έως τριπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης ΠΑ.¹²

9) Υπερπηκτικότητα – θρομβοφιλία: ο αυξημένος αιματοκρίτης, οι καταστάσεις υπερπηκτικότητας και ιδίως η αυξημένη τιμή ινωδογόνου έχουν αναφερθεί ως παράγοντες κινδύνου για θρόμβωση και συσχετίστηκαν με την ΠΑ.¹

10) Υπερομοκυστεϊναιμία: η υπερομοκυστεϊναιμία εμφανίζεται σε 1% του γενικού πληθυσμού αλλά σε 30% των ασθενών με ΠΑ νεαρής ηλικίας. Η υπερομοκυστεϊναιμία θεωρείται ότι τριπλασιάζει τον κίνδυνο εμφάνισης ΠΑ.¹

11) Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια: η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια τριπλασιάζει τον κίνδυνο εμφάνισης ΠΑ.¹

Κλινική εικόνα - Διάγνωση

Από τους ασθενείς με ΠΑ 20-50% μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί, 10-35% προσέρχονται με συμπτώ-

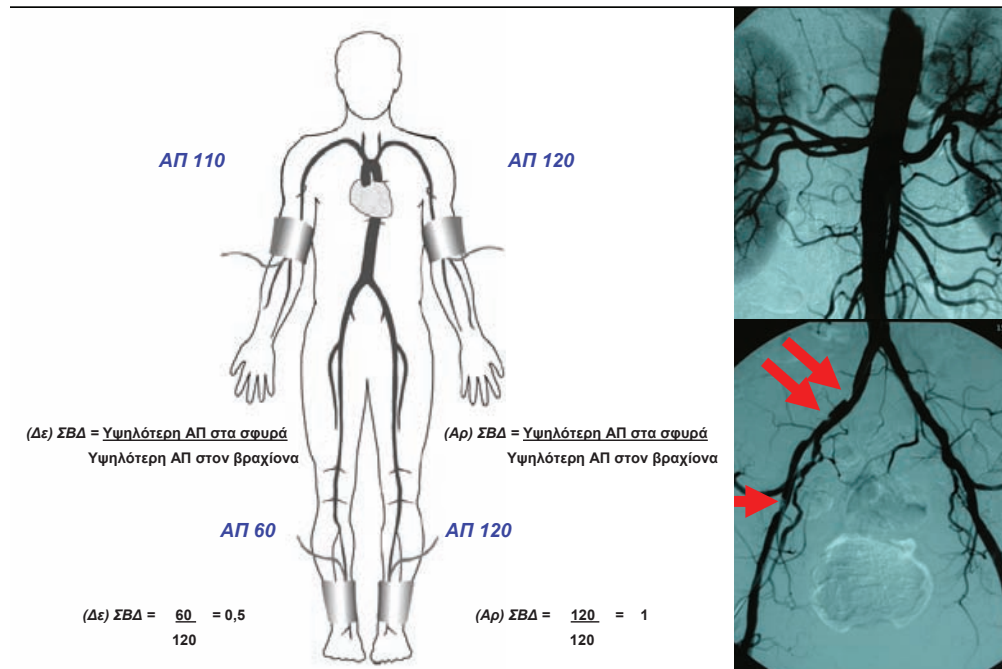
ματα τυπικής διαλείπουσας χλωότητας (ΔΧ), 30-40% με άτυπα ενοχλήματα στα κάτω άκρα και 1-3% με συμπτώματα κρίσιμης ισχαιμίας.¹ Με τον όρο **διαλείπουσα χλωότητα** εννοούμε το άλγος που εμφανίζεται κατά την άσκηση (βάδιση) σε μυϊκές ομάδες του κάτω άκρου περιφερικότερα της αρτηριακής στένωσης. Και ενώ σε συνθήκες ηρεμίας η παροχή αίματος και οξυγόνου επαρκεί για να καλύψει τις μεταβολικές ανάγκες της μυϊκής ομάδας, κατά την άσκηση αυξάνονται οι μεταβολικές ανάγκες, αλλά λόγω της αρτηριακής στένωσης και πιθανώς της ανεπαρκούς παράπλευρης κυκλοφορίας, τα κύτταρα οδηγούνται σε αναερόβιο μεταβολισμό και παραγωγή γαλακτικού οξέος και τοξικών ριζών που προκαλούν άλγος στον αντίστοιχο μυ. Το σύμπτωμα της ΔΧ εμφανίζεται σε συγκεκριμένη απόσταση μετά την έναρξη της βάδισης, όσο δε μικρότερη είναι αυτή η απόσταση τόσο βαρύτερη και η ΠΑ, δηλαδή πιο εκτεταμένες οι στενώσεις και πιο πτωχό το παράπλευρο δίκτυο. Το σύμπτωμα της ΔΧ εξαφανίζεται μερικά δευτερόλεπτα έως και 10 λεπτά από τη διακοπή της βάδισης -ακόμη και σε όρθια θέση- για να επανεμφανιστεί ύστερα από ίδια περίπου απόσταση βάδισης. Η απόσταση που εκλύει το άλγος εξαρτάται από το ρυθμό βάδισης, την κλίση του εδάφους, τη συναισθηματική φόρτιση αλλά και την εξωτερική θερμοκρασία. Χαρακτηριστικά το άλγος της ΔΧ δεν εμφανίζεται σε ηρεμία.

Άλλα συμπτώματα ΠΑ μπορεί να είναι σεξουαλική (στυτική) δυσλειτουργία, άλγος ηρεμίας στο κάτω άκρο και εξέλκωση ή και γάγγραινα σε προχωρημένα στάδια. Από την κλινική εξέταση μπορεί να αναγνωριστούν κατά την επισκόπηση σημεία χρόνιας ισχαιμίας όπως στιλπνό και λείο δέρμα στα κάτω άκρα, απόπτωση τριχών, εύθρυπτα νύχια συχνά με ονυχομυκητίαση, ωχρότητα ή και ισχαιμική ερυθρότητα με ψυχρότητα του άκρου σε προχωρημένα στάδια. Κατά την ακρόαση μπορεί να εντοπιστεί συστολικό φύσημα λαγονίων ή μηριαίων αρτηριών ενδεικτικό αρτηριακής στένωσης. Κατά την ψηλάφηση των περιφερικών σφύξεων (μηριαίες, ιγνυακές, πρόσθιες και οπίσθιες κνημιαίες) μπορεί να διαπιστωθεί μείωση ή και εξάλειψη του σφυγμού σε κάποιες από αυτές, επίσης ένδειξη στένωσης ή απόφραξης κεντρικότερης αρτηρίας.

Η ΠΑ διακρίνεται σε τέσσερα **κλινικά στάδια κατά Fontaine** με βάση τη βαρύτητα της κλινικής κατάστασης. Η κλινική αυτή σταδιοποίηση υπαγορεύει με σχετική ακρίβεια την επιβαλλόμενη θεραπεία και επιπλέον προκαθορίζει την πρόγνωση του ασθενούς, αλλά και του σκέλους.

• Στάδιο I

– ασυμπτωματικός ασθενής με τυχαίο απεικονιστικό εύρημα αρτηριακής στένωσης



εικόνα 8.6.5.1 Υπολογισμός ΣΒΔ. Στην αγγειογραφία βλέπουμε πως τρεις αιμοδυναμικά σημαντικές στενώσεις στον δεξιό λαγόνιο άξονα προκαλούν μείωση της ΑΠ στα σφυρά δεξιά, διαμορφώνοντας ΣΒΔ 0,5

- Στάδιο IIa → ήπια ΔΧ σε απόσταση μεγαλύτερη των 100m
- Στάδιο IIβ → σοβαρή ΔΧ σε απόσταση μικρότερη των 100m
- Στάδιο III → άλγος ηρεμίας
- Στάδιο IV → εξέλκωση ή γάγγραινα

Στη **διάγνωση** της ΠΑ συνεισφέρουν σημαντικά το ιστορικό και η κλινική εικόνα, όπως προαναφέρθηκε. Επειδή, όμως, πολλοί ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί και επειδή στους συμπτωματικούς ασθενείς η ΔΧ είναι αρκετά υποκειμενικό ενόχλημα, για την ακριβή διάγνωση της ΠΑ, αλλά κυρίως για την αξιολόγηση της βαρύτητάς της, χρειάζεται μια πιο αντικειμενική διαγνωστική προσέγγιση. Αυτή γίνεται με τη μέτρηση του **σφυροβραχιόνιου αρτηριακού δείκτη πίεσης - ΣΒΔ** (ankle brachial pressure index – ABPI). Ως ΣΒΔ ορίζεται ο λόγος της αρτηριακής πίεσης (ΑΠ) των κάτω άκρων προς την ΑΠ των άνω άκρων. Κάθε αιμοδυναμικά σημαντική στένωση του αγγειακού άξονα μεταξύ άνω και κάτω άκρων μπορεί να προκαλέσει πτώση της αρτηριακής πίεσης (σχήμα 8.6.5.1). Η μέτρηση και αξιολόγηση αυτής της πτώσης της αρτηριακής πίεσης στα κάτω άκρα μπορεί να οδηγήσει σε πρώιμη διάγνωση ΠΑ. Τιμές ΣΒΔ > 0,9 θεωρούνται φυσιολογικές. Τιμές από 0,4 – 0,9 συσχετίζονται με ήπια ή μέτριου βαθμού ΠΑ και τιμές < 0,4 συνεπάγονται σοβαρή ΠΑ.^{1,13,14,15} Οι μετρήσεις αυτές γίνονται με Doppler. Οι αρτηρίες μερικών ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια ή άλλες καταστάσεις που προκαλούν έντονη επασβεύσταση των αρτηριών (αρ-

τηριοσκλήρυνση Mockenbek), δεν έχουν ελαστικότητα και είναι ανένδοτες, με αποτέλεσμα να λαμβάνονται ψευδώς υψηλές ΑΠ στα σφυρά. Σε αυτές τις περιπτώσεις μετριέται ΣΒΔ > 1,4 και το αρτηριακό σήμα δεν εξαφανίζεται σε πίεση ακόμη και 300 mmHg, οπότε ο δείκτης θεωρείται αναξιόπιστος. Για την αντιμετώπιση αυτού του προβλήματος εναλλακτικά χρησιμοποιείται ο **δακτυλοβραχιόνιος αρτηριακός δείκτης (ΔΒΔ)** με μέτρηση της ΑΠ στις δακτυλικές αρτηρίες των κάτω άκρων. ΔΒΔ > 0,7 θεωρείται φυσιολογικός, ενώ ΔΒΔ < 0,2 ανευρίσκεται σε κρίσιμη ισχαιμία.^{1,13,14,15} Επιπλέον, σε αυτούς τους ασθενείς, για την ορθή διάγνωση μπορεί να χρησιμοποιηθεί η **διαδερμική οξυμετρία** και το υπερηχογράφημα των αρτηριών. Άλλες περιπτώσεις στις οποίες χρειάζεται προσοχή στη μέτρηση του ΣΒΔ είναι σε ασθενείς με πιθανές στενώσεις υποκλείδιων αρτηριών ή ανώνυμης αρτηρίας, οπότε λαμβάνονται ψευδώς χαμηλές πιέσεις στα άνω άκρα. Κάποιες μελέτες έχουν συσχετίσει τον ΣΒΔ με τα στάδια της ΠΑ. Έτσι, ΣΒΔ 0,5-0,9 ανευρίσκεται συνήθως σε διαλείπουσα χλωτότητα αλλά και σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με περιορισμένη δραστηριότητα ή καλή παράπλευρη κυκλοφορία. ΣΒΔ 0,2-0,5 αντιστοιχεί συνήθως σε άλγος ηρεμίας και ΣΒΔ < 0,2 σε απώλεια ιστού. Επιπλέον σημαντική μεταβολή στον ΣΒΔ θεωρείται η αύξηση του πάνω από 0,15 (π.χ. ύστερα από χειρουργική επέμβαση).

Σε μερικές περιπτώσεις, ιδίως σε μεμονωμένες στενώσεις στις λαγόνιες αρτηρίες, ενδέχεται ο **ΣΒΔ σε ηρεμία** να μετριέται φυσιολογικός, αλλά ο ασθενής

να αναφέρει συμπτώματα ΔΧ. Αυτό εξηγείται διότι ενίοτε η παράπλευρη κυκλοφορία σε ηρεμία αρκεί για να εξασφαλίσει ΣΒΔ φυσιολογικό. Σε άσκηση, όμως, όπου αυξάνεται τόσο η παροχή όσο και οι περιφερικές ανάγκες των ιστών, αυτή η στένωση καθίσταται αιμοδυναμικά σημαντική προκαλώντας μείωση του ΣΒΔ. Έτσι, στο άμεσο χρονικό διάστημα **μετά την άσκηση** (βάδιση μέχρι την εμφάνιση ΔΧ) θα παρατηρηθεί μία πτώση του ΣΒΔ σε σχέση με τον ΣΒΔ προ της έναρξης της άσκησης. Αν η πτώση αυτή είναι > 15-20%, θεωρείται σημαντική και θέτει διάγνωση ΠΑ.

Η **σημασία του ΣΒΔ** συνοψίζεται στα παρακάτω:

-Επιβεβαιώνει την κλινική διάγνωση της ΠΑ σε συμπτωματικούς ασθενείς (ΣΒΔ < 0,9 έχει 95 % ευαισθησία να διαγνώσει ΠΑ που έχει θετικά ευρήματα σε αγγειογραφία).

-Ανιχνεύει ΠΑ σε ασυμπτωματικούς ασθενείς (πρώιμη διάγνωση), αλλά και σε ασθενείς περιορισμένης δραστηριότητας.

-Βοηθά στη διαφορική διάγνωση ασθενών με άτυπα ενοχλήματα κάτω άκρων (100% ειδικότητα στο να αναγνωρίσει απουσία ΠΑ).

-Βοηθά στη διευκρίνιση της πρόγνωσης ασθενών με ΠΑ. ΣΒΔ < 0,9 σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακό επεισόδιο και καρδιαγγειακή θνητότητα (ΑΕΕ, OEM) 3-6 φορές.^{1,16,17,18,19}

-Επιπλέον, ο ΣΒΔ σχετίζεται με την πρόγνωση του σκέλους. Όσο μικρότερος είναι, τόσο αυξάνεται ο κίνδυνος μείζονος ακρωτηριασμού.^{1,16,17,18,19}

-Βοηθά στην αναγνώριση της κρίσιμης ισχαιμίας (αναλύεται παρακάτω), όπου εκεί χρειάζεται επιθετική θεραπεία για διάσωση του σκέλους.

-Τέλος βοηθά στην εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της εφαρμοσμένης θεραπείας.

Ενδείξεις μέτρησης ΣΒΔ με βάση το TASC:^{1,13}

-Σε όλους τους ασθενείς που αναφέρουν συμπτώματα στα κάτω άκρα σε προσπάθεια

-Σε ασθενείς 50-70 ετών που έχουν κάποιο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο (ιδίως διαβήτη ή κάπνισμα)

-Σε ασθενείς > 70 ετών .

Με τον όρο **κρίσιμη ισχαιμία** εννοούμε μια μορφή σοβαρής χρόνιας ΠΑ που χαρακτηρίζεται από άλγος ηρεμίας ή ισχαιμική εξέλκωση – γάγγραινα, όπου τα συμπτώματα να χρονολογούνται από δύο εβδομάδες τουλάχιστον. Η διάγνωση πρέπει πάντα να επιβεβαιώνεται από μέτρηση του ΣΒΔ, η δε πίεση στα σφυρά είναι < 50 mmHg¹ (ή δακτυλική πίεση < 30mmHg),¹ όταν πρόκειται για άλγος ηρεμίας, ή κατά άλλους ο ΣΒΔ είναι < 0,4.²⁰ Στις περιπτώσεις με εξέλκωση ή γάγγραινα (εικόνα 8.6.5.2), κρίσιμη ισχαιμία θεωρείται όταν η πίεση στα σφυρά είναι < 70 mmHg¹ (ή δακτυλι-



εικόνα 8.6.5.2 Στάδιο IV ΠΑ. Αλλοιώσεις ονύχων και αρχόμενη γάγγραινα μεγάλου δακτύλου αγγειοπάθειας

κή πίεση < 50mmHg)¹ και αυτό γιατί για την επούλωση χρειάζεται υψηλότερη πίεση από αυτή που χρειάζεται για τη διατήρηση ακέραιου δέρματος. Άρα ο όρος της κρίσιμης ισχαιμίας συμβαδίζει με τα στάδια III και IV κατά Fontaine. Η σημασία του κλινικού αυτού όρου έγκειται στα παρακάτω:

1) Περιγράφει ακριβώς τη σοβαρότερη μορφή χρόνιας ΠΑ.

2) Οι ασθενείς με κρίσιμη ισχαιμία έχουν πολύ αυξημένο κίνδυνο ακρωτηριασμού, ΑΕΕ, OEM και θνητότητας και χρειάζονται άμεση συνολική αντιμετώπιση με τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου και ανάλογη επιθετική θεραπεία για διάσωση του σκέλους, αλλά κυρίως αποφυγή των επιπλοκών της πιθανής συνυπάρχουσας νόσου των στεφανιαίων αρτηριών και των καρωτίδων.

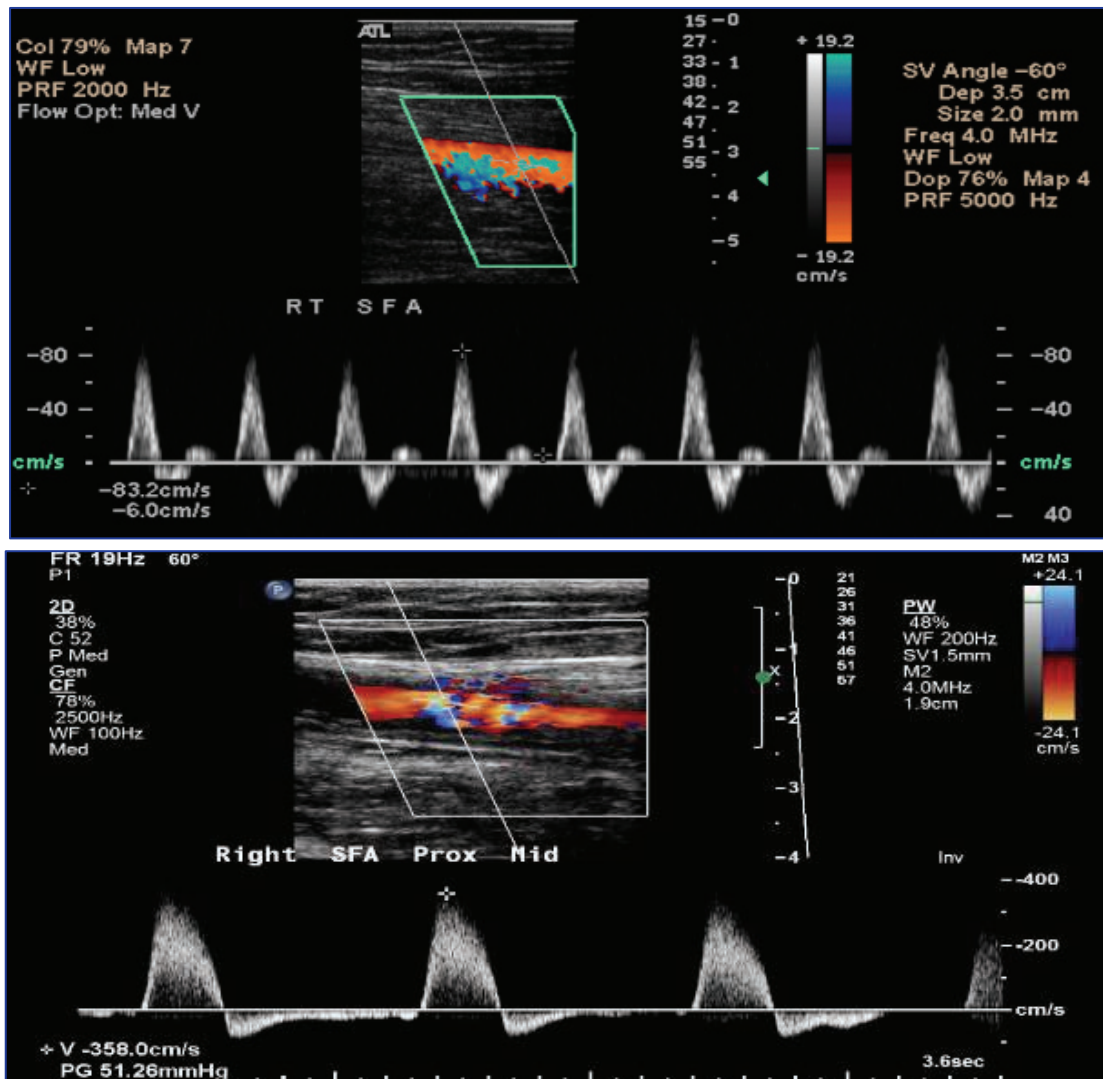
3) Από τους ασθενείς που εμφανίζουν κρίσιμη ισχαιμία:

- 25% χρειάζονται (ή αποδέχονται μόνο) συντηρητική θεραπεία,
- 25% οδηγούνται σε πρωτοπαθή ακρωτηριασμό και
- 50% χρειάζονται επέμβαση επαναιμάτωσης.¹

Στο πρώτο έτος μετά την αρχική διάγνωση 25% έχουν αποβιώσει, 25% έχουν βελτιωθεί χωρίς να βρίσκονται σε κρίσιμη ισχαιμία, 20% παραμένουν σε κρίσιμη ισχαιμία και 30% έχουν υποστεί ακρωτηριασμό.¹

4) Διακρίνει σαφώς τη σοβαρή αυτή κατάσταση από την επείγουσα «οξεία ισχαιμία» που θα περιγράψουμε παρακάτω.

Στη διάγνωση της ΠΑ βοηθά και η **κλινική δοκιμασία του Ratschow**. Ο ασθενής σε ύπτια θέση ανασκάνει τα κάτω άκρα σε γωνία 90° και περιστρέφει τα πέλματα για 2-3 min. Μετά τα κρεμά κάθετα στο εξεταστικό κρεβάτι. Αν στην ανάρροπη θέση εμφανιστεί έντονη χωρότητα ή πόνος, η δοκιμασία θεωρείται θετική. Αν στην κατακόρυφη θέση καθυστερήσει η εμφάνιση της (φυσιολογικής) αντιδραστικής υπεραϊμίας



εικόνα 8.6.5.3 Triplex υπερηχογράφημα επιπολής μηριαίας αρτηρίας. Πάνω, φυσιολογική τριφασική κυματομορφή. Κάτω, παθολογική μονοφασική κυματομορφή λόγω αιμοδυναμικά σημαντικής στένωσης.

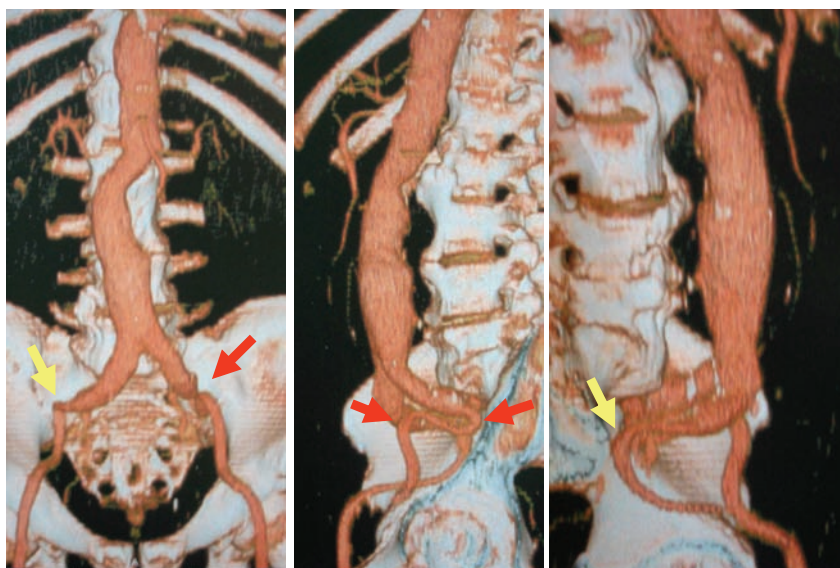
ή της επαναπλήρωσης των φλεβών πάνω από 20-60 sec, η δοκιμασία θεωρείται παθολογική.

Από τις παρακλινικές εξετάσεις, ιδιαίτερη σημασία κατέχει η χρήση του υπερηχητικού αιματοταχυμέτρου (**Doppler**). Το ακουστικό σήμα, αλλά και η καταγραφή του κύματος δίνουν σημαντικότερες πληροφορίες και την κατάσταση των εξεταζόμενων αρτηριών. Φυσιολογικά η κυματομορφή είναι τριφασική. Καταγραφή μονοφασικού σήματος σημαίνει κεντρικότερη αιμοδυναμικά σημαντική στένωση ή περιφερικότερη απόφραξη της αρτηρίας. Το Doppler αποτελεί το βασικότερο εργαλείο για κάθε αγγειοχειρουργό και χρησιμοποιείται για τη μέτρηση και του ΣΒΔ.

Επιπλέον πληροφορίες του απλού Doppler λαμβάνουμε από το υπερηχογράφημα **Duplex scan** και το έγχρωμο υπερηχογράφημα (**CDS ή triplex**) (εικόνα 8.6.5.3). Οι απεικονιστικές αυτές εξετάσεις μας δίνουν

πληροφορίες για την ανατομική θέση και μορφολογία των αγγειακών στενώσεων (αθηρωματικές πλάκες, ομαλές, ανώμαλες, εξελκωμένες, παρουσία θρόμβου κ.λπ.), αλλά και για τις ταχύτητες ροής (κυματομορφή, απόλυτη τιμή, κατεύθυνση). Ως αναίμακτες, θεωρούνται ως εξετάσεις εκλογής στις περισσότερες περιπτώσεις για αρχική διάγνωση της ΠΑ. Τα τελευταία τεχνολογικά μηχανήματα υπερήχων έχουν δυνατότητα τρισδιάστατης ανασύστασης της εικόνας που λαμβάνουν, υποκαθιστώντας εν μέρει αιματηρές εξετάσεις όπως η κλασική αγγειογραφία.

Η **διαδερμική οξυμετρία** εφαρμόζεται κυρίως σε προχωρημένα στάδια ΠΑ (εξέλκωση, γάγγραινα) για να εκτιμηθεί η οξυγόνωση των ιστών και η δυνατότητα επούλωσης του ισχαιμικού έλκους κυρίως σε διαβητικούς ασθενείς όπου ο ΣΒΔ αδυνατεί να εκτιμήσει την αιμοδυναμική κατάσταση. Τιμές < 30 mmHg (TcO₂)



σχήμα 8.6.5.4 CT αγγειογραφία. (με τα βέλη υποδεικνύονται οι στενώσεις).

είναι απαγορευτικές για επούλωση.

Ο **κυλιόμενος τάπητας (walking treadmill)** αποτελεί σημαντικό βοήθημα στην αντικειμενική εκτίμηση της ΔΧ και χρησιμοποιείται για την ακριβή εκτίμηση του ΣΒΔ ύστερα από κόπωση.

Η **αξονική αγγειογραφία** (multislice CT angiography) με τρισδιάστατη ανασύσταση σε πολυτομικό αξονικό τομογράφο μπορεί να απεικονίσει το αγγειακό δένδρο από την αορτή μέχρι και την ιγνυακή αρτηρία με μεγάλη ακρίβεια. Με ειδικό λογισμικό μπορεί να αποτυπωθεί το εκμαγείο των αρτηριών και να συγκεντρωθούν πολύτιμες πληροφορίες για στενώσεις ή αποφράξεις των εξεταζόμενων αρτηριών. Συνήθως, όμως, δεν αποτελεί εξέταση εκλογής για προεγχειρητικό σχεδιασμό της ΠΑ, κυρίως για βλάβες κάτωθεν του βουβωνικού συνδέσμου. Αντιθέτως είναι εξέταση εκλογής για ανευρύσματα αορτής, λαγονίων, μηριαίων και ιγνυακών αρτηριών (εικόνα 8.6.5.4). Πλεονέκτημα αποτελεί το ότι πρόκειται για αναίμακτη εξέταση, αλλά απαιτεί χορήγηση ιωδιούχου σκιαστικού (αντένδειξη σε ΧΝΑ). Στους διαβητικούς ασθενείς με επασβέστωση του μέσου χιτώνα η μέθοδος μειονεκτεί.

Η **μαγνητική αγγειογραφία** αποτελεί αναίμακτη εξέταση, που δεν απαιτεί χορήγηση ιωδιούχου σκιαστικού, και χρησιμοποιεί ως σκιαγραφικό μέσο γαδολίνιο (ασφαλέστερο σε ΧΝΑ). Μπορεί να απεικονίσει με ακρίβεια το εκμαγείο των αρτηριών από την αορτή μέχρι και τον τριχασμό της ιγνυακής. Λόγω του υψηλού κόστους δεν αποτελεί εξέταση εκλογής, παρά μόνο επί ΧΝΑ.

Η **κλασική αγγειογραφία** αποτελεί αιματηρή εξέταση που διενεργείται με καθετηριασμό της μηριαίας αρτηρίας και χορήγηση ιωδιούχου σκιαστικού ή, εναλλακτικά, γαδολίνιου ενδαρτηριακά. Αποτελεί

εξέταση εκλογής για την προεγχειρητική εκτίμηση και τον σχεδιασμό της μεθόδου αντιμετώπισης της ΠΑ (σχήμα 8.6.5.5). Επιπλέον, αγγειογραφία διενεργείται διεγχειρητικώς σε όλες τις ενδαγγειακές επεμβάσεις για εντοπισμό των στενώσεων και επιβεβαίωση του αποτελέσματος.

Οξεία ισχαιμία

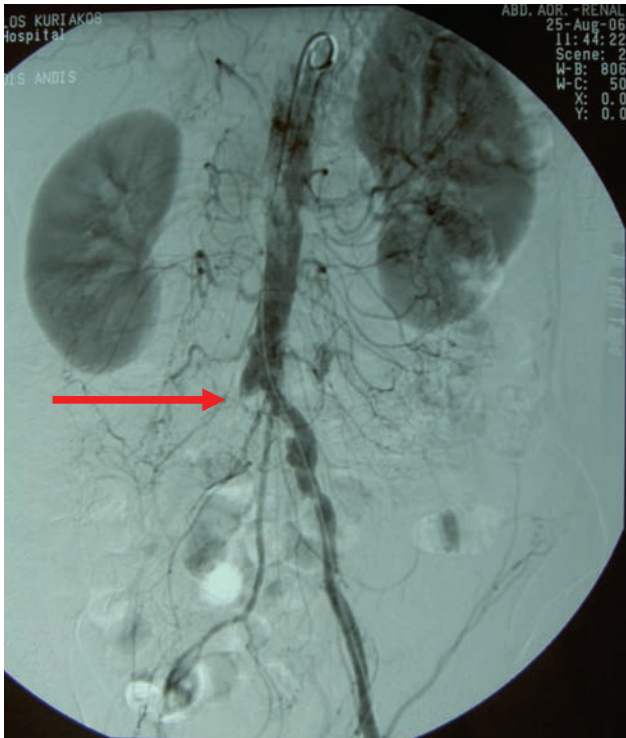
Ως οξεία ισχαιμία ορίζεται η αιφνίδια μείωση της αρτηριακής παροχής του άκρου που θέτει σε κίνδυνο τη βιωσιμότητά του. Η συμπτωματολογία της είναι συνήθως έντονη και οδηγεί τον ασθενή σύντομα στο νοσοκομείο. Σπανιότερα ο ασθενής ζητά ιατρική βοήθεια μέσα στις δύο πρώτες εβδομάδες από την έναρξη των συμπτωμάτων. Αποτελεί σαφώς διαφορετική οντότητα από την κρίσιμη ισχαιμία της χρόνιας ΠΑ.

Στην **αιτιολογία** της οξείας ισχαιμίας συμπεριλαμβάνονται:¹

- Οξεία θρόμβωση επί εδάφους χρόνιας ΠΑ (αθηρωματικής πλάκας)
- Οξεία θρόμβωση παρακαμπτήριου μοσχεύματος
- Εμβολή καρδιακής προέλευσης (κολπική μαρμαρυγή), από κεντρικότερο θρόμβο ανευρύσματος και από αθηρωματικές πλάκες αορτής (shugy aorta) με ή χωρίς προηγούμενη ενδαγγειακή επέμβαση
- Θρόμβωση ανευρύσματος με ή χωρίς περιφερική εμβολή (π.χ. ιγνυακής αρτηρίας)

Άλλα αίτια αγγειακής προέλευσης που εμπίπτουν στη διαφορική διάγνωση της οξείας ισχαιμίας είναι:

- Αρτηριακό τραύμα
- Αορτικός / αρτηριακός διαχωρισμός
- Θρόμβωση σε έδαφος αρτηρίτιδας (πχ νόσος Buerger)



εικόνα 8.6.5.5 Ενδαρτηριακή ψηφιακή αγγειογραφία κοιλιακής αορτής και λαγονίων. Διακρίνεται η απόφραξη της δεξιάς κοινής και έξω λαγονίου αρτηρίας.

- HIV αρτηριοπάθεια
- Αυτόματη θρόμβωση σε έδαφος θρομβοφιλίας (υπερπηκτικότητα)
- Θρόμβωση ιγνυακής σε έδαφος κυστικής νόσου του έξω χιτώνα ή παγίδευσης
- Θρόμβωση από αγγειόσπασμο (εργοταμίνη)
- Σύνδρομο διαμερίσματος

Άλλες καταστάσεις που μπορούν να μιμηθούν οξεία ισχαιμία και πρέπει να διαφοροδιαγνωσθούν είναι το συστηματικό shock (ιδίως αν προϋπάρχει ΠΑ), η κυανή επώδυνη φλεγμονή και η οξεία ισχιαλγία.

Στο **ιστορικό** του ασθενούς με οξεία ισχαιμία, ιδιαίτερη αξία έχει αν προϋπήρχε κολπική μαρμαρυγή, διαλείπουσα χλωδότητα, αρτηριακό ανεύρυσμα, προηγούμενη αρτηριακή επέμβαση και φυσικά οι γνωστοί παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. Επιπλέον, ο χρόνος έναρξης των συμπτωμάτων και η εξέλιξή τους καθορίζουν μαζί με την παρούσα κλινική κατάσταση και τη θεραπευτική στρατηγική.

Στην **κλινική εξέταση τα 5 P του Pratt** είναι χαρακτηριστικά που αν αξιολογηθούν ορθά οδηγούν σε ασφαλή διάγνωση:

Πόνος (pain). Ένταση, εντόπιση, χρόνος έναρξης, εξέλιξη.

Απουσία σφύξεων (pulslessness) και απουσία ροής στο Doppler, είναι ενδεικτικά ευρήματα οξείας ισχαιμίας.

Οχρότητα και ψυχρότητα (pallor). Ενδεικτικά οξείας

ισχαιμίας, ιδίως όταν το άλλο σκέλος είναι φυσιολογικό.

Παραίσθησία (paresthesia). Αιμωδία ή μειωμένη αισθητικότητα.

Παράλυση (paralysis). Μείωση ή εξάλειψη κινητικότητας.

Επίσης, η επαναπλήρωση των φλεβών σε οξεία ισχαιμία είναι καθυστερημένη και μπορεί να υπάρχει ευαισθησία του σκέλους, πτώση του άκρου ποδός και δυσκαμψία.

Σε κάθε περίπτωση οξείας ισχαιμίας, το βασικό ερώτημα που πρέπει να απαντηθεί είναι ο **βαθμός βαρύτητας της ισχαιμίας και η βιωσιμότητα του σκέλους**. Τα βασικά σημεία που βοηθούν στη διαφορική διάγνωση του σκέλους που κινδυνεύει και χρειάζεται άμεση αντιμετώπιση από το βιώσιμο σκέλος είναι: το άλγος ηρεμίας, απουσία αισθητικότητας και η μυϊκή αδυναμία.

Παρουσία των τριών αυτών σημείων συνιστά ένδειξη για άμεση προσπάθεια επαναιμάτωσης. Τέλος, η ύπαρξη μυϊκής δυσκαμψίας, έντονης ευαισθησίας σε ψηλάφηση ή παθητικής κίνησης, και η κυάνωση συνιστούν σημεία προχωρημένης ισχαιμίας με συνήθως πτωχή πρόγνωση.

Στη **διάγνωση** της οξείας ισχαιμίας αλλά και της βαρύτητάς της, βοηθά η εξέταση με το Doppler. Η παρουσία ακουστού σήματος στις αρτηρίες των σφυρών και η παρουσία ακουστού σήματος στις αντίστοιχες φλέβες σε συμπίεσή τους αποτελούν ευρήματα καλής πρόγνωσης. Αντιθέτως, η απουσία και των δύο συνιστά προχωρημένη οξεία ισχαιμία. Η απεικόνιση του αρτηριακού δένδρου με αγγειογραφία (κλασική, μαγνητική ή αξονική) βοηθά στον προεγχειρητικό σχεδιασμό, αλλά συχνά παραλείπεται σε κρίσιμες καταστάσεις, όταν η χρονική καθυστέρηση για τη διεξαγωγή της θα επιδεινώσει την πρόγνωση. Επιπλέον παραλείπεται συχνά σε περιπτώσεις εμβολής, στις οποίες -από την κλινική διάγνωση- ο ασθενής οδηγείται στο χειρουργείο για εμβολεκτομή και αν κριθεί απαραίτητο διενεργείται διεγχειρητική αγγειογραφία.

Βασικός **θεραπευτικός** στόχος κατά την οξεία ισχαιμία είναι να αποτραπεί η επέκταση του θρόμβου και να διατηρηθεί το παράπλευρο δίκτυο σε λειτουργία. Αυτό επιτυγχάνεται με άμεση χορήγηση κλασικής ηπαρίνης σε στάγδην ενδοφλέβια χορήγηση. Η οριστική θεραπεία εξαρτάται από τη βαρύτητα της ισχαιμίας, τον χρόνο έναρξης των οξέων συμπτωμάτων, την αιτιολογία της (αρτηριακή θρόμβωση, εμβολή, άλλο αίτιο) και από την κλινική κατάσταση του αρρώστου (ιστορικό, χειρουργικός κίνδυνος, ηλικία, επικινδυνότητα, αντενδείξεις κάποιας θεραπευτικής μεθόδου κ.λπ.). Για την εμβολή, η κλασικότερη θεραπεία είναι

η χειρουργική εμβολεκτομή. Για την οξεία αρτηριακή θρόμβωση η αντιμετώπιση εξαρτάται από την υποκείμενη αιτία που ενίοτε αποδεικνύεται στη διεγχειρητική αγγειογραφία. Πλέον της θρομβεκτομής μπορεί να διενεργηθεί επικουρικά αγγειοπλαστική σε υποκείμενη στένωση, εναλλακτικά δε ενδαρτηριακή θρομβόλυση ή παράκαμψη με μόσχευμα. Η θνητότητα στις τριάντα ημέρες και η διάσωση του σκέλους φαίνεται να είναι παρόμοιες, αν συγκριθούν η θρομβόλυση με την εμβολεκτομή.¹

Διαφορική διάγνωση περιφερικής αγγειοπάθειας

Στη διαφορική διάγνωση της διαλείπουσας χωλότητας συμπεριλαμβάνονται οι διαγνώσεις του πίνακα 8.6.5.1.¹:

Πρόγνωση Περιφερικής Αγγειοπάθειας

Στους ασθενείς με ΠΑ, πέντε χρόνια μετά την αρχική διάγνωση, 70-80% παραμένει σταθερή ΔΧ, 10-20% επιδεινώνεται η ΔΧ και 5-10% εξελίσσεται κρίσιμη ισχαιμία. Στο πρώτο έτος μετά την αρχική διάγνωση κρίσιμης ισχαιμίας 25% έχουν αποβιώσει, 25% έχουν βελτιωθεί χωρίς να βρίσκονται σε κρίσιμη ισχαιμία, 20% παραμένουν σε κρίσιμη ισχαιμία και 30% έχουν υποστεί ακρωτηριασμό.¹

Η πενταετής θνητότητα των ασθενών με ΔΧ είναι 10-15% (αυτή προκύπτει σε ποσοστό 75% από καρδιαγγειακά επεισόδια), ενώ, όπως αναφέραμε, η θνητότητα στο έτος στην κρίσιμη ισχαιμία είναι 25%. Επιπλέον η πενταετής νοσηρότητα των ασθενών με ΔΧ είναι 20% (από μη θανατηφόρα καρδιαγγειακά επεισόδια).

Διάφορες μελέτες συσχέτισαν την πρόγνωση με τον αρχικό ΣΒΔ.¹ ΣΒΔ 0,7 συνεπάγεται πενταετή θνητότητα 30%, ενώ 0,4 50%.

Θεραπευτική προσέγγιση Περιφερικής Αγγειοπάθειας

A. Διαλείπουσα Χωλότητα

Βασικός θεραπευτικός στόχος στους ασθενείς με ΔΧ είναι να ανακουφιστούν από το άλγος στη βάδιση, να αυξηθεί η απόσταση βάδισης και να βελτιωθεί η λειτουργικότητά τους. Επιπλέον στόχος είναι να μειωθεί η πιθανότητα επιδείνωσης και μετάβασης σε βαρύτερα στάδια ΠΑ και η πιθανότητα ακρωτηριασμού. Τέλος, πρωταρχικός στόχος πρέπει να είναι η τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακό επεισόδιο και έτσι η μείωση της θνητότητας.

Η **άσκηση** βελτιώνει τη μέγιστη απόσταση βάδισης 150%, όταν ακολουθηθεί για διάστημα 3-12 μηνών.²¹ Η ενδεικνυόμενη μορφή άσκησης σε ασθενείς με ΔΧ είναι υπό επίβλεψη βάδιση σε κυλιόμενο τάπητα με ρυθμό 3Km/h και διάρκεια 30 min τουλάχιστον τρεις

φορές την εβδομάδα και για διάστημα τουλάχιστον έξι μηνών. Κατά την εμφάνιση του μέγιστου άλγους ο ασθενής επιτρέπεται να σταματήσει μέχρι να επέλθει ύφεση για να συνεχίσει. Βελτίωση παρατηρείται μετά τους πρώτους έναν με δύο μήνες.^{22,23}

Πολλές μελέτες έχουν αποδείξει το όφελος της **φαρμακευτικής αγωγής** στη ΔΧ. Προτεινόμενα φάρμακα είναι τα ακόλουθα:

1) Σιλασταζόλη. Πρόκειται για ανταγωνιστή της φωσφοδιεστεράσης III, με δράση αγγειοδιασταλτική, μεταβολική και αντιαιμοπεταλιακή. Σε δόση 50-100mg ημερησίως έχει αποδειχθεί ως το πλέον αποτελεσματικό φάρμακο για αύξηση της απόστασης βάδισης και βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών με ΔΧ.^{24,25} Αντιθέτως δεν αποδείχθηκε να μειώνει τη θνητότητα και επιπλέον αντενδείκνύεται σε συμφορητική ΚΑ.

2) Ναφτιδροφουρίλη. Σε δόση 600mg ημερησίως αυξάνει την απόσταση βάδισης 25%. Είναι ανταγωνιστής της 5-υδροξυτριπταμίνης με δράση μεταβολική και κατά της συγκόλλησης των αιμοπεταλίων και ερυθροκυττάρων.

3) Υπολιπιδαιμικά. Πιστεύεται ότι οι στατίνες είναι αποτελεσματικές στη ΔΧ. Πολλές κλινικές μελέτες είναι υπό εξέλιξη.

4) L-Καρνιτίνη. Υπείσέρχεται στον αναερόβιο μεταβολισμό των κυττάρων και έτσι αποδεδειγμένα βελτιώνει την απόσταση βάδισης.^{26,27}

5) Πεντοξυφιλίνη. Μειώνει τα επίπεδα του ινωδογόνου και το ιξώδες του αίματος. Επιτυγχάνει μικρή βελτίωση στην απόσταση βάδισης.

6) Αντιαιμοπεταλιακά (ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη). Αν και αποδεδειγμένα μειώνουν την καρδιαγγειακή θνητότητα, δεν έχει ακόμη αποδειχθεί αν αυξάνουν και την απόσταση βάδισης.

7) Βουφλομεδίλη. Έχει α1 και α2 αδρενολυτική δράση με αγγειοδιασταλτική και αντιαιμοπεταλιακή δράση. Έχει αποδειχθεί ότι προσφέρει μικρή βελτίωση στην απόσταση βάδισης.

Τα άμεσα αγγειοδιασταλτικά (νιφεδιπίνη, παπαβερίνη, αΜΕΑ φάρμακα και οι προσταγλανδίνες δεν συνιστώνται για τη ΔΧ.

Η **τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου** αποτελεί πρωταρχικό στόχο. Η διακοπή του καπνίσματος, ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης, η αντιμετώπιση του ΣΔ, η μείωση των λιπιδίων, η αντιμετώπιση της ΧΝΑ και η αναγνώριση καταστάσεων υπερπηκτικότητας αποτελούν βασικό άξονα για τη μείωση της θνητότητας στους ασθενείς με ΠΑ.

Η χορήγηση **αντιαιμοπεταλιακών** φαρμάκων (ασπιρίνη ή κλοπιδογρέλη) έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακού θανάτου κατά 25% σε κάθε ασθενή με εκδήλωση αθηρωματικής νόσου. Ακόμη

πίνακας 8.6.5.1 Διαφορική διάγνωση διαλείπουσας χωλότητας

ΠΑΘΗΣΗ	ΕΝΤΟΠΙΣΗ ΑΛΓΟΥΣ	ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ	ΧΑΡΑΚΤΗΡΕΣ ΑΛΓΟΥΣ	ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΑΣΚΗΣΗ	ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΝΑΠΑΥΣΗΣ	ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΘΕΣΗΣ	ΆΛΛΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ
Ισχαιμική ΔΧ γαστροκνημίας	μυς γαστροκνημίας	συχνή 3-5% ενηλίκων	δίκην κράμπας – δάγκωμα	εμφάνιση ύστερα από συγκεκριμένη απόσταση - επαναλήψιμος	ήγρορη ύφεση μετά από δευτερόλεπτα έως 10 λεπτά ακόμη και σε όρθια θέση	καμία	ενίοτε άτυπους χαρακτήρες
Ισχαιμική ΔΧ μηρού - γλουτού	μηρός – γλουτός - ισχίο	σπάνια	δίκην κράμπας – δάγκωμα	εμφάνιση ύστερα από συγκεκριμένη απόσταση - επαναλήψιμος	γρήγορη ύφεση μετά από δευτερόλεπτα έως 10 λεπτά ακόμη και σε όρθια θέση	καμία	σεξουαλική-στυτική δυσλειτουργία. μπορεί να ψηλαφώνται περιφερικές σφύξεις επί ικανοποιητικού παράπλευρου
Ισχαιμική ΔΧ πέλματος	ποδική κάμαρα	σπάνια	έντονο άλγος σε άσκηση	εμφάνιση ύστερα από συγκεκριμένη απόσταση - επαναλήψιμος	γρήγορη ύφεση μετά από δευτερόλεπτα έως 10 λεπτά ακόμη και σε όρθια θέση	καμία	μπορεί να εκδηλώνεται ως αιμωδία ή παραισθησία
Χρόνιο σύνδρομο μυϊκού διαμερίσματος	μυς γαστροκνημίας	σπάνια	συσφικτικός – αίσθημα τάσης - καύσους	ύστερα από έντονη άσκηση (τρέξιμο)	υποχωρεί βραδέως	υποχωρεί με ανύψωση σκέλους	χαρακτηριστικά σε μυώδεις αθλητές
φλεβική ΔΧ	σε όλο το σκέλος, ιδίως στη γαστροκνημία	σπάνια	συσφικτικός – αίσθημα τάσης, καύσους, βάρους	ύστερα από περπάτημα	υποχωρεί βραδέως	ταχύτερη υποχώρηση με ανύψωση σκέλους	οίδημα, ιστορικό λαγονομηριαίας θρόμβωσης, σήμια χφα
Πίεση νευρικών ριζών	αντανάκλαση ανάλογα τη ρίζα	συχνή	οξύς πόνος	προκαλείται από κάθισμα, ορθοστασία ή περπάτημα	ενίοτε εμφανίζεται κατά την ανάπαυση	ενίοτε βελτιώνεται με αλλαγή της θέσης	ιστορικό οσφυαλγίας. ενίοτε βελτίωση με κατάκλιση
Συμπτωματική κύστη baker	ιγνυακή κοιλότητα ή γαστροκνημία	σπάνια	τοπικό οίδημα και ευαισθησία	κατά την άσκηση	παραμένει κατά την ανάπαυση άλλοτε άλλη επίδραση.	καμία	άλγος συνεχές (μη διαλείπων)
Στένωση σπονδυλικού σωλήνα	συχνά αμφοτερόπλευρο σε γλουτούς και οπίσθια επιφάνεια κάτω άκρων ισχίο, μηρός	συχνή	πόνος με αδυναμία	μπορεί να μιμηθεί ΔΧ	συνήθως απαιτείται αρκετή ώρα ανάπαυσης για ύφεση	υφίεται με οσφυϊκή κάμψη	επιδείνωση σε όρθια θέση
αρθρίτιδα (ισχίου, γόνατος, πίκ)		συχνή	ακαθόριστος	μετά από άλλοτε άλλο βαθμού άσκηση	υποχωρεί βραδέως	μπορεί να εμφανιστεί και σε ανάπαυση	υποχωρεί με αποφυγή φόρτισης της άρθρωσης με βάρος

δεν έχει αποδειχθεί αν η συγχορήγηση (ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη) αυξάνει αυτό το όφελος.

Οι **ενδαγγειακές επεμβάσεις** (αγγειοπλαστική με ή χωρίς stent) στους ασθενείς με ΔΧ δεν φαίνεται να παρουσιάζουν καλύτερα αποτελέσματα από τη συντηρητική θεραπεία. Οπωσδήποτε βραχυπροθέσμως σαφώς και βελτιώνουν την απόσταση βάρδισης, όμως μακροπροθέσμως τα αποτελέσματα πιθανώς είναι παρόμοια¹. Αρκετές μελέτες είναι υπό εξέλιξη για να διασαφηνίσουν το θέμα. Τα ίδια περίπου δεδομένα υποστηρίζουν και την αποφυγή **παρακαμπτήριων μο-**

σχευμάτων με ένδειξη τη ΔΧ. Η ένδειξη για αγγειοπλαστική ή παράκαμψη με μόσχευμα σε ΔΧ δικαιολογείται σε νεότερους ασθενείς με αυξημένη δραστηριότητα που η ΔΧ περιορίζει τη λειτουργικότητά τους. Επιπλέον δικαιολογείται όταν αφορά κυρίως το αορτολαγονίο επίπεδο, όπου εκεί η βατότητα των επεμβάσεων (ενδαγγειακών και κλασικών) φτάνει το 90% στην πενταετία.

B. Κρίσιμη ισχαιμία

Βασικοί στόχοι στη θεραπευτική προσέγγιση των

ασθενών με κρίσιμη ισχαιμία είναι η ανακούφιση από τον ισχαιμικό πόνο, η επούλωση των νευρο-ισχαιμικών ελκών, η αποφυγή ακρωτηριασμών και η μείωση της καρδιαγγειακής θνητότητας. Σε αυτό το στάδιο οι περισσότεροι ασθενείς χρειάζονται επέμβαση επαναιμάτωσης από αγγειοχειρουργό. Σε όσους υπάρχει αδυναμία επαναιμάτωσης λόγω ανεπαρκούς απορροής (δηλ. όσων οι περιφερικές αρτηρίες του άκρου που θα υποδεχθούν το παρακαμπτήριο μόσχευμα είναι αποφραγμένες), η συντηρητική θεραπεία έχει θέση.

Η **τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου** αποτελεί πρωταρχικό στόχο. Η διακοπή του καπνίσματος, ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης, η αντιμετώπιση του ΣΔ, η μείωση των λιπιδίων, η αντιμετώπιση της ΧΝΑ και η αναγνώριση καταστάσεων υπερπηκτικότητας αποτελούν βασικό άξονα για τη μείωση της θνητότητας στους ασθενείς με κριτική ισχαιμία.

Ο **έλεγχος του ισχαιμικού πόνου** που είναι συνεχής και πλέον βασανιστικός είναι πρωταρχικό μέλημα και βελτιώνει τη λειτουργικότητα και την ποιότητα ζωής. Ιδανικά το άλγος υφίεται με επαναιμάτωση, αλλά μέχρι την επίτευξη της **αναλγησία** σε συνδυασμό με αντικαταθλιπτικά είναι απαραίτητη. Σε ήπιες μορφές χορηγούνται παρακεταμόλη με κωδεΐνη, αλλά συχνά επιπροστίθενται οπιοειδή (πεθιδίνη, μορφίνη). Τα αντιφλεγμονώδη φάρμακα χρειάζονται προσοχή λόγω της συχνά συνυπάρχουσας ΑΥ και ΧΝΑ. Τα αναλγητικά πρέπει να χορηγούνται συστηματικά και όχι επί πόνου. Η παραμονή του σκέλους χαμηλότερα μειώνει το άλγος, επειδή υδροστατικά αυξάνεται η πίεση διήθησης, αλλά συχνά οδηγεί σε οίδημα.

Οι **προστακυκλίνες** (PGI₂, PGE₁) έχει αποδειχθεί ότι μειώνουν την επιφάνεια του έλκους, τον ισχαιμικό πόνο και την πιθανότητα ακρωτηριασμού. Χορηγούνται παρεντερικά για διάστημα 14-28 ημερών και δρουν μειώνοντας την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και των λευκοκυττάρων και σταθεροποιώντας τη μεμβράνη του ενδοθηλίου στη μικροκυκλοφορία. Έχουν σαφή ένδειξη στην κρίσιμη ισχαιμία, όταν δεν είναι δυνατή επέμβαση επαναιμάτωσης.

Τα **αντιαιμοπεταλικά** (ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη) δεν έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνουν την κρίσιμη ισχαιμία. Χορηγούνται γιατί μειώνουν σαφώς τον καρδιαγγειακό θάνατο και φαίνεται ότι αυξάνουν τη βατότητα περιφερικών παρακαμπτήριων επεμβάσεων.²⁸

Τα **αγγειοδραστικά** φάρμακα που είναι αποτελεσματικά στην ΠΑ δεν επιφέρουν βελτίωση της κρίσιμης ισχαιμίας.

Το **υπερβαρικό O₂** φαίνεται ότι μπορεί να επιφέρει κάποια βελτίωση σε ασθενείς με ισχαιμικά ή διαβητικά έλκη. Έχει ένδειξη όταν υπάρχει αδυναμία επαναιμάτωσης.

Η τοποθέτηση **νευροδιεγέρτη** στον επισκληρίδιο χώρο αποδείχθηκε ότι βελτιώνει το άλγος ηρεμίας, βοηθά την επούλωση ελκών και μειώνει την πιθανότητα και το ύψος του ακρωτηριασμού, όταν υπάρχει αδυναμία επαναιμάτωσης.²⁹

Η **θεραπεία του ισχαιμικού έλκους** έγκειται σε αύξηση της αιμάτωσης, αποφυγή φόρτισης, χειρουργικό καθαρισμό των νεκρωμάτων και αντιμετώπιση της φλεγμονής με αντιμικροβιακή χημειοθεραπεία ύστερα από καλλιέργεια. Τα **διαβητικά έλκη** συνήθως είναι έντονα ρυπαρά με υγρά στοιχεία και ανιούσα φλεγμονή που συχνά καλύπτεται από σχετικά υγιές δέρμα. Σε αυτές τις περιπτώσεις συχνά απαιτείται ευρεία διάνωση – παροχέτευση ή και πρωτοπαθής ακρωτηριασμός για πρόληψη της σήψης. Αντιμικροβιακή χημειοθεραπεία είναι επίσης απαραίτητη.

Σε περιπτώσεις ισχαιμικής γάγγραινας, μετά την επαναιμάτωση, δίνεται ένα περιθώριο λίγων ημερών για να περιχαρκαωθεί η γάγγραινα και να εκτελεστεί ο περιφερικότερος, κατά το δυνατόν, ακρωτηριασμός.

Γενικά οι **ενδείξεις ακρωτηριασμού** στην κρίσιμη ισχαιμία είναι:

- Μη ελεγχόμενη φλεγμονή ή υγρή γάγγραινα με επαπειλούμενη σήψη
 - Μη ελεγχόμενο άλγος ηρεμίας, ενώ έχουν εξαντληθεί όλα τα συντηρητικά και χειρουργικά μέσα
 - Εγκατεστημένη νέκρωση παρά την επαναιμάτωση.
- Οι περιφερικοί ακρωτηριασμοί (δακτύλων, διαμετάρσιοι) επιτρέπουν σχεδόν πλήρη επαναδραστηριοποίηση. Αντιθέτως οι μείζονες ακρωτηριασμοί (άνωθεν ή κάτωθεν του γόνατος) χρειάζονται προσπάθεια και ειδική φυσικοθεραπεία, και ειδικά στον άνω του γόνατος, όπου 50% των ασθενών παραμένουν κλινίηρες.

Όπως ήδη τονίστηκε, θεραπεία εκλογής στην κριτική ισχαιμία είναι η **χειρουργική επαναιμάτωση** που μπορεί να αφορά σε ενδοαγγειακές επεμβάσεις, παρακαμπτήρια μόσχευματα, διευρυντικές πλαστικές με εμφύσημα και ενδαρτηριακτομές, ή και συνδυασμό των παραπάνω. Προϋπόθεση για την επιτυχία τους είναι η ύπαρξη ικανοποιητικής κεντρικής παροχής, αλλά και αγγείων απορροής. Επιπλέον, στην κριτική ισχαιμία οι βλάβες συνήθως είναι πολυεστιακές (σε διάφορα επίπεδα) και για τη διάσωση του σκέλους απαιτείται κατά το δυνατόν καθολική αποκατάσταση (σε όλα τα επίπεδα - αορτολαγόνιο, μηροίγνυακό). Η απόφαση για το πια τεχνική θα εφαρμοστεί εξαρτάται από το επίπεδο της βλάβης, τη μορφολογία της, το μήκος, το αν πρόκειται για στένωση ή απόφραξη και από την κατάσταση των περιφερικότερων αγγείων. Συνυπολογίζεται πάντα ο χειρουργικός κίνδυνος σε σχέση με την κλινική κατάσταση του ασθενούς και τη μορφή της αναισθησίας που θα απαιτηθεί. Η κατάταξη

TASC¹ ταξινομήσε τις βλάβες με βάση τη μορφολογία και εντόπιση σε τέσσερις κατηγορίες και βάση αυτών επιλέγεται ενδοαγγειακή ή κλασική αντιμετώπιση.

Μεταξύ των βασικών επεμβάσεων επαναϊμάτωσης αξίζει να αναφέρουμε τις βασικότερες. Η **αγγειοπλαστική των λαγονίων**¹ αρτηριών ακολουθείται από βατότητα >70 % στην πενταετία και με τοποθέτηση stent >80 %. Παρόμοια βατότητα συνοδεύει και την **αορτοδιμηριαία κλασική «Υ» πρόθεση**¹ ή το λαγονομηριαίο παρακαμπτήριο μόσχευμα (90% στην πενταετία για ΔΧ και 85% για κριτική ισχαιμία), αλλά η θνητότητα των κλασικών επεμβάσεων είναι σαφώς υψηλότερη, έναντι των ενδοαγγειακών. Η **αγγειοπλαστική των επιπολής μηριαίων**¹ αρτηριών συνοδεύεται από πενταετή βατότητα 55% για στενώσεις και 45% για αποφράξεις. Οι **μηροϊγνυακές παρακάμψεις**¹ εμφανίζουν βατότητα 75 % (φλεβικά μόσχευματα) και 45 % (πλαστικά μόσχευματα) στην πενταετία. Τα **εξωανατομικά παρακαμπτήρια μόσχευματα** (μασαλοδιμηριαίο, μηρομηριαίο) συνοδεύονται από πενταετή βατότητα 70% και 75 % αντιστοίχως. Τα σχετικά αποτελέσματα σε διαβητικούς ασθενείς ή νεφροπαθείς είναι πτωχότερα.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;33:Suppl:S1-S75.
- Criqui MH, Denenberg JO, Bird C, et al. The epidemiology of peripheral arterial disease: importance of identifying the population at risk. *Vasc Med* 1997; 2:221-226.
- Kannel W, Skinner JJ, Schwartz M, et al. Intermittent claudication: Incidence in the Framingham Study. *Circulation* 1970;41:875-883.
- Criqui MH, Fronck A, Barrett-Connor E, Klauber MR, Gabriel S, Goodman D. The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. *Circulation* 1985;71:510-551.
- Hiatt WR, Hoag S, Hamman RF. Effect of diagnostic criteria on the prevalence of peripheral arterial disease. The San Luis Valley Diabetes Study. *Circulation* 1995;91:1472-1479.
- Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation* 2004;110:738-743.
- Kullo IJ, Bailey KR, Kardia SL, Mosley Jr TH, Boerwinkle E, Turner ST. Ethnic differences in peripheral arterial disease in the NHLBI Genetic Epidemiology Network of Arteriopathy (GENOA) study. *Vasc Med* 2003;8:237-242.
- Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004; 141:421-431.
- Muntner P, Wildman RP, Reynolds K, Desalvo KB, Chen J, Fonseca V. Relationship between HbA1c level and peripheral arterial disease. *Diabetes Care* 2005;28:1981-1987.
- ADA. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:3333-3341.
- Senti M, Nogues X, Pedro-botet J, Rubies-Prat J, Vidalbarraquer F. Lipoprotein profile in men with peripheral vascular disease. Role of intermediate density lipoproteins and apoprotein E phenotypes. *Circulation* 1992;85:30-36.
- Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001;285:2481-2485.
- Tasc Working Group. Ankle Brachial Index Measurement: What is it and why measure it? *Int Angiol* 2000;19 (suppl):5-34.
- Vascular Disease Foundation, 2003. New report highlights great unmet need in the diagnosis and treatment of Peripheral Arterial Disease (PAD) Είς :<http://www.vdf.org/ABI.htm>.
- Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med* 2001;344:1608-1621.
- Resnick HE et al. Relationship of high and low ankle brachial index to all-cause and cardiovascular disease mortality: the Strong Heart Study. *Circulation* 2004;109:733-739
- Dormandy J, Heeck L, Vig S. The natural history of claudication: risk to life and limb. *Semin Vasc Surg* 1999;12:123-137.
- Lichtman JH et al. Risk and predictors of stroke after myocardial infarction among the elderly: results from the Cooperative Cardiovascular Project. *Circulation* 2002;105:1082-1087.
- McKenna M. The ratio of ankle and arm arterial pressure as an independent predictor of mortality. *Atherosclerosis* 1991;87:119-128
- Hirsch et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic): A Collaborative Report from the American Association for

Vascular Surgery/ Society for Vascular Surgery,* Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease). ACC/AHA Practice Guidelines. 2005.

- 21 Leng GC, Fowler B, Ernst E. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD000990.
- 22 Bendermacher BL, Willigendael EM, Teijink JA, Prins MH. Supervised exercise therapy versus non-supervised exercise therapy for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;2:CD005263.
- 23 Gardner AW, Poehlman ET. Exercise rehabilitation programs for the treatment of claudication pain: a meta-analysis. *JAMA* 1995;274:975-980.
- 24 Regensteiner J, Ware JJ, Mccarthy W, Zhang P, ForbeS W, Heckman J et al. Effect of cilostazol on treadmill walking, community-based walking ability, and health-related quality of life in patients with intermittent claudication due to peripheral arterial disease: meta-analysis of six randomized controlled trials. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:1939-1946.
- 25 Dawson D, Cutler B, Hiatt W, Hobson R, Martin J, Bortey E et al. A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication. *Am J Med* 2000;109:523-530.
- 26 Brevetti G, Diehm C, Lambert D. European multicenter study on Propionyl-L-carnitine in intermittent claudication. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1618-1624.
- 27 Hiatt W, Regensteiner J, Creager M, Hirsch A, Cooke J, Olin J et al. Propionyl-L-carnitine improves exercise performance and functional status in patients with claudication. *Am J Med* 2001;110:616-622.
- 28 Dorffler-Melly J, Koopman MM, Adam DJ, Buller HR, Prins MH. Antiplatelet agents for preventing thrombosis after peripheral arterial bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3):CD000535.
- 29 Ubbink DT, Vermeulen H. Spinal cord stimulation for nonreconstructable chronic critical leg ischaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3):CD004001.

8.6.6. Το ισχαιμικό διαβητικό πόδι

Δ. Καραμάνος, Θ. Γερασιμίδης

Το διαβητικό πόδι αποτελεί την κύρια αιτία εισαγωγής σε νοσηλευτικό ίδρυμα σε ασθενείς με ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη. Ο κλινικός γιατρός που εμπλέκεται στην αντιμετώπιση του προβλήματος αυτού θα πρέπει να γνωρίζει, να διακρίνει και να κατανοεί την επίδραση τριών παραγόντων:

- Νευροπάθεια
- Ισχαιμία
- Λοίμωξη

Οι παράγοντες αυτοί εμπλέκονται και συνυπάρχουν σε άλλοτε άλλο βαθμό. Ορισμένες φορές το πρόβλημα είναι κυρίως η νευροπάθεια που επιπλέκεται από λοίμωξη, ενώ άλλοτε κύριο πρόβλημα είναι η αποφρακτική αρτηριοπάθεια που προκαλεί ισχαιμία. Στο ισχαιμικό πόδι, αν επισυμβεί λοίμωξη, επιβαρύνεται περαιτέρω η κατάσταση. Ο αγγειοχειρουργός καλείται να δράσει ταχέως και αποτελεσματικώς, προκειμένου να αποφευχθεί ο ακρωτηριασμός του σκέλους.

Σύμφωνα με την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (World Health Organization) και τη Διεθνή Ομάδα Εργασίας για το Διαβητικό Πόδι (International Working Group on the Diabetic Foot), ως «διαβητικό πόδι» ορίζεται το πόδι διαβητικών ασθενών που χαρακτηρίζεται από εμφάνιση εξελκώσεων, λοιμώξεων και / ή καταστροφή των εν τω βάθει ιστών και συνοδεύεται από νευρολογικές διαταραχές και / ή ποικίλου βαθμού περιφερική αρτηριακή νόσο του κάτω άκρου.¹ Περίπου 5% των διαβητικών ασθενών έχει ιστορικό διαβητικού έλκους, ενώ περίπου 15% θα το εμφανίσουν κατά τη διάρκεια της ζωής τους.² Η επίπτωση του έλκους στους διαβητικούς ασθενείς στις αναπτυγμένες χώρες είναι 4-10%.³ Ο ακρωτηριασμός παραμένει ακόμη και σήμερα σημαντικό πρόβλημα σε αυτούς τους ασθενείς. Περίπου 40-70% των μη τραυματικών ακρωτηριασμών αφορούν διαβητικούς ασθενείς και στο 85% των περιπτώσεων προηγείται η εμφάνιση του έλκους.⁴⁻⁵ Στις περισσότερες περιπτώσεις ο συνδυασμός ισχαιμίας και λοίμωξης επιταχύνει την εξέλιξη της διαβητικής γάγγραινας οδηγώντας στον ακρωτηριασμό. Λόγω των συνοδών νοσημάτων και της προχωρημένης ηλικίας -που ως επί το πλείστον έχουν οι ασθενείς που εμφανίζουν επιπλεγμένο διαβητικό πόδι- κινδυνεύουν να καταλήξουν μετεγχειρητικώς, ενώ πολλοί ασθενείς έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάγκης ακρωτηριασμού και του ετέρου σκέλους. Μεταξύ των δύο φύλων, οι άντρες είναι πιο επιρρεπείς στην εμφάνιση των ελκών και της διαβητικής γάγγραινας.

Η διαβητική νευροπάθεια αποτελεί τον κατεξοχήν παράγοντα (70%) πρόκλησης του διαβητικού ποδιού.

Ο αναγνώστης παραπέμπεται στο οικείο κεφάλαιο, όπου υπάρχει εκτεταμένη περιγραφή της διαβητικής νευροπάθειας. Ωστόσο, η διαβητική αρτηριοπάθεια (περιφερική αρτηριακή νόσος) αποτελεί μια εξίσου σημαντική επιπλοκή του ΣΔ και οφείλεται σε βλάβες τόσο των μικρών όσο και των μεγάλων αρτηριών. Η συχνότητα της περιφερικής αρτηριοπάθειας των κάτω άκρων στους διαβητικούς ασθενείς είναι τρεις φορές μεγαλύτερη απ' ό,τι στους μη διαβητικούς, ενώ η ισχαιμική γάγγραινα είναι τριάντα φορές συχνότερη. Ο επιπολασμός της διαλείπουσας χωλότητας σε διαβητικά άτομα ποικίλλει. Σε μια μελέτη που έγινε από τον Σουλτή και συν., ο επιπολασμός της διαλείπουσας χωλότητας ήταν 9 %, ενώ σε μελέτη του Κατσιλάμπρου και συν. που έγινε στο Αιγάλεω ήταν 25 % σε άνδρες και 16,3% σε γυναίκες. Η μελέτη που έγινε από την ομάδα του Καθηγητή Δ. Καραμήτσου σε ασθενείς του διαβητολογικού κέντρου στο Ιπποκράτειο Νοσοκομείο έδειξε συχνότητα 6,3% σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και διπλάσια συχνότητα μεταξύ αυτών στους καπνιστές.^{6,7,8}

Κλινική εικόνα

Η κλινική εικόνα των ασθενών με διαβητικό πόδι από την άποψη της αρτηριοπάθειας ποικίλλει και ταξινομείται κατά Fontaine, όπως αναφέρεται στο προηγούμενο κεφάλαιο. Οι ασθενείς μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί (στάδιο I κατά Fontaine), να παρουσιάζουν διαλείπουσα χωλότητα (στάδιο II), να πάσχουν από άλγος ηρεμίας (στάδιο III) ή να εμφανίζουν επώδυνο ισχαιμικό έλκος ή γάγγραινα (στάδιο IV) (εικόνα 8.6.6.1), συνήθως στις άκρες των δακτύλων.⁹ Η εμφάνιση της διαλείπουσας χωλότητας εξαρτάται από το είδος, την έκταση της βλάβης και το μέγεθος της φυσικής άσκησης. Ο ασθενής ξεκινά το βάδισμα και αφού διανύσει κάποια απόσταση εμφανίζεται το άλγος, το οποίο εν συνεχεία τον αναγκάζει να διακόψει τη βάδιση. Ο ασθενής σε αυτή τη φάση συνήθως προσποιείται ότι βλέπει κάποια βιτρίνα ή κάτι άλλο και αφού περάσουν κάποια λεπτά και χωρίς να χρειαστεί να καθίσει συνεχίζει το βάδισμα. Αφού διανύσει την ίδια απόσταση θα επανεμφανίσει τα συμπτώματα και θα σταθεί εκ νέου. Στην πράξη ο κλινικός γιατρός πρέπει να διαφοροδιαγνώσει τον νευροπαθητικό από τον ισχαιμικό πόνο.

Ο **νευροπαθητικός πόνος** εντοπίζεται στην πρόσθια επιφάνεια της κνήμης, είναι καυστικός, εντονότερος τη νύχτα και υφίεται με την άσκηση. Η κλινική εξέταση αναδεικνύει καλά ψηλαφητές σφύξεις, διατεταμένες φλέβες και κατά κανόνα ερυθρό και θερμό σκέλος. Σε αντίθεση, ο **ισχαιμικός πόνος** διακρίνεται σε διαλείπουσα χωλότητα και άλγος ηρεμίας. Ο πόνος της



εικόνα 8.6.6.1 Ισχαιμική νέκρωση στην κορυφή του μεγάλου δακτύλου

διαλείπουσας χωλότητας είναι συσφιγκτικός, εμφανίζεται μετά από μυϊκή εργασία, εντοπίζεται κυρίως στη γαστροκνημία στον μηρό ή στον γλουτό (ανάλογα με το ύψος της βλάβης) και υποχωρεί με την ανάπαυση. Οι σφύξεις στην περιφέρεια είναι αδύναμες ή απηλάφητες και το σκέλος μπορεί να είναι ψυχρότερο και ωχρότερο σε σχέση με το φυσιολογικό. Το άλγος ηρεμίας εμφανίζεται χωρίς μυϊκή δραστηριότητα, είναι εντονότερο κατά τη νύχτα και στην ανάρροπη θέση, ενώ το άκρο είναι ψυχρό, ωχρό και άσφυγμο.

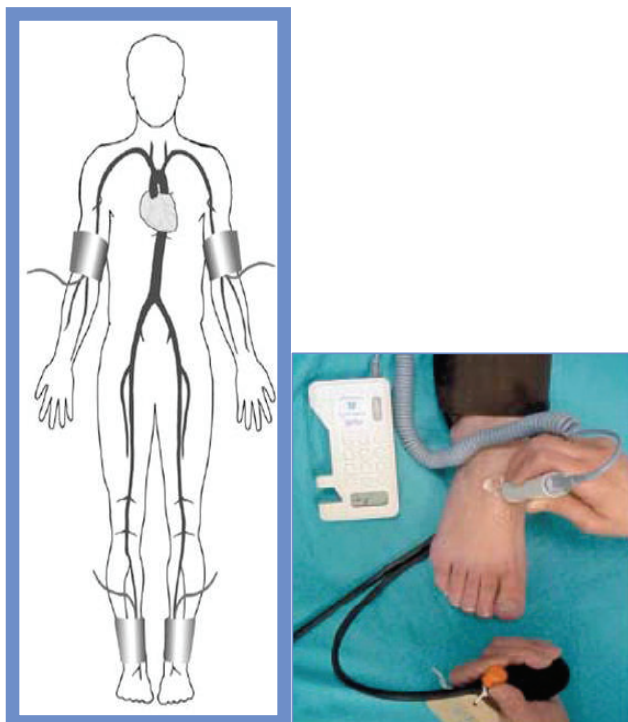
Τέλος, προχωρημένο στάδιο της αρτηριοπάθειας αποτελεί η **κρίσιμη ισχαιμία** (βλ. Κεφ. 8.6.5).

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί τον πιο ισχυρό προδιαθεσικό παράγοντα στην ανάπτυξη της **κρίσιμης** ισχαιμίας σε σχέση με τη δυσλιπιδαιμία, την ηλικία, το κάπνισμα και την ηλικία.

Το **διαβητικό πόδι** αποτελεί ένα σοβαρό ιατρικό πρόβλημα που απαιτεί έγκαιρη διάγνωση, συνεχή επαγρύπνιση και σωστή θεραπεία. Η νευροπάθεια και η εξέλκωση προδιαθέτουν σε φλεγμονή, η οποία στην αρχή συνήθως είναι επιφανειακή, αλλά αναλόγως του είδους του μικροοργανισμού και της ανατομίας της περιοχής μπορεί να εξαπλωθεί σε πιο βαθιά στρώματα και να προσβάλει τένοντες και μυς. Τέλος, μια κυτταρίτιδα μπορεί να εξελιχτεί βαθμιαίως σε οστεομυελίτιδα. Ο αποικισμός του έλκους αποτελείται από χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο, β-αιμολυτικό στρεπτόκοκκο και αναερόβια βακτήρια, όπως βακτηριοειδή και είδη πεπτοστρεπτοκόκκων. Οι πρόσφατες βλάβες συνήθως αποικίζονται από ένα είδος μικροβίου, οι χρόνιες όμως βλάβες αποικίζονται από Gram-αρνητικά (κολοβακτηρίδιο, πρωτέας mirabilis, ψευδομονάδα) αναερόβια καθώς και μύκητες. Η συνυπάρχουσα αρτηριοπάθεια επιβραδύνει την επούλωση.

Παρακλινικός έλεγχος

Σφυρο-βραχιόνιος δείκτης. Η παρακλινική εξέταση περιλαμβάνει πριν από όλα τη μέτρηση του αρτηριακού ή σφυρο-βραχιόνιου δείκτη (ΣΒΔ) (εικόνα 8.6.6.2). Ο σφυρο-βραχιόνιος δείκτης αποτελεί την πιο απλή εφαρμογή των υπερήχων και ίσως είναι η πιο χρήσι-



εικόνα 8.6.6.2 Μέτρηση αρτηριακού δείκτη

μη εξέταση (βλ. Κεφ. 8.6.5). Δεν πρέπει να ξεχνάμε, όμως, ότι στους διαβητικούς ασθενείς λόγω των επασβετώσεων τα αγγεία είναι συχνά ασυμπιέστα με αποτέλεσμα ψευδώς φυσιολογικό ΣΒΔ. Σε αυτές τις περιπτώσεις, ο ΣΒΔ είναι αναξιόπιστος και προτείνεται ο έλεγχος της ύπαρξης ή απουσίας του τριφασικού σήματος.

Η **έγχρωμη υπερηχοτομογραφία** παρέχει λεπτομερείς ανατομικές και αιμοδυναμικές πληροφορίες, οι οποίες δεν μπορούν να αποκτηθούν με τις απλές τεχνικές όπως το Doppler ή το ΣΒΔ. Η τεχνική αυτή απεικονίζει τις μεταβολές της ροής στα σημεία της βλάβης, τις επασβεστωμένες πλάκες, ενώ στην περίπτωση του έμπειρου χειριστή μας πληροφορεί με μεγάλη ακρίβεια για την εντόπιση και το βαθμό της στένωσης.

Η **ενδαρτηριακή ψηφιακή αφαιρετική αγγειογραφία** (εικόνα 8.6.6.3) θεωρείται εξέταση αναφοράς (Gold standar). Στηρίζεται στην τεχνική της διαδερμικής παρακέντησης κατά Seldinger και την έγχυση σκιαστικού. Δυστυχώς παραμένει μια αιματηρή επεμβατική μέθοδος που συνοδεύεται από μικρό αλλά υπαρκτό ποσοστό επιπλοκών. Λόγω των κινδύνων αυτών, τείνει να αντικατασταθεί από την αξονική αγγειογραφία και τη μαγνητική αγγειογραφία που κερδίζουν ολοένα περισσότερο έδαφος στη διερεύνηση των αγγειακών βλαβών (εικόνα 8.6.6.5 και 8.6.6.4).

Η ανατομική κατανομή των αρτηριακών βλαβών στους διαβητικούς διαφέρει απ' ό,τι στον υπόλοιπο πληθυσμό, αλλά το ιστοπαθολογικό υπόβαθρο παρα-



εικόνα 8.6.6.3 Ενδαρτηριακή αγγειογραφία. Στενώσεις στην ιγνυακή και απόφραξη περιφερικότερα

μένει το ίδιο. Οι βλάβες στους διαβητικούς εντοπίζονται στην εν τω βάθει μηριαία αρτηρία, στο περιφερικό τμήμα της ιγνυακής, στα κνημιαία αγγεία, καθώς και στις δακτυλικές αρτηρίες. Η ευρεία αντίληψη ότι οι βλάβες εντοπίζονται αρχικά στα μικρά αγγεία έχει αναθεωρηθεί. Παρότι οι διαβητικοί αναπτύσσουν μικροαγγειοπάθεια, η πρωτογενής παθολογική εξεργασία εντοπίζεται στα μεγάλα αγγεία με τις χαρακτηριστικές αθηρωματώδεις πλάκες. Ο μέσος χιτώνας των μεγάλων αρτηριών είναι έντονα επασβεστωμένος στους διαβητικούς ασθενείς, γεγονός που αποκαλύπτεται και στις απλές ακτινογραφίες (εικόνα 8.6.6.6). Η μεταβολή αυτή καθιστά τις αρτηρίες ασυμπιέστες και κατά συνέπεια καθιστά αδύνατη τη σωστή μέτρηση της



εικόνα 8.6.6.4 Μαγνητική αγγειογραφία (MRA). Πλήρης απόφραξη επιπολής μηριαίας αρτηρίας (αρ).

συστολικής πίεσης. Λίγες μελέτες υπάρχουν για να τεκμηριώσουν την κατανομή των βλαβών. Σύμφωνα με την έρευνα του Strandness και συν. (1961) τα 2/3 των ασθενών έχουν εντόπιση κάτωθεν του γόνατος,¹⁰ ενώ ο King και συν. αναφέρουν ότι οι βλάβες στην εν τω βάθει μηριαία αρτηρία είναι πιο συχνές απ' ό,τι στους μη-διαβητικούς.¹¹ Μία πρόσφατη πολυκεντρική μελέτη σε 417 ασθενείς με ΣΔ και σύνολο 2.893 αρτηριακών βλαβών, ανέδειξε εντόπιση στις λαγόνιες σε 1 %, ενώ στα κνημιαία αγγεία η εντόπιση ήταν σε 74 %. Τα 2/3 των περιφερικών βλαβών ήταν αποφράξεις, ενώ το 1/3 είχαν απόφραξη και στα τρία αγγεία. Στην ίδια έρευνα, η πιο συχνή (36%) αγγειογραφική απεικόνιση βλάβης ήταν δύο περιφερικές αρτηρίες με απόφραξη και πολλαπλές στενώσεις της περνιαίας /κνημιαίας ή επιπολής μηριαίας αρτηρίας.¹²

Αντιμετώπιση

Η αντιμετώπιση του ισχαιμικού διαβητικού ποδιού περιλαμβάνει εκτός από τον έλεγχο των συστηματικών παραμέτρων του ασθενούς και την τοπική φροντίδα του έλκους με χειρουργικό καθαρισμό και χορήγηση του κατάλληλου αντιβιοτικού μετά τη λήψη καλλιέργειας. Ακρογωνιαίος όμως λίθος παραμένει η ταχεία και καλύτερη επαναιμάτωση του σκέλους. Η επιτυχής



εικόνα 8.6.6.5 Αξονική αγγειογραφία. Αλλοιώσεις στα κνημιαία αγγεία.

επαναιμάτωση εξαρτάται από την εντόπιση της βλάβης (κεντρική-περιφερική) και το είδος της απορροής, δηλαδή τον αριθμό των βατών αγγείων περιφερικότερα της βλάβης.

Όμως, πρέπει πάντα να αξιολογείται και η εντόπιση και το μέγεθος της γάγγραινας. Σίγουρα μια εκτεταμένη και παραμελημένη γάγγραινα δεν θα βελτιωθεί ύστερα από επαναιμάτωση, υπάρχει όμως η δυνατότητα να περιοριστεί το επίπεδο του ακρωτηριασμού. Με τον τρόπο αυτό σώζουμε το μέγιστο από το μήκος του σκέλους, το καθιστούμε πιο εύκολα λειτουργικό με τη χρήση των ναρθίκων και φυσικά ο ακρωτηριασμός γίνεται πιο εύκολα αποδεκτός από τον ασθενή, λόγω της μικρότερης έκτασής του. Θεωρείται χρυσός κανόνας ότι πρέπει πρώτα, εφόσον είναι εφικτό, να προηγηθεί η βέλτιστη επαναιμάτωση και να ακολουθεί κατόπιν ο ακρωτηριασμός. Στην αντίθετη περίπτωση, ο ακρωτηριασμός, λόγω της κακής αιμάτωσης, θα έχει αποτέλεσμα την κακή επούλωση και τους επακόλουθους συμπληρωματικούς ακρωτηριασμούς.

Σήμερα υπάρχουν δύο ενδεχόμενες επιλογές στην αντιμετώπιση τέτοιων ασθενών:

- Η κλασική-ανοιχτή αγγειοχειρουργική
- Η σύγχρονη-ενδαγγειακή χειρουργική

Κλασικές αγγειοχειρουργικές επεμβάσεις για αορτο-λαγόνιο βλάβη είναι η ενδαρτηρεκτομή, η αορτο-λαγόνιος ή αορτοδιμηριαία παράκαμψη, καθώς και οι εξω-ανατομικές επεμβάσεις, όπως η μασχαλο-μηριαία



(α)



(β)

εικόνα 8.6.6.6 Επασβετώσεις στα (α) κνημιαία αγγεία και τις (β) δακτυλικές αρτηρίες.

και μηρο-μηριαία παράκαμψη. Σε βλάβες της κοινής μηριαίας αρτηρίας εφαρμόζεται η ενδαρτηρεκτομή και αποκατάσταση με εμφύσημα. Τέλος, σε βλάβες της επιπολής μηριαίας ή σε περιφερικότερες εφαρμόζεται η μηρο-ιγνυακή ή μηρο-περιφερική παράκαμψη με τη χρήση φλεβικού ή συνθετικού μοσχεύματος. Το κοινό χαρακτηριστικό αυτών των επεμβάσεων είναι η δυσκολία, ο μεγάλος χρόνος, η αναισθησία, ο αιματηρός χαρακτήρας, οι συχνές λοιμώξεις, το παρατεταμένο διάστημα νοσηλείας και η επιβάρυνση των ήδη καταπονημένων ασθενών.

Η εξέλιξη της Αγγειοχειρουργικής στον τομέα αυτό ήρθε με μια επαναστατική τεχνική, την ενδαγγειακή χειρουργική. Πλεονέκτημα της τεχνικής είναι ότι γίνεται υπό τοπική αναισθησία, με την οποία αποφεύγονται οι κίνδυνοι της γενικής αναισθησίας ιδίως σε επιβαρημένα άτομα, ενώ ταυτόχρονα, λόγω της διαδερμικής παρακέντησης, αποφεύγονται όλα τα προβλήματα ενός εκτεταμένου χειρουργικού τραύματος.

Η κοινή μηριαία αρτηρία αποτελεί την πιο συχνή, ασφαλή, θέση παρακέντησης με σκοπό τη

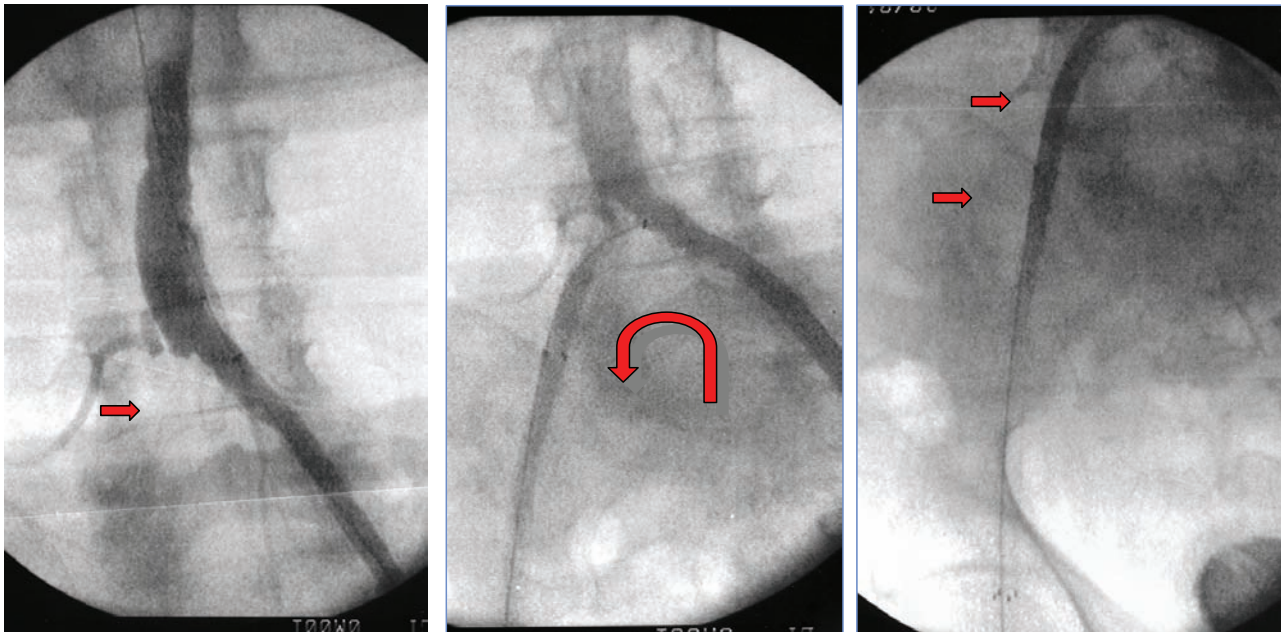
διαγνωστική ή θεραπευτική αντιμετώπιση. Μετά την παρακέντηση, δια της ειδικής βελόνας προωθείται σύρμα υδρόφιλο 0,035 inch με σχήμα J και ειδικός καθετήρας. Με την έγχυση σκιαστικού και με τη χρήση του φορητού ακτινοσκοπικού μηχανήματος (C-arm) απεικονίζονται η έκταση και το σημείο της βλάβης. Αναλόγως του είδους και της εντόπισης της βλάβης χρησιμοποιούνται τα κατάλληλα υλικά (σύρμα, θηκάρι, μπαλόνι, νάρθηκας) με τις ανάλογες διαστάσεις. Όταν το αγγειογραφικό αποτέλεσμα είναι καλό, τότε αφαιρούνται τα υλικά και ακολουθεί αιμόσταση είτε με άμεση πίεση στο σημείο της παρακέντησης είτε εφαρμόζοντας ειδικές συσκευές αιμόστασης.

Βλάβες στην αορτή ή τις λαγόνιες (κοινή, έξω και έσω) αντιμετωπίζονται με αγγειοδιαστολή και τοποθέτηση ενδαγγειακών νάρθηκων. Η προσπέλαση μπορεί να γίνει τόσο ομόπλευρα όσο και ετερόπλευρα, ενώ σε βλάβες του αορτικού διχασμού μπορεί να εφαρμοστεί η τεχνική των «φιλούμενων νάρθηκων» (εικόνα 8.6.6.7 και 8.6.6.8).

Οι βλάβες στην κοινή μηριαία αρτηρία θεωρούνται ακόμη πεδίο της κλασικής Αγγειοχειρουργικής, υπάρχει όμως η δυνατότητα να συνδυαστεί η αντιμετώπιση τους με σύγχρονη ενδαγγειακή αποκατάσταση κεντρικότερων ή περιφερικότερων βλαβών.

Οι βλάβες στην επιπολής μηριαία αρτηρία αντιμετωπίζονται πλέον με διαδερμική αγγειοπλαστική. Το μήκος της βλάβης καθώς και τα βατά αγγεία απορροής επηρεάζουν τη διάρκεια της βατότητας. Η διάνοιξη μπορεί να είναι τόσο ενδοαυλική όσο και υπενδοθηλιακή.¹³ Κατά την τελευταία τεχνική εφαρμόζεται με ειδικό τρόπο ένας εκούσιος διαχωρισμός στο αγγείο και δημιουργείται ένας νέος αυλός, ο οποίος απωθεί ουσιαστικά την περιοχή της βλάβης (εικόνα 8.6.6.9). Πέρα από την απλή αγγειοδιαστολή, η οποία εφαρμόζεται με μπαλόνι, η αγγειοπλαστική μπορεί να συμπληρωθεί με την τοποθέτηση νάρθηκων. Οι νάρθηκες μπορεί να είναι προφορτωμένοι σε μπαλόνι ή αυτοεκπτυσσόμενοι. Επίσης, υπάρχουν νάρθηκες επικαλυμμένοι με ειδική ουσία, ώστε να αποτραπεί η επαναστένωση,¹⁴ ενώ έχουν δοκιμαστεί και νάρθηκες επικαλυμμένοι με μόσχευμα για τις βλάβες στην επιπολής μηριαία αρτηρία. Άλλες τεχνικές αποτελούν η κρουοπλαστική, η βραχυθεραπεία καθώς και η αγγειοπλαστική με Laser και αθηροτόμους.

Ο τομέας, όμως, στον οποίο κατά την άποψη των συγγραφέων άνοιξε νέους ορίζοντες η ενδαγγειακή χειρουργική, είναι οι βλάβες περιφερικότερα της ιγνυακής. Η εξέλιξη της τεχνολογίας με την κατασκευή λεπτών υλικών (σύρματα, «μπαλόνια», νάρθηκες) μας παρέχει τη δυνατότητα να επέμβουμε και να διανοίξουμε βλάβες περιφερικές και μάλιστα σε περισσότερα του



α

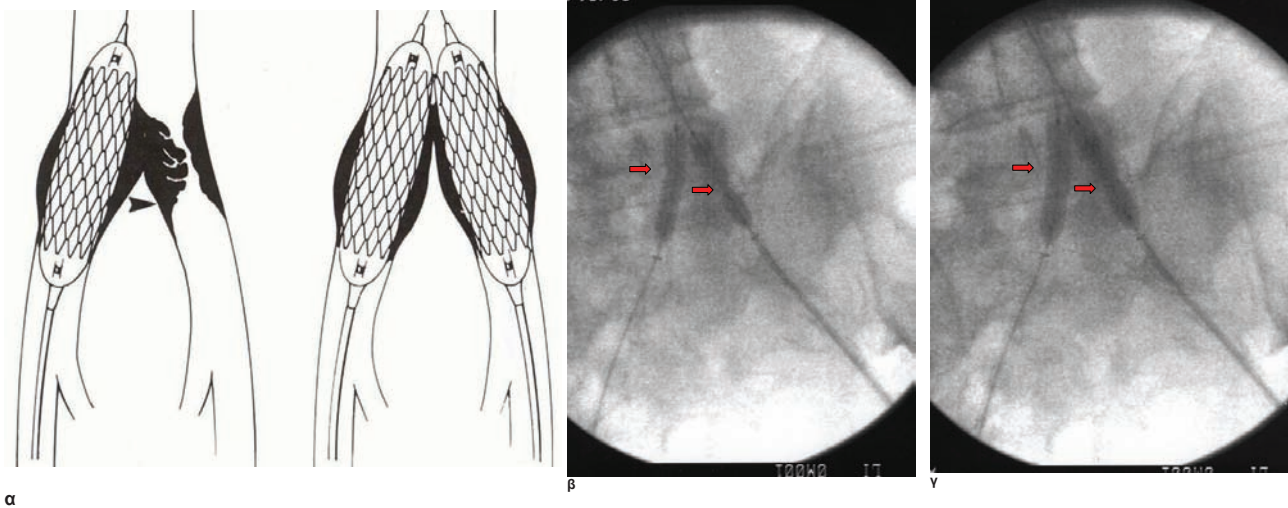
εικόνα 8.6.6.7 α. Απόφραξη λαγονίου (δε) και παρακέντηση από (αρ). β. Ετερόπλευρη (crossover) διεκβολή του οδηγού σύρματος γ. Τοποθέτηση νάρθηκα (stent)

ενός αγγεία. Τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της βατότητας είναι υπό μελέτη, δεν πρέπει όμως να ξεχνάμε ότι σε διαβητικούς ασθενείς με λοίμωξη και ιστικές αλλοιώσεις προσπαθούμε να σώσουμε το σκέλος. Δεν μας ενδιαφέρει τόσο το μακρόχρονο του αποτελέσματος, αλλά κυρίως η καλύτερη δυνατή αιμάτωση, ώστε να διασωθεί κατά το δυνατόν το σκέλος.¹⁵⁻¹⁷

Κατά την πενταετία 2003-2007 αντιμετωπίστηκαν στην Ε' Χειρουργική Κλινική του Α.Π.Θ 110 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και υποβλήθηκαν σε 125 ενδαγγειακές επεμβάσεις για την αντιμετώπιση περιφερικής

αρτηριακής νόσου. Έγιναν 38 αγγειοπλαστικές στις κνημιαίες, 32 στην επιπολής μηριαία-ιγνυακή-κνημιαίες, 30 στην επιπολής μηριαία-ιγνυακή και 25 στις λαγόνιες-επιπολής μηριαίες. Stent τοποθετήθηκαν στη λαγόνιο σε 25 περιπτώσεις, στην επιπολής μηριαία σε 14 και στις κνημιαίες αρτηρίες σε πέντε. Η τεχνική επιτυχία ήταν 90% και ο σφυροβραχιόνιος δείκτης βελτιώθηκε από 0,45 (0,22-0,8) σε 0,65 (0,35-0,95) με τεχειρητηκώς.

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, η βατότητα της αγγειοπλαστικής ανέρχεται σε 50 % στους 12 μήνες σε

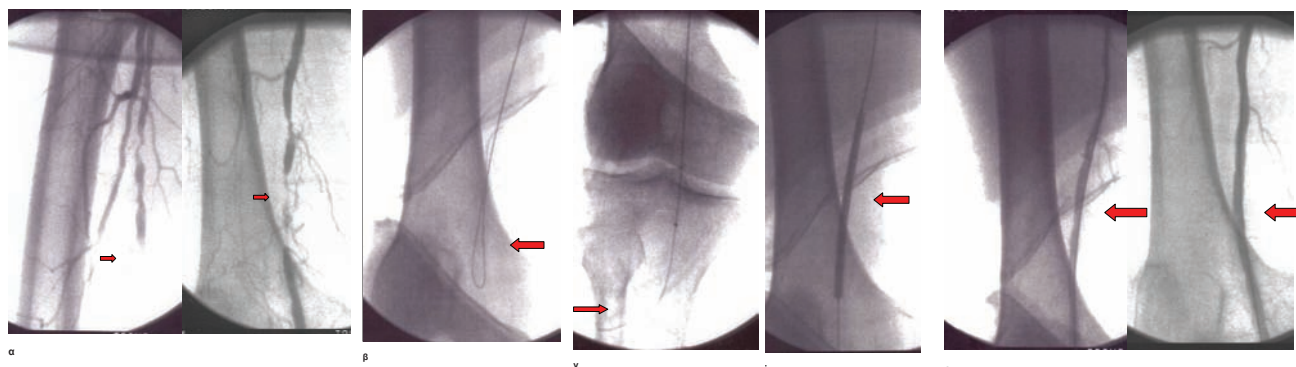


α

β

γ

εικόνα 8.6.6.8 (α-γ). Τεχνική των φιλούμενων νάρθηκων ("kissing-stent") σε βλάβες του διχασμού της αορτής. α. Η αγγειοδιαστολή μόνο της μίας πλευράς μπορεί να οδηγήσει σε συμπίεση της αλλής. Σε αυτές τις περιπτώσεις δύο προφορτωμένοι νάρθηκες εκπίπτουν ταυτόχρονα. β. Αναγνωρίζεται η κλεψύδρα στο μπαλόνι, λόγω της στένωσης, πριν την πλήρη διάνοιξη της βλάβης στην μικρή πίεση (3-4 Atm) γ. που εξαφανίζεται στην πλήρη έκπτυξη στις μεγαλύτερες πιέσεις (8 Atm).



εικόνα 8.6.6.9 (α-ε). Υπενδοθηλιακή αγγειοπλαστική της επιπολής μηριαίας αρτηρίας. α. Απόφραξη της επιπολής μηριαίας αρτηρίας. β. Διεκβολή της αγκύλης του οδηγού σύρματος υπενδοθηλιακά. γ. Επανείσοδος στον αληθή αυλό με την άκρη του σύρματος να βρίσκεται στην πρόσθια κνημιαία αρτηρία δ. «Ο νέος αυλός διαστέλλεται με μπαλόνι». ε. Ικανοποιητικό τελικό αγγειογραφικό αποτέλεσμα.

περιπτώσεις με κρίσιμη ισχαιμία, ενώ η επιτυχία της εξαρτάται από τον ικανοποιητικό αριθμό αγγείων απορροής. Οι μελέτες έχουν δείξει ότι η βατότητα στους 12 μήνες είναι 81 %, όταν τα αγγεία απορροής είναι περισσότερα από ένα, και 25 % όταν υπάρχει μόνο ένα αγγείο απορροής.¹³ Βάσει αυτών των δεδομένων πρέπει να επιδιώκεται η διάνοιξη όσο γίνεται περισσότερων αρτηριών στην περιφέρεια.

Συμπεράσματα

Το ισχαιμικό διαβητικό πόδι χρειάζεται άμεση και γρήγορη αντιμετώπιση. Η διατήρηση του σκέλους ή ο τοπικός, μόνο, ακρωτηριασμός πρέπει να αποτελούν τον βασικό σκοπό του αγγειοχειρουργού. Η συνταγή της επιτυχίας στηρίζεται στην επιλογή της σωστής τεχνικής επαναιμάτωσης, στον καθημερινό χειρουργικό καθαρισμό και στη χρήση των σωστών αντιβιοτικών, βάσει αντιβιογράμματος.

Η ενδαγγειακή χειρουργική αποτελεί τη νέα πρόταση, την εξέλιξη και την επανάσταση στην αντιμετώπιση των βλαβών στα αγγεία των κάτω άκρων. Πλεονεκτήματά της είναι η εφαρμογή της υπό τοπική αναισθησία, η αποφυγή του εκτεταμένου χειρουργικού τραύματος και η βραχεία νοσηλεία του ασθενούς. Πρέπει να τονιστεί ότι μπορεί να εφαρμοστεί σε ασθενείς υψηλού χειρουργικού κινδύνου άφοβα, ενώ είναι δυνατόν να επιλεγεί και ως τεχνική αποκατάστασης στις περιπτώσεις επαναστένωσης του αγγείου. Η εμπειρία του αγγειοχειρουργού στην επιλογή και εφαρμογή της αγγειοπλαστικής ή της υβριδικής τεχνικής αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους παράγοντες επιτυχίας. Με την εξέλιξη της τεχνολογίας και τη βελτίωση των διαστάσεων και της ευελιξίας των υλικών πιστεύουμε ότι οι αγγειοχειρουργοί θα είναι σε θέση να προσεγγίζουν και να αντιμετωπίζουν μεγάλες βλάβες, εντοπιζόμενες στην περιφέρεια των αγγείων.



εικόνα 8.6.6.10 (α-δ). α. Στένωση στον διχασμό του κνημο-περωναίου στελέχους αντιμετώπιση με την τεχνική των «φιλούμενων μπαλονιών». β. Χρήση λεπτών (0.014 inch) συρμάτων και γ. Λεπτών μπαλονιών 3mm x 4cm με ταυτόχρονη έκπτυξή τους. δ. Ικανοποιητικό τελικό αγγειογραφικό αποτέλεσμα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 International Working Group on the Diabetic Foot. In: International consensus on the diabetic foot. International Working Group on the Diabetic Foot, The Netherlands, 1999, pp 20-96.
- 2 Reiber GE, Boyko E, Smith DG. Lower extremity ulcers and amputations in individuals with diabetes. In: Harris MI (ed) Diabetes in America, 2nd edition. National Institute of Health Publication No 95-1468. National Institute of Health, Bethesda, 1995, pp 409-427.
- 3 Boulton AJ. The diabetic foot: from art to science. The 18th Camillo Golgi lecture. *Diabetologia* 2004;47:1343-1353.
- 4 Tentolouris N, Al-Sabbach N, Walker MG, Boulton AJ, Jude EB. Mortality in diabetic and non-diabetic patients after amputations performed from 1990 to 1995: a 5-year follow-up study. *Diabetes Care* 2004;27:1598-1604.
- 5 Reiber GE, Ledoux WR. Epidemiology of diabetic foot ulcers and amputations: evidence for prevention. In: Williams B, Herman W, Kinmonth AL, Warehan NJ (eds). The evidence-base diabetes care. John Wiley, Chichester, pp 641-665.
- 6 Soulis K, Manes C, Koukourikos S, Papazoglou N. Prevalence of cardiovascular complications in diabetic patients. *Hell Diabetol Chronicle* 2001;14:119.
- 7 Katsilambros N, Hatzakis A, Perdikaris G, Pefanis A, Papazachos G, Papadoyannis D, Balas P. Peripheral occlusive arterial disease in longstanding diabetes mellitus. A population study. *Int Angiol* 1989;8:36-40.
- 8 Διδάγγελος Τ, Μπακατσέλος Σ, Δουλγέρης Χ και συν. Συχνότητα της περιφερικής αγγειοπάθειας σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. *Ελλ Διαβητολ Χρον* 2006;19:118-122.
- 9 Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;33:S1-S75.
- 10 Strandness DE, Priest RE, Gibbons RE, Seattle MD. Combined clinical and pathological study of diabetic and nondiabetic peripheral artery disease. *Diabetes* 1961;13:366-372.
- 11 King TA, De Palma RG, Rhodes RS. Diabetes mellitus and atherosclerotic involvement of the profunda femoris artery. *Surg Gynecol Obstet* 1984;159:553-556.
- 12 Graziani L, Silvestro A, Bertone V, et al. Vascular involvement in diabetic subjects with ischemic foot ulcer: a new morphologic categorization of disease severity. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;33:453-460.
- 13 Karkos CD, Karamanos DG, Papadimitriou DN, et al. Current Therapeutic Options in the Management of Superficial Femoral Artery Occlusive Disease. *Acta Chir Belg* 2007;107:605-615.
- 14 Duda SH, Bosiers M, Lammer J, et al. Drug-eluting and bare nitinol stents for the treatment of atherosclerotic lesions in the superficial femoral artery : long-term results from the SIROCCO trial. *J Endovasc Ther* 2006;13:701-710.
- 15 Lazaris AM, Salas C, Tsiamis AC, et al. Factors Affecting Patency of Subintimal Intrainguinal Angioplasty in Patients with Critical Lower Limb Ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;32:668-674.
- 16 Lazaris AM, Tsiamis AC, Fishwick G, Bolia A, Bell PRF. Clinical Outcome of Primary Intrainguinal Subintimal Angioplasty in Diabetic Patients With Critical Lower Limb Ischemia. *J Endovasc Ther* 2004;11:447-453.
- 17 Awad S, Karkos CD, Serrachino-Ingloft F, et al. The Impact of Diabetes on Current Revascularisation Practice and Clinical Outcome in Patients with Critical Lower Limb Ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;32:51-59.

8.6.7. Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και σακχαρώδη διαβήτη

Α. Ι. Χατζητόλιος, Χ. Γ. Σαββόπουλος, Δ. Καραμήτσος

Ένα αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ) μπορεί να είναι ισχαιμικό ή αιμορραγικό. Τα ισχαιμικά επεισόδια διακρίνονται σε θρομβωτικά και σε εμβολικά. Μπορεί να αφορούν σε μεγάλα εγκεφαλικά αγγεία, σε μεσαίου μεγέθους αρτηρίες και σε μικρές αρτηρίες. Ειδική μορφή είναι τα παροδικά ισχαιμικά επεισόδια, τα οποία, όμως, προαναγγέλλουν μόνιμα ΑΕΕ στο εγγύς μέλλον. Τα αιμορραγικά ΑΕΕ μπορεί να οφείλονται σε αιμορραγία μέσα στην εγκεφαλική ουσία ή στον υπαραχνοειδή χώρο.

Περίπου 25% των ασθενών με ΑΕΕ έχουν αυξημένη τιμή γλυκόζης κατά την είσοδο στο νοσοκομείο. Από αυτούς, 8% είναι αδιάγνωστοι διαβητικοί, ενώ οι υπόλοιποι είναι είτε διαγνωσμένοι διαβητικοί είτε περιπτώσεις με παροδική υπεργλυκαιμία, λόγω του στρες.¹ Ο ΣΔ είναι παράγοντας κινδύνου για ΑΕΕ ιδίως ισχαιμικού τύπου. Διαφορές υπάρχουν όσον αφορά στην κλινική εκδήλωση ΑΕΕ στους διαβητικούς σε σχέση με μη διαβητικούς ασθενείς. Ο ΣΔ αυξάνει περισσότερο τον κίνδυνο ισχαιμικών απ' ό,τι αιμορραγικών ΑΕΕ (αναλογία ισχαιμικών προς αιμορραγικά ΑΕΕ περίπου 10:1, έναντι 5:1 στους μη διαβητικούς). Τα βοθριωτά (lacunar) μικρά έμφρακτα, καθώς και τα βουβά βοθριωτά είναι συχνότερα στα διαβητικά άτομα.² Το αυξη-

πίνακας 8.6.7.1 Πολυπαραγοντική θεραπευτική παρέμβαση για πρόληψη ΑΕΕ σε διαβητικούς ασθενείς	
Συμπτώματα/ Παράγοντες κινδύνου	Παρέμβαση
Υπεργλυκαιμία	Υπογλυκαιμικά φάρμακα, ινσουλίνη
Αντίσταση στην ινσουλίνη	Απώλεια βάρους, άσκηση
Έλεγχος (screening) για διαβητική αγγειοπάθεια	Βυθοσκόπηση, εξέταση ποδός, εξέταση για ΣΝ
Αρτηριακή Υπέρταση	αΜΕΑ, ΑΤ1 αποκλειστές, διουρητικά (και ανάλογα με ειδικές ενδείξεις άλλες κατηγορίες, συμπεριλαμβανομένων των β-αποκλειστών)
Δυσλιπιδαιμία	Στατίνες, φιβράτες, νικοτινικό οξύ
Μικρολευκωματινουρία/Λευκωματουρία	αΜΕΑ, ΑΤ1 αποκλειστές, επιθετική μείωση ΑΠ
Υπερπηκτικότητα/κολπική μαρμαρυγή	ασπιρίνη, διπυριδαμόλη, κλοπιδογρέλη, βαρφαρίνη
Διακοπή καπνίσματος	Θεραπεία συμπεριφοράς, νικοτίνη, θεραπεία υποκατάστασης, βουπροπιόνη

μένο μέγεθος του εμφράκτου δεν φαίνεται να σχετίζεται με την ύπαρξη ΣΔ, αλλά περισσότερο με την υπεργλυκαιμία του στρες του επεισοδίου, η οποία αποτελεί και δείκτη κλινικής βαρύτητας. Στους διαβητικούς ασθενείς υπάρχει ωστόσο, μία μεγαλύτερη συχνότητα προσβολής του στελέχους, της παρεγκεφαλίδας και του μεσεγκεφάλου. Παρά τη μεγαλύτερη επίπτωση ΑΕΕ, παροδικά ισχαιμικά επεισόδια παρατηρούνται λιγότερο συχνά στους διαβητικούς, με αποτέλεσμα αυτοί να εμφανίζουν συχνότερα μείζον ΑΕΕ, χωρίς την προειδοποίηση ενός παροδικού.^{3,4} Τέλος, δεν πρέπει να λησμονείται ότι η υπογλυκαιμία μπορεί να εκδηλωθεί με εικόνα ΑΕΕ, το οποίο όμως στις περισσότερες περιπτώσεις υποχωρεί, χωρίς υπολείμματα, μετά την ανάταξη της χαμηλής τιμής της γλυκόζης του πλάσματος.

Οι διαβητικοί ασθενείς παθαίνουν έως τρεις φορές συχνότερα ΑΕΕ απ' ό,τι οι μη διαβητικοί, γεγονός που οφείλεται τόσο στους αιμοδυναμικούς όσο και στους μεταβολικούς παράγοντες του διαβητικού συνδρόμου. Επιπλοκές της διαβητικής μικροαγγειοπάθειας ενέχονται στην παθογένεση των ΑΕΕ μέσω αύξησης των περιφερικών αντιστάσεων και επιτάχυνσης της αθηρωσκλήρωσης. Η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ισχαιμικού ΑΕΕ και βοθριωτών εμφράκτων. Επίσης, η λευκωματουρία, όπως και η νευροπάθεια, του αυτόνομου ΝΣ αποτελούν δείκτη κινδύνου ΑΕΕ σε διαβητικούς. Η συχνότητα είναι μεγαλύτερη στις γυναίκες (μάλιστα μεγαλύτερη πιθανότητα για θανατηφόρο ΑΕΕ 2,33), σε αντίθεση με ό,τι παρατηρείται στους άνδρες μη διαβητικούς.^{2,5,7} Σε εργασία που έγινε στη Σουηδία σε πληθυσμό 241.000 ατόμων, επί μία οκταετία, παρατηρήθηκαν ΑΕΕ σε 1.544 διαβητικούς και 4.826 μη διαβητικούς. Η διαφορά συχνότητας στους διαβητικούς ήταν μεγαλύτερη για άνδρες 4,1 και για γυναίκες 5,8 φορές. Η θνητό-

τητα στις 28 ημέρες ήταν ίδια, αλλά μεγαλύτερη στις γυναίκες, και η συνολική θνητότητα ήταν 4,4 φορές μεγαλύτερη στους διαβητικούς άνδρες και 5,1 φορές στις διαβητικές γυναίκες. Το έμφραγμα μυοκαρδίου, η κολπική μαρμαρυγή και η καρδιακή ανεπάρκεια ήταν συχνότερες στους διαβητικούς ασθενείς.⁸

Το ότι οι διαβητικές γυναίκες εμφανίζουν διπλάσιο κίνδυνο θανάτου από ΑΕΕ βρέθηκε και στην εργασία του Κατσιλάμπρου και συν. στο Αιγάλεω.⁹ Ο ΣΔ επίσης διπλασιάζει τον κίνδυνο υποτροπής ΑΕΕ, ενώ και η έκβαση των ΑΕΕ γενικά στους διαβητικούς ασθενείς είναι χειρότερη, με αυξημένη την ενδονοσοκομειακή αλλά και τη μακροπρόθεσμη θνητότητα, και επιπλέον χαρακτηρίζεται από μακρότερη νοσηλεία και μεγαλύτερη υπολειπόμενη νευρολογική και λειτουργική ανικανότητα. Η θνητότητα υποτροπιάζοντος έναντι πρωτοεκδηλούμενου ΑΕΕ είναι ιδιαίτερα αυξημένη (αναλογία πιθανοτήτων 12,6). Εξάλλου, ο ΣΔ αποτελεί σημαντικό παράγοντα αύξησης του κινδύνου για ΑΕΕ σε μη ηλικιωμένους. Έτσι, σε διαβητικούς < 55 ετών ο κίνδυνος ΑΕΕ δεκαπλασιάζεται.^{2,10} Η θνητότητα στον έναν χρόνο είναι διπλάσια στους διαβητικούς ασθενείς συγκριτικά με τους μη διαβητικούς ασθενείς, ενώ μετά πέντε χρόνια μόνο 1/5 των διαβητικών επιβιώνει. Στην μελέτη UKPDS η αναλογία πιθανοτήτων για θανατηφόρο ΑΕΕ, τόσο στην οξεία φάση όσο και στη συνέχεια, ήταν 1,37 για κάθε μονάδα αύξησης της HbA1c. Γενικότερα, η πτωχή ρύθμιση του διαβήτη παίζει σημαντικό ρόλο στην έκβαση του οξέος ΑΕΕ.¹¹ Η μεταγευματική υπεργλυκαιμία έχει συσχετισθεί με τη θνητότητα των ΑΕΕ, αν και σε μία μελέτη (DECODE), ενώ η σχέση αυτή επιβεβαιώθηκε όσον αφορά στον συνολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο, δεν ήταν εμφανής για τον κίνδυνο ΑΕΕ.¹²

Ο ΣΔ αυξάνει επίσης τον κίνδυνο της σχετιζόμενης με ΑΕΕ άνοιας περισσότερο από 3τρεις φορές.¹³

Δεδομένου ότι το ΑΕΕ αντανακλά εκτεταμένη αθη-

ροσκληρωτική νόσο και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, ιδιαίτερη σημασία αποκτά η εφαρμογή πολυπαραγοντικής θεραπευτικής παρέμβασης αναφορικά με την πρόληψη μεγαλοαγγειακών και μικροαγγειακών επιπλοκών στους διαβητικούς (πίνακας 8.6.7.1).

Παράγοντες κινδύνου για ΑΕΕ, εκτός από τον ΣΔ, αποτελούν το κάπνισμα, η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, η καθιστική ζωή, η παχυσαρκία (ιδιαίτερα η κεντρική), η αντίσταση στην ινσουλίνη, η καρδιακή νόσος (έμφραγμα μυοκαρδίου, ανεύρυσμα κοιλίας, κολπική μαρμαρυγή) και οι καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Ασθενείς που κάνουν χρήση ναρκωτικών διεγερτικών ουσιών έχουν επίσης αυξημένο κίνδυνο για ΑΕΕ.

Μελέτη σε ελληνικό πληθυσμό έδειξε ότι οι διαβητικοί είναι καπνιστές σε κάπως μικρότερο ποσοστό από το αντίστοιχο στον πληθυσμό μη διαβητικών.¹⁴ Ο ΣΔ τύπου 2 συνδέεται με ένα περισσότερο αθηρωματογόνο λιπιδαιμικό προφίλ, που χαρακτηρίζεται από υψηλότερο κλάσμα μικρών πυκνών LDL σωματιδίων και μειωμένα επίπεδα HDL χοληστερόλης.

Τα τελευταία χρόνια προέκυψαν στοιχεία και για κάποια σχέση των λοιμώξεων από μικρόβια και ιούς στη δημιουργία αθηρωμάτωσης και δημοσιεύθηκαν συσχετίσεις των λοιμώξεων με τη στεφανιαία νόσο και τα ΑΕΕ.^{15,16} Η λοίμωξη θεωρείται ότι τροποποιεί την ανοσολογική απάντηση του ασθενούς και σε αυτό το πλαίσιο αυξάνει τους παράγοντες της πήξης στο αίμα, οδηγώντας έτσι σε αυξημένη προδιάθεση για θρομβώσεις.¹⁷ Όμως, όλες οι έρευνες δεν συμφωνούν στο συμπέρασμα αυτό, γιατί δεν βρίσκουν θετικές συσχετίσεις.^{18,19}

Στους παράγοντες κινδύνου για ΑΕΕ περιλαμβάνεται και η υπερούριχαιμία, ως ένας ανεξάρτητος προδιαθεσικός δείκτης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, σε μέσης ηλικίας ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, ανεξαρτήτως των άλλων παραγόντων κινδύνου.¹⁹

Ο κίνδυνος υποτροπής του ΑΕΕ στα διαβητικά άτομα είναι επίσης μέγιστος, μετά τις πρώτες 30 ημέρες από το πρώτο ΑΕΕ, και έχει σχέση με τον τύπο του εμφράκτου, το ιστορικό υπέρτασης και το επίπεδο της γλυκόζης αίματος εισόδου στο νοσοκομείο.²⁰

Ο ΣΔ επηρεάζει τα ΑΕΕ πολλαπλώς. Έτσι, ΑΕΕ εμφανίζονται στους διαβητικούς σε μικρότερη ηλικία, είναι συχνότερα θρομβωτικά και λιγότερο αιμορραγικά, υπάρχει ταυτόσημη περίπου αποκατάσταση στις πρώτες 30 ημέρες, αλλά μεγαλύτερη θνητότητα αργότερα, στα επόμενα πέντε χρόνια. Τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης, κατά την είσοδο των ασθενών, έχουν συσχέτιση με δυσμενέστερη έκβαση και αυξημένη θνητότητα στους μη διαβητικούς απ' ό,τι στους διαβητικούς ασθενείς. Προφανώς σε αρρώστους χωρίς ιστορικό ΣΔ που εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα γλυκόζης, είτε το

στρες από το ΑΕΕ είναι εντονότερο είτε η υπεργλυκαιμία είναι μεγαλύτερη και οδηγεί σε επιδείνωση της αιμάτωσης λόγω υπεργλοιότητας.^{21,22} Εξάλλου, πρόσφατη μελέτη δείχνει ότι η παρουσία μη διαγνωσμένου ΣΔ σε ασθενείς που εισάγονται με οξύ ΑΕΕ κυμαίνεται μεταξύ 16-24%, όπως επιβεβαιώνεται με δοκιμασία ανοχής γλυκόζης τρεις μήνες αργότερα.²³ Αναφορικά με τον έλεγχο του σακχάρου κατά την εισαγωγή, τα επιτρεπτά επίπεδα για διενέργεια θρομβόλυσης πρέπει να είναι τουλάχιστον μεταξύ 70-300 mg/dl. Γενικότερα, επιδιώκεται ρύθμιση του σακχάρου στις φυσιολογικές τιμές χωρίς απότομες μεταβολές, λόγω κινδύνου ενδοκυττάρου οιδήματος, ενώ πρέπει να αποφεύγονται αυστηρά οι υπογλυκαιμίες που επιδεινώνουν την ενεργειακή κατάσταση των ισχαιμούντων νευρώνων.

Αν και σύμφωνα με τις κλασικές οδηγίες κατά το πρώτο 24ωρο (υπεροξεία φάση) αποφεύγεται η χορήγηση σακχαρούχων διαλυμάτων λόγω κινδύνου επιβάρυνσης της γαλακτικής οξέωσης στην περιοχή της εγκεφαλικής ισχαιμίας, εντούτοις εξετάζεται στην υπό εξέλιξη μελέτη GIST²⁴ η ευνοϊκή επίδραση της εντατικής χορήγησης ινσουλίνης και μάλιστα σε συνδυασμό με σακχαρούχους ορούς και κάλιο, λόγω της ωφέλειας που έχει αποδειχθεί από πλευράς ενεργειακής κατάστασης των ισχαιμικών κυττάρων με αύξηση της σύνθεσης ATP, τουλάχιστον σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου.

Αυστηρή ρύθμιση του σακχάρου συνιστάται για την πρόληψη μικροαγγειακών επιπλοκών, το όφελός της όμως αναφορικά με τις μακροαγγειακές παραμένει αδιευκρίνιστο. Μελέτες παρατήρησης έχουν δείξει συσχέτιση του γλυκαιμικού ελέγχου και του κινδύνου ΑΕΕ. Επίσης, σε μελέτες παρέμβασης όπως η UKPDS, φάνηκε ότι η εντατική θεραπεία σε σχέση με τη συμβατική μείωσε τον κίνδυνο ΑΕΕ κατά 42%.²⁵ Δεδομένου ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου ΑΕΕ, φάρμακα όπως η μετφορμίνη ή οι θειαζολιδινεδιόνες που αυξάνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη, δυνατόν να παρέχουν επιπλέον όφελος. Στη μεγάλη κλινική μελέτη PROactive, βρέθηκε ότι η χορήγηση πιογλιταζόνης ελάττωσε την εμφάνιση ΑΕΕ σε ασθενείς με ιστορικό ΑΕΕ (επεισόδια 13% έναντι 17,7% του εικονικού φαρμάκου σε 34,5 μήνες).²⁶ Οι γνωστές ανεπιθύμητες επιδράσεις των φαρμάκων αυτής της ομάδας δημιουργούν πάντως επιφυλάξεις.

Η ΑΠ αυξάνεται στην υπεροξεία φάση του ΑΕΕ ως αντίδραση (στρες, αύξηση κατεχολαμινών και κορτιζόλης) για να διατηρηθεί η αιματική ροή στην κρίσιμη για την έκταση της βλάβης ισχαιμούσα penumbra. Ιδιαίτερως στους υπερτασικούς και ηλικιωμένους, απαιτείται βαθμιαία μείωση της ΑΠ < 15% ημερησίως,

χωρίς εμφάνιση ορθοστατικών φαινομένων και υπότασης, ώστε η διαταραγμένη αυτορρυθμισμό να μετατοπιστεί προς το φυσιολογικό και σταδιακά να γίνει ανεκτή μεγαλύτερη μείωση της ΑΠ. Στην υπεροξεία φάση, επιθυμητά επίπεδα ΑΠ είναι 160-180/90-105 mmHg, αναλόγως της ύπαρξης ή μη ιστορικού ΑΥ, ενώ ανεκτά επίπεδα, έως 200-220/110-120 αντιστοίχως (στα αιμορραγικά ΑΕΕ έως 170-180/105). Πρέπει να τονιστεί από την άλλη πλευρά, ότι αντιμετώπιση απαιτείται και σε χαμηλή ΑΠ (αλατούχοι οροί, ινότροπα), με στόχο ΣΑΠ > 120 mmHg για τη διατήρηση ικανοποιητικής εγκεφαλικής αιμάτωσης.²⁷

Πρόγνωση

Η πρόγνωση των ΑΕΕ στους διαβητικούς είναι γενικά χειρότερη απ' ό,τι στους μη διαβητικούς. Για τη χειρότερη πρόγνωση ενοχοποιείται η τάση για πολυεστιακές βλάβες και πολλές μικρές βλάβες που προϋπάρχουν. Περιέργως στις πρώτες 28 ημέρες δεν υπάρχουν διαφορές θνητότητας μεταξύ διαβητικών και μη διαβητικών. Η θνητότητα, όμως, είναι μεγαλύτερη για τα επόμενα πέντε χρόνια.⁸ Έχουν περιγραφεί μερικοί γενικοί παράγοντες που σχετίζονται με την καλή έκβαση των ΑΕΕ. Οι ασθενείς με τα σοβαρότερα ΑΕΕ, που έχουν μια εξαιρετικά καλή έκβαση, χαρακτηρίζονται γενικά από νεότερη ηλικία, την παρουσία συζύγου στο σπίτι και πρώιμη νευρολογική αποκατάσταση. Η θερμοκρασία του σώματος φάνηκε να είναι ισχυρός προγνωστικός παράγοντας και ο μόνος που ήταν τροποποιήσιμος. Το ζήτημα, όμως, της παρέμβασης στη θερμοκρασία του σώματος στα ΑΕΕ παρουσιάζει ενδιάφέρον και χρειάζεται περαιτέρω μελέτη.²⁸

Η υπέρταση είναι γνωστός παράγοντας κινδύνου για αθηρωμάτωση, αλλά και ειδικότερα για ΑΕΕ. Οι διαβητικοί (ιδιαίτερως τύπου 2) εμφανίζουν σε μεγάλη συχνότητα μεμονωμένη συστολική υπέρταση. Στην αντιμετώπιση της μεμονωμένης συστολικής υπέρτασης, ελάττωση κατά 5 mmHg της διαστολικής πίεσης αυξάνει τον σχετικό κίνδυνο για ΑΕΕ κατά 1,14, ενώ η αναλογία πιθανοτήτων θανατηφόρου ΑΕΕ είναι 1,29 για κάθε 10mm Hg αύξηση της συστολικής πίεσης.²⁹ Τα στοιχεία, μάλιστα, που υποστηρίζουν επιθετική μείωση της ΑΠ προκειμένου να ελαττωθεί ο κίνδυνος ΑΕΕ προέρχονται κατά το πλείστον από παρατηρήσεις σε ασθενείς με ΣΔ.³⁰ Ωστόσο, δεδομένης της διαταραχής της αυτορρυθμισμού της εγκεφαλικής αιματικής ροής σε υπερτασικά ηλικιωμένα άτομα, πρέπει να επισημανθεί ότι και η υπερβολική θεραπεία της ΑΥ μπορεί να οδηγήσει σε ισχαιμικό επεισόδιο.

Η υπερθεραπεία της υπέρτασης αυτών των ασθενών αποκαλύπτει συχνά υποκλινική νόσο κακής περιφερικής-εγκεφαλικής κυκλοφορίας. Εν προκειμένω, ιδιαίτε-

ρη προσοχή απαιτείται σε ασθενείς με ασυμπτωματική στένωση των καρωτίδων. Εξάλλου, ηλικιωμένοι ασθενείς με μεμονωμένη συστολική υπέρταση πρέπει να θεραπεύονται με προσοχή, ώστε η δυσχερής, πολλές φορές, μείωση της συστολικής πίεσης να μη συνοδεύεται από υπερβολική πτώση της διαστολικής πίεσης, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει εκτός από εγκεφαλικά ισχαιμικά επεισόδια και σε στεφανιαία συμβάματα.²² (αναλυτικότερα για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της υπέρτασης στον ΣΔ βλέπε στο σχετικό κεφάλαιο). Το κάπνισμα είναι επίσης ένας μείζων παράγοντας κινδύνου για ΑΕΕ και αγγειοπάθεια γενικότερα. Σε σχετική έρευνα βρέθηκε σημαντικά αυξημένη συχνότητα ΑΕΕ σε άνδρες και γυναίκες που ήταν καπνιστές, αλλά και ενδείξεις για το ότι ακόμη και οι παθητικοί καπνιστές εμφάνισαν συχνότερα ΑΕΕ.³¹ Ο συνδυασμός καπνίσματος και ΣΔ θεωρείται ιδιαίτερος επικίνδυνος, γι' αυτό και πρέπει να επιδιώκεται η διακοπή του. Οι βρετανικές οδηγίες για τη διακοπή του καπνίσματος προβλέπουν ειδικό θεραπευτικό σχήμα που περιλαμβάνει εκπαίδευση, θεραπεία συμπεριφοράς και φάρμακα.³²

Τέλος, βρέθηκε ότι η νευροπάθεια του ΑΝΣ είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για ΑΕΕ.³³

Καρωτίδες

Οι διαβητικοί εμφανίζουν σοβαρές στενώσεις στις καρωτίδες και μάλιστα με πολλαπλές αθηρωματικές πλάκες. Φυσήματα στις καρωτίδες ακούγονται συχνά, πριν από τις κλινικές εκδηλώσεις σοβαρής στένωσης. Οι εξελκωμένες πλάκες στις καρωτίδες είναι συχνή αιτία παροδικών ισχαιμικών ΑΕΕ από αποσπώμενα έμβολα.¹ Στενώσεις καρωτίδων αιμοδυναμικά σημαντικές πρέπει να διερευνώνται με το ερωτηματικό της πιθανής χειρουργικής επέμβασης. Στοιχεία από τις μελέτες ACAS και NASCET που περιελάμβαναν και διαβητικούς ασθενείς έδειξαν ότι η χειρουργική αντιμετώπιση των συμπτωματικών και ασυμπτωματικών στενώσεων, αντιστοίχως, είχε ως αποτέλεσμα λιγότερα ΑΕΕ απ' ό,τι μόνη της η αντιθρομβωτική αγωγή.^{34,35} Αν και οι διαβητικοί εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο για θανατηφόρο στεφανιαίο επεισόδιο ύστερα από ενδαρτηρεκτομή, εντούτοις φαίνεται να ωφελούνται συνολικά περισσότερο.³⁶ Γενικά, ενδαρτηρεκτομή μπορεί να συσταθεί σε ασθενείς < 80 ετών, με ασυμπτωματική στένωση της καρωτίδας > 60%, εφόσον ο εγχειρητικός κίνδυνος ΑΕΕ ή θανάτου είναι μικρότερος από 3% (γενική κατάσταση ασθενούς, εμπειρία Κέντρου). Στη δευτερογενή πρόληψη, ύστερα από ισχαιμικό ΑΕΕ, ένδειξη ενδαρτηρεκτομής υφίσταται σε στένωση > 50% (απόλυτη > 70%) χωρίς σοβαρό κλινικό έλλειμμα, εφόσον ο εγχειρητικός κίνδυνος είναι < 6%. Αγγειοπλαστική της καρωτίδας με τοποθέτηση stent μπορεί

να γίνει σε ασθενείς με επαναστένωση της καρωτίδας, ύστερα από προηγούμενη ενδαρτηρεκτομή (EUSI).³⁷ Σε μικρότερου βαθμού στενώσεις χορηγείται αντιαιμοπεταλιακή αγωγή, κυρίως με ασπιρίνη.

Άνοια

Η μεγαλύτερη συχνότητα άνοιας στά διαβητικά άτομα κάποιας ηλικίας οφείλεται σε πολλαπλά έμφρακτα, βοθριωτά, μικρών αρτηριών του εγκεφάλου. Τα έμφρακτα αυτά οφείλονται σε έμβολα από τις καρωτίδες ή σε αθηρωμάτωση μικρών εγκεφαλικών αρτηριών. Οι ασθενείς στην αρχή εμφανίζουν βλάβη των ανώτερων εγκεφαλικών λειτουργιών, όπως της μνήμης και της ικανότητας συγκέντρωσης, και αργότερα διαταραχές της διάθεσης, της συμπεριφοράς και βασικών εγκεφαλικών λειτουργιών.¹

Θεραπευτική αντιμετώπιση

Ο διαβητικός ασθενής με ΑΕΕ αντιμετωπίζεται, όπως και ο μη διαβητικός ασθενής, με την επιπλέον φροντίδα της καλής ρύθμισης του διαβήτη. Αρχικά γίνεται αξονική τομογραφία για τη διάκριση των ισχαιμικών από τα αιμορραγικά επεισόδια. Η αιμορραγία φαίνεται αμέσως στην αξονική τομογραφία.

Τα αιμορραγικά επεισόδια, αν δεν χειρουργηθούν, αντιμετωπίζονται συντηρητικά, με καλή ρύθμιση της υπάρχουσας υπέρτασης και χορήγηση νιμοδιπίνης (Nimotop), η οποία ελαττώνει τις πιέσεις μέσα στα εγκεφαλικά αγγεία.

Τα ισχαιμικά ΑΕΕ δεν φαίνονται τις πρώτες έξι ώρες στην αξονική τομογραφία, η οποία πρέπει να γίνεται με την είσοδο του ασθενούς στο νοσοκομείο, για να αποκλειστεί το αιμορραγικό επεισόδιο και να δοθεί το πράσινο φως για πιθανή θρομβολυτική θεραπεία. Γενικά απαιτείται ταχεία αντιμετώπιση μέσα στις πρώτες ώρες, η οποία μπορεί να περιορίσει την επέκταση του εμφράκτου από την κεντρική νεκρωτική περιοχή και να διασώσει την περιβάλλουσα ισχαιμική περιοχή (penumbra), όπου η νευρολογική βλάβη είναι αναστρέψιμη. Η επείγουσα αντιμετώπιση περιλαμβάνει έλεγχο της ενυδάτωσης, της θερμοκρασίας, των επιπέδων γλυκόζης, εκτίμηση της δυνατότητας κατάποσης και έναρξη αντιαιμοπεταλιακής αγωγής μέσα στις πρώτες 48 ώρες.³⁸ Τα τελευταία χρόνια, σε κέντρα που έχουν τη σχετική υποδομή (stroke units), χορηγείται θρομβολυτική θεραπεία με r-tPA (αλτεπλάση), εφόσον καταστεί δυνατόν να γίνει κάτι τέτοιο τις πρώτες τρεις ώρες από την εισβολή του ισχαιμικού ΑΕΕ.³⁹ Η αγωγή αυτή έχει πιθανώς ανεπιθύμητες ενέργειες (αιμορραγία ιδίως σε μεγάλα έμφρακτα), αλλά είναι η μόνη αιτιολογική θεραπεία που προσφέρει πραγματική βοήθεια, αν και η παρουσία ΣΔ ή υπεργλυκαιμίας κατά

την εισαγωγή εξακολουθεί να σχετίζεται με πτωχή νευρολογική έκβαση.⁴⁰

Καθυστέρηση στη χορήγηση ηπαρίνης σε ΑΕΕ από έμβολο κοιλιακής μαρμαρυγής δεν δικαιολογείται, δεδομένου ότι όσο ταχύτερα χορηγείται ηπαρίνη τόσο καλύτερη λειτουργική βελτίωση παρατηρείται. Απαιτείται, όμως, στενή παρακολούθηση του χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης για να μειωθεί η συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών της ηπαρίνης.⁴¹ Εξάλλου, ασθενείς με ΣΔ και κοιλιακή μαρμαρυγή λόγω του μεγάλου κινδύνου ΑΕΕ (> 4% ετησίως), πρέπει να τίθενται προληπτικά σε αντιπηκτική αγωγή από του στόματος.⁴²

Μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν δείξει ότι η ασπιρίνη μειώνει τον κίνδυνο ΑΕΕ στα διαβητικά άτομα.⁴³ Οι ασθενείς με ΣΔ μπορεί να χρειάζονται ελαφρώς υψηλότερες δόσεις (> 150 mg ημερησίως) για να επιτευχθεί το επιθυμητό αντιαιμοπεταλιακό αποτέλεσμα.⁴⁴ Εξάλλου, σε ανάλυση υποομάδας της μελέτης CAPRIE, ασθενείς με ΣΔ που έλαβαν κλοπιδογρέλη, έναν ανταγωνιστή των υποδοχέων του ADP, εμφάνισαν μεγαλύτερο όφελος από την αγωγή με ασπιρίνη.⁴⁵ Ωστόσο, με τα μέχρι σήμερα δεδομένα, αντικατάσταση της ασπιρίνης με κλοπιδογρέλη δικαιολογείται μόνο σε ασθενείς οι οποίοι υπέστησαν ΑΕΕ υπό αγωγή με ασπιρίνη. Ήδη ερευνάται και η σημασία άλλων αντιαιμοπεταλιακών, όπως ο νεότερος αναστολέας της φωσφοδιεστεράσης, σιλοσταζόλη, στην προστασία από ΑΕΕ.

Από μεγάλες κλινικές μελέτες προκύπτουν διαρκώς στοιχεία για το όφελος των στατινών στην πρόληψη ΑΕΕ σε ασθενείς με ΣΔ. Στη μελέτη πρωτογενούς πρόληψης CARDS, σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 χωρίς υψηλή τιμή LDL, αλλά με έναν επιπρόσθετο παράγοντα αγγειακού κινδύνου, η χορήγηση ατορβαστατίνης έναντι εικονικού φαρμάκου μείωσε τον κίνδυνο ΑΕΕ κατά 48%.⁴⁶ Στη μελέτη δευτερογενούς πρόληψης LIPID, παρατηρήθηκε επίσης μείωση των ΑΕΕ με χορήγηση πραβαστατίνης κατά 39% και 42% σε ασθενείς με ΣΔ ή μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη αντιστοίχως.⁴⁷ Τέλος, δύο μελέτες με σιμβαστατίνη μείωσαν επίσης τον κίνδυνο για ΑΕΕ σε διαβητικούς ασθενείς, η HPS κατά 25% και η 4S κατά 62%, συγκρινόμενη με μείωση 23% σε μη διαβητικούς.^{48,49} Περαιτέρω όμως στοιχεία από τις διάφορες μελέτες με στατίνες έχουν δείξει ότι ο υψηλός αγγειακός κίνδυνος δεν εξαφανίζεται, αφού συνδέεται και με χαμηλά επίπεδα της HDL. Δεδομένου ότι τα αποτελέσματα της μελέτης VA-HIT σε διαβητικούς ασθενείς με φυσιολογική LDL και χαμηλή HDL έδειξαν ότι αγωγή με γκεφιμπροζίλη μείωσε τον κίνδυνο στεφανιαίων επεισοδίων κατά 39%,⁵⁰ τα αποτελέσματα της μελέτης FIELDS για το όφελος της αγωγής

με φαινοφιμπράτη αναμένονταν με μεγάλο ενδιαφέρον. Δυστυχώς, δεν παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα, πιθανώς λόγω της μη αύξησης των επιπέδων της HDL χοληστερόλης, γεγονός όμως που ενισχύει ακριβώς τον ρόλο της HDL στον καρδιαγγειακό κίνδυνο.⁵¹ Από 27 προ-σχεδιασμένες μελέτες που αφορούσαν σε διαβητικούς ασθενείς, η συνολική θνητότητα ήταν 2,9% ετησίως, και για θανάτους από όλες τις αγγειακές αιτίες 1,4% ετησίως. Σε μονοπαραγοντική ανάλυση βρέθηκαν συσχετίσεις της ηλικίας, της ολικής χοληστερόλης και της συστολικής αρτηριακής πίεσης με την ολική θνητότητα και τους θανάτους από αγγειακά αίτια.⁵²

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Shaw KM. Macrovascular disease in diabetes. In: Shaw KM, ed, *Diabetic complications*. J Wiley & Sons, Chichester, 1996;179-206.
- Kissela BM, Khoury J, Kleindorfer D et al. Epidemiology of ischaemic stroke in patients with diabetes: the greater Cincinnati/ northern Kentucky Stroke Study. *Diabetes Care* 2005;28:355-359.
- Johnston CS, Sidney S, Bernstein AL, Gress DR. A comparison of risk factors for recurrent TIA and stroke in patients diagnosed with TIA. *Neurology* 2003;28:280-285.
- Fritz VU, Bilchik T, Levien LJ. Diabetes as risk factor for transient ischaemic attacks as opposed to strokes. *Eur J Vasc Surg* 1987;1:259-262.
- Petitti DB, Bhatt H. Retinopathy as a risk factor for nonembolic stroke in diabetic subjects. *Stroke* 1995 2001; 26: 593-596.
- Guerrero-Romero F, Rodriguez-Moran M. Proteinuria is an independent risk factor for ischaemic stroke in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Stroke* 1999; 30:1787-1791.
- Toyry JP, Niskanen LK, Lansimies EA et al. Autonomic neuropathy predicts the development of stroke in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Stroke* 1996;27:1316-1318.
- Stegmayr B, Asplund K. Diabetes as a risk factor for stroke. A population perspective. *Diabetologia* 1995;38:1061-1068.
- Katsilambros N, Hatzakis A, Perdikaris et al. Total and cause specific mortality in a population based cohort of diabetics in Greece. *Diabete Metab* 1991;17:410-414.
- Megherbi S-A, Milan C, Minier D et al. Association between diabetes and stroke subtype on survival and functional outcome 3 months after stroke. Data from the European BIOMED Stroke Project. *Stroke* 2003;34:688-694.
- Stevens RJ, Coleman RL, Adler A et al. Risk factors for myocardial infarction case fatality and stroke case fatality in type 2 diabetes. UKPDS 66. *Diabetes Care* 2004;27:201-217.
- The DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001;161:397-405.
- Luchsinger JA, Tang MX, Stern Y et al. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer's disease and dementia with stroke in multiethnic cohort. *Am J Epidemiol* 2001;154:635-641.
- Katsilambros N, Aliferis K, Tsapogas D et al. Smoking ha-bits in diabetic persons. 28th Annual Meeting of the Europe-an Diabetes Epidemiology Study group. Cambridge, UK (Abst) 4-7 April 1993.
- Markus HS, Sitzer M, Carrington D, Mendall MA, Steinmetz H. Chlamydia pneumoniae infection and early asymptomatic carotid atherosclerosis. *Circulation* 1999;100:832-827.
- Markus HS, Mendall MA. Helicobacter pylori infection: a risk factor for ischaemic cerebrovascular disease and carotid atheroma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:104-107.
- Lamb DJ, Ferns GA. Infection, immunisation and atherosclerosis: is there a link? *Vaccine* 1999;17:559-564.
- Wald NJ, Law MR, Morris JK, Bagnall AM. Helicobacter pylori infection and mortality from ischaemic heart disease: negative result from a large, prospective study. *Brit Med J* 1997;315:1199-1201.
- Lehto S, Niskanen L, Ronnema T, Laakso M. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke* 1998;29:635-639.
- Sacco RL, Wolf PA, Gorelick PB. Risk factors and their management for stroke prevention: outlook for 1999 and beyond. *Neurology* 1999;53(7 Suppl 4):S15-24.
- Capes SE, Hunt D, Malmberg K et al. Stress hyperglycaemia and prognosis of stroke on nondiabetic and diabetic patients. A systemic overview. *Stroke* 2001;32:2426-2432.
- Jorgensen H, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Stroke in patients with diabetes. The Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 1994;25:1977-1984.

- 23 Gray CS, Scott JF, French JM, Alberti KG, O'Connell JE. Prevalence and prediction of unrecognised diabetes mellitus and impaired glucose tolerance following acute stroke. *Age Ageing* 2004;33:71-77.
- 24 Gray CS, Hildreth J, Sandercock PA et al. Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia: the UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST-UK). *Lancet Neurol* 2007;6:397-406.
- 25 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-865.
- 26 Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, et al. PROactive Investigators. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events 04). *Stroke* 2007;38:865-873.
- 27 Α. Χατζητόλιος, Χ. Σαββόπουλος, Μ. Μπαλατζή. Αρτηριακή Υπέρταση, Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια & Άνοια. 1η Έκδοση, Εκδόσεις ΡΟΤΟΝΤΑ, Θεσσαλονίκη 2007, σελ. 19-21.
- 28 Jorgensen HS, Reith J, Nakayama H, Kammersgaard LP, Raaschou HO, Olsen TS. What determines good recovery in patients with the most severe strokes? The Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 1999;30:2008-2012.
- 29 Somes GW, Pahor M, Shorr RI, Cushman WC, Applegate WB. The role of diastolic blood pressure when treating isolated systolic hypertension. *Arch Intern Med* 1999;159:2004-2009.
- 30 MacMahon S, Peto R, Cutler J. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;335:765-774.
- 31 Bonita R, Duncan J, Truelsen T, Jackson RT, Beaglehole R. Passive smoking as well as active smoking increases the risk of acute stroke. *Tob Control* 1999;8:156-160.
- 32 West R, McNeill A, Raw M. Smoking cessation guidelines for health professionals: an update. *Health Education Authority. Thorax* 2000;55:987-999.
- 33 Toyry JP, Niskanen LK, Lansimies EA, Partanen KP, Uusitupa MI. Autonomic neuropathy predicts the development of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke* 1996;27:1316-1318.
- 34 Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 1995;273:1421-1428.
- 35 North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991;325:445-453.
- 36 Pistoletti GR, Appolloni A, Ronchey S, Martelli E. Carotid endarterectomy in diabetic patients. *J Vasc Surg* 2001;33:148-154.
- 37 The European Stroke Initiative Executive Committee and the EUSI Writing Committee. European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management – Update 2003. *Cerebrovasc Dis* 2003;116:311-337.
- 38 Sandercock P, Gubitz G, Foley P, Counsell C. Antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;2:CD000029.
- 39 Alvarez-Sabin J, Molina CA, Ribo M et al. Impact of admission hyperglycaemia on stroke outcome after thrombolysis: risk stratification in relation to time to perfusion. *Stroke* 2004;35:2493-2498.
- 40 Generalized efficacy of t-PA for acute stroke. Subgroup analysis of the NINDS t-PA Stroke Trial. *Stroke* 1997;28:2119-2125.
- 41 Chamorro A, Vila N, Ascaso C, Blanc R. Heparin in acute stroke with atrial fibrillation: clinical relevance of very early treatment. *Arch Neurol* 1999;56:1098-1102.
- 42 Lip GY, Hart RG, Conway DS. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation. *BMJ* 2002;325:1022-1025.
- 43 Colwell JA. Aspirin therapy in diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(Suppl1):S72-S73.
- 44 Evangelista V, Totani L, Rotondo S et al. Prevention of cardiovascular disease in type-2 diabetes: how to improve the clinical efficacy of aspirin. *Thromb Haemost* 2005;93:8-16.
- 45 Hirsh J, Bhatt DL. Comparative benefits of clopidogrel and aspirin in high-risk patient populations: lessons from the CAPRIE and CURE studies. *Arch Intern Med* 2004;164:2106-2110.
- 46 Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al. CARDS Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-696.
- 47 Keech A, Colquhoun D, Best J et al. Secondary prevention of cardiovascular events with long-term pravastatin in patients with diabetes or impaired fasting glucose: results from the LIPID trial. *Diabetes Care* 2003;26:2713-21.
- 48 Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF heart protection study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-2016.
- 49 Pederson TR, Kjekshus J, Pyorala K et al. Effect of simvastatin on ischaemic signs and symptoms in the Scandinavian simvastatin survival (4S) study. *Am J Cardiol* 1998;81:333-335.
- 50 Robins SJ, Collins D, Wittes JT et al VA-HIT Study Group.

Veterans affairs high-density lipoprotein intervention trial. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events: VA-HIT: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1585-1591.

- 51 Keech A, Simes RJ, Barter P et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849-1861.
- 52 Kanters SD, Banga JD, Stolk RP, Algra A. Incidence and determinants of mortality and cardiovascular events in diabetes mellitus: a meta-analysis. *Vasc Med* 1999;4:67-75

8.6.8 Έμφραγμα μυός

Δ. Καραμήτσος

Το έμφραγμα μυός περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1965 στο περιοδικό *Diabetologia* της Ευρωπαϊκής Διαβητολογικής Εταιρίας (EASD) και επί πολλά χρόνια δεν δημοσιεύθηκε κάτι σχετικό, ώστε ως γνώση να εδραιωθεί και να καταγραφεί στα βιβλία Διαβητολογίας.¹ Ύστερα από αρκετές δημοσιεύσεις μεμονωμένων περιπτώσεων, οι οποίες ουσιαστικά έγιναν μια εικόνα μετά την πρώτη περιγραφή, συγκεντρώθηκαν το 2003 σε μια ανασκόπηση από τον Trujillo-Santos 166 επεισόδια εμφράγματος μυών που συνέβησαν σε 115 ασθενείς. Οι δημοσιεύσεις συνήθως αφορούν σε μεμονωμένες περιπτώσεις και μόνο σε δύο από αυτές είναι μεγαλύτερες σειρές από 21 και 14 περιπτώσεις αντιστοίχως. Τα εμφράγματα μυών ήταν συχνότερα σε γυναίκες (61,5%) και στον ΣΔ τύπου 1 (59%). Από τους 115 ασθενείς οι 68 είχαν ΣΔ τύπου 1 και οι 27 ΣΔ τύπου 2. Σε 20 ασθενείς με έμφραγμα μυός δεν υπήρχε διαβητικό υπόστρωμα.²

Κλινική εικόνα. Αυτή χαρακτηρίζεται συνήθως (80%) από αιφνίδια εισβολή πόνου στον προσβεβλημένο μυ, που συνοδεύεται από τοπικό ψηλαφούμενο οίδημα (76%). Σπανίως μπορεί να παρατηρηθεί μέτριος πυρετός. Συχνότερα προσβάλλονται οι μύες του μηρού (84%), συνήθως μάλιστα ο τετρακέφαλος, ή ο μύς της γαστροκνημίας (20%). Μερικές φορές συνυπάρχει προσβολή σε δύο σημεία. Σπανιότητα αποτελεί η προσβολή άνω άκρου.² Η επώδυνη προσβολή του μηρού σε παχύσαρκα διαβητικά άτομα μπορεί να οδηγήσει σε λανθασμένη διάγνωση οξείας κινητικής νευροπάθειας (amyotrophy). Υποτροπές του μυϊκού εμφράκτου συμβαίνουν συχνά (48%) και εξ αυτών 9% στον ίδιο μυ και 39% σε άλλον μυ. Οι πάσχοντες συνήθως έχουν και άλλες μικροαγγειακές επιπλοκές του διαβή-

τη. Σε μερικές περιπτώσεις υπάρχει αίτιο για εκδήλωση υπερπηκτικότητας.³

Εργαστηριακά ευρήματα. Μπορεί να διαπιστωθεί αύξηση της CPK, όχι όμως απαραίτητως. Η έλλειψη ανεύρεσης αυξημένης CPK οφείλεται πιθανώς στην καθυστερημένη προσέλευση των ασθενών στον γιατρό. Λευκοκυττάρωση και αυξημένη ΤΚΕ μπορεί να βρεθούν, αλλά όχι πάντοτε.² Στη βιβλιογραφία τα σχετικά στοιχεία είναι ελλιπή.

Απεικονιστικά ευρήματα. Η πιο χρήσιμη εξέταση για τη διάγνωση είναι η μαγνητική τομογραφία (MRI). Με αυτή γίνεται διαφορική διάγνωση και από άλλες παθήσεις, όπως η εν τω βάθει θρομβοφλεβίτιδα, η πυομυοσίτιδα και οι πρωτοπαθείς ή μεταστατικοί όγκοι των μυών.

Κύριο χαρακτηριστικό του μυϊκού εμφράκτου στους διαβητικούς ασθενείς κατά τη μαγνητική τομογραφία είναι η διαπίστωση υψηλής έντασης σήματος σε T-2 ακολουθίες, καθώς και κατόπιν χορήγησης γαδολίνιου, ενώ σε T-1 ακολουθίες υπάρχει μείωση ή καθόλου επηρεασμός στην ένταση του σήματος. Όλες οι παραπάνω μεταβολές στις εικόνες της μαγνητικής τομογραφίας αντανακλούν τις φλεγμονώδεις αλλαγές και το οίδημα που συνοδεύει στην οξεία φάση το έμφρακτο. Σε άλλες περιπτώσεις διαπιστώνονται μικρές εστίες αιμορραγιών. Η ενδοφλέβια χορήγηση γαδολινίου διαχωρίζει καλώς τις υγιείς περιοχές από τις πάσχουσες. Παρόμοιες εικόνες μπορεί να δώσουν και μερικές φλεγμονώδεις ή αυτοανοσοποιητικές μυοπάθειες.⁴

Η απλή ακτινογραφία χρησιμεύει μόνο για να αποκλείσει προβλήματα οστών ή την οστεοποϊό μυϊτιδα.⁵

Το υπερηχογράφημα μπορεί να δώσει μια υποηχωϊκή εικόνα στον μυ.⁶

Η αξονική τομογραφία δείχνει διάχυτη μεγέθυνση του μυός με μειωμένη εξασθένηση του προσβεβλημένου μυός.⁷

Σε σπινθηρογράφημα με γάλλιο υπάρχουν μυϊκές περιοχές που δεν προσλαμβάνουν το ισότοπο με αυξημένη ένταση, σε αντίθεση με ό,τι συμβαίνει σε όγκους ή φλεγμονές. Στο σπινθηρογράφημα οστών υπάρχει αυξημένη κυκλοφορία αίματος στο σημείο του εμφράγματος του μυός, αλλά όχι στον σκελετό.⁸

Το ηλεκτρομυογράφημα μπορεί να δείχνει σιγή ή ευρήματα όπως δυναμικά ινιδισμού, θετικά οξύαιχμα κύματα και δυναμικά μικρών κινητικών μονάδων. Η ύπαρξη σιγής υποδηλώνει αντικατάσταση περιοχής του μυός από ινώδη ιστό.⁹

Η διάγνωση μπορεί να επιβεβαιωθεί και με βιοψία μυός, αν και η τελευταία είναι μια διαγνωστική τεχνική που συνήθως αποφεύγεται, εφόσον η διάγνωση τίθεται και με ανώδυνο τρόπο, ιδίως με MRI.

Θεραπεία. Ανάπαυση και αναλγητικά συνήθως αρ-

κούν και η επιπλοκή βαθμιαία παύει να προκαλεί συμπτώματα. Η πρόγνωση του εμφράγματος μυός είναι γενικώς καλή.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Angervall LStener B. Tumoriform focal muscular degeneration in two diabetic patients. *Diabetologia* 1965;1:39-42.
- 2 Trujillo-Santos AJ. Diabetic muscle infarction: an underdiagnosed complication of long-standing diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:211-215.
- 3 Bjornskov EK, Carry MR, Katz FH, Lefkowitz J, Ringel SP. Diabetic muscle infarction: a new perspective on pathogenesis and management. *Neuromuscul Disord* 1995;5:39-45.
- 4 Jelinek JS, Murphey MD, Aboulafia AJ, Dussault RG, Kaplan PA, Snearly WN. Muscle infarction in patients with diabetes mellitus: MR imaging findings. *Radiology* 1999;211:241-247.
- 5 Reich S, Wiener SN, Chester S, Ruff R. Clinical and radiologic features of spontaneous muscle infarction in the diabetic. *Clin Nucl Med* 1985;10:876-879.
- 6 Delaney-Sathy LO, Fessell DP, Jacobson JA, Hayes CW. Sonography of diabetic muscle infarction with MR imaging, CT, and pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 2000;174:165-169.
- 7 Levinsohn EM, Bryan PJ. Computed tomography in unilateral extremity swelling of unusual cause. *J Comput Assist Tomogr* 1979;3:67-70.
- 8 Barohn RJ, Bazan C 3rd, Timmons JH, Tegeler C. Bilateral diabetic thigh muscle infarction. *J Neuroimaging* 1994;4:43-44.
- 9 Anglada M, Vidaller A, Bolao F, Ferrer I, Olive M. Diabetic muscular infarction. *Muscle Nerve* 2000;23:825-826.

8.7

ΗΠΑΡ ΚΑΙ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

8.7.1. Ηπατική γλυκογονίαση στον σακχαρώδη διαβήτη

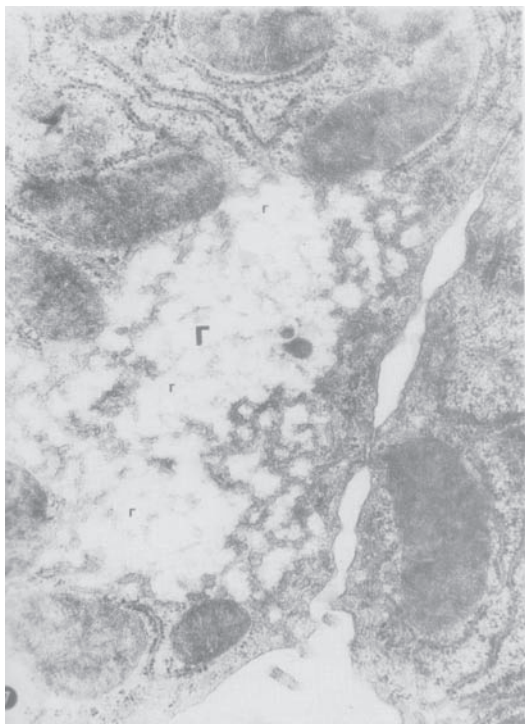
Δ. Καραμήτσος

Το ήπαρ είναι κεντρικό όργανο στον μεταβολισμό και έδρα δράσης της ινσουλίνης, των κατεχολαμινών και της γλυκαγόνης. Σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 που έχουν πτωχή ρύθμιση διαπιστώνεται συχνά διόγκωση του ήπατος αντιληπτή με την ψηλάφηση. Η διόγκωση αυτή οφείλεται κυρίως σε άθροιση γλυκογόνου στα ηπατοκύτταρα και αποδίδεται στα αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης που δέχεται το ήπαρ.¹⁻⁴ Σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, διόγκωση ήπατος δημιουργείται συνήθως από αυξημένη εναπόθεση λίπους.^{1,3} Ωστόσο, η ινσουλίνη που φτάνει στο ήπαρ κατά τη θεραπεία του ΣΔ τύπου 1 είναι λιγότερη από αυτήν που περνάει πρώτα από το ήπαρ κατά τη φυσιολογική έκκριση ινσουλίνης και τη διέλευσή της μέσω του συστήματος της πυλαίας φλέβας. Δημιουργείται επομένως κάποιος σκεπτικισμός ως προς την ανωτέρω εξήγηση. Θεωρείται όμως ότι περιοδικές μεγάλες αυξήσεις της γλυκόζης στο αίμα, που αντιμετωπίζονται με μεγάλες δόσεις ινσουλίνης, έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση της συσσώρευσης γλυκογόνου στα ηπατικά κύτταρα.^{2,5,6}

Το 1930 ο P. Mauriac περιέγραψε σε ένα παιδί με πτωχή ρύθμιση του διαβήτη του, ηπατομεγαλία, κεντρική παχυσαρκία, καθυστέρηση στην ανάπτυξη και τη σεξουαλική ωρίμανση, καθώς και κασιγκοειδή εμφάνιση⁷ (εικόνα 8.7.1.1 και 8.7.1.2).

Αργότερα έγιναν λεπτομερείς παρατηρήσεις κυρίως από τους Lorenz G, Barenwald G που μελέτησαν 99 βιοψίες από 68 διαβητικά παιδιά που ήταν σε ινσουλινοθεραπεία.⁶ Στις 14 βιοψίες χρησιμοποιήθηκε και ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Στις 41 από τις 99 βιοψίες η διόγκωση του ήπατος οφειλόταν σε συσσώρευση γλυκογόνου στο κυτταρόπλασμα των ηπατοκυττάρων. Αυτή η συσσώρευση γλυκογόνου (glycogenesis) συνήθως συνέβαινε σε περιόδους μεγάλης απορρύθμισης του διαβήτη που αντιμετωπιζόταν με μεγάλες δόσεις ινσουλίνης.^{2,5,6} Το φαινόμενο της διογκώσεως του ήπατος λόγω γλυκογονίασης περιγράφηκε αργότερα και σε ενήλικες με ΣΔ τύπου 1.⁸

Ο ρόλος της πτωχής ρύθμισης του διαβήτη στην πρόκληση της γλυκογονίασης φάνηκε αρχικά σε μια μελέτη σύμφωνα με την οποία ηπατομεγαλία είχε το 9% των ατόμων με καλά ρυθμισμένο διαβήτη, το 60% εκείνων που είχαν πτωχή ρύθμιση και το 100% των περιπτώσεων κετοξέωσης.⁴



εικόνα.8.7.1.1 Πλάκα γλυκογόνου σε ηπατοκύτταρο της περιοχής 1. Ηλεκτρονικό μικροσκόπιο Χ90.000 (Από αρχείο κ. Κολιάκου)

Εργαστηριακά στις περιπτώσεις με ηπατομεγαλία λόγω συσσώρευσης γλυκογόνου στο ήπαρ μπορεί να υπάρχουν –όχι όμως πάντα– αυξημένες τρανσαμινάσες με προέχουσα την αύξηση της SGPT (ALT) έναντι της SGOT (AST). Τιμές 300-500 μονάδων δεν είναι ασυνήθιστες σε τέτοιες περιπτώσεις. Η αλκαλική φωσφατάση μπορεί να είναι λιγότερο αυξημένη. Η χολερυθρίνη είναι φυσιολογική, καθώς και ο χρόνος προθρομβίνης και οι λευκωματίνες, γεγονός που δείχνει ότι δεν παραβλάπεται η συνθετική ικανότητα του ήπατος. Το μέγεθος της αύξησης των τρανσαμινασών δεν συμβαδίζει με τον βαθμό της συσσώρευσης του γλυκογόνου στο ήπαρ.⁸

Το ηπερηχογράφημα δείχνει ένα διογκωμένο ήπαρ που εκλαμβάνεται συχνά ως εικόνα ηπατοστεάτωσης. Η τελευταία όμως δεν είναι συχνή σε ΣΔ τύπου 1. Σε τέτοιες περιπτώσεις, η απόφαση για βιοψία πρέπει να αναβληθεί και να γίνει επανεκτίμηση έναν μήνα μετά τη βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου.⁹

Η ιστολογική εξέταση βιοψίας του ήπατος δείχνει εξοιδημένα ηπατοκύτταρα με ωχρό κυτταρόπλασμα και διατηρημένη αρχιτεκτονική των ηπατικών λοβίων. Το γλυκογόνο απωθεί τα οργάνυλια ή και τον πυρήνα των ηπατοκυττάρων στην περιφέρεια. Τα όρια των κυττάρων είναι σαφή. Το γλυκογόνο συγκεντρώνεται και στον πυρήνα. Το ενδοπλασματικό δίκτυο δεν είναι αυξημένο. Τα μιτοχόνδρια φαίνονται παράξενα και μερικά περιέχουν κρυσταλλοειδή.⁶ Δεν υπάρχει ιστο-

λογική διαφορά της γλυκογονίασης μεταξύ παιδιών και ενηλίκων και μπορεί να παρατηρηθεί και σε ΣΔ τύπου 2.^{5,8} Η ηπατική ίνωση (κίρρωση) μπορεί να συμβεί, αλλά είναι μια πολύ σπάνια εξέλιξη της γλυκογονίασης, δεδομένου ότι η συσσώρευση γλυκογόνου υποστρέφεται με καλή ρύθμιση του διαβήτη που γίνεται με τις κατάλληλες δόσεις ινσουλίνης και ισορροπημένη διατροφή.^{9,10}

Κλινική εικόνα. Σε μη ρυθμιζόμενο διαβήτη παρά τις μεγάλες δόσεις ινσουλίνης διαπιστώνεται ηπατομεγαλία. Συνήθως πρόκειται για παιδιά ή και ενήλικες με ΣΔ τύπου 1, αλλά μπορεί να συμβεί και σε ΣΔ τύπου 2. Βεβαίως, στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 η τυπική διαταραχή του ήπατος είναι η άθροιση λίπους στα ηπατοκύτταρα (βλ. Κεφ. 8.7.2). Οι ασθενείς ενδέχεται να παραπονούνται για κοιλιακά άλγη, πρώιμο κορεσμό στην τροφή, ναυτία και έμετο.¹¹ Σπανίως μπορεί να συμβεί και ασκίτης κατά την αντιμετώπιση διαβητικής κετοξέωσης.¹²

Στα παιδιά μπορεί να υπάρχει καθυστέρηση στην ανάπτυξη. Συχνά τίθεται λανθασμένα η διάγνωση ηπατικής στεάτωσης, γιατί δεν είναι εύκολη η διάκριση με το υπερηχογράφημα. Η ακρίβεια της διαφορικής διάγνωσης στεάτωσης και γλυκογονίασης μετά τη βιοψία ήπατος είναι απόλυτη.

Θεραπεία. Όπως ήδη αναφέρθηκε, η προσεκτική και καλή ρύθμιση του διαβήτη επαναφέρει τα ηπατικά κύτταρα σε κανονική περιεκτικότητα γλυκογόνου, μειώνεται το μέγεθος του ήπατος και τελικά τα συμπτώματα εξαλείφονται.



εικόνα 8.7.1.2 Σύνδρομο Mauriac. Καθυστέρηση ανάπτυξης, διόγκωση ήπατος, καθυστέρηση εφηβείας σε κορίτσι 15 ετών. (Από *Clinical and its Biochemical Basis*, των W.C. Oacley, D.H. Pyke και Teylor. L Blackwell 1965.)

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Van Steenberg W, Lanckmans S. Liver disturbances in obesity and diabetes mellitus. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995;19 Suppl 3:S27-36.
- 2 Stone BG, van Thiel DH. Diabetes mellitus and the liver. *Sem Liver Dis* 1985;5:8-28.
- 3 Wasastjerna C, Reissel P, Karjalainen J, Ekelund P. Fatty liver in diabetes. *Acta Med. Scand* 1972;191:225-228.
- 4 Goodman JI. Hepatomegaly and diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1953;39:1077-1087.
- 5 Middleton GD, Hokckaday TDR. Glycogen-laden hepatomegaly in diabetes. *Diabetologia* 1965;1:116-120
- 6 Lorenz G, Barenwald G. Histologic and electron-microscopic liver changes in diabetic children. *Acta Hepatogastroenterol (Stuttg)* 1979;26:435-438.
- 7 Mauriac P. Gros ventre, hepatomegalie, troubles de la croissance chez les enfants diabetiques traites depuis plusieurs annees par l'insuline. *Gaz Hebdomadaire de Medecine de Bordeaux* 1930;26:402-410
- 8 Chatila R, West AB. Hepatomegaly and abnormal liver tests due to glycogenesis in adults with diabetes. *Medicine (Baltimore)* 1996;75:327-333.
- 9 Munns CF, McCrossin RB, Thomsett MJ, Batch J. Hepatic glycogenesis: reversible hepatomegaly in type 1 diabetes. *J Paediatr Child Health* 2000;36:449-452.
- 10 Flotats Bastardas M, Miserachs Barba M, Ricart Cumeras A, et al. Hepatomegaly due to glycogen storage disease and type 1 diabetes mellitus. *An Pediatr (Barc)* 2007;67:157160.
- 11 Torbenson M, Chen YY, Brunt E et al. Glycogenic hepatopathy: an underrecognized hepatic complication of diabetes mellitus. *Am J Surg Pathol* 2006;30:508-513.
- 12 Bronstein HD, Kantrowitz PA, Schaffner F. Marked enlargement of the liver and transient ascites associated with the treatment of diabetic acidosis. *N Engl J Med* 1959;261:1314-1318.

8.7.2 Μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος

Δ. Κολιούσκας, Δ. Καραμήτσος

Η συσσώρευση λίπους στα ηπατοκύτταρα παλαιότερα περιγραφόταν ως λιπώδης διήθηση του ήπατος. Δεν πρόκειται όμως για διήθηση του ήπατος από αυτοτελή λιποκύτταρα, αλλά για ηπατοκύτταρα που περιέχουν εναποθέσεις λίπους. Η ονομασία λιπώδης

διήθηση αντικαταστάθηκε προ 30 ετών περίπου από τον όρο λιπώδες ήπαρ, αλλά εξελίχθηκε τα τελευταία χρόνια και καθιερώθηκε ως «μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος» (ΜΑΛΝΗ) που περιλαμβάνει κυρίως δύο οντότητες:

α) την καλοηθέστερη μη αλκοολική ηπατοστεάτωση (ΜΑΗ) και

β) τη σοβαρότερη μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (ΜΑΣ).

Φυσικά, ήδη από την ονομασία προκύπτει διαφοροποίηση από την αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος, προς την οποία υπάρχουν κοινά παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά.^a

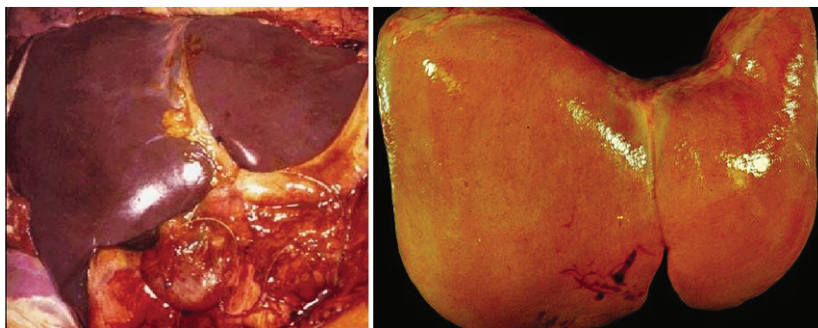
Επιδημιολογία

Πληροφορίες για τον επιπολασμό της ΜΑΛΝΗ υπάρχουν α) από υπερηχογραφικές μελέτες, β) από βιοχημικές μετρήσεις, γ) από βιοψίες, δ) από νεκροτομές και ε) από μαγνητική φασματοσκοπία. Όμως, δεν υπάρχουν πραγματικά πληθυσμιακές επιδημιολογικές μελέτες της ΜΑΗ και της ΜΑΣ. Οι περισσότερες εργασίες αφορούν σε μικρούς αριθμούς ατόμων, είτε παχύσαρκων είτε διαβητικών. Οι περισσότερες μελέτες έχουν ως κριτήριο απεικονιστικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά, με τα οποία δεν γίνεται διάκριση της ηπατοστεάτωσης από την στεατοηπατίτιδα. Υπολογίζεται ότι στις ΗΠΑ –που είναι χώρα με μεγάλο ποσοστό παχύσαρκων ατόμων– το 75% των παχύσαρκων ατόμων ή των διαβητικών με ΣΔ τύπου 2 έχουν ΜΑΛΝΗ, ενώ 20% των παχύσαρκων έχουν ΜΑΣ.¹

Η παχυσαρκία αποτελεί αυτοτελή παράγοντα ΜΑΛΝΗ και δεδομένου ότι το 80% των ατόμων με ΣΔ τύπου 2 είναι άτομα παχύσαρκα, εξηγείται έμμεσα και η συσχέτιση με τον διαβήτη. Αλλά και ο ΣΔ αυτός καθεαυτός σχετίζεται με τη ΜΑΛΝΗ, όμως έχει βρεθεί ισχυρότερη συσχέτιση της ΜΑΛΝΗ με την παχυσαρκία και λιγότερο με τον διαβήτη.² Ωστόσο στα ιδιαίτερα παχύσαρκα άτομα η συνύπαρξη ΣΔ αυξάνει επτά φορές τον κίνδυνο της εμφάνισης ίνωσης στο ήπαρ.^{3,4,5} Η εναπόθεση λίπους στο ήπαρ των ασθενών με ΣΔ θεωρείται ότι είναι πολύ συχνό φαινόμενο και αφορά κυρίως σε άτομα με ΣΔ τύπου 2 και μόνο στο 15% των ατόμων που έχουν ΣΔ τύπου 1.⁶

Η αύξηση του λίπους στο ήπαρ των διαβητικών φτάνει από το φυσιολογικό, που είναι <5% του βάρους του, σε 30-40% του βάρους του ήπατος, γεγονός που επιβεβαιώνεται ιστολογικά (εικόνα 8.7.2.1). Η υπέρβαση του φυσιολογικού ορίου του 5% είναι προϋπόθεση για να τεθεί η γενική διάγνωση της ΜΑΛΝΗ.⁷

Η συχνότητα της ΜΑΛΝΗ σε ασθενείς με πρόσφατα διαγνωσμένο ΣΔ τύπου 2 ανέρχεται στο 50%.^{8,9} Όταν, όμως, συνδυάζεται ο ΣΔ με παχυσαρκία, σχεδόν όλα



εικόνα 8.7.2.1 Απεικονίζεται αριστερά ένα φυσιολογικό ήπαρ και δεξιά ένα ήπαρ με αυξημένη περιεκτικότητα λίπους και χαρακτηριστική αλλαγή του χρώματός του.

τα άτομα έχουν τουλάχιστον ελαφράς μορφής ηπατοστεάτωση, ενώ άνευ παχυσαρκίας το ποσοστό είναι μικρότερο.³

Ο όρος **στεατοηπατίτιδα** καθιερώθηκε το 1980 για να περιγράψει μια κλινική οντότητα με παρόμοια ιστολογικά ευρήματα σαν αυτά που υπάρχουν στην αλκοολική ηπατίτιδα, σε ασθενείς που όμως δεν καταναλώναν σημαντική ποσότητα αλκοόλ. Για να θεωρηθεί μια στεατοηπατίτιδα μη αλκοολική πρέπει:

- α. να μην υπάρχει άλλη αιτιολογία ηπατοπάθειας και
- β. η ποσότητα οισπνεύματος που καταναλωνόταν να μην υπερβαίνει τα 20g/24ωρο για τους άνδρες και τα 10g/24ωρο για τις γυναίκες.¹⁰

Η στεατοηπατίτιδα θεωρείται ότι μπορεί να εξελιχθεί σε κίρρωση ήπατος, αλλά κάτι τέτοιο συνήθως απαιτεί αρκετά χρόνια και ευτυχώς δεν είναι η πιο συχνή εξέλιξη.^{6,11} Η ΜΑΛΝΗ είναι η πιο συχνή ηπατική νόσος στους ασθενείς με ΣΔ.¹² Η ΜΑΛΝΗ βελτιώνεται σε σημαντικό βαθμό μετά από απώλεια βάρους π.χ. μετά από βαριατρικές επεμβάσεις.¹³ Από τα άτομα που έχουν ΜΑΛΝΗ και υποβάλλονται σε βιοψία ήπατος, το 31% έχει ηπατοστεάτωση, το 50% έχει στεατοηπατίτιδα και το 19% έχει κίρρωση. Ωστόσο το υλικό αυτό είναι ιδιαίτερα εκλεκτικό και δεν είναι ανάλογο του συνολικού πληθυσμού που έχουν ΜΑΛΝΗ σε οποιαδήποτε μορφή.¹⁴

Δεδομένου ότι η στεατοηπατίτιδα είναι μια ηπατοπάθεια που μπορεί να εξελιχθεί σε κίρρωση ήπατος,^{15,16} τα στάδια της μη αλκοολικής νόσου του ήπατος μπορεί θεωρητικά να είναι κατά σειρά:



Ωστόσο, η μετάπτωση της ηπατοστεάτωσης σε στεατοηπατίτιδα είναι ακόμη ένα αρκετά αδιευκρίνιστο θέμα δεδομένου ότι, σε αδρές γραμμές, ενώ περίπου 20% του ενήλικα πληθυσμού των ανεπτυγμένων χωρών έχει μη αλκοολική ηπατοστεάτωση, μόνο 3-5% έχει μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα.¹⁷

Κλινικές συσχετίσεις. Η ΜΑΛΝΗ παρατηρείται σε άτομα που είναι παχύσαρκα, που έχουν ΣΔ τύπου 2 ή /και υπερτριγλυκεριδαιμία, που έχουν χάσει βάρος με μεγάλη ταχύτητα, ύστερα από επεμβάσεις για αντιμετώπιση νοσηρής παχυσαρκίας και μετά από φάρμακα

πίνακας 8.7.2.1 Αιτίες μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος.

Κατηγορία αιτιών	Αίτια αναλυτικά
Πρωτοπαθής	Παχυσαρκία, ΣΔ τύπου 2, Υπερτριγλυκεριδαιμία, Αρτηριακή υπέρταση
Διατροφικά	Υποθρεψία, Ταχεία απώλεια βάρους, Χειρουργικές επεμβάσεις παχυσαρκίας, Παρεντερική διατροφή
Φάρμακα	Κορτικοστεροειδή, Οιστρογόνα, Ταμοξιφένη, Αμιοδαρόνη, Μεθοτρεξάτη, Διλτιαζέμη, Ζιδοβουτίνη, Βαλπροϊκό οξύ, Ασπιρίνη, Τετρακυκλίνη, Κοκαΐνη
Μεταβολικά	Λιποδυστροφία, Υπο-υποφυσισμός, Δυσβηταλιποπρωτεϊναιμία, Νόσος Weber - Christian
Τοξίνες	Amanita Phalloides, Δηλητηρίαση με φωσφόρο, Πετροχημικά, Τοξίνη βακίλου Cereus
Λοιμώξεις	Ιός AIDS, Ιός Ηπατίτιδας C, Εκκολπωματώση λεπτού εντέρου με υπερανάπτυξη βακτηρίων

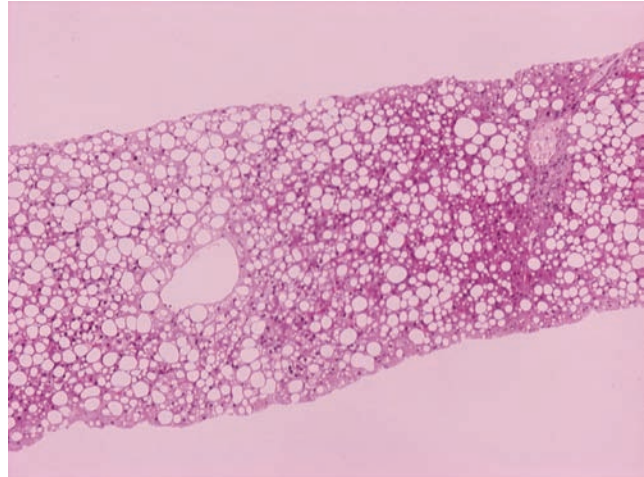
(πίνακας 8.7.2.1). Σε υπερβολικά παχύσαρκα άτομα που χειρουργήθηκαν για αντιμετώπιση της παχυσαρκίας, 27% είχαν σοβαρή ηπατοστεάτωση με λίπος στο ήπαρ >60% του βάρους τους.¹⁸

Παράγοντες που προδιαθέτουν σε ΜΑΣ είναι η κατανάλωση κεκορεσμένων λιπαρών οξέων και πολλών υδατανθράκων. Έτσι, η κατανάλωση κεκορεσμένων λιπαρών οξέων σχετίστηκε με τη μεταγευματική λιπαιμία σε άτομα που είχαν μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα¹⁹ και η κατανάλωση υδατανθράκων σχετίστηκε με τη φλεγμονώδη εξεργασία του ήπατος.²⁰

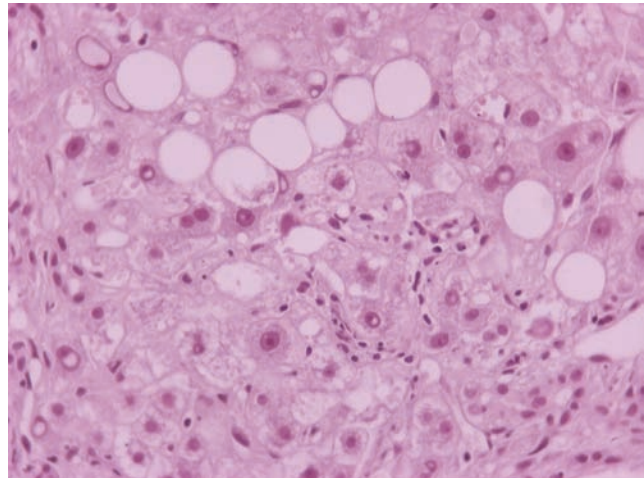
Παθογένεια. Η παθογένεια της μη αλκοολικής λιπώδους νόσου του ήπατος δεν είναι πλήρως διευκρινισμένη. Η στεάτωση αποτελεί αντανάκλαση της κατακράτησης λιπιδίων μέσα στα ηπατικά κύτταρα. Η συσσώρευση του λίπους είναι αποτέλεσμα της ανισορροπίας μεταξύ της πρόσληψης και σύνθεσης λιπαρών οξέων έναντι της οξειδωσης και της εξόδου τους από το ήπαρ. Πιο ειδικά, η αντίσταση στην ινσουλίνη έχει ως αποτέλεσμα αδυναμία αντιρρόπησης της λιπόλυσης, λόγω της οποίας αυξάνεται η κυκλοφορία των ελεύθερων λιπαρών οξέων που προέρχονται από τον λιπώδη ιστό (ΕΛΟ), τα οποία και εισέρχονται στο ήπαρ. Παρόμοιο αποτέλεσμα έχει η αυξημένη πρόσληψη θερμίδων, λόγω αύξησης των εξωγενώς προσφερόμενων στο ήπαρ τριγλυκεριδίων που απορροφώνται από το έντερο.²

Εξάλλου, τα αυξημένα ΕΛΟ και τα προϊόντα μεταβολισμού του λίπους στους μυς προκαλούν αντίσταση στην ινσουλίνη μέσω ενεργοποίησης της PKC Theta και συμβάλλουν στη δημιουργία ενός φαύλου κύκλου μεταξύ αντίστασης ινσουλίνης και λίπους.²¹ Η αύξηση των ΕΛΟ στα μιτοχόνδρια υπερφορτώνει το σύστημα της β-οξειδωσης και τα λιπαρά οξέα συσσωρεύονται στο ήπαρ. Τα αυξημένα λιπαρά οξέα ενεργοποιούν στο ήπαρ, ειδικά στο κυτόχρωμα P450, τα 4A και 2E1 ισοένζυμα (λιποξυγενάσες) που παράγουν ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και αποσταθεροποιούν τα λυσοσώματα.^{22,23} Οι ελεύθερες ρίζες προάγουν την εξέλιξη της νόσου, μέσω της υπεροξειδωσης των λιπιδίων και της ενεργοποίησης κυτταροκινών, όπως TNF-α (αυξάνει την απόπτωση κυττάρων), TGF-β (προάγει την ίνωση), MCP-1 και IL-6, ενώ ελαττώνεται η αδιονονεκτίνη (κυτταροκίνη που ευαισθητοποιεί τα κύτταρα στην ινσουλίνη και έχει δράση αντίθετη προς τον TNF-α).²⁴ Η παραγωγή ορισμένων κυτταροκινών είναι γνωστό ότι προάγει τη διαδικασία της φλεγμονής.^{25,26}

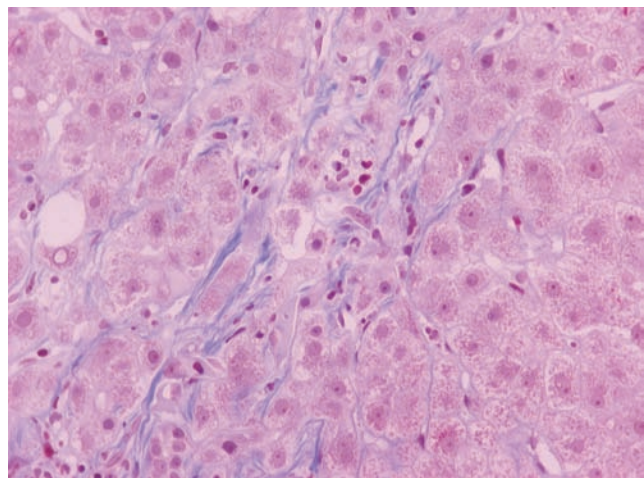
Η ανισορροπία μεταξύ οξειδωτικών και αντιοξειδωτικών ουσιών προδιαθέτει σε μεγαλύτερο βαθμό στεάτωσης, όταν τα ηπατικά κύτταρα εκτίθενται σε ελεύθερες ρίζες οξυγόνου.²⁷ Η υπεροξειδωση των λιπιδίων οδηγεί σε ελευθέρωση μαλονικής διαλδεϋδης και



εικόνα 8.7.2.2 Ηπατοστεάτωση. Μεγέθυνση X100 (Αιματοξυλίνη-εωσίνη)



εικόνα 8.7.2.3 Στεατοηπατίτιδα Μεγέθυνση X400 (Αιματοξυλίνη-εωσίνη)



εικόνα 8.7.2.4 Στεατοηπατίτιδα με ίνωση. Μεγέθυνση X400 (Masson χρώση συνδετικού ιστού). Ο συνδετικός ιστός απεικονίζεται γαλάζιος.

μ- υδροξυνονεάλης. Αυτές οι ουσίες προκαλούν κυτταρικό θάνατο και αλλαγές στη δομή πρωτεϊνών (διασταυρούμενους δεσμούς) με τελικό αποτέλεσμα τον σχηματισμό υαλίνης του Mallory στα ηπατοκύτταρα.²⁸

Τελικά, η αντίσταση στην ινσουλίνη (που πρακτικά είναι συνώνυμος όρος με μειονεκτική ινσουλινική δράση) οδηγεί σε αύξηση της γλυκονεογένεσης, ανεπαρκή μεταβολισμό των ΕΛΟ και ελάττωση της εξόδου τριγλυκεριδίων από το ήπαρ ως VLDL, με αποτέλεσμα την ηπατική στεάτωση. Τα παραπάνω αποτελούν το πρώτο σκέλος της αποκαλούμενης υπόθεσης των δύο κτυπημάτων- «two hit hypothesis».

Η εξέλιξη της ηπατοστεάτωσης σε στεατοηπατίτιδα πιθανολογείται ότι οφείλεται στους μηχανισμούς της δεύτερης φάσης της υπόθεσης των δύο κτυπημάτων. Οι μηχανισμοί αυτοί περιλαμβάνουν γενετικούς, περιβαλλοντικούς και διαιτητικούς παράγοντες, την αύξηση του TGF-β και άλλων κυτταροκινών και τελικά την ενεργοποίηση του καταρράκτη της δημιουργίας ινώδους ιστού που οδηγεί στην κίρρωση.

Παθολογοανατομικώς στην **ηπατοστεάτωση** πολλά ηπατικά κύτταρα φαίνονται να είναι διογκωμένα και να περιέχουν σταγονίδια λίπους στο πρωτόπλασμα και κενотоπιώδη πυρήνα που απωθείται περιφερικά (ballooning hepatocyte necrosis). Οι αλλοιώσεις αυτές είναι εμφανέστερες γύρω από τα φλεβίδια και στα πυλαία διαστήματα²⁹ (εικόνα 8.7.2.2).

Στην περίπτωση της **στεατοηπατίτιδας** παρουσιάζονται, εκτός από τα παραπάνω στοιχεία ηπατοστεάτωσης, και στοιχεία χρόνιας φλεγμονής, νέκρωσης και ίνωσης. Λεμφοκύτταρα και μεγάλα μονοπύρηνα διηθούν τα πυλαία διαστήματα. Παρουσιάζεται, επίσης, διαβρωτική νέκρωση και σπανίως η υαλίνη Mallory (εικόνα 8.7.2.3).³⁰ Τα σωματίδια Mallory εμφανίζονται ως βιολετί κολλώδη υαλοειδή έγκλειστα που βρίσκονται στην περιπυρηνική περιοχή του κυτταροπλάσματος των ηπατοκυττάρων. Αποτελούνται από εκφυλισμένες ενδιάμεσες ίνες (cytokeratin) του κυτταρικού σκελετού των ηπατοκυττάρων και είναι χημειοτακτικοί για τα πολυμορφοπύρηνα.

Ιστολογικώς η μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα που εξελίσσεται σε κίρρωση χαρακτηρίζεται από ηπατοστεάτωση, αλλά και ποικίλο βαθμό φλεγμονής, ηπατοκυτταρικής βλάβης και ίνωσης στα κοιλώδη τριχοειδή, η οποία μπορεί να εξελιχθεί σε πυλαία κίρρωση (εικόνα 8.7.2.4).^{31,32} Σε προχωρημένη κίρρωση χάνονται τα στοιχεία της ηπατοστεάτωσης, γι' αυτό πολλές περιπτώσεις κρυψιγενούς κίρρωσης είναι αποτέλεσμα ΜΑΣ που δεν διαγνώσθηκε νωρίτερα.

Η σταδιοποίηση της παθολογοανατομικής εικόνας της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας αρχικά προτάθηκε να γίνεται σε τέσσερα στάδια.³³ Αργότερα ο

Mendler και συν. πρότειναν τρόπο σταδιοποίησης και εκτίμησης της βαρύτητας της ΜΑΣ σε τρία στάδια, λαμβάνοντας υπόψη και βαθμολογώντας την πυλαία ίνωση (0-6), τη λοβιακή φλεγμονή και νέκρωση (0-3), τα σωματίδια Mallory (0-3), τη διόγκωση των κυττάρων (0-3), την κοιλώδη ίνωση (0-3), και τις λιπώδεις μεταβολές (1-4). Σκορ δραστηκότητας είναι το σύνολο των επιμέρους βαθμών πλην των λιπωδών μεταβολών. Ο υπολογισμός της βαρύτητας της ΜΑΣ προκύπτει ως εξής:

Στάδιο 1 (πυλαία ίνωση 0-2 ή σκορ δραστηκότητας 0-4), Στάδιο 2 (πυλαία ίνωση 3 και σκορ δραστηκότητας 5-7), Στάδιο 3 (πυλαία ίνωση 4-6 ή σκορ δραστηκότητας 8-12).

Οι συγγραφείς θεωρούν ότι με το σύστημα αυτό οριοθετείται καλύτερα η σταδιοποίηση και η πρόγνωση.³⁴

Η επιτροπή του εθνικού ινστιτούτου υγείας των ΗΠΑ για τη μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα πρότεινε επίσης ένα σύστημα βαθμών αποτελούμενο από 14 ιστολογικά χαρακτηριστικά. Με βάση το σκορ δραστηκότητας μπορεί να γίνει διάκριση σε μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα, σε οριακή κατάσταση και σε αρνητικό αποτέλεσμα για στεατοηπατίτιδα.³⁵

Ωστόσο, υπάρχει μεγάλη μεταβλητότητα της εκτίμησης των ιστολογικών ευρημάτων μεταξύ διαφόρων παθολογοανατόμων. Ταύτιση εκτίμησης διαπιστώθηκε μόνο στο 61%.¹

Το ποσοστό της μετάπτωσης της στεατοηπατίτιδας σε κίρρωση είναι δύσκολο να εκτιμηθεί χωρίς βιοψία, εκτός αν έχει ήδη δημιουργηθεί κίρρωση με μείωση των εκκριτικών λειτουργιών του ήπατος (παράταση χρόνου προθρομβίνης, μείωση λευκωματίνης). Σε μελέτη βιοψιών 132 ασθενών με μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος, 21,2 % είχαν προχωρημένη ίνωση ή κίρρωση. Η αύξηση της σχέσης SGOT/SGPT και η εκφύλιση κυττάρων με απώθηση του πυρήνα σχετίζονται με την περιπυλαία ίνωση.³⁶

Τα άτομα με ΜΑΛΝΗ έχουν συχνά αυξημένα επίπεδα σιδήρου και φερριτίνης. Δεν βρέθηκε συσχέτιση με το σίδηρο ή τη φερριτίνη προς την εξέλιξη προς στεατοηπατίτιδα και ίνωση (βλ. και παρακάτω). Σε ποσοστό 71% οι ασθενείς με ΜΑΣ και 50% οι ασθενείς με ΜΑΗ είχαν εναποθέσεις σιδήρου στο ήπαρ.³⁷

Κλινική εικόνα

Οι ασθενείς με ΜΑΛΝΗ συνήθως είναι ασυμπτωματικοί ή μπορεί να αισθάνονται ένα αίσθημα βάρους στο δεξιό άνω τεταρτημόριο της κοιλίας. Επίσης, μπορεί να παραπονούνται για εύκολη κόπωση. Η φυσική εξέταση δείχνει συνήθως παχυσαρκία, ενώ ηπατομεγαλία διαπιστώνεται σε περισσότερο από το 50% των ασθενών. Το ήπαρ συνήθως είναι μαλακό ή φυσιολογικής

σύστασης. Η ηπατική στεάτωση ανακαλύπτεται από τη διαπίστωση αυξημένων τρανσαμινασών και γ-GT σε ασθενείς που δεν πίνουν οινοπνευματώδη ποτά. Υψηλού κινδύνου άτομα για ηπατική στεάτωση είναι τα διαβητικά, τα παχύσαρκα, τα δυσλιπιδαιμικά και τα υπέρτατα. Αν υπάρχει στεατοηπατίτιδα με ίνωση, το ήπαρ γίνεται τελικά σκληρότερο και μεγαλύτερο. Οι ασθενείς οι οποίοι έχουν στεατοηπατίτιδα που εξελίχθηκε σε κίρρωση έχουν και τα κλινικά ευρήματα της κίρρωσης (κρυσπιγενής κίρρωση).

Εργαστηριακή διάγνωση

Στην ηπατοστεάτωση οι εργαστηριακές εξετάσεις του ήπατος μπορεί να είναι φυσιολογικές, ενώ σε μερικές περιπτώσεις είναι ελαφρώς παθολογικές. Μπορεί να υπάρχει μεμονωμένη αύξηση των τρανσαμινασών, της αλκαλικής φωσφατάσης, της γ-GT ή συνδυασμένη αύξηση αυτών. Όταν είναι αυξημένες οι τρανσαμινάσες, η SGPT υπερέχει της SGOT, ενώ το αντίθετο συμβαίνει στην αλκοολική νόσο του ήπατος και στην προχωρημένη στεατοηπατίτιδα που έχει αρκετή ίνωση. Η χοληστερίνη και τα τριγλυκερίδια μπορεί να είναι αυξημένα. Η φερριτίνη είναι αυξημένη τουλάχιστον σε 50% των περιπτώσεων.

Παρά την αντιληπτή διόγκωση του ήπατος, αύξηση των ηπατικών ενζύμων διαπιστώνεται σε μικρό ποσοστό ασθενών. Σε μελέτη της συχνότητας ανεύρεσης αυξημένων ηπατικών ενζύμων σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, βρήκαμε μεταξύ 1.247 ασθενών αυξημένα ένζυμα σε 39 ασθενείς (2,85%). Στους 23 ασθενείς η αιτία των αυξημένων ενζύμων ήταν η ΜΑΛΝΗ. Στους 6 ασθενείς βρέθηκε χολολιθίαση, σε έναν καρκίνος, σε 4 ασθενείς χρόνια ενεργός ηπατίτιδα Β και σε έναν ασθενή ηπατίτιδα C.³⁸ Βεβαίως, αν η αναζήτηση ΜΑΛΝΗ σε άτομα με ΣΔ τύπου 2 γίνει με βιοψία, στεάτωση ή και στεατοηπατίτιδα θα διαπιστώνονταν σε πολύ μεγαλύτερο ποσοστό, που φτάνει το 50-80%.¹⁰ Δηλαδή, ενώ μπορεί να υπάρχει παθολογοανατομικώς ΜΑΛΝΗ, δεν υφίστανται πάντοτε παθολογικά βιοχημικά ευρήματα.⁶

Η μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα προσβάλλει το 2-5% των Αμερικανών στις ΗΠΑ που είναι μια χώρα με ιδιαίτερα υψηλό ποσοστό παχυσάρκων. Σε πολύ μεγαλύτερο ποσοστό (15-20%) υπάρχει απλή ηπατοστεάτωση.

Στην απλή μη αλκοολική ηπατοστεάτωση οι τρανσαμινάσες μπορεί να είναι φυσιολογικές ή ελαφρώς αυξημένες με σχέση SGOT/SGPT <1. Στην προχωρημένη στεατοηπατίτιδα οι τρανσαμινάσες είναι αυξημένες στο 90% των ασθενών με SGOT/SGPT >1. Η αλκαλική φωσφατάση είναι αυξημένη λιγότερο συχνά, και σπάνια είναι αυξημένη η χολερυθρίνη. Αρκετά συχνό εύρημα σε ΜΑΛΝΗ, όπως ήδη αναφέρθηκε, είναι η

αυξημένη φερριτίνη. Η αύξηση της φερριτίνης δεν έχει ειδική συσχέτιση με την εξέλιξη σε στεατοηπατίτιδα. Όμως ιδιαίτερα αυξημένη φερριτίνη φαίνεται αρκετά πιθανό να είναι δείκτης στεατοηπατίτιδας.³⁹ Επειδή η ίδια εργαστηριακή εικόνα -βιοχημική και απεικονιστική- υπάρχει στην ηπατοστεάτωση και στη στεατοηπατίτιδα, μόνο η βιοψία μπορεί να θέσει τη διάγνωση της στεατοηπατίτιδας με τη διαπίστωση των επιπρόσθετων στοιχείων φλεγμονής και ενδεχομένως ίνωσης.¹⁰

Η γενική διάγνωση της ΜΑΛΝΗ τίθεται με το **υπερηχογράφημα** (λαμπρό φωτεινό ήπαρ) που έχει ευαισθησία 89% και ειδικότητα 93%. Η αξονική τομογραφία δείχνει επίσης τη συσσώρευση του λίπους, αλλά είναι εξέταση δεύτερης επιλογής. Η πιο ακριβής αλλά και ακριβή μη επεμβατική μέθοδος είναι η μαγνητική φασματοσκοπία (MRI spectroscopy) που μπορεί να προσφέρει πληροφορίες και για την ποσοτική επιβεβαίωση της ηπατοστεάτωσης.^{40,41} Η μαγνητική φασματοσκοπία χρησιμοποιείται κυρίως σε ερευνητικά πρωτόκολλα.

Η ανάγκη να γίνεται βιοψία ήπατος για τη διάγνωση ΜΑΛΝΗ είναι αντικείμενο αντιρρήσεων. Οι αντιτιθέμενοι υποστηρίζουν ότι η νόσος είναι συνήθως καλοήθης, ότι δεν υπάρχει διαφορετική θεραπεία ηπατοστεάτωσης και ηπατίτιδας, ενώ με τη βιοψία προστίθεται ο επεμβατικός κίνδυνος και το κόστος της.⁷

Ωστόσο, η βιοψία του ήπατος ενδέχεται να κάνει πιο πειθαρχικό τον ασθενή στο διαιτολόγιο και τη φαρμακευτική θεραπεία που θα δοθεί. Επιπλέον, η βιοψία μόνο μπορεί να συμβάλει στην εκτίμηση της βαρύτητας της βλάβης και να θέσει την πρόγνωση, αν υπάρχει δηλαδή στεατοηπατίτιδα και ίνωση.^{10,33,35}

Η διάγνωση της ΜΑΛΝΗ, ως αποτελέσματος διαβητικής ηπατοπάθειας, γίνεται αφού αποκλειστούν άλλες αιτίες λιπώδους ήπατος, όπως είναι ο αλκοολισμός, η βαριά δυσλιπιδαιμία, η υπερβολική παχυσαρκία και η χρόνια δηλητηρίαση από πτητικά πετροχημικά, οι χρόνιες ηπατίτιδες Β και C, η αυτοάνοση ηπατίτιδα, η αιμοχρωμάτωση, η νόσος του Wilson και η έλλειψη α1-αντιθρυψίνης.⁴² Στο διάχυτο λιπώδες ήπαρ το υπερηχογράφημα δίνει την εικόνα του λαμπρού-φωτεινού ήπατος, γιατί υπάρχει έντονη ηχωγένεια. Στην αξονική τομογραφία η άθροιση του λίπους στο ηπατικό παρέγχυμα μειώνει την πυκνότητά του και δίδεται σκοτεινότερη εικόνα. Αν το λίπος είναι συγκεντρωμένο κατά περιοχές, δίδεται η εικόνα του ψευδοόγκου. Αυτή η εστιακή άθροιση λίπους μειώνεται με την επίτευξη ευγλυκαιμίας και με δίαιτα αδυνατίσματος.⁴³

Πρόγνωση

Η πρόγνωση της ηπατοστεάτωσης είναι συνήθως καλή και δεν παρατηρείται εξέλιξη σε στεατοηπατί-

τιδα, ίνωση και κίρρωση ήπατος στη μέγιστη πλειονότητα των περιπτώσεων. Δεν μπορούμε να πούμε, όμως, το ίδιο και για τη στεατοηπατίτιδα, όπου εξελίχθηκε σε ίνωση και κίρρωση παρατηρείται σε σημαντικό ποσοστό (20-50%).^{44,45} Σε πολύ μικρό ποσοστό η μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα μπορεί να εξελιχθεί σε καρκίνωμα του ήπατος. Το ποσοστό της μετάπτωσης της κίρρωσης σε καρκίνο ήπατος είναι σχετικά μικρό και εντάσσεται στο ποσοστό της καρκινικής τροπής της κίρρωσης γενικώς.

Από 420 ασθενείς με ΜΑΛΝΗ μόνο δύο άτομα εμφάνισαν ηπατοκυτταρικό καρκίνο, ποσοστό που είναι μικρότερο από το αναμενόμενο να συμβεί για την ηπατίτιδα Β και C.⁴⁶

Ο Sheth και συν. συνδυάζοντας τα αποτελέσματα τριών μελετών υπολόγισε από ένα σύνολο 28 ασθενών με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα ότι σε χρονικό διάστημα 1-7 ετών 3% αυτών βελτιώθηκαν, 54% παρέμειναν στην ίδια κατάσταση, ενώ 43% εξελίχθηκαν σε βαρύτερη κατάσταση. Σε ποσοστό 8-17% των ασθενών παρατηρήθηκε εξέλιξη προς κίρρωση, ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά για την αλκοολική ηπατίτιδα είναι 38-50%. Γενικώς μπορεί να λεχθεί ότι ένας στους έξι ασθενείς με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα θα καταλήξει σε κίρρωση.⁴⁷

Σε τέσσερις σχετικά πρόσφατες μελέτες εξέλιξης της ΜΑΛΝΗ σε ίνωση, αν υπολογιστούν συγκεντρωτικά τα αποτελέσματα από 217 ασθενείς, βελτίωση παρουσίασαν ασθενείς σε ποσοστό 22,5%, σταθερή κατάσταση 40,09% και επιδείνωση 37,32%.⁴⁸⁻⁵¹ Σε άλλη ανασκόπηση αναφέρεται ότι σε σειρά πέντε δημοσιεύσεων με ΜΑΛΝΗ που υποβλήθηκαν σε βιοψίες ήπατος ασθενών με ΜΑΣ και παρακολούθηση 3,5 έως 11 χρόνια (βιοψία σε 54 ασθενείς από 257), 28% εξελίχθηκαν σε ηπατική βλάβη, 59% δεν εξελίχθηκαν και 13% βελτιώθηκαν.⁵²

Ο θάνατος των ατόμων που έχουν μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα μπορεί να επέλθει ως συνέπεια της κίρρωσης ή άλλων παθολογικών καταστάσεων που συμπαρομαρτούν (νόσος στεφανιαίων αρτηριών, αρτηριακή υπέρταση, διαβήτης).

Ως προς το προσδόκιμο επιβίωσης, υπολογίστηκε ότι επιβίωση 5 και 10 ετών είχαν 67% και 59% αντίστοιχως των ασθενών με ΜΑΣ. Τα αντίστοιχα ποσοστά για την αλκοολική ηπατίτιδα είναι πολύ χειρότερα, ήτοι 38% στα 5 χρόνια και 15% στα 10 χρόνια.⁵³

Θεραπεία

Η ρύθμιση του διαβήτη δεν ελαττώνει το λίπος από το ήπαρ, ενώ το ελαττώνει η δίαιτα αδυνατίσματος με μείωση του λίπους και των υδατανθράκων της τροφής. Επιπλέον βελτίωση προσφέρουν η μείωση

του σωματικού βάρους σε συνδυασμό με αύξηση της σωματικής δραστηριότητας.⁵⁴⁻⁵⁶ Βεβαίως η αύξηση της σωματικής δραστηριότητας βελτιώνει κυρίως την αντίσταση ινσουλίνης στο μυϊκό σύστημα και όχι στο ήπαρ, όμως έμμεσα συμβάλλει στην απώλεια βάρους και τη βελτίωση της δυσλιπιδαιμίας.

Το αποτέλεσμα της απώλειας βάρους στην ιστολογική εικόνα της στεατοηπατίτιδας ποικίλλει, δεδομένου ότι με πολύ ταχεία απώλεια βάρους παρατηρείται επιδείνωση,⁵⁷ ενώ με βραδεία απώλεια βάρους βελτίωση.¹⁸ Περιγράφεται ότι έπειτα από υγιεινοδιαιτητικά μέτρα που επιφέρουν βραδεία απώλεια βάρους (ίση ή μικρότερη από 1,5 Kg /εβδομάδα) παρατηρείται βελτίωση όχι μόνο της φλεγμονής αλλά και της ίνωσης.⁵⁸ Ιστολογική βελτίωση περιγράφηκε και σε 4 από 5 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε λίαν υποθερμιδική κετογενή δίαιτα με 20 g υδατάνθρακες ημερησίως. Η διαφορά στην ίνωση έδειξε στατιστική τάση (trend) βελτίωσης (p<0,07).⁵⁹

Ωστόσο, χρειάζεται προσοχή στη μεγάλη ταχύτητα απώλειας βάρους, γιατί τα κυκλοφορούντα ΕΛΟ από την αυξημένη λιπόλυση μπορεί να εναποτίθενται στο ήπαρ και να αυξάνουν τη διήθηση με λίπος.⁵⁹ Διάφορα φάρμακα έχουν δοκιμαστεί σε μικρό αριθμό ασθενών και τα αποτελέσματά τους παρατίθενται παρακάτω.

Βιταμίνη Ε. Στις χρόνιες παθήσεις του ήπατος παρατηρείται μειωμένη ικανότητα εξουδετέρωσης του οξειδωτικού στρες. Η βιταμίνη Ε μειώνεται σε όλες τις ηπατικές παθήσεις, γι' αυτό και χορηγήθηκε δοκιμαστικά στη θεραπεία της ΜΑΛΝΗ. Αν και σε κάποιες μελέτες υπήρξαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα από τη χορήγησή της, δεν θεωρείται ότι υπάρχουν ακόμη πειστικά θετικά αποτελέσματα και γι' αυτό απαιτούνται προς τούτο μεγαλύτερες και καλά ελεγχόμενες πολυκεντρικές μελέτες.^{60,61}

Φάρμακα ευαισθητοποιητές στην ινσουλίνη. Φάρμακα που ευαισθητοποιούν τους ιστούς στη δράση της ινσουλίνης φαίνεται να έχουν ευνοϊκή επίδραση με βιοχημικά κριτήρια, αλλά συνήθως δεν βρέθηκε διαφορά στην άθροιση του λίπους και στην ίνωση του ήπατος.⁶² Σε καλά σχεδιασμένη ιταλική μελέτη, η μετφορμίνη επέδρασε επωφελώς μειώνοντας τις τρανσαμινάσες, την άθροιση του λίπους και την ίνωση.⁶³ Η ροσιγλιταζόνη φάνηκε αποτελεσματική στη μείωση των ηπατικών ενζύμων μέχρι τα φυσιολογικά όρια, στο 1/3 των περιπτώσεων που χορηγήθηκε.⁶⁴ Σε άλλη μελέτη με τη ροσιγλιταζόνη βρέθηκε βελτίωση ως προς τη συσσώρευση λίπους στα ηπατικά κύτταρα και ιστολογική βελτίωση στα 2/3 των περιπτώσεων –μεταξύ 18 ασθενών- ύστερα από θεραπεία 48 εβδομάδων.⁶⁵ Μείωση των αυξημένων επιπέδων της SGPT παρατηρήθηκε και ύστερα από χορήγηση 15mg πιογλιταζό-

νης σε 7 μεταξύ 12 ασθενών με ΜΑΣ.⁶⁶

Σε 13 ασθενείς που παρακολούθηθηκαν επί 48 εβδομάδες ύστερα από τη διακοπή της χορηγούμενης πιολιταζόνης με βιοψίες φάνηκε αύξηση του λίπους των ηπατοκυττάρων και της SGPT ενώ ελαττώθηκε η λιπονεκτίνη και αυξήθηκε η αντίσταση στην ινσουλίνη.⁶⁷

Ωστόσο, για τις γλιταζόνες δεν πρέπει να λησμονείται ότι αυξάνουν το βάρος των ασθενών και υπάρχουν σοβαρές ενδείξεις για πρόκληση ή επιδείνωση καρδιακής ανεπάρκειας και επομένως ενέχουν πρόβλημα μειωμένης ασφάλειας.⁶⁸

Φάρμακα κατά της παχυσαρκίας και υπολιπιδαιμικά. Νέες φαρμακευτικές ουσίες, όπως είναι οι εκλεκτικοί αποκλειστές των ενδογενών καναβοειδών, (φάρμακα κατά της παχυσαρκίας) είναι επίσης υπό έρευνα. Δυστυχώς, δεν υπάρχουν στοιχεία σχετικά με τη μακροπρόθεσμη ασφάλεια* και την αποτελεσματικότητα αυτών των φαρμάκων καθώς και με την επίδρασή τους στην ιστολογία του λιπώδους ήπατος.⁶⁹ Σε μία ανοικτή μελέτη παρατήρησης, θετικά αποτελέσματα έδειξαν χορηγήσεις ω-3 λιπαρών οξέων σε άτομα με αυξημένα τριγλυκερίδια, ατορβαστατίνης σε υπερχοληστεριναιμικά άτομα και ορλιστάτης σε παχύσαρκα άτομα.⁷⁰ Σε παρόμοια μελέτη χορήγησης, κατά περίπτωση, ατορβαστατίνης, φενοφιμπράτης ή συνδυασμού τους, σε άτομα με λιπώδες ήπαρ και διάγνωση μεταβολικού συνδρόμου, παρατηρήθηκε βελτίωση στην υπερηχογραφική εικόνα και τα ηπατικά ένζυμα (67% υπό ατορβαστατίνη, 42% υπό φαινοφιμπράτη και 70% σε συνδυασμένη θεραπεία).⁷¹

Αντιμετώπιση μέσω ελάττωσης της φερριτίνης. Έχουν δοκιμαστεί και αφαιμάξεις σε άτομα με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα και υψηλή φερριτίνη και φάνηκε βελτίωση της ιστολογικής εικόνας.⁷² Πάντως, σε πρόσφατη ανασκόπηση του θέματος της θεραπείας της ΜΑΛΝΗ αναφέρεται ότι δεν υπάρχουν ελεγχόμενες μελέτες με καλή τεκμηρίωση που να δείχνουν βελτίωση με κάποια φαρμακευτική θεραπεία.⁷³

Πειραματικές θεραπείες. Έχει χορηγηθεί σε ποντίκια μειονεκτικά σε λεπτίνη, καθώς και σε παχύσαρκα σιτιογενώς ποντίκια, ένα ολιγονουκλεοτίδιο εναντίον της πρωτεΐνης διαφοροποίησης σταγονιδίων λίπους στα ηπατοκύτταρα και επιτεύχθηκε μείωση της ηπατικής συσσώρευσης λίπους.⁷⁴

Συμπερασματικά, ο ΣΔ είναι σήμερα η πιο συχνή αιτία ηπατοπάθειας στον ανεπτυγμένο κόσμο.⁷⁵ Η εφαρμογή δίαιτας αδυνατίσματος και άσκησης, εφόσον εφαρμοστούν, είναι τα μόνα σίγουρα αποτελεσματικά μέσα που μπορεί να αποδώσουν στην αντιμετώπιση της ΜΑΛΝΗ των παχύσαρκων διαβητικών ατόμων. Το νενονός ότι η ΜΑΛΝΗ είναι η συχνότερη ηπατική

νόσος σε άτομα με ΣΔ τύπου 2 κάνει επιτακτική την ανάγκη για εξεύρεση μιας αποτελεσματικής θεραπείας που θα αποτρέψει την εξέλιξη της ηπατοστεάτωσης σε στεατοηπατίτιδα ή και της τελευταίας σε κίρρωση. Μικρή βοήθεια προσφέρουν και φάρμακα που ελαττώνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology* 2006;43(2 Suppl 1): S99-S112.
- 2 Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med* 1999;107:450-455.
- 3 Silverman JF, Pories WJ, Caro JF. Liver pathology in diabetes mellitus and morbid obesity. Clinical, pathological, and biochemical considerations. *Path Annu.* 1989;24 Pt 1:275-302.
- 4 Silverman JF, O'Brien KF, Long S, et al. Liver pathology in morbidly obese patients with and without diabetes. *Am J Gastroenterol* 1990;85:1349-1355.
- 5 Marceau P, Biron S, Hould FS, Marceau S, Simard S, Thung SN, Kral JG. Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1513-1517.
- 6 Goodman JI. Hepatomegaly and diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1953;39:1077-1087.
- 7 AGA Technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;123:1702-1725.
- 8 Harrison SA. Liver disease in patients with diabetes mellitus. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:68-76.
- 9 Harrison SA, Nenschwander - Tetri BA. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2004;8:861-879
- 10 Farrell GC, George J, dela M Hall P, McCullough AJ (eds). *Fatty Liver Disease: NASH and Related Disorders*. Malden, MA: Blackwell Publishing, 2005:1-319.
- 11 Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980;55:434-438.
- 12 Sherlock S, Dooley J. *Diseases of the liver and biliary system*. Blackwell Publ, Oxford, Eleventh Edition, 2002.
- 13 Mottin CC, Moretto M, Padoin AV, et al. Histological behavior of hepatic steatosis in morbidly obese patients after weight loss induced by bariatric surgery. *Obes Surg* 2005;15:788-793.

* Απαγορεύθηκε η κυκλοφορία τους τον Σεπτέμβριο του 2008

- 14 Teli MR, James OF, Burt AD, Bennett MK, Day CP. The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. *Hepatology* 1995;22:1714-1719.
- 15 Alder M, Schaffner F. Fatty liver hepatitis and cirrhosis in obese patients. *Am J Med* 1979;67:811-816.
- 16 Keefe E, Adesman P, Stenzel P et al. Steatosis and cirrhosis in an obese diabetic. *Dig Dis Sci* 1987;32:441-445.
- 17 McCullough AJ. The clinical features, diagnosis and natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Liv Dis* 2004;8:521-533.
- 18 Mathurin P, Gonzalez F, Kerdraon O et al. The evolution of severe steatosis after bariatric surgery is related to insulin resistance. *Gastroenterology* 2006;130:1617-1624.
- 19 Musso G, Gambino R, De Michieli F, Cassader M, Rizzetto M, Durazzo M, et al. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003;37:909-916.
- 20 Solga S, Alkhouraishe AR, Clark JM, Torbenson M, Greenwald A, DiehlAM, et al. Dietary composition and nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 2004;49:1578-1583
- 21 Kinn JK, Fillmore JJ, Sunshine MJ, et al. PKC- Theta knockout mice are protected from fat-induced insulin resistance. *J Clin Invest* 2004;114:823-827.
- 22 Feldstein AE, Werneburg NW, Canbay A, et al. Free fatty acids promote hepatic lipotoxicity by stimulating TNF - a expression via a lysosomal pathway. *Hepatology* 2004;40:185-194.
- 23 Weltman MD, Farrell GC, Hall P, Ingelman-Sundberg M, Liddle C. Hepatic cytochrome P450 2E1 is increased in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1998;27:128-133.
- 24 Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2004;114:1752-1761
- 25 Esterbauer H, Schaur RJ, Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radic Biol Med* 1991;11:81-128.
- 26 Lalor PF, Faint J, Aarbodem Y, Hubscher SG, Adams DH. The role of cytokines and chemokines in the development of steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2007;27:173-193.
- 27 Reddy JK, Rao MS. Lipid metabolism and liver inflammation: II. Fatty liver disease and fatty acid oxidation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006;290:G852-G858
- 28 Zatloukal K, Bock G, Rainer I, Denk H, Weber K. High molecular weight components are main constituents of Mallory bodies isolated with a fluorescence activated cell sorter. *Lab Invest* 1991;64:200-206.
- 29 Johnson DG, Alberti KG, Faber OK, Binder C. Hyperinsulinism of hepatic cirrhosis: Diminished degradation or hypersecretion? *Lancet* 1977;1:10-13.
- 30 Itoh S, Matsuo S, Ichinoe A, Yamaba Y, Miyazawa M. Non-alcoholic steatohepatitis and cirrhosis with Mallory's hyalin with ultrastructural study of one case. *Dig Dis Sci* 1982;27:341-346.
- 31 Ludwig J, Viggiano T R, McGill DB, Oh B J. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980;55: 434-438.
- 32 Lee R G. Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients. *Hum Pathol* 1989;20:594-598.
- 33 Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2467-2474.
- 34 Mendler MH, Kanel G, Govindarajan S. Proposal for a histological scoring and grading system for non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2005;25:294-304.
- 35 Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;41:1313-1321.
- 36 Gramlich T, Kleiner DE, McCullough AJ, Matteoni CA, Boparai N, Younossi ZM. Pathologic features associated with fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *Hum Pathol* 2004;35:196-199.
- 37 Yamamoto M, Iwasa M, Iwata K, et al. Restriction of dietary calories, fat and iron improves non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:498-503.
- 38 Πούρου Ε, Σουγιουλτζόγλου Φ, Πασχαλίδου Ε, Διδάγγελος Τ, Βουγιούκλης Ν, Καραμήτσος Δ. Τα ηπατικά ένζυμα σε διαβητικούς ασθενείς. Υπό δημοσίευση.
- 39 Hsiao TJ, Chen JC, Wang JD. Insulin resistance and ferritin as major determinants of nonalcoholic fatty liver disease in apparently healthy obese patients. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:167-172.
- 40 Szczepaniak LS, Babcock EE, Schick F, et al. Measurement of intracellular triglyceride stores by H spectroscopy : validation in vivo. *Am J Physiol* 1999;276:E 977-989.
- 41 Longo R, Pollesello P, Ricci C, Masutti F, Kvam BJ, Bercich L, et al. Proton MR spectroscopy in quantitative in vivo determination of fat content in human liver steatosis. *J Magn Reson Imaging* 1995;5:281-285.
- 42 Cotrim HP, Andrade ZA, Parana R, Portugal M, Lyra LG, Freitas LA. Nonalcoholic steatohepatitis: a toxic liver disease in industrial workers. *Liver* 1999;19:299-304.
- 43 Siegelman ES, Rosen MA. Imaging of hepatic steatosis. *Semin Liver Dis* 2001;21:71-80.
- 44 Powel EE, Cooksley WG, Hanson R, et al. The natural

- history of nonalcoholic steatohepatitis : a follow up study of forty -two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990;11:74-80
- 45 Mori S, Yamasaki T, Sakaida I, Takami T, Sakaguchi E, Kimura T, Kurokawa F, Maeyama S, Okita K. Hepatocellular carcinoma with nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol* 2004;39:391-396.
- 46 Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population based cohort study. *Gastroenterology* 2005;129:113-121.
- 47 Sheth SG, Gordon FD, Chopra S. Nonalcoholic Steatohepatitis. *Ann Int Med* 1997;126:137-145
- 48 Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006;44:865-873.
- 49 Harrison SA, Torgerson S, Hayashi PH. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a clinical histopathological study. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2042-2047.
- 50 Fassio E, Alvarez E, Dominguez N, Landeira G, Longo C. Natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a longitudinal study of repeat liver biopsies. *Hepatology* 2004;40:820-826.
- 51 Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol* 2005;42:132-138.
- 52 Das K and Kar P. Non alcoholic steatohepatitis. *JAPI* 2005;53:195-199. 53 Propst A, Propst T, Judmaier G, Vogell W. Prognosis in nonalcoholic steatohepatitis. (Letter) *Gastroenterology Jpn* 1992 ;27:521-528.
- 54 Stone BG, van Thiel DH. Diabetes mellitus and the liver. *Sem Liver Dis* 1985;5:8-28.
- 55 Reaven GM, Bernstein RM. Effect of obesity on the relationship between very low density lipoprotein production rate and plasma triglyceride concentration in normal and hyper-triglyceridemic subjects. *Metab Clin Exp* 1978;27:1047-1054.
- 56 Balazs M, Halmos T. Electron microscopic study of liver fibrosis associated with diabetes mellitus. *Exp Pathol* 1985;97:153-162.
- 57 Capron JP, Delamarre J, Dupas JL, Braillon A, Degott C, Quenum C. Fasting in obesity: another cause of liver injury with alcoholic hyaline? *Dig Dis Sci* 1982;27:265-258.
- 58 Angulo P. Current best treatment for non-alcoholic fatty liver disease. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4:611-623.
- 59 Tendler D, Lin S, Yancy WS Jr, Mavropoulos J, Sylvestre P, Rockey DC, Westman EC. The effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet on nonalcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Dig Dis Sci* 2007;52:589-593.
- 60 Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, Ward J, Schenker S. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2485-2490.
- 61 Di Sario A, Candelaresi C, Omenetti A, Benedetti A. Vitamin E in chronic liver diseases and liver fibrosis. *Vitam Horm* 2007;76:551-573.
- 62 Akyuz F, Demir K, Ozdil S, et al. The Effects of Rosiglitazone, Metformin, and Diet with Exercise in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Dig Dis Sci* 2007;52:2359-2367.
- 63 Bugianesi E, Gentilecore E, Manini R, et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1082-1090.
- 64 Wang CH, Leung CH, Liu SC, Chung CH. Safety and effectiveness of rosiglitazone in type 2 diabetes patients with nonalcoholic Fatty liver disease. *J Formos Med Assoc* 2006;105:743-752.
- 65 Promrat K, Lutchman G, Uwaifo GI, et al. A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004;39:188-196.
- 66 Yoneda M, Endo H, Nozaki Y, et al. Life style-related diseases of the digestive system : gene expression in nonalcoholic steatohepatitis patients and treatment strategies. *J Pharmacol Sci* 2007;105:151-156.
- 67 Lutchman G, Modi A, Kleiner DE, et al. The effects of discontinuing pioglitazone in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2007;46:424-429.
- 68 Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis. *JAMA* 2007;298:1189-1195.
- 69 Mishra P, Younossi ZM. Current Treatment Strategies for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Curr Drug Discov Technol* 2007;4:133-140.
- 70 Hatzitolios A, Savopoulos C, Lazaraki G, et al. Efficacy of omega-3 fatty acids, atorvastatin and orlistat in non-alcoholic fatty liver disease with dyslipidemia. *Indian J Gastroenterol* 2004;23:131-134.
- 71 Athyros VG, Mikhailidis DP, Didangelos TP, et al. Effect of multifactorial treatment on non-alcoholic fatty liver disease in metabolic syndrome: a randomised study. *Curr Med Res Opin* 2006;22:873-883.
- 72 Valenti L, Fracanzani AL, Dongiovanni P, et al. Iron depletion by phlebotomy improves insulin resistance in patients with nonalcoholic fatty liver disease and hyperferritinemia: evidence from a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:1251-1258
- 73 Adams LA, Lindor KD. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Ann Epidemiol* 2007 Aug 27; [Epub ahead of print]
- 74 Imai Y, Varela GM, Jackson MB, Graham MJ, Crooke RM,

Ahima RS. Reduction of hepatosteatosis and lipid levels by an adipose differentiation-related protein antisense oligonucleotide. *Gastroenterology* 2007;132:1947-1954.

- 75 Tolman KG, Fonseca V, Dalpiaz A, Tan MH. Spectrum of liver disease in type 2 diabetes and management of patients with diabetes and liver disease. *Diabetes Care* 2007;30:734-743.

8.7.3 Λοιπές παθήσεις ήπατος και σακχαρώδης διαβήτης

Δ. Καραμήτσος

Ο σακχαρώδης διαβήτης συνυπάρχει συχνά με παθήσεις του ήπατος και αυτό οφείλεται σε δύο λόγους. Πρώτον, ο ΣΔ προκαλεί στεατοηπατίτιδα και, ως συνέπεια της, κίρρωση, δεύτερον, προκαλεί ευπάθεια σε λοιμώξεις του ήπατος και, τρίτον, όταν υπάρχει κίρρωση, αλλά και στις ηπατίτιδες, εμφανίζεται διαβήτης συχνότερα του αναμενομένου. Ενδιαφέρον είναι επίσης το γεγονός ότι η συχνότητα οξείας ηπατικής ανεπάρκειας είναι περίπου διπλάσια* σε διαβητικά άτομα απ' ό,τι σε μη διαβητικό πληθυσμό.^{1,2} Παλαιότερα, με τη χρήση της χλωροπροπαμίδης είχαμε μερικές περιπτώσεις χολοστατικού ικτέρου που σήμερα σπανίζουν.

Παρακάτω θα αναφερθούμε στις συσχετίσεις παθήσεων του ήπατος με τον διαβήτη και τις σχετικές αλληλεπιδράσεις.

Κίρρωση ήπατος και σακχαρώδης διαβήτης

Στην κίρρωση του ήπατος δημιουργείται αυξημένη αντίσταση των ιστών στη δράση της ινσουλίνης –ακόμη και χωρίς να υφίσταται σακχαρώδης διαβήτης⁻³ και η συχνότητα του διαβήτη στους κίρρωτικούς ασθενείς είναι αυξημένη (10-15%).⁴ Η κρυπτογενής κίρρωση λόγω στεατοηπατίτιδας είναι μία συχνή μορφή κίρρωσης σε διαβητικά άτομα με μακροχρόνιο διαβήτη τύπου 2 και παχυσαρκία.⁵ Όταν η στεατοηπατίτιδα μετατρέπεται σε κίρρωση, το λίπος του ήπατος ελαττώνεται και γι' αυτό οι περιπτώσεις στεατοηπατίτιδας που εξελίσσονται αποδεδειγμένα σε κίρρωση είναι λιγότερες. Ωστόσο, για την εξέλιξη αυτή της στεατοηπατίτιδας σε κίρρωση, υπάρχουν πολλές έμμεσες και επιδημιολογικές ενδείξεις.^{6,7,8} Από την άλλη πλευρά, υπάρχει αυξημένη συχνότητα (60%) μειονεκτικής ανοχής γλυκόζης σε κίρρωτικούς ασθενείς και 20% των

κίρρωτικών ατόμων έχουν κλινικά έκδηλο διαβήτη.⁹

Όταν υπάρχει κίρρωση ήπατος, αντενδείκνυται η χρήση των από του στόματος υπογλυκαιμικών φαρμάκων. Δεν πρέπει να λησμονείται ότι οι σουλφονουλρίες μπορεί να προκαλέσουν (πολύ σπάνια στις μέρες μας) χολοστατικό ίκτερο. Ο ίκτερος αυτός ήταν αρκετά συχνός, όταν λαμβάνονταν μεγάλες δόσεις χλωροπροπαμίδης.¹⁰

Αν ο διαβήτης δεν ρυθμίζεται μόνο με τη διαίτα, συνιστάται ινσουλινοθεραπεία. Η κίρρωση του ήπατος αποτελεί μια αρκετά συχνή αιτία θανάτου επί διαβητικών ασθενών.

Ηπατίτιδα και διαβήτης

Η ηπατίτιδα Β και ιδίως η C είναι συχνότερες στους διαβητικούς.¹¹ Οι παλαιότερες νοσηλείες σε νοσοκομεία που δεν χρησιμοποιούσαν σύριγγες μίας χρήσης είναι μία πιθανή αιτία για το φαινόμενο αυτό, καθώς και οι συχνότερες νοσηλείες που έχουν τα διαβητικά άτομα για διάφορους λόγους. Ίσως και η μειονεκτική ανοσολογική απάντηση των διαβητικών ασθενών, που δημιουργείται όταν δεν έχουν καλή ρύθμιση του διαβήτη, να διευκολύνει τη χρόνια λοίμωξη. Επιπλέον, η απάντηση των διαβητικών στον εμβολιασμό για προφύλαξη από ηπατίτιδα Β δεν είναι πάντα ικανοποιητική, γι' αυτό και απαιτείται παρακολούθηση του αποτελέσματος με αναζήτηση αντισωμάτων και συχνά χορηγείται μία επιπλέον (τέταρτη) ένεση εμβολίου.¹²

Η συχνότητα της ηπατίτιδας C σε διαβητικά άτομα είναι σαφώς συχνότερη του αντίστοιχου ποσοστού στον γενικό πληθυσμό.^{13,14} Σε μελέτη που έγινε στις ΗΠΑ βρέθηκε λοίμωξη από HCV περισσότερο από τριπλάσια του αναμενόμενου με odds ratio 3,77.¹⁵ Από διάφορες μελέτες η odds ratio κυμαίνεται από 1,12 έως 3,90, με μέση τιμή το 2,1· επιπλέον αυτού, 4,2% των διαβητικών ατόμων έχει HCV αντισώματα θετικά έναντι 1,6% του μη διαβητικού πληθυσμού.¹⁶

Υπάρχει η άποψη ότι η λοίμωξη με HCV παίζει ρόλο στην εμφάνιση ΣΔ τύπου 2.¹⁷⁻¹⁹ Υπέρ αυτής της άποψης συνηγορεί το γεγονός ότι ασθενείς με HCV έχουν μεγαλύτερη συχνότητα ΣΔ απ' ό,τι ασθενείς με ηπατίτιδα Β (οι συχνότητες είναι 21% και 10% αντιστοίχως).¹⁷ Άλλη ενδιαφέρουσα παρατήρηση είναι ότι άτομα που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση ήπατος έχοντας ηπατίτιδα C εμφανίζουν σε μεγαλύτερη συχνότητα ΣΔ απ' ό,τι άτομα που έκαναν μεταμόσχευση για άλλες αιτίες.²⁰ Εξάλλου, η θεραπεία της λοίμωξης από HCV με ιντερφερόνη βελτιώνει την ανοχή γλυκόζης, εφόσον με αυτήν καταπολεμηθεί η λοίμωξη.^{21,22} Ακόμη αξιοσημείωτο είναι ότι ο γονότυπος 2 του ιού HCV υπάρχει σε μεγάλη συχνότητα στους ασθενείς που έχουν εμφανίσει και διαβήτη.¹⁷

* 2,3/10.000 έτη-διαβητικών ατόμων έναντι 1,44/10.000 έτη-ατόμων

Μια άλλη ενδιαφέρουσα παρατήρηση είναι ότι ο γονότυπος 3 παρουσιάζει αντίσταση στην ινσουλίνη και προφανώς προδιάθεση για διαβήτη.²³ Το λιπώδες ήπαρ φαίνεται να εμπλέκεται, επίσης, στη διαδρομή της HCV και επομένως σημαντικός φαίνεται να είναι και ο ρόλος του οινοπνεύματος. Οι ασθενείς που έχουν λιπώδες ήπαρ εμφανίζονται περισσότερο ανθιστάμενοι στη θεραπεία με ιντερφερόνη και εμφανίζουν συγκριτικά κατώτερα αποτελέσματα.²⁴ Ενδιαφέρον είναι ότι η ιντερφερόνη ελαττώνει τη στεάτωση του ήπατος σε άτομα που ανήκουν στον γονότυπο 3.²⁵

Διαβήτης και αιμοχρωμάτωση

Η αιμοχρωμάτωση οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου HFE, λόγω των οποίων δημιουργείται αυξημένη εναπόθεση σιδήρου στο ήπαρ, το πάγκρεας, την καρδιά, τους όρχεις, τις αρθρώσεις και το δέρμα.

Η αιμοχρωμάτωση είναι νόσος που σε μεγάλο βαθμό διαφεύγει της διάγνωσης. Προσβάλλει περίπου 1 άτομο στα 300, σύμφωνα με αναφορά της ADA.

Για να εκδηλωθεί νόσος, πρέπει να υπάρχει ομοζυγωτία. Οι ετεροζυγώτες δεν νοσούν, αλλά έχουν συνήθως κάπως υψηλά επίπεδα σιδήρου, τρανσφερίνης και φερριτίνης στο αίμα. Στους πάσχοντες ομοζυγώτες, από τη συσσώρευση του σιδήρου προκαλείται ηπατομεγαλία, ηπατική ανεπάρκεια, σακχαρώδης διαβήτης, αρθραλγίες, σεξουαλική ανεπάρκεια και υπέρχρωση του δέρματος (Χαλκόχρους διαβήτης). Διαβήτης διαπιστώνεται σε 75% των περιπτώσεων αιμοχρωμάτωσης.²⁶ Σύμφωνα με μία μελέτη, 20% των πασχόντων από αιμοχρωμάτωση εμφανίζουν υπεργλυκαιμία, αλλά το ποσοστό αυτό φτάνει τα 70%, αν υπάρχει κίρρωση.²⁷ Στην αρχική εμφάνιση της υπεργλυκαιμίας συμβάλλει η αντίσταση στην ινσουλίνη, σε συνδυασμό με μειονεκτική έκκριση ινσουλίνης, η οποία προοδευτικά χειροτερεύει.²⁸ Αν εφαρμοστεί θεραπεία με αφαιμάξεις στην εγκαίρως διαγνωσμένη αιμοχρωμάτωση, ο ΣΔ μπορεί να υφεθεί. Αν έχει απαιτηθεί ινσουλινοθεραπεία, ο διαβήτης δεν υφίεται με τις αφαιμάξεις, προφανώς γιατί το πάγκρεας έχει σε μεγάλο ποσοστό υποστεί μόνιμες αλλοιώσεις.²⁹

Διαβήτης εκδηλώνεται και στην αιμοσιδήρωση, που δημιουργείται από τις συχνές μεταγγίσεις, στις οποίες υποβάλλονται οι πάσχοντες από μεσογειακή αναιμία. Η ηλικία εμφάνισης του ΣΔ στις περιπτώσεις αυτές ποικίλλει και έχει σχέση με την αποτελεσματικότητα της εφαρμοζόμενης αποσιδήρωσης.^{26, 30}

Διαβήτης και ηπατοκυτταρικός καρκίνος

Η συχνότητα του ηπατοκυτταρικού καρκίνου είναι αυξημένη στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2. Σε εργασία του Lawson και συν. βρέθηκε μεταξύ 105 ασθενών

με ηπατοκυτταρικό καρκίνο τετραπλάσια συχνότητα διαβήτη από την αναμενόμενη.³¹ Η αυξημένη αυτή επίπτωση εξηγείται σε μεγάλο βαθμό από την κίρρωση λόγω στεατοηπατίτιδας που συμβαίνει συχνότερα σε παχύσαρκα διαβητικά άτομα.³² Το οξειδωτικό στρες σε αυτές τις περιπτώσεις οδηγεί σε βλάβη του DNA και σε κυτταρικό θάνατο. Η προσπάθεια αποκατάστασης οδηγεί σε πολλαπλασιασμό κυττάρων και ίνωση, η οποία οδηγεί σε κίρρωση. Οι βλάβες του DNA οδηγούν τα κύτταρα σε συνθήκες που προδιαθέτουν σε καρκίνο.^{33,34} Επίσης, έχει βρεθεί ότι ο υποδοχέας IGF-1 των ηπατοκυττάρων συμμετέχει σε διαδικασία που ενεργοποιεί το υπόστρωμα 1- του υποδοχέα της ινσουλίνης, γεγονός που καθιστά τις συνθήκες ευνοϊκές για τη δημιουργία όγκων.³⁵

Διαβήτης και χολολιθίαση

Οι διαβητικοί έχουν διπλάσια έως τριπλάσια συχνότητα χολολιθίασης απ' ό,τι οι μη διαβητικοί, σύμφωνα με νεκροτομικές μελέτες.³⁶⁻³⁸ Η χολολιθίαση είναι συχνότερη στον ΣΔ τύπου 2 σε σύγκριση με τον ΣΔ τύπου 1.³⁹ Προφανώς η παχυσαρκία, που συνυπάρχει σε ποσοστό 80% των περιπτώσεων ΣΔ τύπου 2, είναι ένας προδιαθεσικός παράγοντας, χωρίς όμως να αφαιρεί εντελώς και τον ρόλο του διαβήτη, που και χωρίς την παχυσαρκία έχει 1,6 φορές (odds ratio) μεγαλύτερη συχνότητα χολολιθίασης.⁴⁰ Αιτία της αυξημένης συχνότητας της χολολιθίασης στους διαβητικούς θεωρείται η μειωμένη κινητικότητα της χοληδόχου κύστης.^{41,42} Σε μελέτη με υπερήχους και σπινθηρογράφημα δεν βρέθηκε πάρεση της χοληδόχου κύστης σε διαβητικά άτομα, τα οποία όμως δεν είχαν λιθίαση.⁴³ Η κρατούσα άποψη είναι ότι οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 εμφανίζουν συχνότερα χολολιθίαση λόγω παχυσαρκίας και χολοκυστοπάρεσης.^{41,42} Οι λίθοι συνήθως είναι χοληστερινικοί. Στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, στη σύσταση της χολής υπάρχει υπερκορεσμός με χοληστερόλη που πιθανώς προδιαθέτει σε χολολιθίαση.⁴⁴

Οι διαβητικοί που χειρουργούνται, στην οξεία φάση χολοκυστίτιδας, έχουν χειρότερη πρόγνωση απ' ό,τι οι μη διαβητικοί και οι λοιμώξεις της χοληδόχου των ασθενών εμφανίζουν ιδιαίτερη βαρύτητα (βλ. κεφ. 14). Υπάρχει η άποψη ότι οι διαβητικοί ασθενείς που εμφανίζουν και ασυμπτωματική χολοθίαση πρέπει να χειρουργούνται εν ψυχρώ.⁴⁵ Το 25% των περιπτώσεων διάτρησης χοληδόχου συμβαίνει σε διαβητικούς.⁴⁶ Για τον λόγο αυτό συνιστάται εγχείρηση χολοκυστεκτομής, ακόμη και στους ασυμπτωματικούς διαβητικούς. Ωστόσο, δεν βρέθηκε ότι η εγχείρηση αυξάνει το προσδόκιμο επιβίωσης ούτε ότι βελτιώνει την ποιότητα ζωής τους.⁴⁷ Σε επιδημιολογική μελέτη της χολολιθίασης σε σχέση με τον ΣΔ, οι συγγραφείς κατέ-

ληξαν στο ότι η ηλικία, η δυσλιπιδαιμία, το θήλυ φύλο, το αυξημένο σωματικό βάρος και η μεγάλη διάρκεια του διαβήτη σχετίζονται ως παράγοντες κινδύνου με αυξημένη προδιάθεση για χολολιθίαση στους διαβητικούς ασθενείς.⁴⁸

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 El-Serag HB, Everhart JE. Diabetes increases the risk of acute hepatic failure. *Gastroenterology* 2002;122:1822-1828.
- 2 Chan KA, Truman A, Gurwitz JH, Hurley JS, Martinson B, Platt R, et al. A cohort study of the incidence of serious acute liver injury in diabetic patients treated with hypoglycemic agents. *Arch Intern Med* 2003;163:728-734
- 3 Petrides AS. Liver disease and diabetes mellitus. *Diabetes Review* 1994;2:2-18.
- 4 Barkin JS, Robbins EG, Stein B. Diabetes and the GI System. In Porte D and Sherwin R, eds, *Ellenberg & Rifkin's Diabetes Mellitus*. Appleton & Lange, Stamford, Connecticut 1997:1183-1205.
- 5 Poonawala A, Nair SP, Thuluvath PJ. Prevalence of obesity and diabetes in patients with cryptogenic cirrhosis: a case-control study. *Hepatology* 2000;32:689-692.
- 6 Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, Hespenheide EE, Battle EH, Driscoll CJ. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 1999;29:664-669.
- 7 Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990;11:74-80.
- 8 Lee RG. Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients. *Hum Pathol* 1989;20:594-8.
- 9 Kingston ME, Ali MA, Atiyeh M, Donnelly RJ. Diabetes mellitus in chronic active hepatitis and cirrhosis. *Gastroenterology* 1984;87:688-694.
- 10 Schneider HL, Hornback KD, Kniaz JL et al. Chlorpropamide hepatotoxicity: Report of a case and review of the literature. *Am J Gastroenterol* 1984;79:721-724.
- 11 Khuri KG, Shamma MH, Abourizk N. Hepatitis B virus markers in diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1985;8:250-253.
- 12 Ficicioglu C, Mikla S, Midilli K, Aydin A, Cam H, Ergin S. Reduced immune response to hepatitis B vaccine in children with insulin dependent diabetes. *Acta Paediatr Jpn* 1995;37:687-690.
- 13 Gray H, Wreghitt T, Stratton IM, Alexander GJ, Turner RC, O'Rahilly S. High prevalence of hepatitis C infection in Afro-Caribbean patients with type 2 diabetes and abnormal liver function tests. *Diabet Med* 1995;12:244-249.
- 14 Simo R, Hernandez C, Genesca J, Jordi R, Mesa J. High prevalence of hepatitis C virus infection in diabetic patients. *Diabetes Care* 1996;19:998-1000.
- 15 Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS, Strathdee SA, Szklo M, Thomas DL. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. *Ann Intern Med* 2000;133:592-999.
- 16 Tolman KG, Fonseca V, Tan MH, Dalpiaz A. Narrative review: hepatobiliary disease in type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004;141:946-956.
- 17 Allison ME, Wreghitt T, Palmer CR, Alexander GJ. Evidence for a link between hepatitis C virus infection and diabetes mellitus in a cirrhotic population. *J Hepatol* 1994;21:1135-1139
- 18 Ozyilkan E, Arslan M. Increased prevalence of diabetes mellitus in patients with chronic hepatitis C virus infection [Letter]. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1480-1481.
- 19 Mason AL, Lau JY, Hoang N, Qian K, Alexander GJ, Xu L, et al. Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1999;29:328-33
- 20 Knobler H, Stagnaro-Green A, Wallenstein S, Schwartz M, Roman SH. Higher incidence of diabetes in liver transplant recipients with hepatitis C. *J Clin Gastroenterol* 1998;26:30-33.
- 21 Tanaka H, Shiota G, Kawasaki H. Changes in glucose tolerance after interferon-alpha therapy in patients with chronic hepatitis C. *J Med* 1997;28:335-346.
- 22 Konrad T, Zeuzem S, Vicini P, Toffolo G, Briem D, Lormann J, et al. Evaluation of factors controlling glucose tolerance in patients with HCV infection before and after 4 months therapy with interferon-alpha. *Eur J Clin Invest* 2000;30:111-121.
- 23 Hui JM, Kench J, Farrell GC, Lin R, Samarasinghe D, Liddle C, et al. Genotype-specific mechanisms for hepatic steatosis in chronic hepatitis C infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:873-881.
- 24 Kaserer K, Fiedler R, Steindl P, Müller CH, Wrba F, Ferenci P. Liver biopsy is a useful predictor of response to interferon therapy in chronic hepatitis C. *Histopathology* 1998;32:454-461.
- 25 Castera L, Hezode C, Roudot-Thoraval F, et al. Effect of antiviral treatment on evolution of liver steatosis in patients with chronic hepatitis C: indirect evidence of a role of hepatitis C virus genotype 3 in steatosis. *Gut* 2004;53:420-424.
- 26 Saudek CD. Diabetes and the diseases of iron excess. In: Podolsky S, Visnanathan M, eds, *Secondary Diabetes: The*

- Spectrum of the Diabetic Syndromes. New York: Raven Press, 1980.
- 27 Strohmeier G, Niederau C: Diabetes mellitus and hemochromatosis. In Hemochromatosis: Genetics, Pathophysiology, diagnosis, and Treatment. Barton JC, Edwards CQ, Eds. Cambridge, U.K., Cambridge University Press, 2000;268-277.
 - 28 Bacon BR: Hemochromatosis: diagnosis and management. *Gastroenterology* 2001;120:718-725.
 - 29 Thielen V, Radermecker RP, Philips JC, Paquot N, Scheen AJ. Hereditary hemochromatosis and diabetes mellitus: diagnostic approach and clinical evolution. *Rev Med Liege*. 2005;60:448-454.
 - 30 Schafer I, Cheron RG, Dluhy R et al. Biological consequences of acquired transfusional iron overload in adults. *N Engl J Med* 1981;304:319-324.
 - 31 Lawson DH, Gray JM, McKillop C, Clarke J, Lee FD, Patrick RS. Diabetes mellitus and primary hepatocellular carcinoma. *Q J Med* 1986;61:945-955.
 - 32 El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma: an epidemiologic view. *J Clin Gastroenterol* 2002 ;35(5 Suppl 2):S72-S78.
 - 33 Macdonald GA, Greenson JK, Saito K, Cherian SP, Appelman HD, Boland CR. Microsatellite instability and loss of heterozygosity at DNA mismatch repair gene loci occurs during hepatic carcinogenesis. *Hepatology* 1998;28:90-97.
 - 34 Kishimoto Y, Shiota G, Wada K, Kitano M, Nakamoto K, Kamisaki Y, et al. Frequent loss in chromosome 8p loci in liver cirrhosis accompanying hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 1996;122:585-589.
 - 35 Ito T, Sasaki Y, Wands JR. Overexpression of human insulin receptor substrate 1 induces cellular transformation with activation of mitogen-activated protein kinases. *Mol Cell Biol* 1996;16:943-951.
 - 36 Lieber MM. The incidence of gallstones and their correlation with other disease. *Ann Surg* 1952;135:394-405.
 - 37 Zaher Z, Sternley NH, Kagon A et al. Frequency of cholelithiasis in Prague and Malmo; an autopsy study. *Scand J Gastroenterol* 1974;9:3-7.
 - 38 De Santis A, Attili AF, Ginanni Corradini S, Scafato E, Cantagalli A, De Luca C, et al. Gallstones and diabetes: a case-control study in a free-living population sample. *Hepatology* 1997;25:787-790.
 - 39 Chapman BA, Wilson IR, Frampton CM, Chisholm RJ, Stewart NR, Eagar GM, et al. Prevalence of gallbladder disease in diabetes mellitus. *Dig Dis Sci* 1996;41:2222-2228.
 - 40 Haffner SM, Diehl AK, Mitchell BD, Stern MP, Hazuda HP. Increased prevalence of clinical gallbladder disease in subjects with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Epidemiol* 1990;132:327-335.
 - 41 Stone BG, Gavaler JS, Belle SH, Shreiner DP, Peleman RR, Sarva RP, et al. Impairment of gallbladder emptying in diabetes mellitus. *Gastroenterology* 1988;95:170-176.
 - 42 Pazzi P, Scagliarini R, Gamberini S, Pezzoli A. Review article: gall-bladder motor function in diabetes mellitus. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14 Suppl 2:62-65
 - 43 Kronert K, Gotz V, Reuland P, Luft D, Eggstein M. Gallbladder emptying in diabetic patients and control subjects assessed by real-time ultrasonography and cholescintigraphy: a methodological comparison. *Ultrasound Med Biol* 1989;15:535-539
 - 44 Ponz de Leon M, Ferenderes R, Carvilli N. Bile lipid composition and bile acid pool size in diabetics. *Am J Dig Dis* 1978;23:710-716.
 - 45 Kard RW. Gallstones, cholecystitis and diabetes. *Surg Gynecol Obstet* 1990;171:528-532.
 - 46 Roslyn JJ, Thompson JE, Dervin H, Den Besten L. Risk factors for gallbladder perforation. *Am J Gastroenterol* 1987;82:636-640.
 - 47 Friedman LS, Roberts MS, Brett AS, Marton KI. Management of asymptomatic gallstones in the diabetic patient. A decision analysis. *Ann Intern Med* 1988;109:913-919.
 - 48 Pagliarulo M, Fornari F, Fraquelli M, et al. Gallstone disease and related risk factors in a large cohort of diabetic patients. *Dig Liver Dis* 2004;36:130-134.

8.8

ΕΡΕΙΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

8.8.1 Οστά, τένοντες, αρθρώσεις και σύνδεσμοι στον διαβήτη

Δ. Καραμήτσος

Οστά

Τα οστά εμφανίζουν στους διαβητικούς ασθενείς διάφορες μεταβολικές διαταραχές που σχετίζονται με την εκδήλωση χρόνιων διαβητικών επιπλοκών. Για παράδειγμα, οι διαβητικοί που έχουν νεφροπάθεια μπορεί να εμφανίσουν νεφρική οστεοδυστροφία και οι διαβητικοί με νευροπάθεια, αφαλάτωση και αραιώση των οστών που εξελίσσεται σε άρθρωση Charcot. Πολλές γενικευμένες διαταραχές των οστών χαρακτηρίζουν τις μεγάλες ηλικίες, αλλά πολλοί διαβητικοί είναι σε ηλικία άνω των 65 ετών και είναι επόμενο να εμφανίζουν την αναμενόμενη οστεοπόρωση. Οι λίγοι ασθενείς που έχουν δευτεροπαθή διαβήτη από παθήσεις παγκρέατος, μπορεί να έχουν σύνδρομο εντερικής δυ-

σαπορρόφησης με αποτέλεσμα μειωμένη πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D από το έντερο, λόγω της στεατόρροιας.

Το ζήτημα που απασχολεί είναι αν ο ασθενής που δεν έχει εμφανίσει χρόνιες διαβητικές επιπλοκές παρουσιάζει οστεοπάθεια βάσει κάποιου ειδικού μηχανισμού που σχετίζεται με τον διαβήτη. Τα προβλήματα των οστών που κυρίως συζητούνται είναι η οστεοπόρωση, οι αυξητικές διαταραχές, οι υπεροστώσεις στους σπονδύλους, η μετωπιαία υπερόστωση και η χειροαρθροπάθεια.

Οστεοπόρωση αναφέρεται συχνά ότι διαπιστώνεται σε μεγαλύτερη συχνότητα στους διαβητικούς ασθενείς με ΣΔ τύπου 1, που έχουν πολλά χρόνια διαβήτη. Οι νεαροί διαβητικοί εμφανίζουν μερικές φορές μειωμένο σχηματισμό οστού και αυξημένη οστική απορρόφηση. Σε ομάδα νεαρών ασθενών έχει περιγραφεί αφαλάτωση των οστών κατά 20%.¹ Επίσης έχει περιγραφεί ιδιαίτερη μείωση της μάζας των οστικών δοκίδων.² Ωστόσο, δεν έχει αποδειχθεί καλή συσχέτιση των χρόνιων διαβητικών επιπλοκών και της οστεοπόρωσης.^{3,4} Επίσης, σε μελέτη της οστικής πυκνότητας 92 γυναικών με ΣΔ τύπου 1, μέσης ηλικίας 42 ετών, δεν διαπιστώθηκαν διαφορετικές τιμές σε σύγκριση με μη διαβητικές γυναίκες αντίστοιχης ηλικίας.⁵ Η απώλεια οστού δεν φαίνεται να σχετίζεται με την ινσουλινοθεραπεία.⁶ Η περιφερική νευροπάθεια σχετίζεται με την ελάττωση της οστικής πυκνότητας.⁷

Η αύξηση των οστών επηρεάζεται από την κακή ρύθμιση του διαβήτη. Οι μη ρυθμιζόμενοι διαβητικοί μένουν με χαμηλότερο ανάστημα απ' ό,τι θα έπρεπε τελικά να αποκτήσουν. Αυτό έχει φανεί πολύ καλά στη σύγκριση του ύψους δίδυμων αδελφών από τους οποίους ο ένας ήταν από μικρή ηλικία διαβητικός.⁸

Στην παθογένεια της οστεοπόρωσης των διαβητικών, όταν υπάρχει, θεωρείται ότι συμβάλλει, μεταξύ άλλων, και η βλάβη της πρωτεϊνικής ουσίας των οστών. Η ινσουλίνη διεγείρει τη σύνθεση του κολλαγόνου, ενώ η έλλειψη ινσουλίνης επηρεάζει δυσμενώς τη σύνθεση πρωτεογλυκανών στα οστά και τους συνδέσμους.⁹ Γενικώς η ινσουλίνη έχει ευεργετική επίδραση στην αναδόμηση του οστού.¹⁰ Η καλή ρύθμιση του διαβήτη σε άτομα με ΣΔ τύπου 1 εμποδίζει την οστική αραίωση.¹¹

Η οστική πυκνότητα σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 είναι μεγαλύτερη από αυτή των ασθενών με ΣΔ τύπου 1. Ο δείκτης μάζας σώματος και η πυκνότητα του C-τελικού προπεπτιδίου του κολλαγόνου τύπου 1 είναι οι καθοριστές της οστικής πυκνότητας σε διαβητικές μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.¹² Στη βιβλιογραφία υπάρχει αρκετή σύγχυση σχετικά με το αν ο ΣΔ τύπου 2 προκαλεί οστεοπόρωση και η επίδραση του βάρους

σώματος των ασθενών είναι μία παράμετρος που πρέπει να είναι απόλυτα συγκρίσιμη, για να εξαχθούν βέβαια συμπεράσματα. Τα επίπεδα της παραθορμόνης στα άτομα με ΣΔ τύπου 1 βρίσκονται στα κατώτερα φυσιολογικά επίπεδα, αλλά είναι ελαττωμένα σε σχέση με το ιοντισμένο Ca⁺⁺.¹³ Επίσης τα άτομα με ΣΔ τύπου 2 έχουν σχετικά χαμηλές τιμές παραθορμόνης στο πλάσμα.¹⁴

Η οστεοπόρωση που οφείλεται στον ΣΔ σπάνια μπορεί να δημιουργήσει σοβαρό κλινικό πρόβλημα και στην πράξη δεν απασχολεί ιδιαίτερος. Στη βιβλιογραφία δεν υπάρχει συμφωνία για τη συχνότητα καταγμάτων – με την εξαίρεση της άρθρωσης Charcot – στους διαβητικούς.¹⁴⁻¹⁶

Η **παραμορφωτική υπερόστωση** της σπονδυλικής στήλης είναι συχνό εύρημα στους ηλικιωμένους διαβητικούς, χωρίς όμως να θεωρείται χρόνια διαβητική επιπλοκή. Η συσχέτιση της διαταραχής αυτής με τον διαβήτη είναι αβέβαιη, γιατί τέτοιες υπεροστώσεις είναι συχνές στις μεγάλες ηλικίες.^{15,17,18} **Ασβεστοποίηση** των επιμήκων συνδέσμων της σπονδυλικής στήλης συνδυάζεται συχνά με περιφερικές υπεροστωτικές βλάβες (εικόνα 8.8.1.1).^{15,19} Χαρακτηριστικές οστεοποιήσεις παρατηρούνται στους συνδέσμους της πυέλου και στις ιερολαγόνιες αρθρώσεις. Για τη διαφορική διάγνωση από ιερολαγονίτιδα απαιτείται αξονική τομογραφία.²⁰ Ασβεστοποιήσεις παρατηρούνται στις καταφύσεις τενόντων στους τροχαντήρες, στους Αχιλλείου τένοντες και στον μακρό πελματιαίο σύνδεσμο της πτέρνας. Συχνά είναι και τα παρακοτυλιαία οστεόφυτα. Επίσης, κάπως συχνότερα απ' ό,τι στον γενικό πληθυσμό, βρίσκονται ασβεστοποιήσεις στον ώμο, τον αγκώνα και τον καρπό. Υπερόστωση του θόλου του κρανίου συνήθως συνυπάρχει με υπερόστωση της σπονδυλικής στήλης.²¹ Η υπερόστωση είτε δεν προκαλεί συμπτώματα είτε προκαλεί δυσκαμψία και πόνους, που όμως δεν προκαλούν μεγάλη λειτουργική αναπηρία. Η υπερόστωση της σπονδυλικής στήλης στην αυχενική μοίρα μπορεί να προκαλέσει πιεστικά συμπτώματα στον οισοφάγο και δυσκολία στη διασωλήνωση της τραχείας.^{22,23}

Οστεοαρθρίτιδα

Η οστεοαρθρίτιδα είναι συχνότερη πιθανότητα στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, αλλά είναι γνωστή η σχέση της παχυσαρκίας με την οστεοαρθρίτιδα και, κατά συνέπεια, δεν υπάρχει βεβαιότητα για αιτιολογική σχέση της οστεοαρθρίτιδας με τον διαβήτη. Στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 δεν υπάρχει αυξημένη συχνότητα οστεοαρθρίτιδας.¹⁵ Η κλινική εντύπωση του συγγραφέα είναι ότι η οστεοαρθρίτιδα δεν είναι ιδιαίτερος συχνή στους διαβητικούς.

Διαβητική οστεοαρθροπάθεια

Ως διαβητική οστεοαρθροπάθεια αναφέρεται η προσβολή των οστών στην αρθροπάθεια Charcot (βλ. Κεφ. 8.4).

Διαβητική χειροαρθροπάθεια

Τα χέρια των διαβητικών με την πάροδο των ετών γίνονται δύσκαμπτα. Αρχικά δεν γίνεται αντιληπτή η δυσκαμψία από τον ασθενή, αλλά σε κάποια φάση αρχίζουν επώδυνες ενοχλήσεις από τους τένοντες, που εκδηλώνουν τον δάκτυλο τύπου σκανδάλης λόγω τενοντοθήκιδας. Η δυσκαμψία προοδευτικά επιδεινώνεται. Η χρησιμοποίηση των χεριών σε εργασίες προκαλεί επιδείνωση των επώδυνων ενοχλημάτων. Η διαβητική χειροαρθροπάθεια είναι συχνότερη στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 και μπορεί να εμφανιστεί και σε σχετικά νεαρές ηλικίες. Έχει περιγραφεί ότι τα άτομα που έχουν χειροαρθροπάθεια είναι επιρρεπή σε επιπλοκές μικροαγγειοπάθειας.²⁴ Στην εμφάνιση της χειροαρθροπάθειας συζητείται εκτός από τη μεταβολική επίδραση του διαβήτη και η συμμετοχή γενετικών παραγόντων.²⁵ Πιθανότερη αιτία της χειροαρθροπάθειας είναι η μεταβολή του κολλαγόνου του συνδετικού ιστού. Η δυσκαμψία των χεριών των διαβητικών είναι χαρακτηριστική, όταν τα χέρια πάρουν θέση προσευχής (εικόνα 8.8.1.2).

Πολύ σχετικές εκδηλώσεις με τη χειροαρθροπάθεια είναι η συχνή εμφάνιση χείρας Dupuytren στους διαβητικούς και το σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα.

Περιορθρίτιδα του ώμου

Οι διαβητικοί εμφανίζουν συχνότερα από τον λοιπό πληθυσμό περιορθρίτιδα ώμου. Ενώ στον λοιπό πληθυσμό η περιορθρίτιδα του ώμου εμφανίζεται σε άτομα άνω των 40 ετών, στους διαβητικούς μπορεί να συμβαίνει και σε νεότερα άτομα.²⁶

Σχέση σακχαρώδη διαβήτη και λοιπών ρευματικών νοσημάτων

Στον σακχαρώδη διαβήτη είναι κάπως συχνότερη η εμφάνιση ρευματοειδούς αρθρίτιδας, καθώς και της ψωρίασης. Γενετικοί παράγοντες, πιθανώς, εξηγούν αυτή τη συσχέτιση μέσω ανοσολογικών μηχανισμών.²⁶ Σε παχύσαρκους διαβητικούς μπορεί να εμφανιστεί και κρίση ουρικής αρθρίτιδας. Επίσης αναφέρεται ότι είναι κάπως συχνότερη η αρθρίτιδα από πυροφωσφορικό οξύ, αλλά δεν υπάρχει επιβεβαίωση.²⁷ Έχει εκφραστεί και η άποψη ότι στον ΣΔ υπάρχει κατά κανόνα υποουριχαιμία, η οποία αποδίδεται σε αυξημένη αποβολή του ουρικού οξέος, λόγω ελαττωμένης προ-



εικόνα 8.8.1.2 Δυσκαμψία των δακτύλων εμφανής σε θέση προσευχής.

εκκριτικής επαναρρόφησης, αλλά και μεταεκκριτικής επαναρρόφησης.²⁸ Η ουρική αρθρίτιδα εμφανίζεται, συνήθως, σε παχύσαρκα άτομα που καταναλώνουν οινοπνευματώδη ποτά και σημαντικό ποσοστό αυτών είναι και διαβητικοί.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Levin M, Boisseau A, Avioli L. Effect of diabetes mellitus on bone mass in juvenile and adult onset diabetes. *N Engl J Med* 1976;294:241-245.
- 2 Lopez-Ibarra P, Munoz-Torres M, Hawkins F et al. Bone mass in type 1 insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetologia* 1992;35:151.
- 3 Auwerx J, Dequeker J, Bouillon R, Geusens P, Nijs J. Mineral metabolism and bone mass of peripheral and axial skeleton in diabetes mellitus. *Diabetes* 1988;37:8-12.
- 4 Mathiasen B, Nielsen S, Ditzel J, Rodbro P. Long term bone loss in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Intern Med* 1990; 227:325-327.
- 5 Lunt H, Florkowski CM, Cundy T et al. A population-based study of bone mineral density in women with longstanding type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 1998;40:31-38.
- 6 Tuominen JT, Impivaara O, Puukka P, Ronnema T. Bone mineral density in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:1196-1200.
- 7 Rix M, Andreassen H, Eskildsen P. Impact of peripheral neuropathy on bone density in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:827-831.
- 8 Danne T, Kordonouri O, Enders I, Weber B. Factors influencing height and weight development in children with diabetes. *Diabetes Care* 1997;20:281-285.
- 9 Weiss R, Gorn A, Nimmi M. Abnormalities in the biosynthesis of cartilage and bone proteoglycan in experimental diabetes. *Diabetes* 1981;30:6707.
- 10 Montecucco C, Baldi F, Caporali R. Serum osteocalcin (bone gla-protein) and bone mineral content in non-insulin dependent diabetes. *Diabetes, Nutrition and Metabolism Clinical and Experimental* 1990;4:311-316.
- 11 De Schepper J, Smitz J, Rosseneu S, Bollen P, Louis O. Lumbar spine bone mineral density in diabetic children with recent onset. *Horm Res* 1998;50:193-196.
- 12 Hampson G, Evans C, Petitt RJ et al. Bone mineral density, collagen type 1 alpha 1 genotypes and bone turnover in premenopausal women with diabetes mellitus. *Diabetologia* 1998;41:1314-1320.
- 13 Saggese G, Bertelloni S, Baaroncelli GI et al. Bone demineralization and impaired mineral metabolism in insulin dependent diabetes mellitus A possible role of Mg deficiency. *Helv Paediat Acta* 1989;43:405-414.
- 14 Selby PL. Osteopenia and diabetes. *Diabetic Med* 1988;5:423-428.
- 15 Forgacs S. Diabetes mellitus and rheumatic disease. *Clin Rheum Dis* 1986;12:729-753.
- 16 Heath H, Melton LJ, Chu-Pin C. Diabetes mellitus and risk of skeletal fracture. *N Engl J Med* 1980;303:567-570.
- 17 Hajkova J, Streda A, Skrha F. Hyperostotic spondylosis and diabetes mellitus. *Ann Rheum Dis* 1965;24:536-543.
- 18 Bossa G, Giordano M, D'Ontorio F. Problemes cliniques et metaboliques concernant le rhumatisme arthrosique dans le diabete. *Rev Rhum* 1970;37:139-146.
- 19 Forgacs S. Hyperostotische Knochenverederungen bei Diabetikern. *Radiologe* 1973;13:167-173.
- 20 Maertens M, Mielents, Verstraete K, Veys E. Evaluation of the involvement of axial entheses and sacroiliac joints in relation to diagnosis: comparison among diffuse idiopathic skeletal hyperostosis (DISH) osteoarthritis and ankylosing spondylitis. *Clin Rheum* 1992;11:551-557.
- 21 Locotto Fernandez, Abranazon H, Caffera D, Puche R. Calcium metabolism of rats with varying degrees of insulinopenia. *Bone Miner* 1990;8:119-130.
- 22 Jonathan D, Baer S. Cervical osteophytes: their significance in ENT practice. *J Laryngol Otol* 1990;104:236-238.
- 23 Kmucha S, Cravens R. DISH syndrome and its role in dysphagia. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;110:431-436.
- 24 Rosenbloom A. Limited joint mobility in insulin-dependent childhood diabetes. *Eur J Pediatr* 1990;149:380-388.
- 25 Brik R, Berant M, Vardi P. The scleroderma-like syndrome of insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Rheum Dis* 1990;49:236-237.
- 26 Mavrikakis M, Drimis S, Kontoyannis D et al. Calcific shoulder peri-arthritis (tendinitis) in adult onset diabetes mellitus: a controlled study. *Ann Rheum Dis* 1989;48:211-214.
- 27 Silveri F, Adamo V, Corsi M, Brecciaroli D, Pettinari P, Urbani C, Carotti A, Cervini C. Chondrocalcinosis and diabetes mellitus. The clinico-statistical data. *Recenti Prog Med* 1994;85:91-5.
- 26 Τσάπας Γ. Σακχαρώδης διαβήτης και ουρικό οξύ. *Ελλ Διαβητολ Χρον* 1989;2:120-124.

8.8.2 Επίδραση του Σακχαρώδη Διαβήτη στην κινητικότητα των αρθρώσεων και στον τρόπο βαδίσματος - βηματισμού.

Τ. Διδάγγελος

Οι εκδηλώσεις του ΣΔ από τα οστά, τους συνδέσμους, τις αρθρώσεις και τους τένοντες έχουν μελετηθεί διεξοδικότερα, ιδίως μετά το 1980. Σε αυτό συνέβαλε σημαντικά η ανάπτυξη της σύγχρονης τεχνολογίας με την εφαρμογή πολλών νέων μεθόδων μελέτης αυτών των προβλημάτων. Επιπλέον, η αύξηση της συχνότητας εμφάνισης του ΣΔ και η μεγαλύτερη διάρκεια ζωής των ατόμων με ΣΔ κατέστησε την ανάγκη μελέτης τους επιτακτική.

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης σχετίζεται με αρκετές νευρο-μυο-σκελετικές διαταραχές που φαίνονται στον πίνακα 8.8.2.1. Μερικές εξ αυτών θεωρούνται ότι αποτελούν επιπλοκές του ΣΔ, καθώς έχουν συσχετιστεί με τη διάρκεια και το επίπεδο μεταβολικού ελέγχου των ατόμων με ΣΔ. Άλλες απλώς εμφανίζονται σε μεγαλύτερη συχνότητα στον ΣΔ. Οι μυοσκελετικές διαταραχές των διαβητικών ατόμων μπορεί να συμβάλλουν στην εμφάνιση ελκών στα πόδια και στη συνέχεια στον πιθανό ακρωτηριασμό των άκρων με συνέπεια σοβαρές αναπηρίες, πτωχότερη ποιότητα ζωής αλλά και αυξημένο κίνδυνο θανάτου.

Παρακάτω θα αναφερθούμε σε δύο από αυτές τις διαταραχές που αφορούν σε διαβητικούς ασθενείς:

-την **περιορισμένη κινητικότητα των αρθρώσεων** (Limited Joint Mobility, LJM)

-τις **διαταραχές του τρόπου βαδίσματος – βηματισμού** των ατόμων με ΣΔ.

Τα προβλήματα αυτά είναι συνέπεια διαταραχών του συνδετικού ιστού, της διαβητικής νευροπάθειας και της μακρο- μικρο- αγγειοπάθειας ή και συνδυασμού αυτών. Η Διαβητική Περιφερική Νευροπάθεια (ΔΠΝ) είναι αυτή που έχει μελετηθεί καλύτερα και έχει

ενοχοποιηθεί περισσότερο για την εμφάνιση των μυοσκελετικών διαταραχών. Η συχνότητα της ΔΠΝ έχει αναφερθεί ότι είναι μεταξύ 20% - 50% στους ασθενείς με ΣΔ. Ως γνωστόν, η ΔΠΝ αρχίζει ως αισθητικού τύπου νευροπάθεια, είναι δε δυνατόν να εξελιχθεί και σε κινητικού τύπου νευροπάθεια, με αποτέλεσμα ατροφίες μυών και διαταραχές κινητικότητας. Από την κλινική εξέταση δυνατόν να παρατηρηθεί μειωμένο όριο αντίληψης των δονήσεων με διαπασών, μειωμένη αίσθησης αφής, ελαττωμένη αντίληψη της αίσθησης του πόνου και της αντίληψης των μελών στον χώρο. Όλες οι παραπάνω διαταραχές οδηγούν στην αύξηση των μυοσκελετικών προβλημάτων, στη διαταραχή του τρόπου βαδίσματος- βηματισμού, στην πρόκληση επεισοδίων πτώσης στο έδαφος και στον αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης έλκους στα πόδια των διαβητικών ασθενών.

Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί

Ως κοινός παθογενετικός μηχανισμός των παραπάνω διαταραχών πιθανολογείται η γλυκοζυλίωση του κολλαγόνου. Η εναπόθεση παθολογικού τύπου κολλαγόνου στον συνδετικό ιστό περιαρθρικής διαταράσσει τη θεμέλια ουσία του συνδετικού ιστού και προκαλεί τις μηχανικές διαταραχές και τη μείωση της κινητικότητας των αρθρώσεων.

Η γλυκοζυλίωση είναι ένας από τους κύριους μηχανισμούς πρόκλησης βλαβών σε ολόκληρο το ανθρώπινο σώμα. Οι περισσότερες βλάβες που δημιουργούνται στον ΣΔ είναι συνέπεια του σχηματισμού των τελικών προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης (Advanced Glycation End products, AGEs).

Τα AGEs αποτελούν μια ετερογενή ομάδα ουσιών οι οποίες σχηματίζονται από τη μη-ενζυματική γλυκοζυλίωση, δηλαδή την αντίδραση αναγωγής της γλυκόζης με τα ελεύθερα αμινοξέα πρωτεϊνών, λιπιδίων και νουκλεϊνικών οξέων.¹ Μια άλλη οδός παραγωγής AGEs

πίνακας 8.8.2.1 Προβλήματα οστών και αρθρώσεων στον ΣΔ

Επιπλοκή ΣΔ	Αυξημένη συχνότητα σε ΣΔ	Πιθανή συσχέτιση με ΣΔ
Μειωμένη κινητικότητα αρθρώσεων	Νόσος Dupuytren	Οστεοαρθρίτιδα
Σύνδρομο δυσκαμψίας χειρός	Νευροπαθητική αρθροπάθεια	Σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα
Μυϊκό έμφρακτο λόγω ΣΔ	Οστεοπενία (ΣΔ Τύπου 1)	
	Περιαρθρίτιδα του ώμου	
	Σηπτική αρθρίτιδα	
	Τενοντούμενίτιδα καμπτήρων μυών	
	Οξεία εγγύς νευροπάθεια	
	Εγγύς κινητική νευροπάθεια	
	Πυομυοσίτιδα	
	Διάχυτη ιδιοπαθής υπερόστωση σκελετού	



σχήμα 8.8.2.1 Μέθοδος καταγραφής βάδισης με ειδικές συσκευές

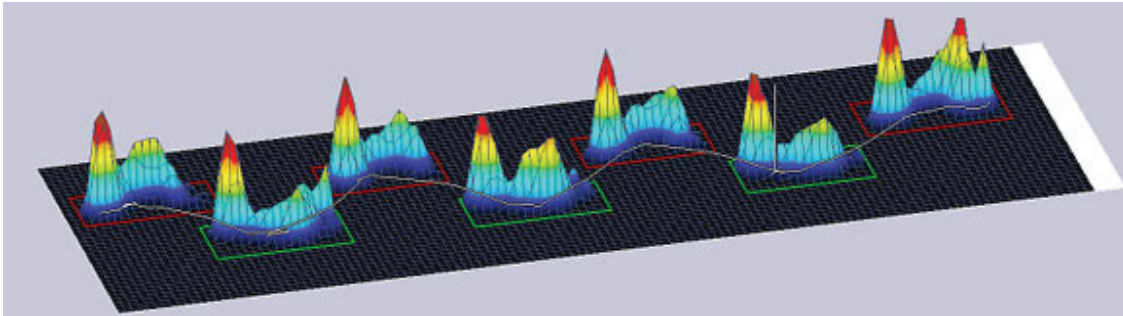
ενεργοποιείται όταν η γλυκόζη -σε συνθήκες οξειδωτικού στρες- σχηματίζει δικαρβονυλικά παράγωγα τα οποία συνδέονται με αμινοξέα και σχηματίζουν τελικά AGEs. Επίσης, η γλυκόζη είναι δυνατόν να σχηματίσει απευθείας AGEs μέσω της οδού των πολυολών και του ενζύμου αναγωγάσης της αλδόζης.² Η παρουσία πολλών μηχανισμών παραγωγής τους υποδηλώνει ότι τα AGEs αποτελούν μια ετερογενή ομάδα ουσιών με διαφορετικές φυσικοχημικές ιδιότητες. Ωστόσο, όλες οι μορφές AGEs έχουν ως κοινή παθοφυσιολογία τη σύνδεση ουσιών με τη γλυκόζη.³

Αρχικώς παράγονται χημικώς αναστρέψιμα γλυκοζυλιωμένα παράγωγα (βάσεις Schiff), τα οποία σε λίγες εβδομάδες μετασχηματίζονται σε λιγότερο ασταθή προϊόντα, τα οποία καλούνται παράγωγα Amadori. Οι βάσεις Schiff είναι αναστρέψιμες και η μεταβολή τους εξαρτάται από τη συγκέντρωση της γλυκόζης στο πλάσμα. Συγκεκριμένα, χαμηλή συγκέντρωση γλυκόζης αποδεσμεύει τα σάκχαρα από τις αμινοομάδες των βάσεων Schiff στις οποίες έχουν συνδεθεί, ενώ οι σταθερά αυξημένες τιμές γλυκόζης αίματος παρατείνουν τη σύνδεση. Ύστερα από διαδοχικές αντιδράσεις οξειδωσης-αναγωγής και αφυδάτωσης, οι οποίες διαρκούν εβδομάδες, σχηματίζονται τα παράγωγα Amadori. Τα τελευταία είναι τα πρόδρομα μόρια που οδηγούν στον σχηματισμό των AGEs, μετά τη σύνδεσή τους με άλλες αμινοομάδες πρωτεϊνών του αίματος (πρωτεΐνες κυτταρικής μεμβράνης μακροφάγων) ή των ιστών (κολλαγόνο υποενδοθηλίου αγγείων). Τα τελικά προϊόντα AGEs είναι σταθερά και διαρκούν για μεγάλο διάστημα, π.χ., όσον αφορά στην αιμοσφαιρίνη, τα AGEs (γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη) παραμένουν όσο η ζωή των ερυθρών στο αίμα, ενώ όσον αφορά στο κολλαγόνο του δέρματος και των αγγείων η σύνδεση είναι μόνιμη.

Στην ομάδα των AGEs ανήκουν αυτά που διασυνδέονται (crosslinked) με τις πρωτεΐνες και τα λιπίδια του αίματος, όπως η πεντοσιδίνη, η κροσλίνη, η βεσπεριλυσίνη και η γλυκοσεπάνη, καθώς και αυτά που δεν διασυνδέονται, όπως η καρβοξυμεθυλυσίνη, η αργοπυριμιδίνη και οι ιμιδαζολόνες. Τα πιο μελετημένα AGEs είναι η N-καρβοξυμεθυλυσίνη (CML), η πεντοσιδίνη και άλλα μεθυλγλυκοξυλικά παράγωγα.⁴ Το κοινό χαρακτηριστικό των διασυνδεδεμένων AGEs είναι η ικανότητά τους να σχηματίζουν ισχυρούς διασταυρούμενους δεσμούς με τις πρωτεΐνες, με αποτέλεσμα να αλλοιώνεται η δομή και λειτουργία των πρωτεϊνών στις βασικές μεμβράνες των αγγείων, στο κολλαγόνο, στο ενδοθήλιο και αλλού. Με τον όρο διασύνδεση εννοούμε τη μη αναστρέψιμη ένωση των AGEs με διάφορες δομικές πρωτεΐνες του οργανισμού, όπως είναι το κολλαγόνο, οι ενδοκυτταρικές πρωτεΐνες, τα φωσφολιπίδια των μεμβρανών, το DNA και οι λιποπρωτεΐνες (π.χ. LDL). Η μεταβολή της χημικής δομής αλλοιώνει τις ιδιότητες αυτών των πρωτεϊνών προσδίδοντάς τους αθηρωματογόνο δράση.⁵ Κοινή ιδιότητα των AGEs είναι η σύνδεσή τους με έναν ειδικό υποδοχέα, τον RAGE (receptor of AGEs), με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση μηχανισμών οξειδωτικού στρες και παραγωγής κυτοκινών που προάγουν τη φλεγμονή, μέσω διέγερσης του παράγοντα NF-κΒ, του υποδοχέα CD36 κ.ά. Το αποτέλεσμα αυτού του καταρράκτη αντιδράσεων είναι η αύξηση ουσιών που προάγουν την αγγειοσυσπασση (ενδοθηλίνη), τη θρόμβωση (αναστολέας ενεργοποίησης πλασμινογόνου, PAI-1) την κυτταρική συσσώρευση και προσκόλληση (π.χ. VCAM), καθώς και τη φλεγμονή (π.χ. IL-6, TNF).⁶

Η κύρια οδός παραγωγής AGEs είναι η ενδογενής οδός που περιγράφηκε παραπάνω. Μια άλλη πηγή AGEs είναι οι τροφές και κυρίως αυτές που περιέχουν σύνθετους υδατάνθρακες και πρωτεΐνες. Τα AGEs βρίσκονται σε πολύ μεγάλη περιεκτικότητα σε τροφές που μαγειρεύονται σε υψηλές θερμοκρασίες και για μεγάλο χρονικό διάστημα. Βρέθηκε ότι τα AGEs των τροφών έχουν παρόμοιες οξειδωτικές και φλεγμονώδεις ιδιότητες με τα AGEs που παράγονται ενδογενώς.⁷ Θετικό είναι το γεγονός ότι μόνο το 10% των AGEs των τροφών απορροφάται από τον οργανισμό και από αυτό μόνο το ένα τρίτο αποβάλλεται με τα νεφρά, ενώ το υπόλοιπο 70% αποθηκεύεται στους ιστούς (δηλαδή το 7% των συνολικά προσλαμβανόμενων).

Συγκεκριμένα, όσον αφορά στο κολλαγόνο έχουν περιγραφεί τα ακόλουθα: αυξημένη μη-ενζυματική γλυκοζυλίωση των πρωτεϊνών του κολλαγόνου, αυξημένη διασύνδεση του κολλαγόνου με επακόλουθη ελαττωμένη ενζυματική αποδόμησή του, αυξημένη ενυδάτωση του κολλαγόνου μέσω της οδού των πο-



σχήμα 8.8.2.2 Φυσιολογικά πελματογραφήματα κατά τη βάδιση.

λυολών και διαταραχή στη σύνθεση του κολλαγόνου. Η οδός των πολυολών πιθανόν να αποτελεί τον κοινό συνδετικό κρίκο μεταξύ των μικροαγγειοπαθητικών επιπλοκών του ΣΔ και διαταραχών του συνδετικού ιστού.

Επιδημιολογία, διάγνωση, κλινικές εκδηλώσεις και θεραπεία της περιορισμένης κινητικότητας των αρθρώσεων

Η επίπτωση της Περιορισμένης Κινητικότητας των Αρθρώσεων (ΠΚΑ) ποικίλλει μεταξύ 8% έως 58% σε ΣΔ τύπου 1 και από 25% έως 76% σε ΣΔ τύπου 2.^{8,9,10,11} Η επίπτωση που έχει αναφερθεί σε μη-διαβητικά άτομα είναι από 1% έως 20%.^{12,13,14} Το φύλο και η φυλή δεν φαίνεται να σχετίζονται με την επίπτωση της ΠΚΑ. Η διάρκεια του ΣΔ, η ηλικία και ο μεταβολικός έλεγχος φαίνεται να σχετίζονται με την εμφάνιση της ΠΚΑ.^{15,16,17} Σε άλλες μελέτες, ωστόσο, η συσχέτιση μεταξύ ΠΚΑ και μεταβολικού ελέγχου δεν ήταν σαφής.^{18,19,20,21}

Η ΠΚΑ δεν παρουσιάζεται συνήθως πριν από την ηλικία των 10 ετών και αρχίζει να εμφανίζεται μεταξύ των ηλικιών 10 και 20 ετών.²² Ωστόσο, η επίπτωσή της έχει μειωθεί τις τελευταίες δύο δεκαετίες, όπως έχει παρατηρηθεί σε δύο μελέτες τόσο σε ηλικίες 7-18 ετών (31% έναντι 7%)²² όσο και σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας (εύρος 4-79 ετών, 43% έναντι 23%) και αυτό πιθανόν να οφείλεται στον καλύτερο μεταβολικό έλεγχο.²³

Η ΠΚΑ προσβάλλει τις μικρές αρθρώσεις των χεριών, των ποδιών και τις μεγάλες αρθρώσεις. Πιθανόν να πρόκειται για γενικευμένη διαταραχή, επειδή έχει παρατηρηθεί ότι προσβάλλει ταυτόχρονα τις αρθρώσεις των χεριών και τις ποδοκνημικές. Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί χαρακτηριστικά ταυτόχρονη επιδείνωση της δυσκαμψίας των προαναφερθεισών αρθρώσεων.²⁴

Η ΠΚΑ προκαλεί μη-φλεγμονώδη, ανώδυνη δυσκαμψία των αρθρώσεων. Αρχίζει συνήθως από τον πέμπτο δάκτυλο και ο περιορισμός επεκτείνεται στη συνέχεια περιφερικά. Το σημείο της "θέσης των χει-

ρών στη στάση της προσευχής" αποτελεί το κλασικό κλινικό σημείο διάγνωσης και εκτίμησης της ΠΚΑ. Επίσης, έχει χρησιμοποιηθεί γωνιόμετρο για την εκτίμηση της ΠΚΑ.

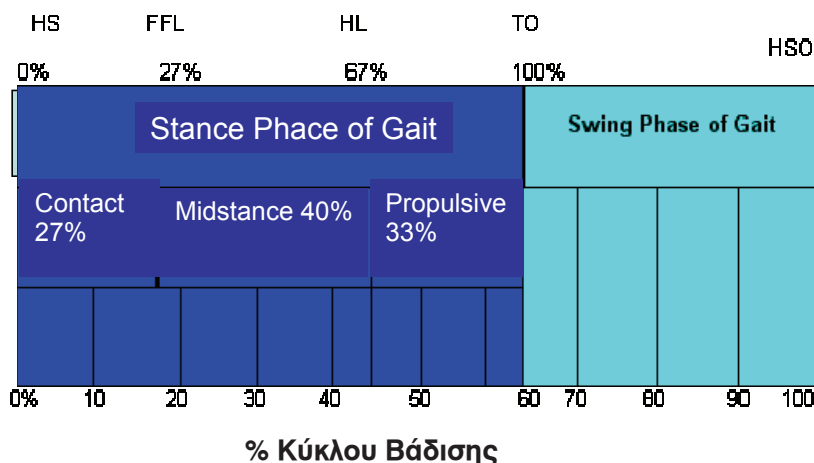
Άλλη αιτιοπαθογενετική θεραπεία άλλη πέραν της προσπάθειας για επίτευξη άριστου μεταβολικού ελέγχου δεν αναφέρεται στη βιβλιογραφία. Ωστόσο, σε δύο ασθενείς χορηγήθηκε Sorbinil (αναστολέας αναγωγάσης της αλδόζης ο οποίος δεν κυκλοφορεί σήμερα) και παρατηρήθηκε βελτίωση της ΠΚΑ.²⁵ Μελέτες με την επίδραση της φυσιοθεραπείας στην ΠΚΑ δεν υπάρχουν προς το παρόν.

Η συμβολή της ΠΚΑ στην παθογένεση του νευροπαθητικού έλκους αποτελεί αντικείμενο μελέτης τα τελευταία χρόνια. Η συσχέτιση αυτή προτάθηκε για πρώτη φορά το 1988 από τον Delbridge²⁶ ο οποίος σε μελέτη του παρατήρησε ότι η ΠΚΑ της ποδοκνημικής άρθρωσης μπορεί να προκαλέσει κατά το βάδισμα αυξημένες πιέσεις στις πελματιαίες επιφάνειες των ποδιών σε περιοχές που είναι ευάλωτες. Επιπροσθέτως, σε νεότερες μελέτες παρατηρήθηκε ότι και η μείωση του εύρους κινητικότητας των μετα-ταρσοφαλαγγικών αρθρώσεων σε ασθενείς με ΔΠΝ, με ταυτόχρονη συνύπαρξη της ΠΚΑ της ποδοκνημικής, μπορεί να συμβάλει στην ανάπτυξη υψηλών πιέσεων στις πελματιαίες επιφάνειες των ποδιών και να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης έλκους.^{27, 28,29,30}

Οι διαταραχές της ΠΚΑ των κατά γόνυ και των ποδοκνημικών αρθρώσεων έχουν παρατηρηθεί και σε ασθενείς χωρίς ΔΠΝ. Ωστόσο, οι διαταραχές της ΠΚΑ ήταν σοβαρότερες σε ασθενείς με ΔΠΝ.³¹

Η σχέση της ΠΚΑ με τις διαβητικές μικροαγγειοπαθητικές επιπλοκές είναι καλά τεκμηριωμένη στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 1¹¹ ενώ σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 η σχέση δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί καλά.³²

Επίσης, έχει αναφερθεί συσχέτιση της ΠΚΑ με μακροαγγειοπάθεια σε διαβητικούς ασθενείς.^{32,33}



σχήμα 8.2.1.3. HS= επαφή πτέρνας, FFL= επαφή ποδιού, HL= ανύψωση πτέρνας, TO= ανύψωση ποδιού, HSO= επαφή πτέρνας αντίθετου ποδιού (κατά την εμφάνιση σε οθόνη συσκευής)

Διαταραχές βαδίσματος-βηματισμού σε διαβητικούς ασθενείς

Ένα ακόμη πιο πολύπλοκο αντικείμενο εντατικής έρευνας τα τελευταία χρόνια είναι η επίδραση του ΣΔ στον τρόπο βάδισης-βηματισμού των διαβητικών ατόμων. Στη μελέτη του θέματος συνέβαλε και η ανάπτυξη της τεχνολογίας με την εφαρμογή ειδικών προγραμμάτων Ηλεκτρονικών Υπολογιστών, ειδικών αισθητήρων, συσκευών μέτρησης της μυϊκής ισχύος και βιντεοσκόπησης των κινήσεων (σχήμα 8.8.2.1 και 8.8.2.2). Ήδη τις τελευταίες δύο δεκαετίες έχουν περιγραφεί σε μελέτες οι διαταραχές του τρόπου βάδισης-βηματισμού στους διαβητικούς έναντι μη-διαβητικών.

Το πόδι είναι ένα εξαιρετικά πολύπλοκο σύστημα που σκοπό έχει να παρέχει στο ανθρώπινο σώμα ισορροπία και μετακίνηση. Τα δύο κύρια συστατικά της λειτουργίας του ποδιού κατά τη βάδιση είναι οι κινήσεις του πρηνισμού και του υπτιασμού. Με την πρώτη λειτουργία επιτυγχάνεται η απορρόφηση των δυνάμεων πρόσκρουσης της πελματιαίας επιφάνειας της πτέρνας με το έδαφος και η προσαρμογή στην οποιαδήποτε επιφάνεια επαφής (σκληρό, μαλακό, ανώμαλο έδαφος κ.ά.) με ταυτόχρονη διατήρηση της ισορροπίας του σώματος. Με τη δεύτερη λειτουργία εξασφαλίζεται η ισορροπία, η μεταφορά και η προώθηση του ανθρώπινου σώματος.

Οι φάσεις του βήματος κατά τη βάδιση είναι οι εξής δύο:

1) Η φάση επαφής του ποδός με το έδαφος (stance phase) που διακρίνεται σε πέντε επί μέρους φάσεις: επαφή πτέρνας με το έδαφος (σχήμα 8.8.2.3), επαφή ποδός, μέσον φάσης- επαφή όλου του ποδός, μη-επαφή πτέρνας, μη-επαφή ποδός.

2) Η φάση της αιώρησης του ποδός (swing phase). Κατά τη συνηθισμένη βάδιση, η χρονική διάρκεια ενός βήματος είναι περίπου ένα δευτερόλεπτο. Το

ποσοστό της χρονικής διάρκειας της κάθε φάσης του βήματος καθώς και των επιμέρους φάσεων φαίνονται στο σχήμα 8.8.2.3.

Κατά τη φάση επαφής του ποδός με το έδαφος, στην αρχή το ακραίο πόδι βρίσκεται σε θέση ελαφράς ραχιαίας κάμψης και ακουμπά στο έδαφος με την οπίσθια επιφάνεια της πελματιαίας επιφάνειας της πτέρνας και στη συνέχεια, λόγω της παθητικής πελματιαίας κάμψης που επέρχεται επειδή το βάρος του σώματος δρα μπροστά από το σημείο στήριξης (μοχλός δεύτερου είδους), το πέλμα ακουμπά ολόκληρο στο έδαφος.

Κατά τη φάση αυτή επιτυγχάνεται διολίσθηση και περιστροφή της πτέρνας γύρω από τον αστράγαλο (υπαστραγαλική άρθρωση) και ακινητοποίησή της σε αυτή τη θέση. Με αυτό τον τρόπο απορροφώνται οι δυνάμεις που αναπτύσσονται κατά την πρόσκρουση της πτέρνας στο έδαφος και γίνεται απελευθέρωση της μεσοτάσιας άρθρωσης. Αποτέλεσμα του τελευταίου γεγονότος είναι ένα εξαιρετικά ευκίνητο ακραίο πόδι. Να σημειωθεί ότι η πτέρνα δέχεται περισσότερο από το μισό του βάρους του ανθρώπινου σώματος, όταν το άτομο στέκεται όρθιο, και ακόμη περισσότερο κατά τη βάδιση. Στη συνέχεια, επειδή το σώμα προωθείται από την ώθηση που του δίνει το άλλο πόδι, προκαλείται, παθητικώς, ραχιαία κάμψη του ακραίου ποδός, οπότε η κνήμη φέρεται προς τα εμπρός. Το πέλμα δέχεται το μεγαλύτερο μέρος του βάρους, όταν η κνήμη, κατά την πορεία της από θέση πελματιαίας προς θέση ραχιαίας κάμψης, βρίσκεται σε κατακόρυφη θέση. Ακολούθως, επέρχονται αλλαγές στην ποδική καμάρα, όταν το πόδι στηρίζει πλέον το βάρος του σώματος. Με τη λειτουργία αυτή πραγματοποιείται κίνηση υπτιασμού της καμάρας του ποδιού και τα οστά του μεταταρσίου στερεώνονται, ώστε να λειτουργήσουν ως μοχλός για την προώθηση του σώματος.

Αμέσως μετά, με τη σύσπαση των μυών που ακο-

λουθεί, ανυψώνεται η πτέρνα από το έδαφος (μοχλός πρώτου είδους) και το πέλμα βαθμιαία στηρίζεται μόνο στο πρόσθιο χείλος της ποδικής καμάρας. Η συνέχιση της σύσπασης των μυών προσδίδει προωθητική ενέργεια στο σώμα, με αποτέλεσμα το πέλμα να ανυψώνεται εντελώς από το έδαφος και το πόδι να ακουμπά στο έδαφος μόνο με τα τρία προς τα έσω δάκτυλα και κυρίως με το μεγάλο δάκτυλο. Σε αυτή την τελική φάση επαφής, το βάρος του σώματος στηρίζεται για μικρό χρονικό διάστημα και στα δύο πόδια, επειδή το άλλο πόδι αρχίζει να ακουμπά στο έδαφος με την πτέρνα του.

Οι διαταραχές του τρόπου βάδισης-βηματισμού που έχουν περιγραφεί σε μελέτες που έγιναν σε διαβητικά άτομα έναντι μη-διαβητικών είναι οι ακόλουθες:

- Η μεγαλύτερη διάρκεια πίεσης του βάρους του σώματος στην πελματιαία επιφάνεια κατά τη διάρκεια της επαφής της με το έδαφος κατά τη βάδιση σε ευθεία γραμμή (stance phase) και τα μικρότερα βήματα.
- Η χειρότερη ισορροπία σώματος.
- Η νευροπάθεια του περιφερικού και του αυτόνομου νευρικού συστήματος.
- Οι ατροφίες μυών.
- Η πάχυνση των περιαρθρικών ιστών όπως οι τένοντες, οι σύνδεσμοι, οι θύλακες των αρθρώσεων,

Οι αυξημένες πιέσεις στις πελματιαίες επιφάνειες μπορούν είτε από μόνη της ή κάθε μία είτε σε συνδυασμούς να προκαλέσουν αυτές τις παραπάνω διαταραχές.^{34,35,36,37,38,39}

Να σημειωθεί ότι η ΠΚΑ της υπαστραγαλικής και των μετααρσοφαλαγγικών αρθρώσεων μπορεί να συμβάλει στην αύξηση των πιέσεων στο πρόσθιο τμήμα του ποδιού και αποτελεί μία πιθανή εξήγηση της εμφάνισης των ελκών στις πελματιαίες επιφάνειες των κεφαλών των μετααρσίων. Επίσης, η μειωμένη κινητικότητα του αχίλλειου τένοντα μπορεί να είναι μία ακόμη αιτία αυξημένων πιέσεων στο πρόσθιο τμήμα του ποδιού.⁴⁰ Ακόμη, στη χειρότερη ισορροπία του σώματος συμβάλουν η διαβητική νευροπάθεια του ΑΝΣ μέσω της ορθοστατικής υπότασης που προκαλεί και της προσβολής του αιθουσαίου νεύρου καθώς επίσης και ο περιορισμός της όρασης.^{41,42}

Τα ανωτέρω συμβάλλουν στον 15πλάσιο κίνδυνο πτώσης στο έδαφος που παρουσιάζουν οι διαβητικοί έναντι μη-διαβητικών είτε κατά τη βάδιση είτε κατά την όρθια στάση.^{43,44}

Με την εφαρμογή, στο μέλλον, ακόμη καλύτερων μεθόδων παρατήρησης, αναμένεται να μελετηθούν διεξοδικότερα οι διαταραχές του τρόπου βάδισης-βηματισμού στους διαβητικούς και να διαπιστωθούν τα ακριβή αίτια.

Συμπερασματικά, ο ΣΔ μπορεί να προκαλέσει σο-

βαρά προβλήματα και αναπηρίες στα άτομα με διαβήτη μέσω της ΠΚΑ και των διαταραχών της βάδισης που έχουν ως αποτέλεσμα την άσκηση αυξημένων πιέσεων σε ορισμένα σημεία του πέλματος και τις πτώσεις. Από τις μέχρι τώρα μελέτες, ο άριστος μεταβολικός έλεγχος φαίνεται να προλαμβάνει ή και να καθυστερεί την εξέλιξη προς το χειρότερο των επιπλοκών αυτών στα πόδια των διαβητικών.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001;414:813-820.
- 2 Thorpe SR, Baynes JW. Role of the Maillard reaction in diabetes mellitus and diseases of aging. *Drugs Aging* 1996;9:69-77.
- 3 Baynes JW, Thorpe SR. Glycoxidation and lipoxidation in atherogenesis. *Free Radic Biol Med* 2000;23:1708-1716.
- 4 Skata N, Uesugi N, Takebayashi S et al. Glycoxidation and lipid peroxidation of low-density lipoprotein can synergistically enhance atherogenesis. *Cardiovasc Res* 2001;49:466-475.
- 5 Eble AS, Thorpe SR, Baynes JW: Nonenzymatic glycosylation and glucose-dependent cross-linking of protein. *J Biol Chem* 1983;258:9406-9412.
- 6 Sharp PS, Rainbow S: Serum levels of low molecular weight advanced glycation end products in diabetic subjects. *Diabet Med* 2003;20:575-579.
- 7 Chuyen Van Nguyen. Toxicity of the AGEs generated from the Maillard reaction: On the relationship of food-AGEs and biological-AGEs. *Mol. Nutr. Food Res* 2006;50:1140-1149.
- 8 Rosenbloom AL, Silverstein JH, Lezotte DC et al. Limited joint mobility in childhood diabetes indicates increased risk for microvascular disease. *New England Journal of Medicine* 1981;305:191-194.
- 9 Chapple M, Jung RT, Francis J et al. Joint contractures and diabetic retinopathy. *Postgraduate Medical Journal* 1983;59:291-294.
- 10 Starkman HS, Gleason RE, Rand LI et al. Limited joint mobility (LJM) of the hand in patients with diabetes mellitus: relation to chronic complications. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1986;45:130-135.
- 11 Arkkila PE, Kantola IM & Viikari JS. Limited joint mobility in type 1 diabetic patients: correlation to other diabetic complications. *Journal of Internal Medicine* 1994;236:215-223.
- 12 Pal B, Anderson J, Dick WC & Griffiths ID. Limitation of joint mobility and shoulder capsulitis in insulin and non-

- insulin-dependent diabetes mellitus. *British Journal of Rheumatology* 1986;25:147-151.
- 13 Mengistu M & Abdulkadir J. Limited finger joint mobility in insulin-dependent and non-insulin-dependent Ethiopian diabetics. *Diabetic Medicine* 1985;2:387-389.
 - 14 Sukenik S, Weitzman S, Buskila D et al. Limited joint mobility and other rheumatological manifestations in diabetic patients. *Diabetes Metabolism* 1987;13:187-192.
 - 15 Lawson PM, Maneschi F & Kohner EM. The relationship of hand abnormalities to diabetes and diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1983;6:140-143.
 - 16 Jennings AM, Milner PC & Ward JD. Hand abnormalities are associated with the complications of diabetes in type 2 diabetes. *Diabetes Medicine* 1989;6:43-47.
 - 17 Silverstein JH, Gordon G, Pollock BH, Rosenbloom AL: Long-term glycemic control influences the onset of limited joint mobility in type 1 diabetes. *J Pediatr* 1998;132:944-947.
 - 18 Fitzcharles MA, DUBY S, Waddell RW et al. Limitation of joint mobility (cheiroarthropathy) in adult noninsulin-dependent diabetic patients. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1984;43:251-257.
 - 19 Noble J, Heathcote JG & Cohen H. Diabetes mellitus in the aetiology of Dupuytren's disease. *Journal of Bone and Joint Surgery (Br)* 1984;66:322-325.
 - 20 Akanji AO, Bella AF & Osotimehin BO. Cheiroarthropathy and long term diabetic complications in Nigerians. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1990;49:28-30.
 - 21 Cagliero E, Apruzzese W, Perlmutter GS & Nathan DM. Musculoskeletal disorders of the hand and shoulder in patients with diabetes mellitus. *American Journal of Medicine* 2002;112:487-490.
 - 22 Infante JR, Rosenbloom AL, Silverstein JH et al. Changes in frequency and severity of limited joint mobility in children with type 1 diabetes mellitus between 1976-78 and 1998. *Journal of Pediatrics* 2001;138:33-37.
 - 23 Reduced Prevalence of Limited Joint Mobility in Type 1 Diabetes in a U.K. Clinic Population Over a 20-Year Period Lindsay J, Kennedy L, Atkinson AB, Bell P, Carson D, MCCance D, Hunter S. *Diabetes Care* 2005;28:658-661.
 - 24 Fernando DJ, Masson EA, Veves A, Boulton AJ: Relationship of limited joint mobility to abnormal foot pressures and diabetic foot ulceration. *Diabetes Care* 1991;14:8-11.
 - 25 Eaton RP, Sibbitt Jr WL, Shah VO et al. A commentary on 10 years of aldose reductase inhibition for limited joint mobility in diabetes. *Journal of Diabetes Complications* 1998;12:34-38.
 - 26 Delbridge L, Perry P, Marr S, et al. Limited joint mobility in the diabetic foot: relationship to neuropathic ulceration. *Diabet Med* 1988;5:333-337.
 - 27 Zimny S, Schatz H, Pfohl M The Role of Limited Joint Mobility in Diabetic Patients With an At-Risk Foot. *Diabetes Care* 2004;27:942-946.
 - 28 Viswanathan V, Snehalatha C, Sivagami M et al. Association of limited joint mobility and high plantar pressure in diabetic foot ulceration in Asian Indians. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2003;60:57-61.
 - 29 D'Ambrogi E, Giurato L, D'Agostino MA et al. Contribution of plantar fascia to the increased forefoot pressures in diabetic patients. *Diabetes Care* 2003;26:1525-1529.
 - 30 Smita Rao, Charles Saltzman, H. John Yack. Segmental foot mobility in individuals with and without diabetes and neuropathy. *Clinical Biomechanics* 2007;22:464-471
 - 31 Yavuzer G, Yetkin I, Toruner BF, Koca N, Bolukbas N. Gait deviations of patients with diabetes mellitus: looking beyond peripheral neuropathy. *Eura Medico phys* 2006;42:127-133.
 - 32 Arkkila PE, Kantola IM & Viikari JS. Limited joint mobility in non-insulin-dependent diabetic (NIDDM) patients: correlation to control of diabetes, atherosclerotic vascular disease, and other diabetic complications. *Journal of Diabetes Complications* 1997;11:208-217.
 - 33 Frost D & Beischer W. Limited joint mobility in type 1 diabetic patients: associations with microangiopathy and subclinical macroangiopathy are different in men and women. *Diabetes Care* 2001;24:95-99.
 - 34 Mueller MJ, Minor SD, Sahrman SA, Schaaf JA, Strube MJ. Differences in the gait characteristics of patients with diabetes and peripheral neuropathy compared with age-matched controls. *Phys Ther* 1994;74:299-300.
 - 35 Sacco IC, Amadio AC A study of biomechanical parameters in gait analysis. *Clin Biomech* 2000;15:196-202.
 - 36 Salsich GB, Mueller MJ Effect of plantar flexor muscle stiffness on selected gait characteristics. *Gait Posture* 2000;11:207-216.
 - 37 Menz HB, Lord SR, St George R, Fitzpatrick RC Walking stability and sensorimotor function in older people with diabetic peripheral neuropathy. *Arch Phys Med Rehabil* 2004;85:245-252.
 - 38 Jerrold Petrofsky, Scott Lee, Salameh Bweir. Gait characteristics in people with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Appl Physiol* 2005;93:640-647.
 - 39 Crisp AJ, Heathcote JG. Connective tissue abnormalities in diabetes mellitus. *J.R.Coll.Phys* 1984;18:132-141.
 - 40 Grant WP, Sullivan R, Soenshine DE et al. Electron microscopic investigation of the effects of diabetes mellitus on the Achilles tendon. *J Foot Ankle Surg* 1997;36:272-278.
 - 41 Hiltunen LA Does glucose tolerance affect elderly persons' balance, gait or muscle strength? *Cent Eur J Public Health* 2001;9:22-25.
 - 42 Darlington CL, Erasmus J, Nicholson M, King J, Smith PF

Comparison of visual-vestibular interaction in insulin-dependent and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Neuroreport* 2000;11:487-490.

- 43 Dingwell JB, Cavanagh PR Increased variability of continuous overground walking in neuropathic subjects is only indirectly related to sensory loss. *Gait posture* 2001;14:1-10.
- 44 Richardson JK Factors associated with falls in older patients with diffuse polyneuropathy. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:1767-1773.

8.8.3 Διαβήτης, οστεοπόρωση και κατάγματα

Φ. Παπαδοπούλου

Έχουν περάσει περισσότερα από 50 χρόνια από τότε που για πρώτη φορά, διατυπώθηκε η άποψη ότι ο διαβήτης μπορεί να σχετίζεται με απώλεια οστικής μάζας.¹ Η σχέση μεταξύ ΣΔ και οστεοπόρωσης απασχολεί ιδιαίτερα τη βιβλιογραφία, κατά τα τελευταία χρόνια. Οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη μπορεί να εμφανίσουν, εκτός των άλλων επιπλοκών, και διαταραχές από το σκελετό, όπως οστεοπενία, οστεοπόρωση και οστεοαρθροπάθεια Charcot. Οι μεταβολικές διαταραχές του διαβήτη είναι πιθανόν να επηρεάσουν τον οστικό μεταβολισμό, τη δομή και την οστική μάζα, δεν είναι πάντως σαφές εάν αυτές οι μεταβολές ευθύνονται για την παρατηρούμενη αύξηση του κινδύνου κατάγματος σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 και ΣΔ τύπου 2.¹ Η σχέση μεταξύ οστεοπενίας και ΣΔ τύπου 1 έχει πλέον αποδειχθεί, ενώ είναι λιγότερο διευκρινισμένη η επίδραση του ΣΔ τύπου 2 στον οστικό μεταβολισμό.

Τελευταία έχει αυξηθεί το ενδιαφέρον αναφορικά με την επίδραση του διαβήτη στο σκελετό, επειδή έχει βρεθεί ότι τα άτομα που πάσχουν από ΣΔ εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο να υποστούν κάταγμα ελάχιστης βίας. Η ποιότητα του οστού, η οποία αναφέρεται στη μικροαρχιτεκτονική των οστών και στα χαρακτηριστικά της οστικής αντοχής, μπορεί να επηρεάζεται στους ασθενείς με ΣΔ και τα οστά να καθίστανται επιρρεπή σε κατάγματα ελάχιστης βίας.^{2,3,4} Η οστική ποιότητα δε μπορεί να εκτιμηθεί με τις γνωστές μεθόδους πυκνομετρίας, αλλά οι μετρήσεις της οστικής πυκνομετρίας, είναι ενδεικτικές της σκελετικής υγείας και επί του παρόντος, η μέτρηση της οστικής μάζας, παραμένει η μόνη μέθοδος εκλογής στην εκτίμηση των οστών .

Η οστεοπόρωση, αποτελεί τη συχνότερη μεταβολική νόσο των οστών παγκοσμίως. Σύμφωνα με τα δεδομένα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO) 34-50% των λευκών μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών πάσχει από οστεοπενία (T- Score -1,0 έως 2,49) και περίπου 17-20% από οστεοπόρωση (T- Score - 2, 5) (πίνακας 1). Τόσο η οστεοπενία όσο και η οστεοπόρωση, κυρίως βέβαια η οστεοπόρωση, χαρακτηρίζονται από αυξημένο κίνδυνο κατάγματος.

Η οστεοπόρωση παραμένει συνήθως ασυμπτωματική, και πολλές φορές ένα κάταγμα αποτελεί την πρώτη εκδήλωση της νόσου. Ο σακχαρώδης διαβήτης και τα κατάγματα ελάχιστης βίας αποτελούν κύριες αιτίες νοσηρότητας και πρόωρης θνητότητας παγκοσμίως. Παρά το γεγονός ότι υπάρχουν μελέτες παρατήρησης, στις οποίες διερευνήθηκε η σχέση μεταξύ διαβήτη και κινδύνου κατάγματος, ο ρόλος του διαβήτη, ως παράγοντα κινδύνου, για την εμφάνιση οστεοπόρωσης και κατάγματος ελάχιστης βίας παραμένει αδιευκρίνιστος. Σε πρόσφατη μελέτη διαπιστώθηκε ότι οι γυναίκες με ΣΔ τύπου 1 εμφανίζουν 12 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να υποστούν κάταγμα στο ισχίο σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, ενώ στις γυναίκες με ΣΔ τύπου 2 ο κίνδυνος κατάγματος είναι αυξημένος κατά 1.7 φορές σε σχέση με τους φυσιολογικούς μάρτυρες.^{5,6}

Αυτές λοιπόν οι δύο μεταβολικές διαταραχές, ο σακχαρώδης διαβήτης και τα οστεοπορωτικά κατάγματα, φαίνεται να βαίνουν εκ παραλλήλου και να απειλούν από κοινού τις αναπτυσσόμενες κοινωνίες, και, παρά το γεγονός ότι η οστεοπόρωση δεν περιλαμβάνεται στη λίστα των επιπλοκών του διαβήτη, οι διαβητικοί ασθενείς τόσο αυτοί που πάσχουν από διαβήτη τύπου

πίνακας 8.8.3.1 Παράγοντες κινδύνου οστεοπόρωσης

Τροποποιήσιμοι παράγοντες

- Κάπνισμα
- Χαμηλό σωματικό βάρος (ΔΜΣ < kg)
- Έλλειψη οιστρογόνων και ανδρογόνων
- Μειωμένη πρόσληψη ασβεστίου
- Μειωμένη φυσική δραστηριότητα
- Φάρμακα (στεροειδή, αντικαταθλιπτικά, αντιεπιληπτικά κ.λ.π)
- Χρόνια νοσήματα

Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες

- Λευκή φυλή
- Γήρανση
- Θήλυ φύλο
- Ιστορικό καταγμάτων σε συγγενείς 1ου βαθμού
- Κακή γενική κατάσταση
- Ατομικό αναμνηστικό κατάγματος

πίνακας 8.8.3.2 Παράγοντες κινδύνου για οστεοπόρωση σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη.

Οφειλόμενοι στον ΣΔ

ΣΔ Τύπου 1
Αρρύθμιστος ΣΔ
Νεφροπάθεια

Οφειλόμενοι σε επιπλοκές του ΣΔ

Νευροπάθεια
Διαβητική διάρροια

Νοσήματα σχετιζόμενα με τον ΣΔ

Νόσος Graves
Κοιλιοκάκη
Αμηνόρροια
Καθυστερήση εφηβείας
Διαταραχές ορέξεως

Αυξημένος κίνδυνος πτώσεων

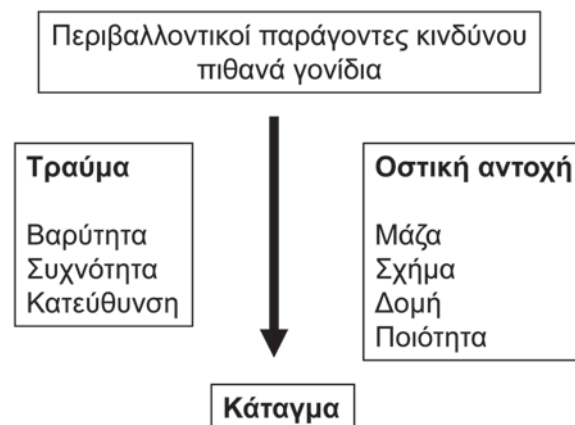
Υπογλυκαιμικά επεισόδια
Νυκτουρία
Κακή όραση λόγω αμφιβληστροειδοπάθειας
Αστάθεια λόγω νευροπάθειας, ελκών, ακρωτηριασμού
Ορθοστατική υπόταση

1, όσο και αυτοί που πάσχουν από τύπου 2 ανήκουν στην ομάδα των ανθρώπων που εμφανίζει αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση κατάγματος (σχήμα 8.8.3.1).

Οστική μάζα

Η εκδήλωση οστεοπορωτικού κατάγματος εξαρτάται από ποικίλους παράγοντες, μεταξύ των οποίων σημαντική θέση κατέχουν η οστική μάζα, ο αριθμός και ο τύπος των πτώσεων, και η αντοχή του οστού (πίνακας 8.8.3.2). Δεν υπάρχουν μέθοδοι με τις οποίες θα μπορούσε κάποιος να εκτιμήσει, στην καθημερινή κλινική πράξη, άμεσα την οστική αντοχή, και επομένως η μέτρηση της οστικής μάζας (ΟΜ) παραμένει η μέθοδος εκλογής με την οποία εκτιμάται η πιθανότητα κατάγματος στην κλινική πράξη. Έχει βρεθεί ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των τιμών της ΟΠ και του κινδύνου κατάγματος: μείωση της ΟΠ κατά 10% σε οποιαδήποτε σκελετική θέση αυξάνει κατά 1.6–2.6 τον σχετικό κίνδυνο για κάταγμα στο ισχίο και κατά 1.7–2.3 για σπονδυλικό κάταγμα.⁷ Στις περισσότερες, μελέτες για τη μέτρηση της οστικής μάζας χρησιμοποιήθηκε παλαιότερα η μέθοδος της απορροφησιομέτρησης με απλή δέσμη ακτίνων Χ (Single Photon Absorptiometry). Με τη μέθοδο αυτή οι μετρήσεις εστιάζονταν κυρίως στον αξονικό σκελετό. Ο βαθμός της οστεοπενίας που διαπιστώθηκε στις περισσότερες μελέτες για τον αξονικό σκελετό ήταν περίπου 8% χαμηλότερη σε σχέση με τους φυσιολογικούς μάρτυρες. Η εφαρμογή της μεθόδου μέτρησης της οστικής μάζας με την απορροφησιομέτρηση με διπλή δέσμη φωτονίων (DXA), επέτρεψε ακριβέστερες μετρήσεις της ΟΜ σε διάφο-

ρες σκελετικές θέσεις. Οι θέσεις στις οποίες γίνονται σήμερα οι μετρήσεις με την μέθοδο DXA είναι η σπονδυλική στήλη, το ισχίο, και η κερκίδα. Κατά συνέπεια τα πρόσφατα δεδομένα, από τις μετρήσεις της οστικής μάζας, είναι ακριβέστερα σε σχέση με τα δεδομένα από παλαιότερες μετρήσεις, και πλέον ενδεικτικά για την εντόπιση διαφορών μεταξύ των εξεταζόμενων ομάδων ατόμων. Στις πρόσφατες μελέτες, στις οποίες χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος DXA, επιβεβαιώθηκαν τα προηγούμενα ευρήματα που αφορούσαν τις μετρήσεις της οστικής μάζας. Η οστική μάζα βρίσκεται μειωμένη στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 στις περισσότερες μελέτες.^{5,8,9} Οστεοπενία αρχικά περιγράφηκε σε εφήβους με διαβήτη και βρέθηκε ότι περίπου 50% των εφήβων εμφάνιζαν μειωμένη οστική μάζα στο φλοιώδες και στο συμπαγές τμήμα της κερκίδας, ενώ σε άλλες μελέτες διαπιστώθηκε ότι η ΟΜ ήταν μειωμένη στη κερκίδα, περίπου κατά 20–50%, σε παιδιά στα οποία η έναρξη του διαβήτη ήταν σχετικά πρόσφατη (μόνον 4–6 χρόνια πριν) σε σχέση με τους φυσιολογικούς μάρτυρες.^{10,11} Σε ποσοστό περίπου 34–67%, οι ενήλικες με ΣΔ τύπου 1, εμφανίζουν οστεοπενία και σε ποσοστό 14–19% οστεοπόρωση. Σε πρόσφατη δημοσίευση, στην οποία, ανασκοπήθηκαν μελέτες που αφορούσαν τη μέτρηση της οστικής μάζας σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1, κατά τη διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας, διαπιστώθηκε ότι στις 13 από τις 15 μελέτες οι διαβητικοί ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 είχαν μικρότερη οστική μάζα.⁵ Υπάρχει μεγάλη βιβλιογραφική αντιπαράθεση αναφορικά με τη σχέση φύλου ή διάρκειας της νόσου και της οστεοπενίας στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 1. Κάποιοι ερευνητές διαπίστωσαν φυλο-εξαρτώμενες διαφορές στον βαθμό της οστικής απώλειας, αλλά δεν υπάρχει ομοφωνία αναφορικά με το εάν η οστεοπενία είναι βαρύτερη στις γυναίκες ή στους άνδρες.⁵ Όσον αφορά την επίπτωση της διάρκειας της



σχήμα 8.8.3.1 Παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση κατάγματος (τροποποίηση από σχήμα του Riggs BL).

νόσου στις τιμές της οστικής μάζας διαπιστώθηκε ότι τα παιδιά με ΣΔ τύπου 1 εμφανίζουν συνήθως, αλλά όχι πάντα καθυστέρηση της οστικής ηλικίας. Στις περισσότερες μελέτες που έγιναν αμέσως μετά την εμφάνιση του διαβήτη ή σε μικρό χρόνο μετά την εκδήλωση της νόσου διαπιστώθηκε ότι υπήρχε ήδη οστεοπενία. Σε πρόσφατη ανασκόπηση, που αφορούσε την εκτίμηση της οστικής μάζας σε παιδιά με σακχαρώδη διαβήτη, διαπιστώθηκε ότι η οστική μάζα -σε μία τουλάχιστον σκελετική θέση- ήταν σημαντικά μειωμένη, στις έξι από τις εννέα μελέτες, σε σχέση με τους φυσιολογικούς μάρτυρες, ενώ οι τιμές της οστικής μάζας δε σχετιζόνταν με το επίπεδο του γλυκαιμικού ελέγχου. Στις περισσότερες πάντως μελέτες, σε παιδιά και εφήβους με ΣΔ τύπου 1, διαπιστώθηκε μειωμένη οστική μάζα σε σχέση με τους φυσιολογικούς μάρτυρες.¹²⁻¹⁵

Αντίθετα ποικίλλουν τα δεδομένα που αφορούν την τιμή της οστικής μάζας στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, στους οποίους διαπιστώθηκαν τιμές συμβατές με μειωμένη,^{8,11,13} αυξημένη¹⁸⁻²⁰ ή και αμετάβλητη τιμή οστικής μάζας.²¹⁻²⁴ Σε πρόσφατες μελέτες διαπιστώθηκαν αυξημένες τιμές οστικής μάζας σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 σε σύγκριση με φυσιολογικούς μάρτυρες, ιδιαίτερα στις μελέτες που αφορούσαν μετεμμηνοπauσιακές γυναίκες.²⁵ Σε μια μεγάλη επιδημιολογική μελέτη στην οποία συμπεριλήφθησαν 7.793 άνδρες και γυναίκες, διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 είχαν υψηλότερες τιμές οστικής μάζας σε σχέση με τους μη-διαβητικούς²⁶ ενώ, το εύρημα αυτό επιβεβαιώθηκε και από τα αποτελέσματα της μελέτης EVOS (European Vertebral Osteoporosis Study).²⁷ Στη μελέτη των Strotmeyer και συν σε 566 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 διαπιστώθηκε αυξημένη τιμή οστικής μάζας κατά 2-8% σε άνδρες και γυναίκες, σε σύγκριση με τους φυσιολογικούς μάρτυρες, και η διαφορά αυτή εξακολουθούσε να ισχύει ακόμη και μετά τη διόρθωση με τον δείκτη μάζας σώματος,²⁰ ακόμη και στις διαβητικές γυναίκες που ήταν σε αγωγή με ινσουλίνη.^{12,25,28} Τέλος, σε πρόσφατη μελέτη διαπιστώθηκε ότι δεν υπήρχαν διαφορές στην οστική μάζα στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 μετά τη διόρθωση των τιμών της OM με το ΔΜΣ και την ηλικία, ενώ οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 είχαν χαμηλότερες τιμές OM σε σχέση με τους φυσιολογικούς μάρτυρες.¹³ Μειωμένες τιμές οστικής μάζας, κυρίως σε περιοχές με φλοιώδες οστόν, διαπιστώθηκαν σε Ιάπωνες διαβητικούς ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και τα επίπεδα των τιμών αυτών συσχετιζόνταν με τις τιμές της HbA1c.²⁹ Η χρήση ινσουλίνης και ο χρόνος διάγνωσης της νόσου δε φαίνεται να ευθύνονται για τις διαφορές που διαπιστώνονται στις τιμές της οστικής μάζας μεταξύ των δύο βασικών τύπων διαβήτη. Ο αυξημένος κίνδυνος κατάγματος που διαπιστώνεται

παρά τις φυσιολογικές ή και αυξημένες τιμές της οστικής μάζας, υποδεικνύουν ότι άλλοι παράγοντες, πλην της οστικής μάζας συμμετέχουν στη διαμόρφωση του κινδύνου κατάγματος στους διαβητικούς με ΣΔ τύπου 2.

Δείκτες οστικής ανακατασκευής

Στα σπονδυλωτά η ακεραιότητα και λειτουργικότητα του σκελετού, σε όλη τη διάρκεια της ζωής, διασφαλίζεται με τη λειτουργία της οστικής ανακατασκευής, η οποία συνίσταται στην οστική παραγωγή από τους οστεοβλάστες (OB) και στην οστική απορρόφηση από τους οστεοκλάστες (OK). Η συνεργασία και ισορροπία αυτών των δύο διεργασιών, εξασφαλίζει τη διατήρηση της οστικής μάζας. Τα επίπεδα των δεικτών οστικής ανακατασκευής, τόσο στο αίμα όσο και στα ούρα, χαρακτηρίζουν το ρυθμό οστικής εναλλαγής. Τα επίπεδα της αλκαλικής φωσφατάσης και της οστεοκαλσίνης στο αίμα αντανakλούν την οστική παραγωγή, ενώ τα διασταυρούμενα πεπτιδία του κολλαγόνου αντανakλούν την οστική απορρόφηση. Η έκκριση οστεοκαλσίνης, από τους οστεοβλάστες, βρίσκεται μειωμένη όταν υπάρχουν αυξημένα επίπεδα γλυκόζης, και κατά συνέπεια η οστική παραγωγή, όπως αυτή προσδιορίζεται από τα επίπεδα της οστεοκαλσίνης είναι μειωμένη ανάλογα με το επίπεδο ρύθμισης του διαβήτη.³⁰ Οι McNair και συν.³¹ ανασκόπησαν μελέτες που αφορούσαν τις μεταβολές των δεικτών του οστικού μεταβολισμού στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 1. Από τις περισσότερες μελέτες προκύπτει ότι στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 1, διαπιστώνονται αυξημένα επίπεδα ασβεστίου, φωσφόρου και μαγνησίου στα ούρα, μειωμένα επίπεδα ασβεστίου στο αίμα και τέλος φυσιολογικά ή μειωμένα επίπεδα PTH και 1,25 (OH)D₃. Φαίνεται δηλαδή ότι στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 υπάρχει μια βιοχημική εικόνα συμβατή με υποπαραθυρεοειδισμό λόγω της υπομαγνησιαιμίας. Οι Krakauer και συν.³² διατύπωσαν την άποψη, ότι ο χαμηλός ρυθμός οστικής εναλλαγής -που οφείλεται σε έναν λειτουργικό υποπαραθυρεοειδισμό και στην υπεργλυκαιμία- θα μπορούσε να ερμηνεύσει, τουλάχιστον εν μέρει, τις διαφορές που παρατηρούνται ανάμεσα στους ΣΔ τύπου 1 και 2. Και στο θέμα όμως των βιοχημικών οστικών δεικτών υπάρχει ασυμφωνία στη βιβλιογραφία. Οι Shao και συν.³³ διαπίστωσαν αυξημένα επίπεδα PTH σε 11 ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 και 19 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, ενώ ο Pietschmann και συν.³⁴ δεν διαπίστωσαν διαφορές στα επίπεδα της PTH μεταξύ διαβητικών και φυσιολογικών μαρτύρων. Οι Gregorio και συν. διαπίστωσαν ασβεστιουρία και αυξημένα επίπεδα PTH, μόνο στους μη ελεγχόμενους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2.³⁵ Τέλος σε μελέτη που

αφορούσε 46 νεαρούς με ΣΔ τύπου 1 διαπιστώθηκαν χαμηλότερα επίπεδα $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ και οστεοκαλσίνης στους ασθενείς που εμφάνιζαν μικρολευκωματουρία σε σχέση με τους διαβητικούς χωρίς μικρολευκωματουρία.³⁶ Η οστική απορρόφηση, όπως αυτή ελέγχεται με τη μέτρηση της δεοξυυριδινολίνης, βρέθηκε αυξημένη σε κορίτσια ίδιας ηλικίας και ύψους με διαβήτη σε σχέση με τους φυσιολογικούς μάρτυρες, γεγονός που σημαίνει ότι η οστική απώλεια που σχετίζεται με τον πρώιμο εμφανιζόμενο ΣΔ τύπου 1 οφείλεται στον ταχύ ρυθμό οστικής ανακατασκευής.³⁷ Στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 έχουν βρεθεί αυξημένα ή μειωμένα επίπεδα βιοχημικών δεικτών οστικής απορρόφησης και οστικής παραγωγής. Η ετερογένεια των τύπων του διαβήτη, καθώς επίσης και η συνύπαρξη άλλων παραγόντων που μπορεί να επηρεάζουν την οστική μάζα, καθιστούν δύσκολη τη προσπάθεια να ορισθεί ένας κοινός υποκείμενος μηχανισμός που ευθύνεται για τη διαβητική οστεοπενία.

Σακχαρώδης διαβήτης και κατάγματα

Παρά τη διαφορά της οστικής μάζας μεταξύ των ασθενών με ΣΔ τύπου 1 και ΣΔ τύπου 2, όλοι οι ασθενείς με διαβήτη εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο κατάγματος, αλλά φαίνεται ότι οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 εμφανίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο σε σχέση με τους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2. Τα οστεοπορωτικά κατάγματα συνήθως εντοπίζονται στην κερκίδα, στη σπονδυλική στήλη και στο ισχίο. Η θέση, η οποία αποτελεί αδιαμφισβήτητη κλασική εντόπιση κατάγματος σε ασθενείς με διαβήτη είναι τα κάτω άκρα, γεγονός που μπορεί να συνδέεται, εν μέρει τουλάχιστον με τη παχυσαρκία και τη νευροπάθεια.^{23,38,39} Η συχνότητα των καταγμάτων αυξάνεται με την ηλικία, και κατά συνέπεια αυξάνεται συγχρόνως η νοσηρότητα και η θνητότητα από τη νόσο. Στην ηλικία των 50 ετών, μια γυναίκα έχει 17% πιθανότητα να υποστεί κάταγμα στο ισχίο⁸ και 32% πιθανότητα να υποστεί σπονδυλικό κάταγμα κατά την υπόλοιπη ζωή της.¹⁶ Τα κατάγματα του ισχίου προκαλούν σοβαρότερη θνητότητα, της οποίας ο ρυθμός μπορεί να φθάσει σε 20–24% για τις γυναίκες και 36% για τους άνδρες τον πρώτο χρόνο μετά το κάταγμα.^{12,13} Ο βαθμός ανάνηψης, μετά από το κάταγμα, εξαρτάται κυρίως από την ηλικία και την γενικότερη υγεία του ασθενούς. Η αυξημένη θνητότητα μπορεί να οφείλεται και στη συνύπαρξη άλλων νοσογόνων παραγόντων, αλλά και το ίδιο το κάταγμα συμβάλλει στην αύξηση της θνητότητας, αφού 50% των ασθενών δεν μπορούν να βαδίσουν χωρίς βοήθεια, και 33% εξαρτώνται πλήρως από άλλα άτομα ή νοσηλεύονται σε ιδρύματα.^{18,19}

Επίσης και τα σπονδυλικά κατάγματα σχετίζονται

με σημαντικού βαθμού νοσηρότητα λόγω του πόνου, της χρόνιας αναπηρίας, και της κακής ποιότητας της ζωής.²⁰ Σε ασθενείς με διαβήτη διαπιστώνεται αυξημένη συχνότητα καταγμάτων του ισχίου. Σε μελέτες παρατήρησης, σε ασθενείς που νοσηλεύθηκαν με κάταγμα του ισχίου, διαπιστώθηκε ότι ήταν αυξημένος ο αριθμός ασθενών που έπασχε από σακχαρώδη διαβήτη μεταξύ αυτών που υπέστησαν το κάταγμα.²¹ Οι γυναίκες με διαβήτη τύπου 1 εμφάνιζαν αυξημένο σχετικό κίνδυνο κατά 6.9 έως 12 φορές να υποστούν κάταγμα στο ισχίο σε σύγκριση με τις γυναίκες που δεν έπασχαν από διαβήτη.^{6,22} Τα κατάγματα είναι συνηθέστερα στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό και αφορούν συνήθως τα κάτω άκρα.^{6,40-42} Το ενδιαφέρον με τα κατάγματα αυτά είναι ότι δε φαίνεται να συσχετίζονται με τους γνωστούς παράγοντες κινδύνου της ηλικιο-εξαρτώμενης ή μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης, όπως, δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), κάπνισμα, θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, βιταμίνη D και πρόσληψη πρωτεϊνών. Οι διαβητικοί ασθενείς που υπόκεινται σε μεταμόσχευση νεφρών ή παγκρέατος επίσης εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης οστεοπορωτικών καταγμάτων.⁴³ Τα δεδομένα που αφορούν τον κίνδυνο κατάγματος στο ισχίο και στα σπονδυλικά σώματα σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 είναι λιγότερο σαφή. Στις περισσότερες μελέτες σε γυναίκες με ΣΔ τύπου 2, διαπιστώθηκε αυξημένος κίνδυνος κατάγματος στο ισχίο^{6,21,22} και υπολογίζεται ότι ο κίνδυνος αυτός διπλασιάζεται στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. The Study of Osteoporotic Fractures²³ που αφορούσε 9.704 γυναίκες με ΣΔ τύπου 2, μεγαλύτερες των 65 ετών, έδειξε αυξημένο κίνδυνο κατάγματος στο ισχίο και στο εγγύς βραχιόνιο, ανεξάρτητα από την οστική μάζα των ασθενών αυτών. Τέλος, σε μία πρόσφατη μετα-ανάλυση μελετήθηκε η συχνότητα των καταγμάτων και η έλλειψη συμφωνίας των καταγμάτων με τις τιμές που προέκυψαν από τις μετρήσεις της οστικής μάζας σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη.^{40,41} Και στους δύο τύπους των διαβητικών ασθενών, δηλαδή ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 και τύπου 2, διαπιστώθηκε αυξημένος αριθμός των καταγμάτων στο ισχίο, αλλά η οστική μάζα ήταν αυξημένη στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και μειωμένη στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 1. Η ασυμφωνία αυτή που διαπιστώνεται μεταξύ των τιμών της οστικής μάζας, και του αυξημένου αριθμού καταγμάτων υποδεικνύει, ότι καθοριστικό ρόλο στην εμφάνιση του κατάγματος έχει η ποιότητα του οστού. Επίσης τοπική οστεοπενία και κατάγματα, που σχετίζονται με σοβαρού βαθμού περιφερική νευροπάθεια (Charcot foot) θεωρούνται επιπλοκές του διαβήτη. Η θνητότητα από τα κατάγματα του ισχίου είναι αυξημένη στο γενικό

πληθυσμό, αλλά η ύπαρξη ΣΔ σε ασθενή με κάταγμα στο ισχίο αποτελεί επιπλέον παράγοντα κινδύνου για αυξημένη θνητότητα.²¹

Παράγοντες κινδύνου για οστεοπόρωση σχετιζόμενοι με τον διαβήτη

Υπάρχουν πολλοί παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση οστεοπόρωσης και κατάγματος. Οι παράγοντες αυτοί απεικονίζονται στον πίνακα 8.8.2, και διακρίνονται σε αυτούς που είναι δυνατόν να τροποποιηθούν και κατά συνέπεια είναι αναστρέψιμοι, και σε αυτούς που δεν επιδέχονται τροποποίησης και επομένως είναι μη – αναστρέψιμοι. Τα κατάγματα αποτελούν τον περισσότερο ειδικό παράγοντα κινδύνου. Ιστορικό οποιουδήποτε προηγούμενου κατάγματος, τουλάχιστον, διπλασιάζει τον κίνδυνο νέου κατάγματος.⁴⁴ Οι ασθενείς που έχουν υποστεί σπονδυλικό κάταγμα εμφανίζουν τρεις έως πέντε φορές αυξημένο κίνδυνο να πάθουν ένα νέο σπονδυλικό κάταγμα εντός του επόμενου χρόνου και επίσης αυξημένο κίνδυνο να υποστούν κάταγμα στο ισχίο σε σχέση με τις γυναίκες που δεν έχουν υποστεί σπονδυλικό κάταγμα.⁴⁵⁻⁴⁷ Το κάταγμα στο ισχίο συμβαίνει συνήθως μετά από πτώση. Στη μελέτη των οστεοπορωτικών καταγμάτων (Study of Osteoporotic Fractures), διαπιστώθηκε ότι οι γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας με διαβήτη εμφάνιζαν αυξημένο κίνδυνο πτώσεων, ο οποίος κίνδυνος αυξανόταν περαιτέρω στις γυναίκες που ήταν σε αγωγή με ινσουλίνη.²³ Ο κακός μεταβολικός έλεγχος αποτελεί παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση οστεοπόρωσης και κάταγματος στο διαβήτη. Επιπλέον, παράγοντες που δεν σχετίζονται με τις μεταβολικές διαταραχές του, όπως η ηλικία εμφάνισης του ΣΔ τύπου 1 σε σχέση με το στάδιο της σκελετικής ανάπτυξης, ή παράγοντες που οφείλονται στο τρόπο ζωής, όπως η παχυσαρκία και έλλειψη σωματικής άσκησης που παρατηρείται στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, έχουν επιπτώσεις στην οστική μάζα. Η μειωμένη οστική μάζα αποτελεί σημαντικό ηλικιο-εξαρτώμενο παράγοντα κινδύνου. Η κορυφαία οστική μάζα (ΚΟΜ) επιτυγχάνεται στη 2^η-3^η δεκαετία και επομένως οι γυναίκες οι οποίες είναι μικρές κατά την εμφάνιση του διαβήτη δεν θα φθάσουν ποτέ την φυσιολογική κορυφαία οστική μάζα και κατά συνέπεια εμφανίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν οστεοπόρωση αργότερα.⁴⁸ Η καθυστερημένη εμφάνιση και ολοκλήρωση της εφηβείας σχετίζεται με χαμηλότερη ΚΟΜ, επομένως κορίτσια που πάσχουν από διαβήτη και εμφανίζουν καθυστέρηση της εμμηναρχής κινδυνεύουν να αποκτήσουν χαμηλότερη οστική μάζα. Σε μια προσεκτικά ελεγχόμενη μελέτη των Tuominen και συν.¹³ ορίστηκε ο ΣΔ τύπου 1 με τη μέτρηση των

επιπέδων του C- πεπτιδίου και συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη μόνο ασθενείς στους οποίους η διάγνωση της νόσου έγινε μετά την ηλικία των 30 ετών. Στη μελέτη αυτή διαπιστώθηκε επίσης, ότι η οστική μάζα ήταν χαμηλότερη στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 σε σύγκριση με τους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 ή τους φυσιολογικούς μάρτυρες, εύρημα το οποίο σημαίνει δευτεροπαθή οστική απώλεια. Άλλον ηλικιο-εξαρτώμενο παράγοντα κινδύνου αποτελεί η οιστρογονική κατάσταση, η οποία και αποτελεί τη κύρια αιτία οστεοπόρωσης στο γενικό γυναικείο πληθυσμό. Οι γυναίκες με διαβήτη τύπου 1 εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο διαταραχών εμμήνου ρύσεως, και επομένως οι γυναίκες αυτές μπορεί να εμφανίσουν οστεοπενία λόγω της έλλειψης των οιστρογόνων.⁴⁹ Στις περισσότερες μελέτες δεν καταγράφηκε το ιστορικό της εμμηνορυσίας στις γυναίκες που συμμετείχαν, αλλά διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ της οστικής μάζας και της λήψης από του στόματος αντισυλληπτικών σε γυναίκες με ΣΔ τύπου 1, ενισχύοντας έτσι το ρόλο της έλλειψης των οιστρογόνων στην εκδήλωση της οστεοπενίας.²⁷ Διαταραχές της διατροφικής συμπεριφοράς, οι οποίες διαπιστώνονται συχνότερα στους διαβητικούς ασθενείς, σχετίζονται με τη μειωμένη οστική μάζα. Ισχυρότατο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση οστεοπόρωσης αποτελεί το χαμηλό σωματικό βάρος, το οποίο είναι τυπικό εύρημα στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 ενώ αντίθετα η παχυσαρκία αποτελεί σύνθετο εύρημα των ασθενών με ΣΔ τύπου 2, και μπορεί να ασκεί προστατευτικό ρόλο στο σκελετό.⁵⁰ Σχεδόν όλα τα κατάγματα του ισχίου στις γυναίκες με οστεοπόρωση, προκαλούνται από πτώση. Οι διαβητικοί εμφανίζουν αυξημένο αριθμό πτώσεων εξ αιτίας των επιπλοκών που μπορεί να εμφανίσουν, όπως είναι οι οπτικές διαταραχές, λόγω της αμφιβληστροειδοπάθειας ή του καταρράκτη, καθώς και λόγω κακής ισορροπίας και ορθοστατικής υπότασης που αποτελεί συνέπεια της περιφερικής νευροπάθειας και της νευροπάθειας του αυτόνομου συστήματος. Οξέα επεισόδια υπο-ή υπεργλυκαιμίας μπορεί επίσης να προκαλούν οπτικές διαταραχές, μυϊκή αδυναμία και έλλειψη του συγχρονισμού των κινήσεων. Οι ασθενείς με εκτεταμένη νευροπάθεια, έλκη των άκρων, ή ακρωτηριασμό εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο πτώσεων και οστεοπόρωσης από παρατεταμένη κατάκλιση εξ αιτίας της περιορισμένης κινητικότητας.⁵¹

Αλλά νοσήματα τα οποία θα μπορούσαν να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης οστεοπόρωσης είναι αυτά που σχετίζονται και συνυπάρχουν με τον αυτοάνοσο τύπου διαβήτη όπως η νόσος Graves' και η κοιλιοκάκη.

Τέλος φάρμακα που χορηγούνται συνήθως για την

αντιμετώπιση των άλλων προβλημάτων, που συνυπάρχουν με τον ΣΔ όπως η αρτηριακή υπέρταση και η υπερλιπιδαιμία, επίσης είναι δυνατόν να επηρεάσουν την οστική μάζα και στους δύο τύπους του διαβήτη.

Πιθανοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στην επίδραση του ΣΔ τύπου 1 στον σκελετό

Στον **ΣΔ τύπου 1** διαπιστώνονται από τον σκελετό:

- 1) μειωμένος ρυθμός γραμμικής ανάπτυξης κατά την εφηβεία,
- 2) μειωμένη ΟΜ στους ενήλικες,
- 3) αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης οστεοπόρωσης κατά την ενήλικη ζωή,
- 4) αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης οστεοπορωτικού κατάγματος.

Η διαπίστωση οστεοπενίας ή οστεοπόρωσης σε νεαρούς ασθενείς με ΣΔ τύπου 1, αμέσως μετά την εκδήλωση της νόσου, οδήγησε στην υπόθεση ότι η ινσουλίνη ασκεί οστεο-αναβολική δράση.⁵ Επειδή ο ΣΔ τύπου 1 εμφανίζεται, κυρίως, σε παιδιά, εφήβους ή νεαρούς ενήλικες, η έλλειψη της ινσουλίνης προκαλεί σκελετική ανωριμότητα, με αποτέλεσμα να επηρεάζεται η κορυφαία οστική μάζα (ΚΟΜ). Τα δεδομένα από μελέτες σε πειραματόζωα ενισχύουν την άποψη της άμεσης, αναβολικής, δράσης της ινσουλίνης στα οστά. Οι δράσεις της ινσουλίνης στο σκελετό ασκούνται, είτε μέσω των υποδοχέων της ινσουλίνης, είτε μέσω των υποδοχέων του ινσουλινόμορφου αυξητικού παράγοντα Ι (IGF-I).

Η ινσουλινοπενία που παρατηρείται στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 μπορεί να επηρεάζει και τη λειτουργία των οστεοβλαστών, των κυττάρων δηλαδή που ευθύνονται για την οστική παραγωγή. Σε μία μεγάλη μελέτη που συμπεριέλαβε περισσότερα από 100 παιδιά και νεαρούς με ΣΔ τύπου 1 διαπιστώθηκε ότι τα επίπεδα του IGF-1 στο αίμα και οι δείκτες οστικής παραγωγής, συγκεκριμένα η οστεοκαλσίνη, ήταν μειωμένη στους διαβητικούς ασθενείς σε σχέση με τους φυσιολογικούς μάρτυρες.⁵³ Επιπλέον, τα επίπεδα του IGF-1, στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 1, συσχετίζονταν θετικά με τους δείκτες οστικής παραγωγής, προπεπτίδια τύπου Ι προκολαγόνου, αλκαλική φωσφατάση, οστεοκαλσίνη, ενώ αυτή η συσχέτιση δεν διαπιστώθηκε στους φυσιολογικούς μάρτυρες.⁵² Τέλος, στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 1, διαπιστώθηκε ότι, τα μειωμένα επίπεδα του IGF-1 σχετίζονταν με την οστεοπενία. Με την υπόθεση της "έλλειψης της ινσουλίνης" συμφωνεί η διαπίστωση ότι η μακροχρόνια εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία, διάρκειας επτά ετών, ασκεί προστατευτική δράση στο σκελετό.⁵³ Οστεοπενία ή οστεοπόρωση διαπιστώθηκε σε ποσοστό περίπου 72% των ασθενών με διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια και μόνο σε ποσοστό 53%

των ασθενών που δεν εμφάνιζαν αμφιβληστροειδοπάθεια.⁵³

Στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 1, η έλλειψη παγκρεατικών νησιδίων μειώνει σημαντικά την έκκριση αμυλίνης, γεγονός το οποίο θα μπορούσε να ερμηνεύσει, τουλάχιστον εν μέρει, τη μειωμένη ΟΜ που σχετίζεται με την νοσολογική αυτή οντότητα.⁵⁴ Η αμυλίνη ανήκει στην οικογένεια της καλσιτονίνης και έχει εξελικτική σχέση με την ινσουλίνη. Εκκρίνεται συγχρόνως με την ινσουλίνη από τα β-κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος μετά τη λήψη τροφής.⁵⁵ Από την αρχική περιγραφή της αμυλίνης το ενδιαφέρον των ερευνητών επικεντρώθηκε στην μελέτη του πιθανού ρόλου του πεπτιδίου αυτού στην παθογένεια και θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη. Όταν η λήψη τροφής είναι περιορισμένη τότε ο σκελετός δεν αποτελεί πρωταρχικό στόχο για την ορμόνη. Όταν όμως υπάρχει ικανοποιητική πρόσληψη τροφής τότε η αύξηση της ΟΜ αποτελεί στόχο της ορμόνης. Σε μοντέλο επιμύων με έλλειψη του ενός ή και των δύο γονιδίων της αμυλίνης, έχει βρεθεί ότι τα ζώα έχουν φυσιολογική όρεξη, αυξημένο αριθμό οστεοκλαστών και μειωμένη ΟΜ.^{56,57} Η αμυλίνη μετέχει στη ρύθμιση του οστικού μεταβολισμού ασκώντας μιτωγόνο δράση στους οστεοβλάστες και δρώντας ανασταλτικά στην οστική απορρόφηση με δράση στα οστικά κύτταρα παρόμοια με τον τρόπο που δρα η καλσιτονίνη.^{56,57} Διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των οστεοβλαστών *in vitro* και πιθανόν, μειώνει την ανάπτυξη και δραστηριότητα των οστεοκλαστών με αποτέλεσμα μείωση της οστικής απορρόφησης.⁵⁷ Πειράματα *ex vivo* που αφορούσαν μακροφάγα του μυελού των οστών έδειξαν ότι η αμυλίνη ρυθμίζει τη διαφοροποίηση των οστεοκλαστών. Η δράση της αμυλίνης στους οστεοβλάστες *in vitro* είναι παρόμοια με τη δράση γνωστών αυξητικών παραγόντων όπως του τροποποιητικού αυξητικού παράγοντα (TGF), των ινσουλινόμορφων αυξητικών παραγόντων Ι και ΙΙ (IGF-I και IGF-II), και του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGF).⁵⁸ Συστηματική χορήγηση αμυλίνης προκαλεί αύξηση της ΟΜ, και της γραμμικής ανάπτυξης στους επίμυες.⁵⁷ Τέλος, υπάρχουν ενδείξεις ότι η αμυλίνη παράγεται και από τους ίδιους τους οστεοβλάστες, και είναι πιθανόν η συγκέντρωση της αμυλίνης που υπάρχει στο μικροπεριβάλλον των οστών να παίζει σημαντικό ρόλο στην διαδικασία της οστικής ανακατασκευής. Αφού η αμυλίνη εκκρίνεται, συγχρόνως με την ινσουλίνη, μετά τη λήψη γεύματος είναι πιθανόν το πεπτίδιο αυτό να αποτελεί ένα «μεταγευματικό» αναβολικό ερέθισμα για τα οστά, ακριβώς όπως η ινσουλίνη για την σύνθεση πρωτεϊνών. Φαίνεται ότι η έλλειψη αμυλίνης μπορεί να ευθύνεται, εν μέρει, για την οστεοπενία που παρατηρείται στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύ-

που 1, αφού χορήγηση αμυλίνης έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της ΟΜ.^{59,60}

Δύο πεπτίδια που παράγονται από τα ενδοκρινικά κύτταρα του εντέρου μετά τη λήψη τροφής και αποτελούν σημαντικούς ρυθμιστές της γλυκοζο-εξαρτώμενης έκκρισης ινσουλίνης ("incretin" ορμόνες) και είναι το γλυκοζο-εξαρτώμενο ινσουλινοτρόπο πεπτίδιο (GIP) και το πεπτίδιο με δράση παρόμοια με το γλουκαγόνο-1 και 2 (GLP-1 και GLP-2).⁶¹ Εκτός από τη δράση του GIP στα β-κύτταρα του παγκρέατος, οι οστεοβλάστες έχουν υποδοχείς των GIP, γεγονός που υποδεικνύει κάποιο ρόλο της ορμόνης αυτής στην οστική παραγωγή. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι υποδοχείς για τη δράση των GIP εντοπίζονται και στους οστεοκλάστες, με αποτέλεσμα να αναστέλλουν την δραστηριότητα των ώριμων οστεοκλαστών. Αυτό λοιπόν ο μηχανισμός θα μπορούσε να ερμηνεύσει την αναστολή της οστικής απορρόφησης που προκαλείται μεταγευματικά. Παρεντερική χορήγηση του GLP-2 προκαλεί δόσο-εξαρτώμενη μείωση του τελοπεπτιδίου του τύπου 1 του κολλαγόνου στο αίμα, ενώ χορήγηση του ίδιου πεπτιδίου για διάστημα μεγαλύτερο των πέντε εβδομάδων μειώνει την οστική απορρόφηση και αυξάνει την ΟΜ. Τα GLP-1 και GIP δεν επηρεάζουν τον ρυθμό της οστικής απορρόφησης, ενώ ο GIP αυξάνει τον πολλαπλασιασμό των οστεοβλαστών και μπορεί να καθυστερήσει την οστική απώλεια.⁶¹

Τέλος, δεν έχει διευκρινισθεί το εάν η ίδια η αυτοάνοση διαδικασία, που χαρακτηρίζεται από την παρουσία των Τ κυττάρων και διαφόρων κυτοκινών στο οστικό μικροπεριβάλλον που προάγουν την οστική απορρόφηση, όπως είναι τα αυξημένα επίπεδα του RANKL, συμμετέχουν στη διαταραχή του οστικού μεταβολισμού στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 1.

Πιθανοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στην επίδραση του ΣΔ τύπου 2 στον σκελετό

Στον **ΣΔ τύπου 2**, κατάσταση που χαρακτηρίζεται από έκκριση ινσουλίνης και ινσουλινοαντίσταση, τυπικά διαπιστώνεται αυξημένη ΟΜ, αλλά μειωμένη οστική αντοχή, γεγονός που εν μέρει ερμηνεύει τον αυξημένο κίνδυνο κατάγματος που εμφανίζουν οι ασθενείς αυτοί.⁶²⁻⁶⁴ Η ίδια η υπεργλυκαιμία μπορεί να προκαλεί ανεπιθύμητες δράσεις στον οστικό μεταβολισμό, σε διαβητικούς ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 ή ΣΔ τύπου 2 που δε ρυθμίζονται ικανοποιητικά. Η γλυκόζη αποτελεί τη κύρια πηγή ενέργειας των οστεοκλαστών και προάγει, κατά δόσο-εξαρτώμενο τρόπο, τη δραστηριότητα των οστεοκλαστών *in vitro*.⁶⁵ Επιπλέον, η υπεργλυκαιμία προκαλεί τη μη ενζυματική γλυκοζυλίωση διαφόρων πρωτεϊνών που βρίσκονται στα οστά, όπως το κολλαγόνο τύπου I, με αποτέλεσμα να επηρεάζεται η ποιό-

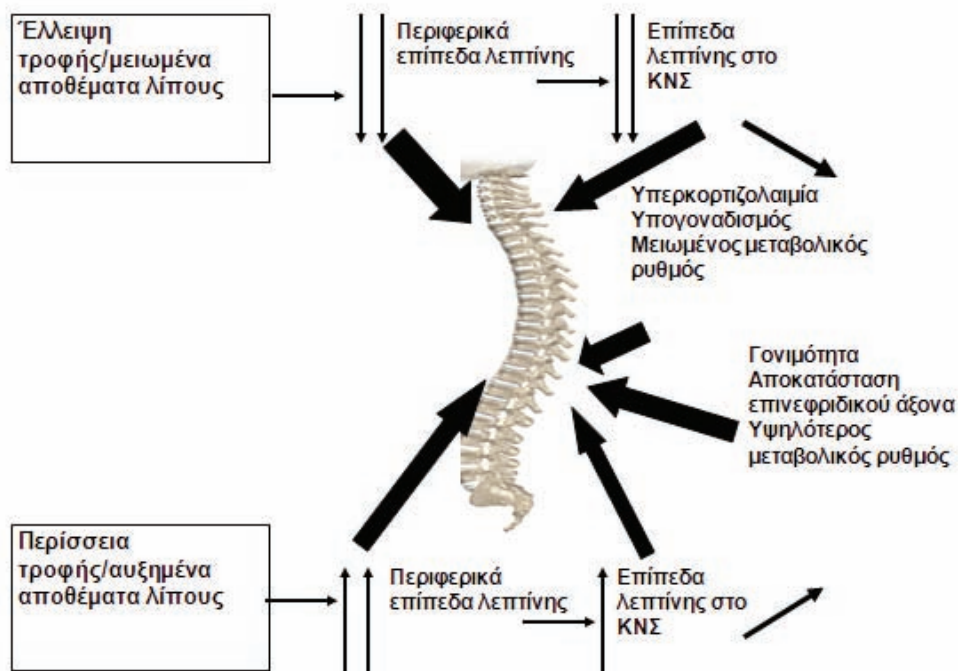
τητα του οστού λόγω της εναπόθεσης των προϊόντων τελικής γλυκοζυλίωσης (AGES) στη θεμέλια ουσία των οστών.⁶⁶ Εκτός όμως από τις άμεσες δράσεις της υπεργλυκαιμίας στους οστεοκλάστες, η υπεργλυκαιμία επιδρά στο σκελετό και εμμέσως. Λόγω της γλυκοζουρίας προκαλείται αυξημένη αποβολή ασβεστίου στα ούρα, και προκαλούνται μεταβολές στο σύστημα PTH/βιταμίνης D. Η χορήγηση γλυκόζης για έλεγχο της κινητικής της γλυκόζης, σε οκτώ υγιείς γυναίκες, προκάλεσε υπασβεστιαμία και ασβεστιουρία λόγω καταστολής της έκκρισης της PTH.⁶⁷ Η εκτίμηση του οστικού μεταβολισμού σε 78 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 που δε ρυθμίζονταν ικανοποιητικά, έδειξε ότι η βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση του ασβεστίου και του φωσφόρου των ούρων και της 1,25(OH)2D3 στο αίμα, ενώ αυξήθηκαν τα επίπεδα του φωσφόρου και παρέμειναν αμετάβλητα τα επίπεδα του ασβεστίου και της PTH στο αίμα.⁶⁸ Σε μία μελέτη που αφορούσε 5.677 ασθενείς από τη Νέα Ζηλανδία (Πολυνήσιες και λευκές), διαπιστώθηκαν μειωμένα επίπεδα 25-OH-βιταμίνης-D3 στους πρόσφατης διάγνωσης ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 ή στους ασθενείς με δυσανεξία στη γλυκόζη, σε σύγκριση με υγιή άτομα ίδιας ηλικίας, φύλου και φυλής.⁶⁹ Σε άλλη προοπτική μελέτη που αφορούσε την εκτίμηση των περιβαλλοντικών παραγόντων που εμπλέκονται στη παθογένεια του ΣΔ τύπου 2 διαπιστώθηκε σε ποσοστό 39% (από 142 ενήλικες Δανούς) έλλειψη βιταμίνης D.⁷⁰ Τέλος, έχει βρεθεί αρνητική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της ινσουλίνης και των επιπέδων της 25-OHD₃. Όμως, στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, οι δράσεις της υπεργλυκαιμίας στο σκελετό, εν μέρει τουλάχιστον, αντirroπούνται από τη προστατευτική δράση της παχυσαρκίας στην οστική μάζα. Τόσο οι οστεοβλάστες όσο και τα λιποκύτταρα προέρχονται από κοινό προγονικό κύτταρο του μεσεγχύματος. Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι ο λιπώδης ιστός παράγει και εκκρίνει ουσίες, τις λιποκυτταροκίνες, οι οποίες φαίνεται ότι παίζουν σημαντικό ρόλο και στην οστεοπόρωση.⁷¹

Ο ρόλος της λεπτίνης. Σημαντικός επίσης φαίνεται ότι είναι ο ρόλος της λεπτίνης που αποτελεί το κύριο ορμονικό προϊόν των λιποκυττάρων και ρυθμίζει την όρεξη, την αναπαραγωγική λειτουργία μέσω υποθαλαμικών παραγόντων και επίσης ασκεί άμεση και έμμεση δράση στον σκελετό. Υποδοχείς λεπτίνης έχουν βρεθεί στους οστεοβλάστες και στα χονδροκύτταρα, και φαίνεται ότι η λεπτίνη προάγει τον πολλαπλασιασμό και διαφοροποίηση των οστεοβλαστών *in vitro* σε διάφορα ζωικά είδη ιστών.⁷²⁻⁷³ Τέλος, έχει βρεθεί ότι η λεπτίνη, μειώνει την παραγωγή των RANK και RANKL και αυξάνει την OPG με αποτέλεσμα την αναστολή της γένεσης οστεοκλαστών.^{74,75}

Πρόσφατα δεδομένα συνηγορούν υπέρ της άποψης, ότι η λεπτίνη δρα απ' ευθείας στον ενεργοποιητή του υποδοχέα γ του PPAR (PPAR γ), που εντοπίζεται στους οστεοβλάστες. Η οδός του PPAR γ διαταράσσεται σε καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από ινσουλινοαντίσταση, εύρημα το οποίο μπορεί να ερμηνεύσει τη σχέση μεταξύ της ινσουλινοαντίστασης και της ΟΜ. Οι καταστάσεις με έλλειψη λεπτίνης χαρακτηρίζονται από σημαντικό βαθμό παχυσαρκία, καθυστερημένη γραμμική ανάπτυξη, μειωμένη ΟΜ στις περιοχές του σκελετού που περιέχουν κυρίως φλοιώδες οστόν, και αύξηση του δοκιδώδους οστού στη σπονδυλική στήλη. Χαρακτηριστική είναι μείωση της μάζας του δοκιδώδους οστού στο ισχίο, που παρατηρείται σε περιπτώσεις που χαρακτηρίζονται από έλλειψη λεπτίνης, όπου τεράστια λιποκύτταρα καταλαμβάνουν τον μυελό. Η χορήγηση λεπτίνης αναστρέφει τον παραπάνω φαινότυπο και αυξάνει την ΟΜ περισσότερο από 30%.⁷⁷⁻⁷⁸ Επιπλέον, η λεπτίνη ασκεί δράση στο κεντρικό νευρικό σύστημα, και φαίνεται ότι και μέσω αυτής της οδού, επηρεάζει τον οστικό μεταβολισμό.^{62,76} Πιθανόν η κεντρική δράση της λεπτίνης να ασκεί προστασία στον σκελετό κατά τη διάρκεια περιόδων νηστείας, όταν τα μειούμενα επίπεδα λεπτίνης αυξάνουν την οστική παραγωγή. Είναι περιορισμένες οι περιγραφές των δράσεων της λεπτίνης στον ανθρώπινο σκελετό. Οι Faugocq και συν.⁷⁷ χορήγησαν λεπτίνη σε ένα κορίτσι εννέα ετών και διαπίστωσαν απώλεια βάρους με συνοδό αύξηση της ΟΜ, ενώ πρόσφατα χορήγησαν λεπτίνη σε γυναίκες με υποθαλαμική αμη-

νόρροια, για τρεις μήνες και διαπίστωσαν αύξηση της οιστραδιόλης (E2), της ελεύθερης θυροξίνης (FT4), του IGF- I, της IGF-I BP-3, του οστικού κλάσματος της αλκαλικής φωσφατάσης (ΟΑΦ) και της ΟΚ. Από τα ευρήματα αυτά προκύπτει ότι είναι πολλοί οι έμμεσοι μηχανισμοί με τους οποίους η ορμόνη ασκεί τη δράση της στον σκελετό. Τέλος, έχει βρεθεί ότι τα επίπεδα λεπτίνης του αίματος, σχετίζονται αρνητικά με την οστική απορρόφηση, σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, μετά από διόρθωση με τη λιπώδη μάζα. Θα μπορούσε λοιπόν κανείς να δεχθεί ότι τα δεδομένα συνηγορούν υπέρ της άποψης ότι η τελική δράση της λεπτίνης στο σκελετό είναι θετική (σχήμα 8.8.3.2).

Ο ρόλος της αντιπονεκτίνης. Η λεπτίνη ήταν η γνωστότερη λιποκυτοκίνη όσον αφορά την δράση της στο σκελετό, αλλά τελευταία δύο άλλες περιγραφείσες λιποκυτοκίνες, η αντιπονεκτίνη και η ρεζιστίνη φαίνεται ότι συμμετέχουν, τουλάχιστον εν μέρει και διασφαλίζουν τη προστατευτική δράση του σωματικού βάρους στο σκελετό. Λόγω της σχέσης της αντιπονεκτίνης με την ινσουλινοαντίσταση θα μπορούσε κανείς να σκεφτεί, ότι το πεπτίδιο αυτό εμπλέκεται και στην διαδικασία της οστικής ανακατασκευής, χωρίς όμως αυτό να έχει επιβεβαιωθεί μέχρι σήμερα. Η αντιπονεκτίνη αυξάνει την ευαισθησία των ιστών στη δράση της ινσουλίνης. Τα επίπεδα της αντιπονεκτίνης στο αίμα μειώνονται στην παχυσαρκία και στον σακχαρώδη διαβήτη.⁷⁸ Υποδοχείς αντιπονεκτίνης έχουν απομονωθεί στους οστεοβλάστες και κατά συνέπεια είναι πιθανόν το πεπτίδιο αυτό να δρα απ' ευθείας στο σκελετό.⁷⁹



σχήμα 8.8.3.2 Πιθανοί κεντρικοί και περιφερικοί μηχανισμοί δράσης της λεπτίνης στον σκελετό

Αλλά επίσης είναι γνωστό, και συγχρόνως ενδιαφέρον, το γεγονός ότι τα κύτταρα αυτά, οι οστεοβλάστες, εκκρίνουν αντιπονεκτίνη, γεγονός που σημαίνει ότι είναι πιθανόν να υπάρχει και αυτοκρινική δράση. Στα ενδοθηλιακά κύτταρα η αντιπονεκτίνη αναστέλλει τη σηματοδότηση του NFK-β, δηλαδή την οδό που ρυθμίζει την οστεοκλαστογένεση (περαιτέρω εξέλιξη των προ-οστεοκλαστών). Αναστολή της οστεοκλαστογένεσης σε συνδυασμό με αύξηση της διαφοροποίησης των οστεοβλαστών έχει διαπιστωθεί *in vivo*, ενώ *in vitro* έχει διαπιστωθεί αύξηση της ΟΜ στους επίμυες. Τέλος, η αντιπονεκτίνη έχει τη δυνατότητα να συνδέεται με διάφορους αυξητικούς παράγοντες (GFs), με αποτέλεσμα να αναστέλλονται οι αναβολικές δράσεις τους στα οστά.⁷⁹ Οι σχέσεις της αντιπονεκτίνης με την ΟΜ έχουν μελετηθεί από διάφορες ομάδες. Οι Huang και συν.⁷⁹ μελέτησαν τα επίπεδα της αντιπονεκτίνης σε έφηβες και διαπίστωσαν αρνητική συσχέτιση ($r=-0,52$) μεταξύ αντιπονεκτίνης και ολικής ΟΜ, η οποία όμως συσχέτιση έπαυε να ισχύει μετά από διόρθωση με τη λιπώδη μάζα και το στάδιο της εφηβείας κατά Tunner. Οι Lenchik και συν.⁸⁰ διαπίστωσαν παρόμοια συσχέτιση σε ενήλικες άνδρες και γυναίκες και έχει ενδιαφέρον το γεγονός ότι η συσχέτιση εξακολουθούσε να ισχύει και μετά τη διόρθωση με τη λιπώδη μάζα του σώματος. Βέβαια, όπως συμβαίνει και με τις άλλες ορμόνες του λιπώδους ιστού, οι μελέτες παρατήρησης έχουν περιορισμένη αξία και επομένως η εξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων δεν είναι ασφαλής και δυνατή.

Ο ρόλος της ρεζιστίνης. Η ρεζιστίνη, επίσης προϊόν των λιποκυττάρων, είναι μια διμερής πρωτεΐνη που αποτελείται από 108 αμινοξέα. Πρώτοι οι Holcomb και συν.⁸¹ περιέγραψαν μια οικογένεια γονιδίων που κωδικοποιεί την ρεζιστίνη καθώς και την ειδική κατανομή των υποδοχέων αυτών στους διάφορους ιστούς (tissue specificity). Αργότερα, διαπιστώθηκε ότι οι θειαζολιδινεδιόνες (TZD) καταστέλλουν την παραγωγή της ρεζιστίνης από τα 3T3-L1 λιποκύτταρα και επομένως διατυπώθηκε η άποψη ότι η ρεζιστίνη θα μπορούσε να αποτελεί τον συνδετικό κρίκο μεταξύ παχυσαρκίας και ινσουλινοαντίστασης.^{82,83} Σε μοντέλα γυρίνων διαπιστώθηκε ότι η παχυσαρκία συσχετίζεται με αύξηση των επιπέδων της ρεζιστίνης στο αίμα.⁸³ Η ρεζιστίνη αυξάνει τα επίπεδα της γλυκόζης και της ινσουλίνης του αίματος και επηρεάζει την υπογλυκαιμική απάντηση στην έγχυση ινσουλίνης.⁸³ Στους παχύσαρκους επίμυες αντισώματα αντιρεζιστίνης, μειώνουν τη γλυκόζη του πλάσματος και βελτιώνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη. Τα παραπάνω δεδομένα ενισχύουν την υπόθεση ότι στα παχύσαρκα τρωκτικά η ρεζιστίνη προκαλεί ινσουλινοαντίσταση. Στον άνθρωπο δεν έχει διευκρινισθεί ο ακριβής ρόλος της

ρεζιστίνης στην παχυσαρκία, την ινσουλινοαντίσταση και/ή τον σακχαρώδη διαβήτη.^{81,84} Όσον αφορά τον σκελετό, οι Thomsen και συν.⁸² διαπίστωσαν ότι η ρεζιστίνη εκφράζεται στους προ-οστεοκλάστες καθώς και στους προ-οστεοβλάστες και αυξάνει μετρίως τον πολλαπλασιασμό των οστεοβλαστών τόσο σε καλλιέργειες κυττάρων όσο και οργάνων, ενώ αυξάνει την παραγωγή οστεοκλαστών σε καλλιέργειες κυττάρων μυελού καθώς επίσης και τη δραστηριότητά τους σε καλλιέργειες οργάνων. Θεωρείται πιθανό η ρεζιστίνη να συμμετέχει στην οστική ανακατασκευή χωρίς όμως να έχει, επί του παρόντος, τουλάχιστον, αποδειχθεί το εάν αυτές οι αντιρροπούμενες δράσεις έχουν ως συνέπεια και μεταβολές της Οστικής Μάζας.

Οι επιπλοκές του διαβήτη και τα οστά. Σε μελέτες, διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ της ΟΜ και των μικροαγγειακών επιπλοκών του ΣΔ, αφού η ΟΜ συσχετιζόταν αρνητικά με τη παρουσία εκτεταμένων μικροαγγειακών επιπλοκών σε γυναίκες με φυσιολογικό καταμήνιο κύκλο.¹² Οι Mathiassen και συν.²⁸ παρακολούθησαν την ΟΠ σε 19 ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 (8 γυναίκες), αρχικά οι ασθενείς δεν εμφάνιζαν επιπλοκές, και διαπίστωσαν μετά από 11 χρόνια, ότι επιδεινώθηκε η ΟΜ μόνο στους ασθενείς που εμφάνισαν αμφιβληστροειδοπάθεια ή πρωτεϊνουρία. Η παρουσία σοβαρού βαθμού περιφερικής νευροπάθειας σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 επίσης συσχετίζεται με μειωμένη ΟΠ σε όλες τις σκελετικές θέσεις, σε σχέση με τους ασθενείς που είχαν ΣΔ τύπου 1 χωρίς όμως επιπλοκές, καθώς και σε σχέση με τους φυσιολογικούς μάρτυρες. Οι Forst και συν.⁸⁴ διαπίστωσαν μειωμένη ΟΜ στο φλοιώδες οστόν στη περιοχή του ισχίου και μεγαλύτερου βαθμού μείωση στα άνω άκρα σε σχέση με την περιφερική νευροπάθεια, ενώ η μείωση της ΟΜ στη σπονδυλική στήλη στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 δεν είχε σημαντική διαφορά. Στη μελέτη Blue Mountain Eye,⁸⁵ στην Αυστραλία, διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ της αμφιβληστροειδοπάθειας και όλων των καταγμάτων τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες με διαβήτη και των δύο τύπων.

Εάν η σχέση μεταξύ οστεοπόρωσης και διαβήτη σχετιζόταν αποκλειστικά με την υπεργλυκαιμία, τότε θα έπρεπε η συχνότητα της οστεοπόρωσης να ήταν ίδια τόσο στους διαβητικούς με ΣΔ τύπου 1 όσο και σε αυτούς με ΣΔ τύπου 2, γεγονός το οποίο δεν συμβαίνει αφού οι διαβητικοί με ΣΔ τύπου 1 εμφανίζουν αυξημένο ποσοστό οστεοπόρωσης. Άλλο πρόβλημα στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων στις μελέτες που αφορούσαν ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, αποτελεί το γεγονός ότι συχνά δεν ερμηνεύονται τα αποτελέσματα σε συνάρτηση με το είδος της θεραπείας που παίρνουν οι ασθενείς όπως πχ δίαιτα, υπογλυκαιμικά δισκία ή

ινσουλίνη, παράγων ο οποίος θα μπορούσε να δικαιολογήσει, τουλάχιστον εν μέρει, την ποικιλομορφία των ευρημάτων που αφορούν την ΟΜ στους ασθενείς αυτούς. Μελέτες σε πειραματόζωα φαίνεται ότι ρίχνουν φώς στην ερμηνεία αυτών των διαφορών. Συγκεκριμένα, στους επίμυες η χορήγηση ροζιγλιταζόνης μειώνει σημαντικά την ΟΜ, τον όγκο του οστού, καθώς και τον ρυθμό οστικής παραγωγής λόγω μειωμένης έκφρασης του ειδικού γονιδίου του οστεοβλάστη (osteoblast-specific gene expression)²⁸ και διεγείρει την απόπτωση των οστεοβλαστών.^{84,86} Αντίθετα, η χορήγηση ινσουλίνης διεγείρει την δραστηριότητα των οστεοβλαστών και τον ρυθμό επιμετάλλωσης των οστών.¹⁹ Τέλος, διαφορετικό είδος θεραπείας είναι πιθανόν να σχετίζεται και με διαφορές στην βαρύτητα της νόσου, και συνεπώς περιπλέκεται περαιτέρω η ερμηνεία των ευρημάτων αυτών των μελετών. Επομένως στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, δεν έχει διευκρινισθεί η αναβολική επίδραση της ενδογενούς ινσουλίνης στα οστά, ο ρόλος της ευαισθησίας στην ινσουλίνη, και τέλος η εξωγενής χορήγηση ινσουλίνης. Έχει βρεθεί ότι οι γλιταζόνες, αγωνιστές του PPAR γ , βελτιώνουν την ομοιοστασία της γλυκόζης και τον μεταβολισμό των λιπιδίων, ενώ ελαττώνουν τα επίπεδα του TNF- α , της λεπτίνης και της ρεζιστίνης και επίσης αυξάνουν τα επίπεδα της αντιπυκνecτίνης. Σε πειραματικές μελέτες σε ζώα αλλά και σε ανθρώπους διαπιστώθηκε ότι οι γλιταζόνες ασκούν αντί-αθηρωματογόνο δράση σε άτομα που πάσχουν από ΣΔ τύπου 2^{28,84,86} ενώ όσον αφορά τον σκελετό φαίνεται ότι εκτρέπουν τη μετατροπή των πρόδρομων κυττάρων προς την σειρά των λιποκυττάρων σε βάρος βέβαια των οστεοβλαστών με αποτέλεσμα μειωμένη οστική παραγωγή και οστεοπενία.⁸⁴⁻⁸⁶ Περαιτέρω κλινικές μελέτες είναι απαραίτητες προκειμένου να διευκρινισθεί η σημασία των ευρημάτων αυτών στην καθημερινή κλινική πράξη, αν λάβει κανείς υπ' όψιν του, ότι πρόκειται για φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται ευρέως για την αντιμετώπιση του διαβήτη.

Διαφορές μεταξύ διαβητικών ασθενών τύπου 1 και τύπου 2 όσον αφορά τις επιπτώσεις στον σκελετό

Είναι σαφές ότι υπάρχει κίνδυνος εμφάνισης μειωμένης οστικής μάζας και καταγμάτων σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 1 και, σε μικρότερη έκταση, σε τύπου 2 διαβητικούς. Φαίνεται λοιπόν ότι υπάρχουν άλλες διαφορές ανάμεσα στους δύο τύπους του διαβήτη, εκτός από την γλυκόζη που επηρεάζουν την οστική μάζα. Έχουν μελετηθεί διάφοροι παράγοντες, όπως θεραπεία με ινσουλίνη, επίπεδα ενδογενούς ινσουλίνης, ηλικία εμφάνισης της νόσου, και επίπεδα της HbA1C, αλλά ο ακριβής μηχανισμός ο οποίος ευθύνεται για τα μειωμένα επίπεδα της οστικής μάζας στον ΣΔ τύ-

που 1 παραμένει άγνωστος. Οι Krakauer και συν.³² και Tuominen και συν.¹³ συνέκριναν, ξεχωριστά, διαβητικούς ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 και ΣΔ τύπου 2 που ήταν σε αγωγή με ινσουλίνη, και απέδειξαν ότι η εξωγενής ινσουλίνη δεν ευθύνεται για την απώλεια της οστικής μάζας. Οι διαφορές μεταξύ των διαβητικών ασθενών με τύπου 1 και τύπου 2 διαβήτη πιθανόν επηρεάζονται από το μεγαλύτερο σωματικό βάρος που είναι τυπικό εύρημα των ατόμων με ΣΔ τύπου 2, και το οποίο όπως είναι γνωστό συσχετίζεται με μεγαλύτερη οστική μάζα. Επίσης οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 μπορεί να διέρχονται παρατεταμένες περιόδους με έλλειψη ινσουλίνης και μεταβολική οξέωση σε νεαρή ηλικία, όταν διαμορφώνεται η κορυφαία οστική μάζα. Στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, στους οποίους η νόσος εμφανίζεται σε μεγαλύτερη ηλικία και δεν επηρεάζεται η διαδικασία της διαμόρφωσης της κορυφαίας οστικής μάζας, αναμένεται να έχουν μεγαλύτερη οστική μάζα. Τέλος είναι πιθανόν, ο μειωμένος ρυθμός οστικής ανακατασκευής, που παρατηρείται στους ασθενείς αυτούς να προστατεύει το σκελετό από την εμφάνιση οστεοπόρωσης και ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους ασθενείς.

Φαρμακευτικοί παράγοντες που χορηγούνται σε διαβητικά άτομα και επίδρασή τους στην οστεοπόρωση

Σουλφονουλourίες και διγουανίδες. Δεν φαίνεται να υπάρχουν επιπτώσεις στο σκελετό από τη χορήγηση των σουλφονουλourιών ή των διγουανιδών στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 ή της ινσουλίνης και στους δύο τύπους των διαβητικών ασθενών.

Θειαζολιδινεδιόνες. Η δράση των θειαζολιδινεδιόνων στο σκελετό φαίνεται ότι είναι επιβλαβής. Έχει βρεθεί ότι οι θειαζολιδινεδιόνες, που δρουν σαν αγωνιστές του PPAR γ , βελτιώνουν την ομοιοστασία της γλυκόζης και το μεταβολισμό των λιπιδίων, ενώ ελαττώνουν τα επίπεδα του TNF- α , της λεπτίνης και της ρεζιστίνης και επίσης, αυξάνουν τα επίπεδα της αντιπυκνecτίνης. Η ισομορφή PPAR γ 2 φαίνεται ότι είναι σημαντική για τη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών και των λιποκυττάρων από το κοινό προγονικό μεσεγχυματικό κύτταρο. Η ενεργοποίηση του PPAR μπορεί να αναστέλλει τη διαφοροποίηση των οστεοβλαστών ή των οστεοπαραγωγικών κυττάρων. Σε πειραματικές μελέτες σε ζώα αλλά και σε ανθρώπους διαπιστώθηκε ότι οι γλιταζόνες ασκούν αντί-αθηρωγόνο δράση σε άτομα που πάσχουν από ΣΔ τύπου 2 ενώ όσον αφορά τον σκελετό φαίνεται ότι εκτρέπουν τη μετατροπή των πρόδρομων κυττάρων προς την σειρά των λιποκυττάρων, σε βάρος βέβαια των οστεοβλαστών με αποτέλεσμα μειωμένη οστική παραγωγή και οστεοπενία. Από πρόσφατες μελέτες αποδεικνύεται ότι η χορήγηση,

κυρίως, ροζιγλιταζόνης αυξάνει τον κίνδυνο καταγμάτων στον περιφερικό σκελετό.⁸⁶⁻⁸⁹

Αντιϋπερτασικά φάρμακα. Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της υπέρτασης, και αφορούν και τους δύο τύπους του διαβήτη, μπορεί να επιδρούν στη οστική μάζα. Συγκεκριμένα τα διουρητικά της αγκύλης αυξάνουν την αποβολή του ασβεστίου από το νεφρό με αποτέλεσμα να προκαλούν ασβεστιουρία και δυσμενή επίδραση στην οστική μάζα ενώ αντίθετα τα θειαζιδικά διουρητικά, τα οποία δρουν κυρίως στο ανιόν σκέλος της αγκύλης του Henle αυξάνουν την επαναρόφηση του ασβεστίου, είτε μπλοκάροντας το συμμεταφορέα του νατρίου- χλωρίου στο άπω νεφρικό σωληνάριο είτε λόγω της υποογκαιμίας που προκαλείται από την μείωση του νατρίου. Στη Canadian Multicentre Osteoporosis Study²⁶ διαπιστώθηκε αύξηση της οστικής μάζας τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες με υπέρταση, και η αύξηση αυτή παρέμενε και μετά τη διόρθωση για τους αναμενόμενους συνυπεύθυνους παράγοντες όπως ο ΣΔ τύπου 2, ο ΔΜΣ, και η χρήση θειαζιδικών διουρητικών.

Υπολιπιδαιμικά φάρμακα. Όσον αφορά τα υπολιπιδαιμικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας, και επίσης αφορούν και τους δύο τύπους του διαβήτη, μπορεί να επιδρούν στη οστική μάζα. Σε μελέτες παρατήρησης, διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση αναστολέων της αναγωγής της HMG CoA (στατίνες), μπορεί να επιφέρει αύξηση της οστικής μάζας,⁹⁰ τα ευρήματα όμως αυτά δεν επιβεβαιώθηκαν από άλλες μελέτες.⁹¹

Συστάσεις ελέγχου και παρακολούθησης του οστικού μεταβολισμού σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη

Δεν υπάρχουν ιδιαίτερες συστάσεις για την εκτίμηση και παρακολούθηση των ασθενών που πάσχουν από ΣΔ όσον αφορά την οστεοπόρωση. Η U.S. Preventative Task Force συστήνει ότι ο έλεγχος πρέπει να γίνεται προγραμματισμένα σε όλες τις γυναίκες με ηλικία μεγαλύτερη των 65 ετών και σε γυναίκες ηλικίας 60-64 ετών που έχουν αυξημένο κίνδυνο για οστεοπόρωση.⁹² Είναι δύσκολο να εντοπισθούν οι παράγοντες κινδύνου, αλλά το χαμηλό σωματικό βάρος (< 70 kg) θεωρείται ότι αποτελεί τον καλύτερο, μοναδικό παράγοντα κινδύνου μειωμένης οστικής μάζας. Το Εθνικό Ίδρυμα Οστεοπόρωσης των ΗΠΑ (NOF), επίσης, συστήνει έλεγχο σε νεώτερες μετεμνηνοπαυσιακές γυναίκες (μικρότερες των 65 ετών) που έχουν πάθει κάταγμα ή έχουν έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου για οστεοπόρωση. Για τους διαβητικούς ασθενείς που δε πληρούν τα παραπάνω κριτήρια, δεν υπάρχουν επί του παρόντος συστάσεις που στηρίζονται σε ισχυρά δεδομένα από μελέτες (evidence-

based), αλλά η κοινή αίσθηση συνηγορεί υπέρ του ελέγχου με μέτρηση της οστικής μάζας στους ασθενείς με διαβήτη τύπου 1, άνδρες ή γυναίκες με οποιαδήποτε επιπλοκή, και λεπτές γυναίκες με επιπλοκές του διαβήτη. Η ηλικία του ασθενούς, πρέπει να αποτελεί παράγοντα, αφού ο κίνδυνος κατάγματος είναι συνάρτηση της ηλικίας. Διαπίστωση οστεοπενίας σε ένα νεώτερο άτομο μπορεί να βοηθήσει τη συμμόρφωση σε παρεμβάσεις που αφορούν τον τρόπο ζωής (επαρκής πρόσληψη ασβεστίου, βιταμίνης D, άσκηση, ρύθμιση διαταραχών έμμηνου κύκλου). Πρέπει όμως να τονισθεί, ότι, στόχο της παρέμβασης αποτελεί η διατήρηση φυσιολογικού ρυθμού οστικής εναλλαγής σε πρωιμότερα στάδια παρά η όψιμη προσπάθεια πρόληψης του κατάγματος.

Μέτρα για την πρόληψη της οστεοπόρωσης

Σε όλα τα άτομα που εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο για οστεοπόρωση πρέπει να συστήνεται τροποποίηση του τρόπου ζωής και της διατροφής. Το ασβέστιο θεωρείται απαραίτητοι συμπλήρωμα οποιασδήποτε αντι-οστεοπορωτικής αγωγής. Η Εθνική Ακαδημία Επιστημών και το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας των ΗΠΑ (The National Academy of Science and National Institutes of Health)⁹³ συστήνουν ημερήσια πρόσληψη ασβεστίου 1,000-1,500 mg/ημέρα και βιταμίνη D τουλάχιστον 400-800 IU για τις μετεμνηνοπαυσιακές γυναίκες. Σημαντική θεωρείται και η συνεχής άσκηση για την οστική ανακατασκευή αλλά και για τη διατήρηση καλής κατάστασης των μυών και της συνεργασίας του νευρικού- μυϊκού και σκελετικού συστήματος προκειμένου να μειωθεί ο αριθμός των καταγμάτων. Τέλος διακοπή του καπνίσματος είναι σημαντική, ιδιαίτερα στους ασθενείς που πάσχουν από διαβήτη. Ιδιαίτερη έμφαση πρέπει να δίνεται στη πρόληψη των πτώσεων στους διαβητικούς ασθενείς και η προσπάθεια περιλαμβάνει ενδυνάμωση των μυών, προσοχή στα ψυχοτρόπα φάρμακα, ή φάρμακα που προκαλούν υπογλυκαιμία και υπόταση.

Κλινική εκτίμηση για τη θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη και οστεοπόρωση

Οι ασθενείς που εμφανίζουν οστεοπόρωση ή κάταγμα θα πρέπει να λαμβάνουν συμπληρωματική αγωγή, και συγκεκριμένα διφωσφορικά των οποίων η αντικαταματική δράση στη σπονδυλική στήλη και στο ισχίο είναι αποδεδειγμένη. Η χορήγηση οιστρογόνων και προγεστερόνης αποτελεί μια περισσότερο σύνθετη απόφαση και βασίζεται και σε άλλους παράγοντες εκτός από τα οφέλη που προκαλούν στην οστεοπόρωση. Στις μετεμνηνοπαυσιακές γυναίκες, που δεν έχουν

υποστεί κατάγμα με μειωμένη οστική μάζα και συνυπάρχοντες παράγοντες κινδύνου, μπορεί να ενδείκνυται η ραλοξιφένη ή τα διφωσφονικά. Η καλσιτονίνη αποτελεί θεραπεία δεύτερης γραμμής, σε άτομα που δε μπορούν να λάβουν τα υπόλοιπα φάρμακα, λόγω δυσανοχής.^{93,94} Η τεριπαρατίδη χορηγείται σε άτομα με μεγαλύτερο κίνδυνο (με κατάγματα), λόγω του υψηλού κόστους.⁹⁵ Η αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης σε ασθενείς με ΣΔ είναι παρόμοια με την αντιμετώπιση των ασθενών που έχουν οστεοπόρωση χωρίς να πάσχουν από ΣΔ, εκτός από τους διαβητικούς που πάσχουν από νεφροπάθεια ή έχουν γαστρεντερικές διαταραχές. Όταν υπάρχει νεφροπάθεια πρέπει να εκτιμάται ο άξονας της παραθορμόνης - βιταμίνης D και να τροποποιείται η δοσολογία των χορηγούμενων φαρμάκων. Στη προχωρημένη νεφρική νόσο οι διαταραχές του οστικού μεταβολισμού είναι πολύπλοκες και απαιτούν ιδιαίτερη προσοχή στη χορηγούμενη αγωγή.⁹⁶ Τα διάφορα φάρμακα που χρησιμοποιούνται σήμερα για την αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης δεν έχουν μελετηθεί κλινικά στη νεφρική ανεπάρκεια.

Άλλες επιπλοκές που συνοδεύουν το ΣΔ, όπως γαστροπάρεση, σύνδρομο δυσαπόρροφησης, και διαβητική διάρροια μπορεί να συμμετέχουν ή να επιδεινώνουν την οστεοπόρωση παρεμβαίνοντας στην απορρόφηση του ασβεστίου και της βιταμίνης D και για το λόγο αυτό απαιτείται ιδιαίτερη εκτίμηση και αντιμετώπιση.

Συμπεράσματα

Ο ΣΔ και η οστεοπόρωση είναι δυο νοσήματα με επιδημικό χαρακτήρα, των οποίων η συχνότητα αυξάνεται παγκοσμίως. Η αιτιολογία της οστεοπόρωσης είναι πολυπαραγοντική και φαίνεται ότι διαφέρει μεταξύ των ασθενών με ΣΔ τύπου 1 και 2. Η παρακολούθηση των ασθενών με ΣΔ πρέπει να περιλαμβάνει εκτίμηση του σκελετικής υγείας. Είναι πλέον αποδεδειγμένο ότι οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 έχουν μειωμένη οστική μάζα και μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης καταγμάτων. Αυξάνονται συγχρόνως τα δεδομένα τα οποία αποδεικνύουν ότι, και οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και επιπλοκές, εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο κατάγματος, παρά το γεγονός ότι έχουν μεγαλύτερη οστική μάζα και συχνά παχυσαρκία. Τέλος τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του ΣΔ, και συγκεκριμένα οι θειαζολιδινεδιόνες, μπορεί να συμβάλλουν στην αύξηση του κινδύνου κατάγματος.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Bouillon R. Diabetic bone disease. *Calcif Tissue Int* 1991;49:155-160.
- 2 Goodman WG, Hori MT. Diminished bone formation in experimental diabetes. Relationship to osteoid maturation and mineralization. *Diabetes* 1984;33:825-831.
- 3 Hampson G, Evans C, Pettit RJ, Evans WD, Woodhead SJ, Peters JR. Bone mineral density, collagen type 1 alpha 1 genotypes and bone turnover in premenopausal women with diabetes mellitus. *Diabetologia* 1998;41:1314-1420.
- 4 Inzerillo AM, Epstein S. Osteoporosis and diabetes mellitus. *Rev Endocr Metab Disord* 2004;53:261-285.
- 5 Thrailkill KM, Lumpkin CK Jr, Bunn RC, Kemp SF, Fowlkes JL. Is insulin an anabolic agent in bone? Dissecting the diabetic bone for clues. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;289:E735-E745.
- 6 Nicodemus KC, Folsom AR. Type 1 and type 2 diabetes and incidence of hip fractures in postmenopausal women. *Diabetes Care* 24:1192-1197, 2001.
- 7 Marshall D, Johnell O, Wedel H: Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996;312:1254-1259.
- 8 Melton LJ, 3rd: Who has osteoporosis? A conflict between clinical and public health perspectives. *J Bone Miner Metab* 2000;15:2309-2314.
- 9 Gullberg B, Johnell O, Kanis J. World-wide projections for hip fracture. *Osteoporos Int* 1997;7:407-413.
- 10 Selby PL: Osteopenia and diabetes. *Diabet Med* 1988;5:423-428.
- 11 Roe TF, Mora S, Costin G, Kaufman F, Carlson ME, Gilsanz V. Vertebral bone density in insulin-dependent diabetic children. *Metabolism* 1991;40:967-971.
- 12 Munoz-Torres M, Jodar E, Escobar-Jimenez F, Lopez-Ibarra PJ, Luna JD. Bone mineral density measured by dual X-ray absorptiometry in Spanish patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Calcif Tissue Int* 1996;58:316-319.
- 13 Tuominen JT, Impivaara O, Puukka P, Ronnema T. Bone mineral density in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:1196-1200.
- 14 Valerio G, del Puente A, Esposito-del Puente A, Buono P, Mozzillo E, Franzese A. The lumbar bone mineral density is affected by long-term poor metabolic control in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Horm Res* 2002;58:266-272.
- 15 Liu EY, Wactawski-Wende J, Donahue RP, Dmochowski J, Hovey KM, Quattrin T. Does low bone mineral density start in post-teenage years in women with type 1 diabetes? *Diabetes Care* 2003;26:2365-2369.

- 16 Cummings S, Black DM, Rubin S. Lifetime risks of hip, Colles', or vertebral fracture and coronary heart disease among white postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1989;149:2445–2448.
- 17 Cooper C, Atkinson EJ, Jacobsen S, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Population based study of survival after osteoporosis fracture. *Am J Epidemiol* 1993;137:1001–1005.
- 18 Riggs BL, Melton LJ, 3rd. The worldwide problem of osteoporosis.: insights afforded by epidemiology. *Bone* 1995;17:505S–511S.
- 19 Kannus P, Parkkari J, Sievanen H, Heinonen A, Vuori I, Jarvinen M: Epidemiology of hip fractures. *Bone* 1996; 18:57S–63S.
- 20 Nevitt M, Ettinger B, Black D, Stone K et al. The association of radiographically detected vertebral fractures with back pain and function: a prospective study. *Ann Intern Med* 1998;128:793–800.
- 21 Meyer HE, Tverdal A, Falch JA. Risk factors for hip fracture in middle-aged Norwegian women and men. *Am J Epidemiol* 1993;137:1203–1211.
- 22 Forsen L, Meyer HE, Midthjell K, Edna TH. Diabetes mellitus and the incidence of hip fracture: results from the Nord-Trondelag Health Survey. *Diabetologia* 1999; 42:920–925.
- 23 Schwartz AV, Sellmeyer DE, Ensrud KE, et al. Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:32–38.
- 24 van Daele PL, Stolk RP, Burger H, et al. Bone density in non-insulin-dependent diabetes mellitus: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med* 1995;122:409–414.
- 25 Strotmeyer ES, Cauley JA, Schwartz AV et al. Diabetes is associated independently of body composition with BMD and bone volume in older White and Black men and women: The Health , Aging and Body Composition Study. *J Bone Miner Res* 2004;19:1084–1109.
- 26 Hanley DA, Brown JP, Tenenhouse A, et al. Associations among disease conditions, bone mineral density, and prevalent vertebral deformities in men and women 50 years of age and older: cross-sectional results from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 2003;18:784–790.
- 27 Lunt H, Florkowski CM, Cundy T, et al. A population-based study of bone mineral density in women with longstanding type 1 (insulin dependent) diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 1999;40:31–38.
- 28 Mathiassen B, Nielsen S, Ditzel J, Rodbro P. Long-term bone loss in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Intern Med* 1990;227:325–327.
- 29 Majima T, Komatsu Y, Yamada Y, et al. Decreased bone mineral density at the distal radius, but not at the lumbar spine or the femoral neck, in Japanese type 2 diabetic patients . *Osteoporos Int* 2005;16:907–913.
- 30 Rosato MT, Schneider SH, Shapses SA. Bone turnover and insulin-like growth factor I levels increase after improved glycemic control in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Calcif Tissue Int* 1998;63:107–111.
- 31 McNair. Bone mineral metabolism in human type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Don Med Bull* 1988;35:109-121.
- 32 Krakauer JC, McKenna MJ, Rao DS, Whitehouse FW. Bone mineral density in diabetes. *Diabetes Care* 1999;20:1339–1340.
- 33 Shao AH, Wang FG, Hu ye, Zhang LM. Calcium metabolism and osteopathy in diabetes mellitus. *Contrib Nephrol* 1991;90:212-216.
- 34 Pietschmann P, Scherthaner G, Woloszczuk W. Serum osteocalcin levels in diabetes mellitus :Analysis of the type of diabetes and microvascular complications. *Diabetologia* 1988;31:892-895.
- 35 Gregorio F, Cristallini S, Santeusanio F, Fillipponi P, Fumelli P. Osteopenia associated with non insulin-dependent diabetes mellitus :What are the causes ? *Diabetes Res Clin Pract* 1994;23:43-54.
- 36 Verrotti A, Basciani F, Carle f, Morgese G, Chiarelli F. Calcium metabolism in adolescents and young adults with type 1 diabetes mellitus without persistent microalbuminuria. *J Endocrinol Invest* 1999;22:198-202.
- 37 Loder RT. The influence of diabetes mellitus on the healing of closed fractures. *Clin Orthopedics* 1988;232:210–216.
- 38 Heath HD, Melton LJD, Chu CP. Diabetes mellitus and risk of skeletal fracture. *N Engl J Med* 1980;303:567–570.
- 39 Seeley DG, Kelsey J, Jergas M, Nevitt MC. Predictors of ankle and foot fractures in older women: the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res* 1996;11:1347–1355.
- 40 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;8:427–444.
- 41 Hofbauer LC, Brueck CC, Singh SK, Dobnig H. Osteoporosis in patients with diabetes mellitus. *J Bone Miner Res* 2007;22:1317–1328.
- 42 Lipscombe LL, Jamal SA, Booth GL, Hawker GA. The risk of hip fractures in older individuals with diabetes: a population-based study. *Diabetes Care* 2007;30:835–884.
- 43 Hofbauer IC, Brueck CC, Singh SK, Dobnig H. Osteoporosis in patients with diabetes mellitus. *J Bone Miner Res* 2007;22:1317-1328.
- 44 Klotzbuecher C, Ross PD, Landsman P, Abbott T, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res* 2000;4:721–739.

- 45 Lindsay R, Silverman S, Cooper C, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 2001;285:320–323.
- 46 Barrett-Connor E, Holbrook TL: Sex differences in osteoporosis in older adults with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *JAMA* 1992;268:3333–3337.
- 47 Black D, Arden N, Palmero L, Pearson J, Cummings S. Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. *J Bone Miner Res* 1999;14:821–828.
- 48 Looker A, Wahner HW, Dunn W, et al. Proximal femur bone mineral levels of US adults. *Osteoporos Int* 1995;5:389–409.
- 49 Kjaer K, Hagen C, Sando SH, Eshoj O. Epidemiology of menarche and menstrual disturbances in an unselected group of women with insulin-dependent diabetes mellitus compared to controls. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:524–529.
- 50 Ensrud KE, Lipschutz RC, Cauley JA, et al. Body size and hip fracture risk in older women: a prospective study: Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Am J Med* 1997;103:274–280.
- 51 Wallace C, Reiber GE, LeMaster J, Smith DG, Sullivan K, Hayes S, Vath C. Incidence of falls, risk factors for falls, and fall-related fractures in individuals with diabetes and a prior foot ulcer. *Diabetes Care* 2000;25:1983–1986.
- 52 Bouillon R, Bex M, van Herck E, et al. Influence of age, sex, and insulin on osteoblast function: Osteoblast dysfunction in diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1194–1202.
- 53 Campos Pastor MM, Lopez-Ibarra PJ, Escobar-Jimenez F, Serrano Pardo MD, Garcia-Cervigon AG. Intensive insulin therapy and bone mineral density in type 1 diabetes mellitus: A prospective study. *Osteoporos Int* 2000;11:455–459.
- 54 Dacquin R, Davey RA, Laplace C. Amylin inhibits bone resorption while the calcitonin receptor controls bone formation in vivo. *J Cell Biol* 2004;164:509–514.
- 55 Cornish J, Callon KE, Bava U. Effects of calcitonin, amylin and calcitonin related peptide on osteoclast development. *Bone* 2001;29:162–168.
- 56 Horcajada-Molteni MN, Chanteranne B, Lebecque P, et al. Amylin and bone metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Bone Miner Res* 2001;16:958–965.
- 57 Horcajada-Molteni MN, Davicco MJ, Lebecque P. Amylin inhibits ovariectomy induced bone loss in rats. *J Endocrinol* 2000;165:663–668.
- 58 Cornish J, Grey A, Callon KE, et al. Shared pathways of osteoblast mitogenesis induced by amylin, adrenomedullin, and IGF-1. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;8:240–246.
- 59 Sexton PM, Houssami S, Brady CL, et al. Amylin is an agonist of the renal porcine calcitonin receptor. *Endocrinology* 1994;134:2103–2107.
- 60 Miles PDG, Deftos LJ, Moossa AR, et al. Islet amyloid polypeptide (amylin) increases the renal excretion of calcium in the conscious dog. *Calcif Tissue Int* 1994;55:269–273.
- 61 Haderslev KV, Jeppesen PB, Hartmann B, et al. Short-term administration of glucagon-like peptide-2. Effects on bone mineral density and markers of bone turnover in short-bowel patients with no colon. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:392–398.
- 62 Burguera B, Hofbauer LC, Thomas T, et al. Leptin reduces ovariectomy-induced bone loss in rats. *Endocrinology* 2001;142:3546–3553.
- 63 bagci AB, Araz M, Erbagci A, et al. Serum prolidase activity as a marker of osteoporosis in type 2 diabetes mellitus. *Clin Biochem* 2002;35:263–268.
- 64 Isaia GC, Ardisson P, Di Stefano M, et al. Bone metabolism in type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 2001;36: 35–38.
- 65 Williams JP, Blair HC, McDonald JM, et al Regulation of osteoclastic bone resorption by glucose. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;235:646–651.
- 66 Vashishth D, Gibson GJ, Khoury JI, Schaffler MB, Kimura J, Fyhrie DP. Influence of nonenzymatic glycation on biomechanical properties of cortical bone. *Bone* 2001;28:195–201.
- 67 D'Erasmus E, Pisani D, Ragno A, Raejntroph N, Vecchi E, Acca M. Calcium homeostasis during oral glucose load in healthy women. *Horm Metab Res* 1999;31:271–273.
- 68 Okazaki R, Totsuka Y, Hamano K, et al. Metabolic improvement of poorly controlled noninsulin-dependent diabetes mellitus decreases bone turnover. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2915–2920.
- 69 Scragg R, Holdaway I, Singh V, Metcalf P, Baker J, Dryson E. Serum 25-hydroxyvitamin D3 levels decreased in impaired glucose tolerance and diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;27:181–188.
- 70 Baynes KC, Boucher BJ, Feskens EJ, Kromhout D. Vitamin D, glucose tolerance and insulinaemia in elderly men. *Diabetologia* 1997;40:344–347.
- 71 Schäffler A, Müller-Ladner U, Schölmerich J, Büchler C. Role of adipose tissue as an inflammatory organ in human diseases. *Endocr Rev* 2006;27:449–467.
- 72 Ducy P, Amling M, Takeda S, et al. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell* 2000;100:197–207.
- 73 Cornish J, Callon KE, Bava U, et al. Leptin directly regulates bone cell function in vitro and reduces bone fragility in vivo. *J Endocrinol* 2002;175:405–415.
- 74 Holloway WR, Collier FM, Aitken CJ, et al. Leptin inhibits osteoclast generation. *J Bone Miner Res* 2002;17:200–209.

- 75 Gordeladze JO, Drevon CA, Syversen U, et al. Leptin stimulates human osteoblastic cell proliferation, de novo collagen synthesis, and mineralization: Impact on differentiation markers, apoptosis, and osteoclastic signaling. *J Cell Biochem* 2002;85:825–836.
- 76 Elefteriou F, Takeda S, Ebihara K, et al. Serum leptin level is a regulator of bone mass. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:3258–3263.
- 77 Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med* 1999;341:879–884.
- 78 Berg AH, Combs TP, Du X, et al. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med* 2001;7:947–953.
- 79 Huang KC, Cheng WC, Yen RF, et al. Lack of independent relationship between plasma adiponectin, leptin levels and bone density in nondiabetic female adolescents. *Clin Endocrinol Metab* 2004;61:204–208.
- 80 Lenchik L, Register TC, Hsu FC, et al. Adiponectin as a novel determinant of bone mineral density and visceral fat. *Bone* 2003;33:646–651.
- 81 Holcomb IN, Kabakoff RC, Chan B, et al. FIZZ1, a novel cysteine-rich secreted protein associated with pulmonary inflammation, defines a new gene family. *EMBO J* 2000;19:4046–4055.
- 82 Thommesen L, Stunes AK, Monjo M, et al. Expression and regulation of resistin in osteoblasts and osteoclasts indicate a role in bone metabolism. *J Cell Biochem* 2006;99:824–834.
- 83 Kayath MJ, Dib SA, Vieiaa JG: Prevalence and magnitude of osteopenia associated with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 1994;8:97–104.
- 84 Forst T, Pfutzner A, Kann P, et al. Peripheral osteopenia in adult patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet Med* 1995;12:874–879.
- 85 Ivers RQ, Cumming RG, Mitchell P, Peduto AJ: Diabetes and risk of fracture: the Blue Mountains Eye Study. *Diabetes Care* 2001;24:1198–1203.
- 86 Soroceanu MA, Miao D, Bai XY, et al. Rosiglitazone impacts negatively on bone by promoting osteoblast/osteocyte apoptosis. *J Endocrinol* 2004;183:203–216.
- 87 Meier C, Kraenzlin ME, Bodmer M, Jick SS, Jick H, Meier CR. Use of thiazolidinediones and fracture risk. *Arch Intern Med*. 2008;168:820–825.
- 88 Murphy CE, Rodgers PT. Effects of thiazolidinediones on bone loss and fracture. *Ann Pharmacother*. 2007;41:2014–2018.
- 89 Yaturu S, Bryant B, Jain SK. Thiazolidinedione treatment decreases bone mineral density in type 2 diabetic men. *Diabetes Care*. 2007;30:1574–1576.
- 90 Meier CR, Schlienger RG, Kraenzlin ME, Schlegel B, Jick H: HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of fractures. *JAMA* 2000;283:3205–3210.
- 91 Croix AZ, Cauley JA, Pettinger M, et al. Statin use, clinical fracture and bone density in postmenopausal women: results from the Women’s Health Initiative observational study. *Ann Intern Med* 2003;139:97–104.
- 92 U.S. Preventive Services Task Force: Screening for osteoporosis in postmenopausal women: recommendations and rationale. *Ann Intern Med* 2002;137:526–528.
- 93 Jude EB, Selby PL, Lilleystone P, et al. Bisphosphonates in the treatment of Charcot neuroarthropathy: a double-blind randomised controlled trial. *Diabetologia* 2001;44:2032–2037.
- 94 Delmas P: Treatment of postmenopausal osteoporosis. *Lancet* 2002;359:2018–2026.
- 95 Blahos J. Treatment and prevention of osteoporosis. *Wien Med Wochenschr*. 2007;157:589–592.
- 96 Elder G: Pathophysiology and recent advances in the management of renal osteodystrophy. *J Bone Miner Res*

8.9

ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΜΑΣΤΟΠΑΘΕΙΑ

Δ. Καραμήτσος

Το 1984 δημοσιεύθηκαν στο *Lancet* δύο περιπτώσεις όγκων μαστού από ινώδη ιστό, σε γυναίκες που είχαν μακροχρόνιο ΣΔ τύπου 1.¹ Έκτοτε ακολούθησαν πολλές σχετικές δημοσιεύσεις. Στις περισσότερες περιπτώσεις πρόκειται για ασθενείς με ΣΔ τύπου 1. Σε ανασκόπηση του 2006 αναφέρονται από τη μέχρι τότε διεθνή βιβλιογραφία 168 διαβητικές μαστοπάθειες σε ΣΔ τύπου 1 σε 29 δημοσιεύσεις.² Επίσης, 25 περιπτώσεις με ΣΔ τύπου 2 είχαν γνωστοποιηθεί μέχρι το 2006 σε 10 δημοσιεύσεις.² Ο γράφων είχε την ευκαιρία να παρακολουθήσει τρεις διαβητικές ασθενείς (τρεις με ΣΔ τύπου 1 διάρκειας 16, 23 και 36 ετών και μία με ΣΔ τύπου 2, μεγάλης ηλικίας, με διάρκεια διαβήτη 25 ετών). Τα άτομα με ΣΔ τύπου 1 που εμφανίζουν αυτούς τους ινώδεις όγκους του μαστού αρκετά συχνά έχουν αμφιβληστροειδοπάθεια (20/91), νευροπάθεια (19/86), νεφροπάθεια (11/50) και σκλήρυνση των αρθρώσεων των άκρων χεριών -διαβητική χειροαρθροπάθεια- (11/50). Επιπλέον, η ρύθμιση του διαβήτη με το κριτήριο της HbA1c (διάμεση τιμή 11,3%) ήταν ιδιαίτερα πτωχή.³

Η συχνότητα της διαβητικής μαστοπάθειας σε γυναίκες με μακροχρόνιο ΣΔ τύπου 1 έχει υπολογιστεί ότι είναι 13%.⁴ Η πάθηση μπορεί να παρουσιαστεί σπανί-

ως και σε διαβητικούς άνδρες.^{5,6}

Κλινική εμφάνιση. Συνήθως η διαβητική μαστοπάθεια παρουσιάζεται με τη μορφή μονήρων ή πολλαπλών όγκων που είναι σκληρής σύστασης, έχουν ανώμαλο σχήμα και συνήθως είναι ανώδυνοι. Το μέγεθος των όγκων συνήθως είναι τέτοιο (2-6 cm), ώστε ψηλαφώνται εύκολα. Μπορεί να εντοπίζονται στον έναν ή και στους δύο μαστούς. Η ανάγκη για διαφορική διάγνωση από καρκίνο του μαστού είναι προφανής. Σπανίως, κατ' εξαίρεση, οι όγκοι της διαβητικής μαστοπάθειας μπορεί να είναι επώδυνοι.⁷

Οι όγκοι αυτοί μπορεί να υποτροπιάζουν μετά τη χειρουργική εξαίρεση, η οποία αποτελεί, όμως, και ερέθισμα για την κινητοποίηση του μηχανισμού δημιουργίας τους. Από 19 περιπτώσεις διαβητικής μαστοπάθειας, οι έξι υποτροπίασαν σύμφωνα με μία δημοσίευση.⁸

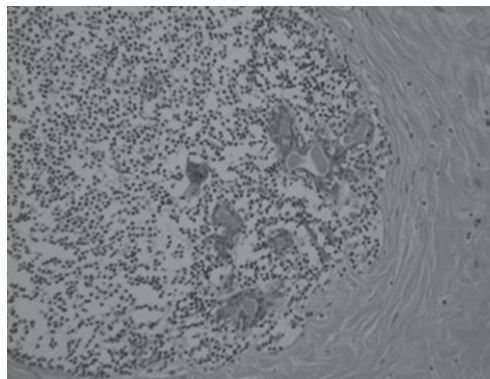
Παθογένεια. Θεωρείται ότι πρόκειται για αυτοάνοση αντίδραση που δημιουργείται από τη συσσώρευση ενός ανώμαλου υποστρώματος συνδετικού ιστού, λόγω της υπεργλυκαιμίας. Το εν λόγω υπόστρωμα περιέχει γλυκοζυλιωμένες πρωτεΐνες (AGES), οι οποίες πιθανώς δρουν αντιγονικώς και προκαλούν αυτοάνοση φλεγμονή, με αύξηση των β-λεμφοκυττάρων και σχηματισμό αυτοαντισωμάτων.⁹ Στη συνέχεια, μακροφάγα προσπαθούν να απομακρύνουν τα AGES και εκκρίνονται κυτταροκίνες, οι οποίες προκαλούν μέσω TGFβ1 μεγαλύτερη αύξηση της θεμέλιας ουσίας (matrix) και του κολλαγόνου.⁹ Παρόμοια δράση έχει ο TGFβ1 στην παραγωγή κολλαγόνου και λαμινίνης στους νεφρούς.

Υπερηχογράφημα του μαστού που πάσχει από διαβητική μαστοπάθεια δείχνει υποηχοϊκές εικόνες με ακουστική σκιά.

Η **μαστογραφία** δείχνει πυκνό αδενικό ιστό, χωρίς σημεία κακοήθειας. Ωστόσο, η κατάσταση δεν μπορεί να διαφοροδιαγνωστεί απεικονιστικά- με απόλυτη βεβαιότητα- από καρκίνο του μαστού. Εξάλλου, δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο καρκίνου που εξορμάται μέσα από τον ινώδη όγκο.¹⁰

Η αναρρόφηση με λεπτή βελόνα έχει συνήθως ανεπαρκές αποτέλεσμα και σπάνια είναι δυνατόν να βασιστεί κανείς στα αβέβαια αποτελέσματά της.² Για τους παραπάνω λόγους, η βιοψία με τροκάρ ή με αφαίρεση του όγκου είναι ένας πρακτικός κανόνας.

Παθολογοανατομική εξέταση των όγκων μετά την αναρρόφηση με λεπτή βελόνα δεν δείχνει καρκινικά κύτταρα ή δεν αναρροφάται υλικό. Βιοψίες μετά τη μερική ή πλήρη χειρουργική εξαίρεση δείχνουν χηλοειδή ίνωση, λεμφοκυτταρική περιαγγειίτιδα, μονοκυτταρική φλεγμονή των πόρων και των λοβιδίων (εικόνα 8.9.1). Σε πολλές περιπτώσεις διαπιστώνεται η ύπαρξη επιθηλιοειδών ινοβλαστών. Επίσης ανευρίσκονται μυ-



εικόνα 8.9.1 Εικόνα Βιοψίας από διαβητική ινώδη μαστοπάθεια. Εμφανής οινώδης ιστός.

οϊνοβλάστες. Η ανεύρεση των επιθηλιοειδών ινοβλαστών θεωρήθηκε αρχικά ιδιαίτερο χαρακτηριστικό της διαβητικής μαστοπάθειας, χωρίς, όμως, να είναι απολύτως απαραίτητο εύρημα.

Κίνδυνος καρκινογένεσης. Η διαβητική μαστοπάθεια δεν φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο καρκινογένεσης. Δεν αποκλείεται, όμως, κάποτε να περικλείει έναν καρκίνο.¹⁰ Η συσσώρευση β-λεμφοκυττάρων δημιούργησε την υπόνοια ότι η διαβητική λεμφοκυτταρική μαστοπάθεια μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση λεμφώματος. Σε σχετική μελέτη 11 περιπτώσεων με παρακολούθηση 2-126 μηνών δεν φάνηκε να υπάρχει εξέλιξη σε λέμφωμα. Γενικώς η διαβητική μαστοπάθεια θεωρείται μια θορυβώδης, αλλά καλοήθης, χρόνια επιπλοκή του μακροχρόνιου διαβήτη και ιδίως του ΣΔ τύπου 1, που όμως επιβάλλει τη σχετική διερεύνηση.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Soler NG, Khardori R. Fibrous disease of the breast, thyroiditis and cheiroarthropathy in type I diabetes mellitus. *Lancet* 1984;1:193-195.
- 2 Sotome K, Ohnishi T, Miyoshi R, et al. An uncommon case of diabetic mastopathy in type II non-insulin dependent diabetes mellitus. *Breast Cancer* 2006;13:205-209.
- 3 Kudva YC, Reynolds C, O'Brien T, Powell C, Oberg AL, Crotty TB. Diabetic mastopathy, or sclerosing lymphocytic lobulitis, is strongly associated with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:121-126.
- 4 Gump FE, McDermott J. Fibrous disease of the breast in juvenile diabetes. *N Y State J Med* 1990;90:356-357.
- 5 Hunfeld KP, Bassler R, Kronsbein H. Diabetic mastopathy in the male breast—a special type of gynecomastia.

- A comparative study of lymphocytic mastitis and gynecomastia. *Pathol Res Pract* 1997;193:197-205.
- 6 Weinstein SP, Conant EF, Orel SG, Lawton TJ, Acs G. Diabetic mastopathy in men: imaging findings in two patients. *Radiology* 2001;219:797-799.
 - 7 Perret WL, Malara FA, Hill PA, Cawson JN. Painful diabetic mastopathy as a reason for mastectomy. *Breast J* 2006;12:559-562.
 - 8 Ely KA, Tse G, Simpson JF, Clarfeld R, Page DL. Diabetic mastopathy. A clinicopathologic review. *Am J Clin Pathol* 2000;113:541-545.
 - 9 Schwartz IS, Strauchen JA: Lymphocytic mastopathy. An autoimmune disease of the breast? *Am J Clin Pathol* 1990;93:725-730.
 - 10 Mackey SP, Sinha S, Pusey J, Chia Y, McPherson GA. Breast carcinoma in diabetic mastopathy. *Breast* 2005;14:392-398.
 - 11 Tomaszewski JE, Brooks JS, Hicks D, Livolsi VA. Diabetic mastopathy: a distinct clinicopathologic entity. *Hum Pathol* 1992;23:780-786.
 - 12 Valdez R, Thorson J, Finn WG, Schnitzer B, Kleer CG: Lymphocytic mastitis and diabetic mastopathy: a molecular, immunophenotypic, clinicopathologic evaluation of 11 cases. *Mod Pathol* 2003;16:223-228.

Σακχαρώδης Διαβήτης και Κύηση

9.1 Η ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΕΓΚΥΟΣ

Α. Μαμόπουλος, Μ. Μαμόπουλος, Δ. Καραμήτσος

9.2 ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΗΣ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗΣ

Δ. Καραμήτσος

9.3 Η ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

Δ. Καραμήτσος

9

9.1

Η ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΕΓΚΥΟΣ

Α. Μαμόπουλος, Μ.Μαμόπουλος, Δ.Καραμήτσος

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) επιπλέκει 1 στις 200 έως 1 στις 300 κυήσεις στη Μεγάλη Βρετανία και περίπου 1 στις 100 κυήσεις στις ΗΠΑ.^{1,2} Πριν από την ανακάλυψη της ινσουλίνης το 1922, οι γυναίκες που είχαν νεανικό διαβήτη δεν συνελάμβαναν εύκολα, ο αριθμός των αυτόματων εκτρώσεων ήταν πολύ μεγάλος, η μητρική θνησιμότητα έφτανε περίπου το 33% και η περιγεννητική θνησιμότητα το 46-60%.^{3,4} Με τα σημερινά δεδομένα η γονιμότητα των γυναικών που έχουν ρυθμιζόμενο διαβήτη είναι φυσιολογική και το ποσοστό των αυτόματων εκβολών τους δεν φαίνεται να είναι σημαντικά υψηλότερο απ' ό,τι στις φυσιολογικές εγκύους. Η μητρική θνησιμότητα έχει σχεδόν μηδενιστεί, αλλά το ποσοστό της περιγεννητικής θνησιμότητας, αν και πολύ μικρότερο από πριν, παραμένει ακόμη μεγαλύτερο απ' ό,τι στις φυσιολογικές εγκύους. Σε έρευνα των McFarland και Hemaya⁵ που αναφέρεται σε 187 τοκετούς από διαβητικές μητέρες στην τριετία 1981-1983, η περιγεννητική θνησιμότητα ήταν τριπλάσια από την αντίστοιχη μη διαβητικών μητέρων. Αφότου, όμως, άρχισε η σωστή θεραπευτική αντιμετώπιση των διαβητικών εγκύων με τη χρήση της ινσουλίνης, η περιγεννητική θνησιμότητα μειώθηκε σημαντικά και σήμερα βρίσκεται μεταξύ 13,5 και 19%, ενώ στον γενικό πληθυσμό είναι περίπου <8%.^{6,7} Η διατηρούμενη διαφορά οφείλεται στις βαριές συγγενείς διαμαρτίες που είναι αιτίες θανάτου αλλά και στην αυξημένη συχνότητα αυτόματων εκτρώσεων.^{8,9,10} Αυτό φαίνεται και από τη διαφορά περιγεννητικής θνησιμότητας σε ΣΔ κύησης σε σχέση με ΣΔ τύπου 1 που προϋπήρχε, που ήταν 5,6% και 13% αντιστοίχως.¹¹

Έρευνες που έγιναν σε μεγάλο αριθμό τοκετών διαβητικών μητέρων έδειξαν ότι η περιγεννητική θνησιμότητα σε ασθενείς της τάξης Α κατά White, που υποβάλλονταν σε θεραπεία, έφτασε το 1,6%, ενώ σε ασθενείς της ίδιας ομάδας που δεν έκαναν θεραπεία ή σε μη διαγνωσμένες περιπτώσεις έφτασε το 10%.

Στις υπόλοιπες κατηγορίες, σε γυναίκες που ήταν σε σωστή παρακολούθηση και θεραπεία, η περιγεννητική θνησιμότητα ήταν στην κατηγορία Β 4,8%, στην κατηγορία C 7-9%, στην D 10% και στις κατηγορίες F, H και R 18,6%.¹² Η περιγεννητική θνησιμότητα εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό και από την εμπειρία του κέντρου που έχει αναλάβει την παρακολούθηση της συγκεκριμένης κύησης. Η θνησιμότητα είναι πολύ μικρότερη σε εξειδικευμένα τριτοβάθμια κέντρα αναφοράς, παρόλο που συνήθως εκεί αντιμετωπίζονται πιο βαριές περιπτώσεις.¹³ Εντούτοις, η κυριότερη αιτία μείωσης της περιγεννητικής θνησιμότητας είναι η βελτίωση της παρεχόμενης φροντίδας προς τη διαβητική έγκυο, και αυτό φαίνεται καθαρά στον πίνακα 9.1.1 όπου παρατίθεται η εμπειρία 40 ετών από ένα μόνο κέντρο της Μεγάλης Βρετανίας. Αν δεν ληφθούν υπόψη τα περιστατικά μειζόνων συγγενών ανωμαλιών που είναι ασύμβατες με τη ζωή, τότε η περιγεννητική θνησιμότητα είναι σχεδόν παραπλήσια με εκείνη που απαντά στον γενικό πληθυσμό.

Ο πρόωρος τοκετός (δηλαδή σε ηλικία κύησης μικρότερη των 37 εβδομάδων) είναι ένας ακόμη παράγοντας που επηρεάζει την περιγεννητική θνησιμότητα και νοσηρότητα, αφού εμφανίζει τριπλάσια συχνότητα σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό.¹⁴ Στα 2/3 αυτών των περιπτώσεων η προωρότητα είναι ιατρογενής (πρώιμη πρόκληση τοκετού ή προγραμματισμένη καισαρική τομή λόγω εμβρυϊκών ή μητρικών επιπλοκών), αλλά για το υπόλοιπο 1/3 η πιθανότερη εξήγηση φαίνεται να είναι η συνύπαρξη υδραμνίου.^{14,15} Οι επιπτώσεις της προωρότητας στο νεογνό είναι σημαντικότερες σε σύγκριση με εκείνες που απαντώνται σε νεογνά μη-διαβητικών μητέρων, αφού τα πρώτα είναι περισσότερο προδιατεθειμένα σε αυτές. Γι' αυτό και το πιο κρίσιμο στάδιο στη φροντίδα της εγκύου είναι ο προσδιορισμός του κατάλληλου χρόνου τοκετού, συνήθως περί την 38η εβδομάδα της κύησης, στον οποίο ο κίνδυνος ενδομήτριου θανάτου ή προωρότητας είναι ελάχιστος. Τελευταία, υπάρχει η τάση σε γυναίκες που έχουν πολύ καλή ρύθμιση του διαβήτη να αυξάνεται το χρονικό διάστημα της κύησης και μετά την 38η εβδομάδα.⁶

Η εγκυμοσύνη της διαβητικής γυναίκας ανήκει

αναμφισβήτητητα στην κατηγορία των κυήσεων υψηλού κινδύνου και έχει αποδειχθεί ότι ο κίνδυνος είναι συνυφασμένος: α) με την κακή ρύθμιση του σακχάρου στη διάρκεια της εγκυμοσύνης και β) με την κακή περιγεννητική φροντίδα της εγκύου. Ακόμη έχει παρατηρηθεί πως η κακή ρύθμιση του σακχάρου στις πρώτες εβδομάδες της κύησης παίζει καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη συγγενών διαμαρτιών.¹⁶⁻¹⁸

Για τους παραπάνω λόγους πρέπει η ομάδα των γιατρών που αναλαμβάνει την παρακολούθηση της διαβητικής εγκύου να φροντίζει για τη σωστή ρύθμιση του διαβήτη της μητέρας, την πρόληψη της ιατρογενούς προωρότητας και τον συχνό έλεγχο του εμβρύου για ενδομήτρια δυσφορία, πριν να συμβεί βλάβη ή θάνατος στο έμβρυο. Ακόμη θα πρέπει να εξηγούνται στους υποψήφιους γονείς όλοι οι κίνδυνοι της εγκυμοσύνης για τη μητέρα και το παιδί.

Πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι τα παιδιά των οποίων οι μητέρες είχαν σχολαστικά ρυθμιζόμενο διαβήτη κατά την κύηση, γεννιούνται φυσιολογικά ως προς τη διάπλαση και έχουν τις ίδιες περίπου πιθανότητες με τα παιδιά των φυσιολογικών μητέρων να αναπτύξουν διαβήτη αργότερα.¹⁹

➤ Ταξινόμηση του διαβήτη στην κύηση

Η ανάγκη ταξινόμησης του διαβήτη στην κύηση προέκυψε από την παρατήρηση της μεγαλύτερης θνησιμότητας διαβητικών γυναικών και εμβρύων, όταν οι γυναίκες είχαν μακροχρόνιο διαβήτη και χρόνιες διαβητικές επιπλοκές. Κλασική θεωρείται η ταξινόμηση της P. White,³ η οποία επεκτάθηκε κατόπιν με την προσθήκη μίας ακόμη κλάσης που περιλαμβάνει την κύηση ύστερα από μεταμόσχευση νεφρού (πίνακας 9.1.1).

Η ταξινόμηση κατά White έχει, όμως, σοβαρά μειονεκτήματα. Πρώτον, είναι πολλαπλή. Δεύτερον, είναι δυνατόν να υπάρχουν γυναίκες με χαρακτηριστικά που τις κατατάσσουν σε δύο διαφορετικές κλάσεις, π.χ. κλάση Β και C ταυτοχρόνως και, τρίτον, δεν λαμβάνει καθόλου υπόψη τον παράγοντα ρύθμισης του διαβή-

τη, τόσο στο παρελθόν όσο και στη διάρκεια της κύησης. Για τους λόγους αυτούς θεωρούμε ότι μία απλούστερη ταξινόμηση είναι προτιμότερη, όπως αυτή που προτείνεται από την ομάδα γιατρών του King's College Hospital του Λονδίνου.²⁰

A. Διαβήτης κύησης (ανάλογη της κλάσης A κατά White).

B. Διαβήτης χωρίς χρόνιες επιπλοκές.

Γ. Διαβήτης με χρόνιες επιπλοκές ή βαριά αγγειοπάθεια. Όσο πιο βαριά είναι η αγγειοπάθεια τόσο χειρότερη είναι η πρόγνωση στην κύηση για τη μητέρα και το έμβρυο.

Στις παραπάνω τρεις ομάδες μπορεί να προστεθούν μερικοί παράγοντες που επιβαρύνουν την πρόγνωση έκβασης της κύησης. Τέτοιοι παράγοντες είναι:

- α) Το βεβαρημένο μαιευτικό ιστορικό της εγκύου.
- β) Το επίπεδο ρύθμισης του διαβήτη.
- γ) Η συνύπαρξη κλινικά έκδηλης πνευμονοφρίτιδας.
- δ) Η εκδήλωση διαβητικής κετοξέωσης.
- ε) Η παρουσία υπέρτασης.

Ακόμη, ιδιαίτερος επιβαρυντική κατάσταση για την περιγεννητική θνησιμότητα μπορεί να θεωρηθεί η διαπίστωση διαβήτη σε γυναίκα που βρίσκεται σε εξελισσόμενο τοκετό και έρχεται για πρώτη φορά στο νοσοκομείο.

Ως **διαβήτης κύησης** θεωρείται ο διαβήτης που διαπιστώνεται στη διάρκεια της κύησης. Συνήθως έχει χαρακτηριστικά σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Ο τυπικός διαβήτης κύησης εμφανίζεται στη διάρκειά της και συνήθως εξαφανίζεται με τη λήξη της. Πρόκειται για λανθάνοντα διαβήτη, σύμφωνα με την ταξινόμηση των Fajans και Cohn.²¹ Συνήθως επανεμφανίζεται στην επόμενη κύηση. Μερικές φορές η δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (ΔΑΓ) παραμένει παθολογική και στα μεσοδιαστήματα των κυήσεων. Σύμφωνα με στατιστική του O' Sullivan,²² το 60% των γυναικών με διαβήτη κύησης εγκαθιστά μόνιμο σακχαρώδη διαβήτη ύστερα από 16 χρόνια.

Η σημασία της διάγνωσης και της αντιμετώπισης του διαβήτη κύησης είναι μεγάλη για τους παρακάτω

πίνακας 9.1.1 Περιγεννητική θνησιμότητα και αίτια θανάτου σε 1.449 νεογνά διαβητικών εγκύων που παρακολούθηθηκαν στο King's College Hospital του Λονδίνου, σε διάστημα 40 ετών (τροποποιημένο από Maresh M. Diabetes. Σε *de Swiet M, Medical disorders in obstetric practice 4th ed.*, Blackwell Science Ltd., Oxford UK, 2002;386-414).

Έτη	Αριθμός νεογνών	Περιγεννητικοί θάνατοι (/1000)	Αίτια θανάτου				
			Μαιευτικά	Διαβητικά	Συγγ. ανωμαλίες	Αναπν. δυσχέρεια	Άγνωστα
1951-60	318	72 (226)	26	5	6	17	18
1961-70	389	39 (100)	9	2	5	8	15
1971-80	352	13 (37)	3	1	6	1	2
1981-90	390	7 (18)	0	0	4	0	3

πίνακας 9.1.2 Διαγνωστικά κριτήρια διαβήτη κύησης που χρησιμοποιούσαμε στο Διαβητολογικό κέντρο της Β' Προπ. Παθολ. Κλινικής του ΑΠΘ, μετά τη διενέργεια ΔΑΓ με 75 g γλυκόζης per os.

Χρόνος λήψης αίματος	Φυσιολογικές τιμές(mg/dl)	
	Τριχοειδικό αίμα	Πλάσμα
Πριν από τη λήψη γλυκόζης	90	100
30' μετά τη λήψη της γλυκόζης	180	200
60' μετά τη λήψη της γλυκόζης	180	200
90' μετά τη λήψη της γλυκόζης	180	200
120' μετά τη λήψη της γλυκόζης	120	140

λόγους: (α) Σχετίζεται με αυξημένη περιγεννητική νοσηρότητα και θνησιμότητα, αλλά όχι στον βαθμό που αυτό συμβαίνει στις περιπτώσεις προϋπάρχοντος διαβήτη.^{23,24} (β) Υπάρχουν ενδείξεις ότι οι πιθανότητες εμφάνισης ΣΔ στα τέκνα των μητέρων με διαβήτη κύησης είναι αυξημένες, χωρίς όμως να είναι αυξημένο και το ποσοστό των συγγενών ανωμαλιών στα νεογνήνητα.^{23,25} Η αύξηση των πιθανοτήτων εμφάνισης του ΣΔ στα τέκνα των μητέρων με διαβήτη κύησης αποδίδεται στο ότι τα έμβρυα αναπτύσσονται σε συνθήκες υπεργλυκαιμίας. Το γεγονός αυτό καθιστά επιτακτική την ανάγκη για άριστη ρύθμιση του ΣΔ στις περιπτώσεις αυτές.

Για τη διάγνωση του διαβήτη κύησης, όταν δεν υπάρχει υπεργλυκαιμία νηστείας, πρέπει να γίνει ΔΑΓ.²⁶ (πίνακας 9.1.2) (Για τον διαβήτη κύησης βλ. επόμενο κεφάλαιο).

Ο διαβήτης που προϋπάρχει, χωρίς όμως τη συνύπαρξη διαβητικών επιπλοκών, συνήθως αφορά νέες γυναίκες, με διάρκεια της νόσου μικρότερη από 10 χρόνια. Εφόσον ο διαβήτης ρυθμίζεται άριστα από την αρχή της εγκυμοσύνης μέχρι τον τοκετό, η πρόγνωση είναι άριστη για τη γυναίκα και κατά κανόνα και για το νεογέννητο.

Οι περιπτώσεις διαβήτη με χρόνιες διαβητικές επιπλοκές αφορούν συνήθως γυναίκες με διάρκεια ΣΔ μεγαλύτερη από 10 χρόνια. Η ύπαρξη απλής αμφιβληστροειδοπάθειας δεν αποτελεί ιδιαίτερο πρόβλημα. Πρόβλημα υπάρχει, όταν συνυπάρχει διαβητική νεφροπάθεια με αρχόμενη αζωθαιμία και υπέρταση. Στις περιπτώσεις αυτές υπάρχουν αυξημένες πιθανότητες για επιβάρυνση της νεφροπάθειας και για υπερτασική νόσο της κύησης. Εξάλλου, και η αμφιβληστροειδοπάθεια επιβαρύνεται, όταν δεν ελέγχεται η υπέρταση. Για τους λόγους αυτούς, όταν υπάρχουν σοβαρές επιπλοκές, η εγκυμοσύνη πρέπει να αποφεύγεται. Μερικές φορές, όταν οι κίνδυνοι είναι προφανείς, είμαστε υποχρεωμένοι να συστήσουμε διακοπή της κύησης.

➤ Επίπτωση της κύησης στον σακχαρώδη διαβήτη

Α) Μεταβολισμός γλυκόζης και αμινοξέων στη φυσιολογική κύηση και επίδραση του διαβήτη στον μεταβολισμό της εγκύου

Φυσιολογικά η ανάπτυξη του εμβρύου και οι μεταβολικές δραστηριότητές του στην αρχή της εγκυμοσύνης επηρεάζουν τον μεταβολισμό της μητέρας και δημιουργούν κατάσταση που χαρακτηρίζεται από υπογλυκαιμία, πτώση των επιπέδων των αμινοξέων (ειδικά της αλανίνης, που είναι υπόστρωμα για γλυκονογένεση) και επιτάχυνση της λιπόλυσης που προδιαθέτει για κετοναιμία. Η μεταβολική αυτή κατάσταση επιδεινώνεται όταν η έγκυος κάνει δίαιτα αδυνατίσματος.²⁷ Η επιταχυνόμενη λιπόλυση προσφέρει λιπαρά οξέα στον μητρικό οργανισμό και διασώζει γλυκόζη για τις ανάγκες του εμβρύου.²⁸ Οι μεταβολές αυτές αυξάνονται προς το τέλος της εγκυμοσύνης, γιατί αυξάνονται οι απαιτήσεις του εμβρύου σε γλυκόζη και αμινοξέα.²⁹ Στο φαινόμενο της επιταχυνόμενης λιπόλυσης συμβάλλουν οι πλακουντιακές ορμόνες.^{30,31} κυριότερη των οποίων είναι το πλακουντιακό γαλακτογόνο (hPL). Η ορμόνη αυτή του πλακούντα δρα στην περιφέρεια ανταγωνιστικά προς την ινσουλίνη, με αποτέλεσμα αυξημένες απαιτήσεις έκκρισης ινσουλίνης από το πάγκρεας της εγκύου.³² Επιπλέον, στο τέλος του τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης η ευαισθησία του μητρικού οργανισμού στην ινσουλίνη είναι μειωμένη κατά 50%.^{33,34} Αποτέλεσμα των παραπάνω είναι ότι η ινσουλίνη του πλάσματος αυξάνεται στη διάρκεια της κύησης (προγευματικά και μεταγευματικά) και φτάνει στο υψηλότερο σημείο της κατά την 28η-32η εβδομάδα της, οπότε οι τιμές της στο πλάσμα περίπου τριπλασιάζονται.³⁵

Εκτός του hPL, και άλλες ορμόνες που εκκρίνονται σε αυξημένες ποσότητες έχουν διαβητογόνο δράση. Έτσι η κορτιζόλη, η προγεστερόνη και τα οιστρογόνα προκαλούν επίσης επιβάρυνση της μεταβολικής κατάστασης της εγκύου.³⁶ Πάντως ο ρόλος του πλακούντα είναι καθοριστικός στην αύξηση των αναγκών σε ινσουλίνη και στις διαβητογόνους επιδράσεις.³⁷

Η γλυκόζη του αίματος της εγκύου περνάει ευχερώς τον πλακούντα με τη βοήθεια ενός συστήματος "διευκολυνόμενης διάχυσης" στο οποίο συμμετέχουν οι "μεταφορείς" γλυκόζης (Glucose Transporters-GLUT) και ειδικότερα οι ισομορφές τους 1 και 3 (GLUT-1, GLUT-3) που ανευρίσκονται τόσο στις μικρολάχνες όσο και στη βασική μεμβράνη των κυττάρων της συγκυτιοτροφολάστης.³⁸ Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τα επίπεδα γλυκόζης του εμβρύου να αυξάνονται παράλληλα με εκείνα της μητέρας μέχρι να επέλθει

«κορεσμός» του συστήματος που παρατηρείται όταν η συγκέντρωση γλυκόζης στο πλάσμα της μητέρας ξεπεράσει τα 198-235mg/dl (11-13mmol/L). Το φαινόμενο αυτό παρατηρείται τόσο σε διαβητικές όσο και σε μη διαβητικές κυήσεις προφανώς για να προστατεύει το έμβρυο.³⁹ Εξίσου εύκολη είναι και η δίοδος λιπαρών οξέων διαμέσου του πλακούντα, η οποία ακολουθεί τη διαφορά (gradient) των συγκεντρώσεων στο μητρικό και εμβρυϊκό πλάσμα.³⁸ Το ίδιο συμβαίνει με τη γλυκερόλη και τις κετόνες και διάφορα αμινοξέα τα οποία μεταφέρονται ενεργητικά.³⁸ Η ινσουλίνη από το αίμα της εγκύου δεν περνά στο έμβρυο, ενώ αντισώματα που δεσμεύουν την ινσουλίνη έχουν την ικανότητα να διαπερνούν τον πλακούντα. Το ανώριμο πάγκρεας του εμβρύου αρχίζει να λειτουργεί από την 10η-12η εβδομάδα της ενδομήτριας ζωής, αλλά δεν παράγει ιδιαίτερα ποσά ινσουλίνης, εκτός από την περίπτωση της εκσεσημασμένης μητρικής υπεργλυκαιμίας, οπότε η διερχόμενη από τον πλακούντα γλυκόζη διεγείρει παρατεταμένα το πάγκρεας του εμβρύου για παραγωγή ινσουλίνης ειδικά σε περιπτώσεις όπου η μητέρα πάσχει από ΣΔ.^{14, 27}

Δεδομένου ότι η γλυκόζη που περνά από τον μητρικό οργανισμό στο έμβρυο χρησιμοποιείται με ευχέρεια, υπάρχει η τάση για υπερανάπτυξη των εμβρύων αυτών που συνήθως εμφανίζονται υπερμέγεθη, υπέρβαρα και με πληθωρική εμφάνιση. Η εμβρυϊκή υπερινσουλιναιμία, πιθανώς σε συνδυασμό και με την αύξηση της IGF-I, θεωρείται υπεύθυνη για την υπέρμετρη σωματική ανάπτυξη του εμβρύου,^{40, 41} για κάποια καθυστέρηση της πνευμονικής ωρίμανσης που δημιουργεί αυξημένη συχνότητα συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας, αλλά και για την εμφάνιση της νεογνικής πολυκυτταραιμίας.^{42, 43} Στην υπερέκκριση ινσουλίνης από το έμβρυο συμβάλλουν οι αυξημένες πυκνότητες γλυκόζης αλλά και αμινοξέων, που διέρχονται από τον πλακούντα. Η μακροσωμία αυτή μπορεί να συμβεί ακόμη και με κατά τεκμήριον καλή ρύθμιση του διαβήτη της εγκύου.⁴⁴ Στις εγκύους με αγγειακές ανωμαλίες είναι λιγότερο πιθανό να συμβεί μακροσωμία, απεναντίας μάλιστα το νεογνό μπορεί να είναι δυστροφικό, εξαιτίας της κακής κυκλοφορίας του αίματος στον πλακούντα.

Από την άλλη πλευρά, ο αυξημένος ΚΛΟΑ της κυκλοφορίας της εγκύου προκαλεί μία υπερδυναμική κυκλοφορία στους νεφρούς, με αύξηση της σπειραματικής διήθησης, αποτέλεσμα της οποίας είναι η μείωση του ουδού αποβολής γλυκόζης και η εμφάνιση γλυκοζουρίας, χωρίς να υπάρχει υπεργλυκαιμία.⁴⁵

Στη διαβητική έγκυο η επιταχυνόμενη λιπόλυση σημαίνει ταυτοχρόνως και ετοιμότητα για κετογένεση.⁴⁶ Αν συμβεί κετοξέωση, δημιουργείται σοβαρός κίνδυ-

νος για τη ζωή του εμβρύου.⁴⁷

Οι γυναίκες με διαβήτη κύησης στη μεγαλύτερη τους αναλογία είναι γυναίκες που θα εμφάνιζαν στο μέλλον διαβήτη τύπου 2 ή MODY, και η παρεμβαλλόμενη κύηση, με την αύξηση των αναγκών σε ινσουλίνη που προκαλεί, αποκαλύπτει τον διαβήτη. Αλλά και ο ΣΔ τύπου 1 αποκαλύπτεται συχνότερα στην κύηση, μάλιστα η συχνότητά του στο τρίτο τρίμηνο της κύησης είναι τριπλάσια του αναμενόμενου από τη γνωστή συχνότητα στις αντίστοιχες ηλικίες μη εγκύων γυναικών.⁴⁸

Οι γυναίκες που απλώς έχουν μειωμένη ανοχή γλυκόζης συμπεριφέρονται σαν να έχουν ΣΔ τύπου 2. Η έκκριση ινσουλίνης και C πεπτιδίου είναι μικρότερες απ' ό,τι θα έπρεπε για τις ανάγκες του οργανισμού⁴⁹ και η αναλογία προΐνσουλίνης προς ινσουλίνη είναι αυξημένη.⁵⁰ Ενδιαφέρον είναι ότι ακόμη και μικρές μεταβολές στον μεταβολισμό της εγκύου, που έχει μειωμένη ανοχή γλυκόζης, συνοδεύονται από επιπρόσθετες διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκερόλης και των λιπαρών οξέων.⁵¹

Ανακεφαλαιώνοντας τα παραπάνω, υπογραμμίζουμε ότι η κύηση δυσχεραίνει τη ρύθμιση και αυξάνει τις ανάγκες ινσουλίνης στις διαβητικές γυναίκες. Η γλυκοζουρία είναι συνηθισμένο φαινόμενο στη φυσιολογική εγκυμοσύνη, με αποτέλεσμα να στερεί μεγάλο μέρος από την αξία της ανίχνευσης της γλυκόζης στα ούρα, γι' αυτό πρέπει τόσο η διάγνωση του διαβήτη στην κύηση όσο και η παρακολούθηση της εγκύου να γίνονται με εξετάσεις γλυκόζης στο αίμα. Τα ούρα πρέπει να παρακολουθούνται κυρίως για την ακετόνη, επειδή συχνά δημιουργείται κετογένεση λόγω της αποβολής γλυκόζης στα ούρα, οπότε πρέπει να χορηγηθούν στο διαιτολόγιο επιπλέον 30-50 g υδατανθράκων.

B) Επιπτώσεις της εγκυμοσύνης στη μικροαγγειοπάθεια και επιπλοκές του διαβήτη

Ένα άλλο θέμα που απασχολεί την έρευνα είναι οι πιθανές επιπτώσεις που μπορεί να έχει η εγκυμοσύνη στην πρόκληση ή την εξέλιξη της μικροαγγειοπάθειας (αμφιβληστροειδοπάθειας και σπειραματοσκλήρυνσης). Φαίνεται ότι αρχόμενες επιπλοκές μικροαγγειοπάθειας δεν επηρεάζονται ιδιαίτερα από την εγκυμοσύνη και, αν εμφανίσουν μικρή επιδείνωση, υποχωρούν μετά το πέρας της.

i) Αμφιβληστροειδοπάθεια

Η αμφιβληστροειδοπάθεια είναι η πιο συχνή χρόνια επιπλοκή του ΣΔ τύπου 1, αφού παρατηρείται σε 98% των ασθενών που πάσχουν από τη νόσο για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 15 ετών και στο 100% αυτών, όταν ο ΣΔ έχει διαγνωστεί περισσότερο από

20 χρόνια πριν.⁵² Παροδική επιδείνωση εμφανίζεται σε 20% των περιπτώσεων απλής αμφιβληστροειδοπάθειας, ενώ παρόμοιο είναι και το ποσοστό πρώτης διάγνωσης στη διάρκεια της κύησης.^{14, 53, 54}

Παράγοντες κινδύνου για εξέλιξη της αμφιβληστροειδοπάθειας στην κύηση είναι να προϋπάρχει αμφιβληστροειδοπάθεια, ο πτωχός μεταβολικός έλεγχος στη σύλληψη, που βελτιώνεται απότομα με τη γνωστοποίηση της εγκυμοσύνης, η μεγάλη διάρκεια του ΣΔ και η παρουσία ενδείξεων ύπαρξης μικροαγγειοπάθειας από άλλα συστήματα.⁵⁵ Ιδιαίτερα μπορεί να χειροτερέψει η προπαραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια. Στις περισσότερες περιπτώσεις παρατηρείται βελτίωση μετά το πέρας της εγκυμοσύνης. Αν απαιτηθεί, μπορεί να γίνουν φωτοπηξίες Laser στη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η θεραπεία με φωτοπηξία Laser είναι πιο αποτελεσματική, αν εφαρμοστεί πριν από τη σύλληψη.²

Η απώτερη επίδραση της κύησης στις χρόνιες επιπλοκές του διαβήτη μελετήθηκε σε μελέτη που έγινε στο Ελσίνκι και βρέθηκε ότι δεν υπήρχε δυσμενής επίδραση στην αμφιβληστροειδοπάθεια και στη νεφροπάθεια.⁵⁶ Η ύπαρξη, πάντως, υπερπλαστικής αμφιβληστροειδοπάθειας δεν θεωρείται απόλυτη ένδειξη διακοπής της κύησης παρά μόνο σε εξαιρετικά σπάνιες περιπτώσεις.^{57, 58}

ii) Διαβητική Νεφροπάθεια

Η διαβητική νεφροπάθεια επιπλέκει το 5-10% των διαβητικών κύσεων και η επίδραση της εγκυμοσύνης στην εξέλιξη της εξαρτάται από τη βαρύτητα της προϋπάρχουσας βλάβης. Όταν δεν υπάρχει νεφρική δυσλειτουργία ή αυτή είναι ήπια, τότε η πρόγνωση τόσο για την κύηση όσο και για τη μητρική νεφρική λειτουργία είναι εξαιρετική.^{59, 60} Αντιθέτως, η ύπαρξη εγκατεστημένης διαβητικής σπειραματοσκλήρυνσης με λευκωματουρία (>300mg/24ωρο), αζωθαιμία (κρεατινίνη ορού >1,5mg/dl) και υπέρταση θεωρείται σχετική αντένδειξη για κύηση. Η προϋπάρχουσα βαριά νεφρική βλάβη (κρεατινίνη ορού >3mg/dl ή κάθαρση κρεατινίνης <50ml/min) μπορεί να καταλήξει σε τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια σε 40% των περιπτώσεων, ενώ αυξάνεται σημαντικά η πιθανότητα για εμφάνιση ενδομήτριας βραδύτητας ανάπτυξης του εμβρύου ή / και προεκλαμψίας.⁶¹⁻⁶⁴ Ωστόσο, μερικές γυναίκες έχουν σφοδρή επιθυμία να τεκνοποιήσουν παρά τους υφιστάμενους κινδύνους. Η σπειραματική διήθηση στις νεφροπαθείς γυναίκες πέφτει περισσότερο στη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η λευκωματουρία αυξάνεται και η υπέρταση γίνεται δυσρύθμιστη. Στο τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, η επιδεινούμενη υπέρταση είναι δύσκολο να διαφοροδιαγνωστεί από

προεκλαμψία. Ο μόνος σίγουρος τρόπος διάγνωσης είναι η βιοψία νεφρού, η οποία όμως αντενδείκνυται στη διάρκεια της κύησης. Πολύ συχνά η διάγνωση της προεκλαμψίας τίθεται μόνο όταν αυτή επιπλακεί και με το σύνδρομο HELLP (Hemolysis Elevated Liver enzymes Low Platelets).⁶⁵ Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (αΜΕΑ) και οι αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης παρόλο που θεωρούνται φάρμακα εκλογής σε περιπτώσεις διαβητικής νεφροπάθειας, αφού φαίνεται ότι καθυστερούν την εξέλιξη της νόσου, εντούτοις αντενδείκνυται στην κύηση. Ο λόγος είναι ότι, αν και δεν έχουν συσχετιστεί με τερατογενέσεις, φαίνεται ότι προκαλούν βαριά και πολλές φορές μη αναστρέψιμη εμβρυϊκή νεφροπάθεια και ολιγάμνιο, αν χρησιμοποιηθούν πέραν του 1ου τριμήνου.^{2, 65}

iii) Χρόνια Υπέρταση

Η χρόνια υπέρταση επιπλέκει το 5-10% των διαβητικών κύσεων και προδιαθέτει σε εμφάνιση προεκλαμψίας, ενδομήτριας βραδύτητας ανάπτυξης και ενδομήτριου θανάτου.⁶⁶ Για τη θεραπεία της συνιστάται να αποφεύγονται οι αΜΕΑ κι οι αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης (βλ. παραπάνω).

iv) Στεφανιαία Νόσος

Η συμπτωματική στεφανιαία νόσος συνήθως συνυπάρχει με νεφροπάθεια και υπέρταση και μπορεί να αποτελέσει ένδειξη για διακοπή κύησης. Ο λόγος είναι ότι οι αιμοδυναμικές μεταβολές της κύησης μπορεί να οδηγήσουν σε έμφραγμα του μυοκαρδίου και θάνατο της μητέρας.² Ιδανικά θα έπρεπε να υπάρχει κάποιος έλεγχος της στεφανιαίας κυκλοφορίας πριν από τη σύλληψη με κάποια μέθοδο βελτίωσης της αιμάτωσης του μυοκαρδίου.⁶⁴

v) Διαβητική Νευροπάθεια

Η διαβητική νευροπάθεια και η σχέση της με την εγκυμοσύνη δεν έχει μελετηθεί ιδιαίτερα. Η γαστροπάρεση, που είναι συνέπεια της, πρέπει να συμπεριληφθεί στη διαφορική διάγνωση μιας υπερέμεσης του 1ου τριμήνου.⁶⁵

Γενικώς, μπορεί να λεχθεί ότι η κύηση δεν επηρεάζει τη μακροπρόθεσμη πρόγνωση του ΣΔ τύπου 1 και συγκεκριμένα την ανάπτυξη αμφιβληστροειδοπάθειας και νεφροπάθειας σε ασθενείς που δεν είχαν μείζονες επιπλοκές στη διάρκεια της κύησης και του τοκετού.^{67, 68}

Γ) Διαβητική κετοξέωση (ΔΚΟ)

Η ΔΚΟ μπορεί να επιπλέξει 5-10% των κύσεων με προϋπάρχοντα διαβήτη (συνήθως τύπου 1) και χαρα-

κτηρίζεται από υψηλή μητρική (5-15%) και εμβρυϊκή (10%) θνησιμότητα.^{2,69} Οι αυξημένες απαιτήσεις σε ινσουλίνη και η επιταχυνόμενη κέτωση που χαρακτηρίζουν μια κύηση κάνουν πιο πιθανή την εμφάνισή της σε σχέση με μη εγκύους διαβητικές, ενώ μπορεί να εμφανιστεί σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις γλυκόζης και χαρακτηρίζεται από ταχύτερη επιδείνωση.⁷⁰ Συχνότερα αίτια είναι οι λοιμώξεις, οι έμετοι, η μη ικανοποιητική συμμόρφωση της ασθενούς ως προς το σχήμα ινσουλινοθεραπείας και η αγωγή με β-συμπαθητικομιμητικά (για αναστολή πρόωρου τοκετού) ή χορήγηση κορτικοστεροειδών (για επίταση της πνευμονικής ωριμότητας του εμβρύου). Η μη έγκαιρη αντιμετώπιση της μπορεί να οδηγήσει σε υποξαιμία και οξέωση του εμβρύου τα οποία, με τη σειρά τους, θα οδηγήσουν σε καρδιακή ανεπάρκεια και ενδομήτριο θάνατο.⁷⁰ Η κλινική εικόνα χαρακτηρίζεται από επιγαστραλγία, ναυτία, έμετο και διαταραχή του επιπέδου συνείδησης, ενώ στο καρδιοτοκογράφημα παρατηρείται εμβρυϊκή ταχυκαρδία, απουσία διαφοροποίησης και όψιμες επιβραδύνσεις.⁶⁹ Τα εργαστηριακά ευρήματα της μητέρας χαρακτηρίζονται από οξέωση (αρτηριακό pH<7,3), χαμηλή συγκέντρωση διττανθρακικών (<15mEq/L), αυξημένο χάσμα ανιόντων και παρουσία κετονοσωμάτων στον ορό του αίματος.² Στη θεραπεία περιλαμβάνεται η έντονη ενυδάτωση, η χορήγηση ινσουλίνης και καλίου ή διττανθρακικών, αν κριθεί απαραίτητο με βάση τα εργαστηριακά ευρήματα.²

➤ Επίδραση του σακχαρώδη διαβήτη στην κύηση

Είναι γνωστό από παλιά ότι ο ΣΔ ασκεί πολύ δυσμενή επίδραση στην εγκυμοσύνη και αυτό ήταν ιδιαίτερα φανερό πριν από τη γενίκευση της χρησιμοποίησης της ινσουλίνης. Σήμερα η πρόοδος της Περιγεννητικής και της Διαβητολογίας περιόρισε σημαντικά τις γεννήσεις νεκρών εμβρύων καθώς και το ποσοστό των νεογνών που εμφανίζουν το σύνδρομο της αναπνευστικής δυσχέρειας. Παραμένει όμως αμετάβλητο το ποσοστό εμφάνισης των συγγενών ανωμαλιών, εκτός αν η ρύθμιση του ΣΔ είναι άριστη πριν από τη σύλληψη και στους πρώτους 2-3 μήνες της κύησης.^{18,71} Οι επιπλοκές που εμφανίζονται σε γυναίκες με κακή ρύθμιση του ΣΔ στην εγκυμοσύνη είναι οι παρακάτω:

Επιπλοκές στην έγκυο

1. Αυτόματες εκτρώσεις του πρώτου τριμήνου.

Φαίνεται ότι είναι συχνές σε γυναίκες με ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη.⁷² Η συχνότητά τους έχει σχέση με τα επίπεδα της γλυκόζης στην πρώιμη κύηση και φαίνεται ότι οφείλονται σε οξειδωτικό στρες του μητρικού

οργανισμού.⁷³ Πειραματικά δεδομένα από διαβητικά τρωκτικά έχουν δείξει ελάττωση αυτής της συχνότητας ύστερα από άριστο μεταβολικό έλεγχο της μητέρας ή/ και ταυτόχρονη χορήγηση αντιοξειδωτικών ουσιών όπως η βιταμίνη C, η βιταμίνη E, το α-λιποϊκό οξύ και η γλουταθειόνη.^{74,75}

2. Υπερτασική νόσος της Κύησης

Η πιθανότητα εμφάνισης υπερτασικής νόσου της κύησης είναι πολλαπλάσια στις διαβητικές εγκύους και κυμαίνεται από 9 έως 66% (συχνότητα στον γενικό πληθυσμό 5-7%).⁷⁶ Η πιθανότητα και η βαρύτητα της συγκεκριμένης νόσου εξαρτώνται από την κλάση που ανήκει η έγκυος στην κατάταξη κατά White και κυρίως από την προϋπάρχουσα αγγειοπάθεια. Όταν προϋπάρχει νεφροπάθεια, η πιθανότητα εμφάνισης προεκλαμψίας ξεπερνά το 50%.⁷⁷ Άλλοι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση υπερτασικής νόσου της κύησης φαίνεται να είναι η παθολογική συγκέντρωση γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης στη διάρκεια του 1ου τριμήνου και η ύπαρξη μικρολευκωματουρίας.^{72,76}

3. Υδράμιο.

Έχει διπλάσια συχνότητα στις διαβητικές εγκύους και σχετίζεται με την κακή ρύθμιση του ΣΔ.¹⁶

4. Ενδομήτρια βραδύτητα ανάπτυξης.

Παρατηρείται επίσης συχνότερα στις διαβητικές εγκύους και ειδικά σε αυτές που ανήκουν σε κλάση κατά White όπου υπάρχουν αγγειακές βλάβες.⁷²

5. Προεκλαμψία.

Η συχνότητά της είναι μεγαλύτερη στις διαβητικές εγκύους απ' ό,τι στις μη διαβητικές και δεν πρέπει να συγχέεται με την υπέρταση που εμφανίζεται ή με τη λευκωματουρία και το οίδημα της διαβητικής νεφροπαθούς.⁷²

6. Μεταβολές στον πλακούντα.

Οι πλακούντες που προέρχονται από διαβητικές μητέρες είναι συνήθως βαρύτεροι σε σύγκριση με πλακούντες μη διαβητικών μητέρων που γέννησαν έμβρυα στην ίδια ηλικία κύησης. Εντούτοις, γυναίκες με ΣΔ και νεφροπάθεια έχουν συνήθως μικρότερους πλακούντες. Οι πλακούντες των διαβητικών μητέρων έχουν συνήθως μεγάλες κυτταροβριθείς λάχνες και συχνό εύρημα είναι σε αυτές οι χρόνιες αγγειακές θρομβώσεις. Αρτηρίδια του πλακούντα εμφανίζουν υαλινοποίηση, ενώ τα μεγαλύτερα αγγεία παρουσιάζουν ινώδεις αλλοιώσεις και εναποθέσεις λιπιδίων.⁷⁸

Επιπλοκές στο έμβρυο

1. Ενδομήτριος θάνατος του εμβρύου.

Οι συγγενείς ανωμαλίες αποτελούν το κυριότερο αίτιο της αυξημένης περιγεννητικής θνησιμότητας που χαρακτηρίζει τις διαβητικές κυήσεις. Οι μισοί από τους υπόλοιπους ενδομήτριους θανάτους μπορούν να αποδοθούν σε πλακουντιακή ανεπάρκεια που προκαλεί, τελικά, ενδομήτρια βραδύτητα ανάπτυξης του εμβρύου. Οι περιπτώσεις αυτές συνήθως συνοδεύουν κυήσεις όπου προϋπάρχει αγγειοπάθεια. Άγνωστα, εντούτοις, παραμένουν τα αίτια του θανάτου ενός μορφολογικά άρτιου εμβρύου με σωστή, αν όχι και αυξημένη, ανάπτυξη. Τα έμβρυα των διαβητικών μητέρων, γενικώς, παρουσιάζουν στοιχεία χρόνιας υποξίας και μια τάση για μεταβολική οξέωση που επιδεινώνεται όταν αυξάνεται η συγκέντρωση της γλυκόζης.¹⁴ Επιπροσθέτως, η οργανομεγαλία που είναι αποτέλεσμα της εμβρυϊκής υπερινσουλιναϊμίας έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των αναγκών του εμβρύου σε οξυγόνο.¹⁴ Ο συνδυασμός αυτών των παραγόντων δημιουργεί, τελικά, μια εύθραυστη ισορροπία που μπορεί εύκολα να διαταραχθεί σε περιπτώσεις μητρικής (άρα και εμβρυϊκής) υπεργλυκαιμίας και να καταλήξει σε ενδομήτριο θάνατο. Ο ενδομήτριος θάνατος συμβαίνει συνήθως μεταξύ 36ης και 38ης εβδομάδας της εγκυμοσύνης. Δεν σχετίζεται πάντοτε με τη διάρκεια ή τη βαρύτητα του διαβήτη, δεδομένου ότι συμβαίνει και στον διαβήτη κύησης.

2. Νεογνική Μακροσωμία.

Τα νεογνία των διαβητικών μητέρων έχουν χαρακτηριστική πληθωρική όψη και μακροσωμία (βάρος γέννησης μεγαλύτερο από 4.000g ή πάνω από την 90ή εκατοστιαία θέση για την ηλικία κύησης). Η τελευταία εμφανίζεται στο 25-40% των νεογνών διαβητικών μητέρων και οφείλεται τόσο στην αυξημένη ποσότητα υποδόριου λίπους όσο και σε μια γενικευμένη οργανομεγαλία.¹⁴ Η αύξηση αυτή παρατηρείται, συνήθως, μετά την 28η εβδομάδα και παρουσιάζει στενή συσχέτιση με τη συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα της μητέρας μία ώρα μετά το γεύμα αλλά και με τη συγκέντρωση της HbA1c στο τρίτο τρίμηνο.⁷⁹ Τα μακροσωμικά έμβρυα των διαβητικών μητέρων παρουσιάζουν αυξημένη περίμετρο θώρακα και κοιλιάς (σε σχέση με την περίμετρο της κεφαλής) και αυτό το φαινόμενο αυξάνει την πιθανότητα καισαρικής τομής ή εμφάνισης δυστοκίας των ώμων κατά τον κοιλικό τοκετό (με πιθανές συνέπειες τα κατάγματα κλείδας ή βραχιόνιου οστού και την πάρεση του βραχιόνιου πλέγματος).

3. Αυξημένη νεογνική νοσηρότητα και θνησιμότητα.

Τα σπουδαιότερα από τα κλινικά προβλήματα που είναι δυνατόν να παρουσιαστούν στο νεογνό της διαβητικής μητέρας είναι:

α) Το σύνδρομο της αναπνευστικής δυσχέρειας. Η επιπλοκή αυτή, όπως ήδη αναφέρθηκε, αποτελεί την κυριότερη αιτία θανάτου και φανερώνει συγχρόνως την ανωριμότητα του νεογνού.⁸⁰ Η αυξημένη συχνότητά του στα νεογνά των διαβητικών μητέρων φτάνει μέχρι και έξι φορές περισσότερο απ' ό,τι στα παιδιά των φυσιολογικών μητέρων.⁸¹ Βεβαίως, πολλά από τα παιδιά των διαβητικών μητέρων γεννιούνται πρόωρα ή με καισαρική τομή,⁸² που είναι δύο παράγοντες οι οποίοι προδιαθέτουν στην ανάπτυξη του συνδρόμου.⁸³ Σε περίπτωση κοιλικού τοκετού είναι λιγότερο πιθανό να εμφανιστεί η παροδική ταχύπνοια των νεογνών που, αντιθέτως, χαρακτηρίζει ένα μεγάλο ποσοστό των νεογνών που γεννιούνται με καισαρική τομή. Το ίδιο ισχύει και για τα νεογνά των διαβητικών μητέρων που γεννήθηκαν μεταξύ 32ης και 38ης εβδομάδας της εγκυμοσύνης.

Οι ερμηνείες που δίνονται στο γεγονός ότι ο μητρικός διαβήτης προδιαθέτει στην ανάπτυξη του συνδρόμου της αναπνευστικής δυσχέρειας στα νεογνία είναι πολλές. Η πιο πρόσφατη υποστηρίζει ότι ο σακχαρώδης διαβήτης της μητέρας καθυστερεί τη φυσιολογική ωρίμανση των πνευμόνων παρεμβαίνοντας στις ενδοκρινολογικές λειτουργίες του εμβρύου. Είναι γνωστό ότι η φυσιολογική ωρίμανση του πνεύμονα στο έμβρυο εξαρτάται από την επίδραση των γλυκοκορτικοειδών του εμβρύου και ότι η στάθμη τους ανέρχεται αργά κατά την κύηση.⁸⁴ Είναι, επίσης, γνωστό ότι το νεογνό της διαβητικής μητέρας παρουσιάζει υπερινσουλιναϊμία λόγω υπερπλασίας των Β κυττάρων του παγκρέατος, που έχουν διεγερθεί από τη γλυκόζη που περνά σε αυξημένα ποσά διαμέσου του πλακούντα.⁸⁵

Η ινσουλίνη είναι δυνατό να εμποδίσει την επίδραση της κορτιζόλης στην ενζυματική ανάπτυξη που είναι απαραίτητη για την πνευμονική ωρίμανση μέσω της σύνθεσης του επιφανειοδραστικού παράγοντα.^{42, 86} Εφόσον η διπαλμιτική λεκιθίνη και άλλα φωσφολιπίδια των πνευμόνων αποτελούν τα κύρια συστατικά του επιφανειοδραστικού παράγοντα (Surfactant), η επιβράδυνση στη σύνθεσή τους λόγω της εμβρυϊκής υπερινσουλιναϊμίας έχει ως αποτέλεσμα τη γέννηση νεογνού με έλλειψη ή μικρή ποσότητα του (επιφανειακού παράγοντα) και επομένως με σχεδόν βέβαιη την ανάπτυξη του συνδρόμου της αναπνευστικής δυσχέρειας.

β) Η υπογλυκαιμία. Ο τοκετός επιφέρει αυτόματη διακοπή της μεταφοράς γλυκόζης από τη μητέρα στο

νεογέννητο, ενώ παραμένει σε αυτό η υπερβολική συγκέντρωση της ινσουλίνης και προκαλεί υπογλυκαιμία στο παιδί στις πρώτες ώρες της ζωής του. Η επιπλοκή αυτή συμβαίνει στο 10-20% των νεογνών και εκδηλώνεται με ωχρότητα, απάθεια, άπνοια, κυάνωση ή τρόμο. Συχνή είναι επίσης και η εμφάνιση ταχύπνοιας. Πιο κοινή, όμως, είναι η ασυμπτωματική υπογλυκαιμία (50%).⁸⁷ Οι τιμές της γλυκόζης στο αίμα του ομφάλιου λώρου είναι χαμηλότερες από εκείνες του αίματος της μητέρας, στο 80% περίπου των περιπτώσεων. Αυτές κατέρχονται απότομα μετά τον τοκετό και φτάνουν στα χαμηλότερα επίπεδα μεταξύ μίας και τριών ωρών από τη γέννηση, πιστεύεται δε ότι όσο υψηλότερες είναι οι τιμές της γλυκόζης κατά τον τοκετό, τόσο μεγαλύτερη θα είναι η πτώση που θα ακολουθήσει.⁸⁸ Η ανάκαμψη των τιμών της γλυκόζης αρχίζει από 4-8 ώρες μετά τον τοκετό. Αν οι τιμές της γλυκόζης στο αίμα του νεογέννητου πέσουν κάτω από 30 mg/dl, πρέπει να αρχίσει η ενδοφλέβια έγχυση γλυκόζης με ρυθμό 6 mg/Kg/min.⁸⁹

Η νεογνική υπογλυκαιμία αποδίδεται και στο ότι τα Β κύτταρα των νησιδίων του νεογνού διαβητικής μητέρας είναι υπερπλαστικά από τη συνεχή διέγερση μέσω της υπεργλυκαιμίας,⁹⁰ ενώ φαίνεται να συνυπάρχει δυσλειτουργία του αυτορυθμιστικού μηχανισμού έκκρισης του γλουκαγόну. Ο συνδυασμός αυτών των παραγόντων οδηγεί σε αύξηση της κάθαρσης της γλυκόζης και ελαττωμένη παραγωγή της που έχουν, τελικά, ως αποτέλεσμα τη νεογνική υπογλυκαιμία.⁹¹

γ) Η υπασβεστιαμία. Η εξήγηση που δόθηκε για την υπογλυκαιμία ισχύει και για την επιπλοκή της υπασβεστιαμίας. Ως γνωστόν, υπάρχουν αυξημένα επίπεδα ασβεστίου στο αίμα της διαβητικής εγκύου που μεταφέρονται και στην εμβρυϊκή κυκλοφορία επηρεάζοντας τη λειτουργία των παραθυρεοειδών αδένων του εμβρύου.⁸⁸ Ο τοκετός, επομένως, ενδέχεται να οδηγήσει σε υπασβεστιαμία του νεογνού. Άλλες πιθανές εξηγήσεις περιλαμβάνουν την ύπαρξη υπομαγνησισμίας, τόσο στη μητέρα όσο και στο έμβρυο, την εμβρυϊκή υπερφωσφαταιμία (τα αυξημένα επίπεδα φωσφόρου προέρχονται από την καταστροφή των πλεοναζόντων ερυθροκυττάρων) και τα αυξημένα επίπεδα καλσιτονίνης στον ορό του εμβρύου.⁹²

δ) Η πολυκυτταραιμία. Ερυθραιμία εμφανίζεται περίπου στο 20% των νεογνών διαβητικών μητέρων και αποδίδεται στην αυξημένη παραγωγή ερυθροποιητίνης που συμβαίνει στα παιδιά των διαβητικών μητέρων.⁹³ Η διάγνωση τίθεται από την υψηλή τιμή του αιματοκρίτη, που είναι ίση ή μεγαλύτερη από 65%. Ως αιτιολογία της επιπλοκής αναφέρεται η χρόνια εμβρυϊκή δυσφορία και υποξία που συνδέονται με την ανεπάρκεια του πλακούντα. Η πλακουντιακή

ανεπάρκεια είναι δυνατόν να διεγείρει την παραγωγή της ερυθροποιητίνης στη μητέρα, με αποτέλεσμα την αύξηση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων και του συνολικού όγκου του αίματος. Αυτή η εξήγηση είναι περισσότερο πιθανή για τις διαβητικές εγκύους των τάξεων D, F και R, στις οποίες η ανεπάρκεια του πλακούντα συμβαίνει συχνότερα.

Η επιπλοκή αυτή επιφέρει υπέρμετρη γλοιότητα στο αίμα του νεογνού και για την αντιμετώπισή της απαιτείται συχνά μερική αφαιμαζομετάγγιση.

ε) Η υπερχολερυθριναιμία. Ως νεογνική υπερχολερυθριναιμία ορίζεται η κατάσταση εκείνη στην οποία η συγκέντρωση της έμμεσης χολερυθρίνης είναι μεγαλύτερη από 12mg/dl. Αποδίδεται στον υψηλό όγκο των ερυθρών αιμοσφαιρίων που υπάρχει στο έμβρυο και στο αυξημένο ποσό αιμόλυσης που φυσιολογικά συμβαίνει στις πρώτες ημέρες της ζωής του παιδιού,⁹⁴ καθώς και στην ανωριμότητα του ήπατος.

ζ) Υπερτροφία του καρδιακού μεσοκοιλιακού διαφράγματος. Η εμφάνιση υπερτροφίας του μεσοκοιλιακού διαφράγματος (πάχος > 2 σταθ. αποκλείσεις από τον μέσο όρο) έχει άμεση σχέση με τον γλυκαιμικό έλεγχο της μητέρας και η παρουσία του αποδίδεται στην εμβρυϊκή υπερινσουλιναιμία που είναι απότοκος της μητρικής υπεργλυκαιμίας.¹⁴ Εμφανίζεται περίπου στο 30% των νεογνών διαβητικών μητέρων και είναι ασύμμετρη. Μπορεί να προκαλέσει καρδιακή ανεπάρκεια στο 10% των πασχόντων, αλλά γενικώς είναι ασυμπτωματική και υποστρέφεται αυτόματα μετά την πάροδο λίγων εβδομάδων έως 6 μηνών.⁹¹

η) Οι συγγενείς ανωμαλίες. Εμφανίζονται με συχνότητα πολλαπλάσια (6-12%) απ' ό,τι στα παιδιά φυσιολογικών μητέρων και αποτελεί την κύρια αιτία περιγεννητικής θνησιμότητας.⁹⁵⁻⁹⁷ Η αγενεσία του ιερού οστού (caudal regression) θεωρείται "παθολογική" συγγενής ανωμαλία, αφού σε περιπτώσεις εμβρύων μητέρων με ΣΔ εμφανίζεται 200 έως 400 φορές συχνότερα.⁹⁸ Κατά τα άλλα, τις περισσότερες φορές αφορούν σε δυσπλασίες της σπονδυλικής στήλης,⁹⁹ ανεγκεφαλία και μηνιγγομυελοκήλη και καρδιαγγειακές ανωμαλίες, όπως μετατόπιση των μεγάλων αγγείων ή στένωση της αορτής.¹⁰⁰ Επίσης συχνή είναι η ατρησία του πρωκτού, ο διπλασιασμός των ουρητήρων, η αγενεσία των νεφρών.¹⁰¹ Υποστηρίζεται ότι οι δυσπλασίες αυτές στα έμβρυα των διαβητικών μητέρων συμβαίνουν πριν από την 7η εβδομάδα της εγκυμοσύνης,¹⁷ ενώ υπάρχουν ενδείξεις ότι μπορεί να συμβαίνουν ακόμη και πριν από την εμφύτευση.¹⁰² Αυτή η παρατήρηση ενισχύει την άποψη ότι ο έλεγχος του διαβήτη πριν από τη σύλληψη και η σωστή αντιμετώπισή του από την αρχή της εγκυμοσύνης αποτελούν το σωστό μέσο για τη μείωση της πιθανότητας ανάπτυξης

συγγενούς ανωμαλίας στα παιδιά των διαβητικών μητέρων. Αυτό φάνηκε και σε μία ανασκόπηση των εργασιών που αφορούσαν στα ποσοστά συγγενών ανωμαλιών σε γυναίκες με ΣΔ όπου υπήρχε ιατρική παρέμβαση και καθοδήγηση πριν από τη σύλληψη, σε σύγκριση με εκείνες όπου δεν υπήρχε κάτι τέτοιο. Στην πρώτη ομάδα, το ποσοστό συγγενών ανωμαλιών ήταν παραπλήσιο με εκείνο του γενικού πληθυσμού (2,1%), ενώ στη δεύτερη ήταν πολλαπλάσιο (9,0%).⁹⁸ Οι συγγενείς ανωμαλίες μπορεί να προκύπτουν ως άμεσο αποτέλεσμα της επίδρασης της υπεργλυκαιμίας στη διαδικασία της οργανογένεσης. Σε αρουραίους που αναπτύχθηκαν σε συνθήκες υπεργλυκαιμίας, το ποσοστό των συγγενών διαμαρτιών κυμάνθηκε από 20-50% αναλόγως του βαθμού της υπεργλυκαιμίας. Σε πυκνότητα γλυκόζης εξαπλάσια του φυσιολογικού, το ποσοστό διαμαρτιών πλησίαζε το 100%.¹⁰³

Εντούτοις, η αιτιολογία γένεσης των συγγενών ανωμαλιών σε περιπτώσεις ΣΔ φαίνεται να είναι πολυπαραγοντική και οι μηχανισμοί πρόκλησης βλάβης περιλαμβάνουν την προσβολή του λεκιθικού ασκού από ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, την υπερ- αλλά και την υπο-γλυκαιμία, την κετοναιμία και την έλλειψη αραχιδονικού οξέος ή μυοϊνοσιτόλης.⁷³ Η πιθανότητα εμφάνισης συγγενών ανωμαλιών φαίνεται να σχετίζεται με τη συγκέντρωση της HbA1c και σε εργασία με 83 εγκύους βρέθηκε ότι η ομάδα που είχε HbA1c > 9,5% είχε 15% των εμβρύων με συγγενείς ανωμαλίες,¹⁰⁴ ενώ σε άλλη εργασία βρέθηκε ότι όσο υψηλότερα είναι τα επίπεδα της HbA1c στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης τόσο μεγαλύτερη είναι και η πιθανότητα να γεννηθεί ένα παιδί με σοβαρά προβλήματα.¹⁰⁵ Συνολικά υπολογίζεται ότι η συχνότητα συγγενών ανωμαλιών είναι 20-25%, όταν η HbA1c ξεπερνά το 10%, και προσεγγίζει την αντίστοιχη του γενικού πληθυσμού, όταν η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη είναι λιγότερο από 1% υψηλότερα από το ανώτερο φυσιολογικό όριο.¹⁰⁶ Σήμερα υπάρχει πληθώρα εργασιών με τις οποίες αποδεικνύεται ότι η καλή ρύθμιση του διαβήτη ήδη πριν από τη σύλληψη και στο πρώτο δίμηνο της κύησης ελαττώνει δραστικά τις συγγενείς ανωμαλίες.^{107, 108} Εντούτοις, πρέπει να τονιστεί ότι ο ΣΔ δεν αυξάνει την πιθανότητα χρωμοσωμικών ανωμαλιών, γι' αυτό και δεν αποτελεί ένδειξη αμνιοπαρακέντησης.²

Στην μελέτη DCCT η εντατική ινσουλinoθεραπεία επέφερε εξομοίωση των ποσοστών συγγενών ανωμαλιών και εμβρυικών θανάτων στις κυήσεις διαβητικών και μη διαβητικών γυναικών.¹⁰⁹ Με την καλή ρύθμιση στο πρώτο δίμηνο φαίνεται ότι μειώνονται όχι μόνο οι συγγενείς ανωμαλίες αλλά και οι αυτόματες αποβολές.¹¹⁰ Η προσθήκη φυλλικού οξέος ελαττώνει την πιθανότητα εμφάνισης βλαβών του νωτιαίου σωλήνα

και για τον λόγο αυτό συνιστάται η λήψη του από τις γυναίκες με ΣΔ ακόμη και πριν από τη σύλληψη.¹¹¹ Σήμερα, με την πρόοδο της περιγεννητικής έχει επιτευχθεί ελάττωση της περιγεννητικής θνησιμότητας στις διαβητικές εγκύους που, όπως αναφέρθηκε, πλησιάζει τα επίπεδα των φυσιολογικών μητέρων, δυστυχώς όμως οι ανωμαλίες στη διάπλαση του εμβρύου συνεχίζουν να συμβάλλουν σημαντικά στη νοσηρότητα και θνησιμότητα των παιδιών διαβητικών μητέρων. Είναι πάντως γεγονός ότι παρόλες τις επιπλοκές που ακόμη παρατηρούνται στα παιδιά αυτά, η βελτίωση είναι θεαματική, όταν συγκριθεί με την περιγεννητική νοσηρότητα και θνησιμότητα που υπήρχε πριν από 20-25 χρόνια.

Είναι ακόμη γνωστό ότι τα παιδιά διαβητικών γονέων βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν διαβήτη σε σχέση με τα παιδιά μη διαβητικών γονέων. Θα χρειαστεί οπωσδήποτε επιπλέον έρευνα για να διαπιστωθεί αν οι μέθοδοι εμβρυϊκής και νεογνικής παρακολούθησης και θεραπείας έχουν συντελέσει στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των απογόνων διαβητικών μητέρων. Ο ΣΔ πάντως δεν αποτελεί αντένδειξη τεκνοποίησης.

➤ Περιγεννητική φροντίδα και παρακολούθηση της διαβητικής εγκύου

Όπως τονίστηκε και προηγουμένως, ο Μαιευτήρας πρέπει να συνεργαστεί μαζί με άλλους ειδικούς, όπως ο Παθολόγος-Διαβητολόγος, ο Οφθαλμίατρος και ο Νεφρολόγος, για τη σωστή αντιμετώπιση της διαβητικής εγκύου. Αυτοί θα δώσουν οδηγίες για τον ακριβή έλεγχο του σακχάρου στο αίμα και τη διαίτα που θα ακολουθήσει η έγκυος, και θα παρακολουθήσουν την κατάσταση των οργάνων που ενδέχεται να επηρεαστούν στη διάρκεια της κύησης.

Είναι σκόπιμο η φροντίδα να αρχίσει πριν από την έναρξη της εγκυμοσύνης και να υπάρχει συχνή επαφή γιατρού και ασθενούς. Η παροχή συμβουλών στη διαβητική γυναίκα και τον σύζυγό της σχετικά με τη μελλοντική γέννηση του παιδιού τους, πρέπει να περιλαμβάνει τις πιθανές επιπτώσεις του ΣΔ στην έγκυο και το έμβρυο. Επίσης, πρέπει να τονιστεί ο αυξημένος κίνδυνος διαμαρτιών διάπλασης και κληρονομικής προδιάθεσης της νόσου και η πιθανότητα παρατεταμένης παραμονής της εγκύου στο Νοσοκομείο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, όπως και του νεογνικού στη μονάδα εντατικής παρακολούθησης.

A) Έλεγχος του διαβήτη πριν από τη σύλληψη

Υπάρχουν πολλές ενδείξεις για το ότι η καλή ρύθμιση του διαβήτη πριν, κατά τη σύλληψη και κατά το πρώτο δίμηνο της κύησης συμβάλλει στην πρόληψη των συγ-

γενών διαμαρτιών διάπλασης. Για τον λόγο αυτό είναι πολύ χρήσιμο το ιατρείο οικογενειακού προγραμματισμού και η κατάλληλη εκπαίδευση των γυναικών, ώστε πριν από την ημέρα της σύλληψης να έχουν άριστα ρυθμιζόμενο διαβήτη. Ιδανικά, η εκπαίδευση της εγκύου πρέπει να γίνεται από Παθολόγο που ασχολείται με τον διαβήτη, από Μαιευτήρα έμπειρο στον χειρισμό κυήσεων υψηλού κινδύνου αλλά και από Διαιτολόγο και εξειδικευμένο νοσηλευτικό προσωπικό. Πρέπει να τονιστεί ότι η σπουδαιότητα του αυστηρού ελέγχου των επιπέδων γλυκόζης και η συγκέντρωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης δεν πρέπει να υπερβαίνει κατά 1 το ανώτερο φυσιολογικό όριο. Ομοίως, η συγκέντρωση της γλυκόζης σε τριχοειδικό αίμα πρέπει να είναι 80-110mg/dl πριν από το γεύμα και μέχρι 155mg/dl δύο ώρες μετά⁶⁴. Σε πολλά κέντρα στο εξωτερικό, αλλά και στην Ελλάδα, εφαρμόζεται θεραπεία με αντλία ινσουλίνης δύο μήνες πριν από την προγραμματιζόμενη σύλληψη. Σε μια ανασκόπηση όλων των σχετικών εργασιών της τελευταίας 25ετίας η χρήση των αντλιών δεν φάνηκε να βελτιώνει αισθητά το περιγεννητικό αποτέλεσμα, αν και ο αριθμός των ασθενών που είχε συμπεριληφθεί ήταν σχετικά μικρός¹⁵⁵. Εντούτοις, φάνηκε ότι μάλλον ελαττώνεται ο αριθμός των επεισοδίων υπογλυκαιμίας.¹¹² Τέλος, στα πλαίσιο του ιατρείου οικογενειακού προγραμματισμού, επί γυναικών με ΣΔ πρέπει να γίνεται κλινική και εργαστηριακή εκτίμηση της βαρύτητας της αγγειοπάθειας, προκειμένου να καθοριστεί η πιθανότητα εμφάνισης μαιευτικών ή άλλων επιπλοκών, ενώ θα έπρεπε να ελέγχεται και η πιθανή ύπαρξη δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς η οποία συνυπάρχει σε 40% των γυναικών με ΣΔ.¹¹³ Παρά την εξαιρετικά μεγάλη σημασία του ελέγχου του ΣΔ πριν από τη σύλληψη, δυστυχώς τα δύο τρίτα των κυήσεων σε διαβητικές γυναίκες είναι μη προγραμματισμένες και αυτό θα μπορούσε να εξηγήσει τα σχετικά υψηλά επίπεδα συγγενών ανωμαλιών που ακόμη παρατηρούνται σε αυτές τις κυήσεις. Η χορήγηση τουλάχιστον 0,5mg φυλλικού οξέος είναι απαραίτητη.

Ο στόχος της περιγεννητικής παρακολούθησης της εγκύου είναι ο όσο το δυνατόν καλύτερος έλεγχος των επιπέδων της γλυκόζης (με συνδυασμό σωστής διαίτας, ινσουλινοθεραπείας και σωματικής άσκησης) και η στενή παρακολούθηση της ανάπτυξης και της καλής κατάστασης του εμβρύου. Η συχνότητα των επισκέψεων στον Μαιευτήρα είναι, περίπου, κάθε 15 ημέρες για τα δύο πρώτα τρίμηνα, και κάθε εβδομάδα κατά τη διάρκεια του τελευταίου τριμήνου, ενώ οι επισκέψεις στον Διαβητολόγο είναι κάθε μήνα ή κάθε δύο μήνες, αναλόγως της ρύθμισης του διαβήτη και της παρουσίας ή απουσίας επιπλοκών.

B) Παρακολούθηση της μητέρας

Από το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης απαιτείται έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας με προσδιορισμό της κρεατινίνης, του ουρικού οξέος και της ουρίας στο αίμα, του λευκώματος στα ούρα 24ώρου, καθώς και γενική εξέταση και καλλιέργεια των ούρων. Οι εξετάσεις αυτές πρέπει να επαναλαμβάνονται κάθε 4-5 εβδομάδες.

Αν ο ΣΔ υπάρχει από 10ετίας και πλέον, τότε η οφθαλμολογική και η καρδιολογική εξέταση κρίνεται απαραίτητη. Η βυθοσκόπηση μετά τη μυδρίαση συνιστάται να επαναλαμβάνεται μία φορά κάθε τρίμηνο.¹⁴ Η πορεία των επιπέδων της γλυκόζης του αίματος, που θα αναφέρεται συχνά στον γιατρό, θα καθορίσει τον χρόνο για την εισαγωγή, στην περίοδο αυτή, στο Νοσοκομείο ή για την παρακολούθηση της εγκύου στο Εξωτερικό Ιατρείο. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται στη διάρκεια του 1ου τριμήνου, όταν συνυπάρχει υπέρμεση η οποία μπορεί να οδηγήσει σε ανεπαρκή λήψη τροφής ή/ και υγρών. Η αυξημένη πιθανότητα διαβητικής κετοξέωσης ή βαριάς υπογλυκαιμίας μπορεί να καταστήσει απαραίτητη την εισαγωγή της στο Νοσοκομείο, προκειμένου να ρυθμιστεί αποτελεσματικά το ισοζύγιο υγρών και η ινσουλινοθεραπεία.

Η ανά 15ήμερο επίσκεψη στον Μαιευτήρα είναι απαραίτητη, οπότε ελέγχεται η αρτηριακή πίεση, η νεφρική λειτουργία και η ανάπτυξη της μήτρας. Από την 24-26η εβδομάδα πρέπει να αρχίσει ο έλεγχος της ανάπτυξης του εμβρύου με τους υπερήχους, που θα επαναλαμβάνεται κάθε 4-6 εβδομάδες.¹¹⁴ Το 2ο τρίμηνο θεωρείται σχετικά "ασφαλές" για το έμβρυο αφού έχει ολοκληρωθεί η οργανογένεση και η πιθανότητα ενδομήτριου θανάτου είναι εξαιρετικά χαμηλή.

Τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης

Η εντατική παρακολούθηση της εγκύου και του εμβρύου αρχίζει βασικά στο τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Η εισαγωγή στο Νοσοκομείο δεν είναι απαραίτητη, αρκεί η έγκυος να μπορεί να τηρήσει το εντατικό πρόγραμμα παρακολούθησης του εμβρύου ως εξωτερική ασθενής. Αυτό, βεβαίως, θα εξαρτηθεί από την κοινωνικο-οικονομική κατάστασή της, την ποιότητα ελέγχου του διαβήτη, τη δυνατότητα παρακολούθησης στο σπίτι και από την ύπαρξη μαιευτικών επιπλοκών ή επιπλοκών που οφείλονται στον ΣΔ. Υποστηρίζεται ότι με τη χρήση συχνού αυτοελέγχου σακχάρου στο αίμα είναι δυνατό, να ελαττωθεί κατά πολύ ο χρόνος παραμονής της εγκύου στο Νοσοκομείο.¹¹⁵

Επιπλοκές που επιβαρύνουν την πρόγνωση για τη μητέρα, αυξάνουν έως τέσσερις φορές την περιγεννη-

τική θνησιμότητα και επιβάλλουν την έγκαιρη εισαγωγή της διαβητικής εγκύου στο Νοσοκομείο είναι:

Η οξεία πυελονεφρίτιδα. Είναι συχνή στην εγκυμοσύνη και εμφανίζεται περίπου στο 6% των διαβητικών εγκύων, ενώ στις μη διαβητικές εγκύους συναντάται σε ποσοστό 2%.¹⁶ Συνοδεύεται συχνά από υπέρταση και αμφιβληστροειδοπάθεια. Η κατακράτηση των υγρών και το οίδημα δύσκολα μπορούν να αντιμετωπιστούν στις άρρωστες αυτές.

Η Υπερτασική Νόσος της Κύησης (ΥΝΚ). Η υπέρταση και η προεκλαμψία μπορεί να επιπλέξουν 15-20% των διαβητικών κύσεων όταν δεν συνυπάρχει νεφρική νόσος, ενώ το ποσοστό αυτό προσεγγίζει το 50% όταν υπάρχει νεφρική δυσλειτουργία λόγω του ΣΔ.¹⁵ Χορηγούνται μεθυλντόπα (Aldomet) και υδραλαζίνη (Nepresol), αλλά αν ο έλεγχος είναι αδύνατος ή υπάρχουν ενδείξεις σημαντικής επιβάρυνσης της υγείας της μητέρας, γίνεται αναγκαστικά διακοπή της κύησης. Η διαφοροδιάγνωση της προεκλαμψίας από μια επιδεινούμενη διαβητική νεφροπάθεια μπορεί να είναι πολύ δύσκολη και να γίνει μόνο όταν εκδηλωθεί και σύνδρομο HELLP ως επιπλοκή της προεκλαμψίας. Η πιθανότητα εμφάνισης της ΥΝΚ είναι μεγαλύτερη όταν η ρύθμιση του διαβήτη δεν είναι καλή στην αρχή της εγκυμοσύνης.¹¹⁶

Κατά την παραμονή της ασθενούς στο Νοσοκομείο ελέγχεται σχολαστικά η λειτουργία του πλακούντα. Αυτόματη μείωση των αναγκών σε ινσουλίνη φανερώνει ανεπάρκεια του πλακούντα και συχνά είναι προγνωστικό σημείο επικείμενου εμβρυϊκού θανάτου.⁸⁹

Γ) Παρακολούθηση του εμβρύου

Η παρακολούθηση του εμβρύου μιας διαβητικής εγκύου γίνεται σήμερα με τη βοήθεια των υπερήχων (B-mode και Doppler) και του καρδιοτοκογραφήματος. Η παρακολούθηση αυτή ανά τρίμηνο είναι η εξής:

Πρώτο τρίμηνο

Ο υπερηχογραφικός έλεγχος στη διάρκεια του πρώτου τριμήνου περιλαμβάνει τον έλεγχο της θέσης της κύησης (ενδομήτρια ή εξωμήτρια), της βιωσιμότητας του εμβρύου και τον καθορισμό της ηλικίας της κύησης με μέτρηση του κεφαλουραίου (Crown-Rump Length-CRL) μήκους του εμβρύου. Ο έγκαιρος καθορισμός της σωστής ηλικίας της κύησης είναι ιδιαίτερα σημαντικός στις διαβητικές κύσεις, αφού με αυτό τον τρόπο θα αποφευχθούν οι περιπτώσεις «ψευδούς» μακροσωμίας ή ενδομήτριας βραδύτητας ανάπτυξης στο 3ο τρίμηνο οι οποίες οφείλονται σε μη σωστό υπολογι-

σμό της ηλικίας της κύησης. Η μέτρηση του CRL στη διάρκεια του 1ου τριμήνου μπορεί να προσδιορίσει με ακρίβεια πέντε ημερών την σωστή Πιθανή Ημερομηνία Τοκετού σε αντίθεση με τους αντίστοιχους υπολογισμούς που βασίζονται στη μέτρηση του ύψους του πυθμένα της μήτρας ή σε υπερηχογραφικές παραμέτρους των οποίων ο υπολογισμός έγινε αργότερα στην κύηση.¹¹⁴ Η μέτρηση του πάχους της αυχενικής διαφάνειας (Nuchal Translucency) για την έγκαιρη πρόγνωση συγγενών ανωμαλιών δεν αντενδείκνυται λόγω του ΣΔ και μπορεί να γίνει στην 11-14η εβδομάδα, όπως ακριβώς και σε μη διαβητικές κύσεις.¹¹⁷

Δεύτερο τρίμηνο

Σε αντίθεση με τον έλεγχο της αυχενικής διαφάνειας, η συγκέντρωση της α-εμβρυϊκής πρωτεΐνης (α-FetoProtein-a-FP) είναι κατά μέσο όρο 20% χαμηλότερη στο αίμα των διαβητικών εγκύων και γι' αυτό τον λόγο χρειάζεται προσοχή, όταν αυτή χρησιμοποιείται είτε για την έγκαιρη ανίχνευση ανοικτών βλαβών του νωτιαίου σωλήνα του εμβρύου (π.χ. εγκεφαλοκήλη, μηνιγγοκήλη) είτε στα πλαίσια του «διπλού» ή «τριπλού» τεστ για την έγκαιρη ανίχνευση χρωμοσωμικών ανωμαλιών.¹¹⁷

Έχει ήδη αναφερθεί ότι η πιθανότητα ύπαρξης συγγενών ανωμαλιών στα έμβρυα των διαβητικών μητέρων είναι 3-πλάσια έως 5-πλάσια σε σύγκριση με εκείνη του γενικού πληθυσμού.⁹⁵ Πιο συχνές είναι οι συγγενείς ανωμαλίες της καρδιάς και ειδικά του μεσοκοιλιακού διαφράγματος και του αορτικού κώνου.¹¹⁸ Για τον λόγο αυτό ο ΣΔ της μητέρας θεωρείται απόλυτη ένδειξη εκτέλεσης εμβρυϊκού υπερηχοκαρδιογραφήματος από εξειδικευμένο προσωπικό στην 22η έως 24η εβδομάδα της κύησης.^{2,14} Οι ανωμαλίες διάπλασης του νωτιαίου σωλήνα ακολουθούν σε συχνότητα και οι ακραίες μορφές τους (π.χ. ανεγκεφαλία) μπορούν να διαγνωστούν ακόμη και στις αρχές του 2ου τριμήνου, ενώ, αν συνδυαστεί ο υπερηχογραφικός έλεγχος με τον προσδιορισμό των επιπέδων της α-FP στο μητρικό αίμα, η ευαισθησία ανίχνευσης αυτών των βλαβών στις 18-22 εβδομάδες βρίσκεται στο 95%.¹¹⁹ Η «παθολογική» βλάβη στη διάπλαση που προκαλεί ο ΣΔ, όπως αναφέρθηκε, είναι η αγενεσία του ιερού (Caudal regression syndrome) που απαντά σε συχνότητα 0,6%, ενώ συχνές είναι και οι βλάβες από το ουροποιητικό και το γαστρεντερικό.⁹² Για τους λόγους αυτούς είναι απαραίτητος ο υπερηχογραφικός έλεγχος του εμβρύου, από εξειδικευμένο προσωπικό, στην 20η έως 24η εβδομάδα.

Τρίτο τρίμηνο

Στη διάρκεια του τρίτου τριμήνου η παρακολούθηση

του εμβρύου περιλαμβάνει τόσο την παρακολούθηση του ρυθμού ανάπτυξης όσο και την παρακολούθηση της καλής του κατάστασης.

Οι Seeds και Peng μελέτησαν αναδρομικά 278.415 κυήσεις και διαπίστωσαν ότι η επιταχυνόμενη ανάπτυξη σχετίζεται με στατιστικά σημαντική αύξηση του κινδύνου περιγεννητικού θανάτου σε έμβρυα διαβητικών μητέρων.¹²⁰ Συνεπώς, είναι εξαιρετικής σημασίας η στενή παρακολούθηση του εμβρυϊκού ρυθμού ανάπτυξης σε διαβητικές κυήσεις και φαίνεται ότι η καλύτερη μέθοδος είναι οι επανειλημμένες μετρήσεις (κάθε 2 εβδομάδες) της περιμέτρου της εμβρυϊκής κοιλιάς.¹²¹ Επειδή υπάρχουν ενδείξεις ότι αυτή η επιτάχυνση της εμβρυϊκής ανάπτυξης ξεκινά νωρίς, συνιστάται το πρώτο υπερηχογράφημα να γίνεται μεταξύ 26ης και 28ης εβδομάδας.¹¹⁴ Ταυτοχρόνως με την ανάπτυξη συνιστάται να αξιολογείται και ο όγκος του αμνιακού υγρού, αφού υπάρχουν ενδείξεις ότι το υδράμνιο μπορεί να σχετίζεται με αύξηση της περιγεννητικής θνησιμότητας. Εντούτοις, δεν υπάρχει καμία προοπτική μελέτη που να επιβεβαιώνει αυτή την υποψία.¹¹⁴

Αναφέρθηκε ήδη ότι παραμένει ουσιαστικά άγνωστη η αιτία θανάτου εμβρύων χωρίς υπολειπόμενη ανάπτυξη, των οποίων οι μητέρες δεν παρουσιάζουν ενδείξεις μικροαγγειοπάθειας. Εξαιτίας αυτού ουσιαστικά δεν υπάρχει καμία εξέταση που να μπορεί να προβλέψει με αξιοπιστία τον αιφνίδιο εμβρυϊκό θάνατο που χαρακτηρίζει τις διαβητικές κυήσεις. Η κινητικότητα του εμβρύου, όπως αυτή γίνεται αντιληπτή από τη μητέρα, αποτελεί την απλούστερη από τις χρησιμοποιούμενες μεθόδους και παρουσιάζει πολύ χαμηλά επίπεδα ψευδώς αρνητικών (περίπου 1%) αλλά και πολύ υψηλά επίπεδα ψευδώς θετικών (σχεδόν 60%) αποτελεσμάτων αφού, όπως διαπιστώθηκε σε προδρομικές μελέτες, η μητέρα αντιλαμβάνεται μόνο το ένα τρίτο των εμβρυϊκών κινήσεων.¹¹⁷ Έτσι, η καταγραφή από την έγκυο λιγότερων από 10 σκιρτημάτων του εμβρύου σε διάστημα 12 ωρών απαιτεί επαγρύπνηση του μαιευτήρα και ειδοποίηση για περισσότερο λεπτομερή έλεγχο πιθανής δυσφορίας του εμβρύου.¹²² Η συνεχής καταγραφή του εμβρυϊκού καρδιακού ρυθμού (Καρδιοτοκογράφημα ηρεμίας-Non-Stress Test-NST) είτε απλώς σε χαρτί είτε μετά την ανάλυση από υπολογιστή, αν και αποτελεί σήμερα τον ακρογωνιαίο λίθο της παρακολούθησης, εντούτοις δεν έχει ελεγχθεί η ευαισθησία και η ειδικότητά της σε προοπτικές μελέτες που να περιλαμβάνουν μόνο διαβητικές εγκύους.^{114, 117} Συνεπώς, δεν είναι γνωστή ούτε η συχνότητα με την οποία πρέπει να πραγματοποιείται, αλλά ούτε και η ασφάλεια την οποία παρέχει ένα «φυσιολογικό» αποτέλεσμα, αφού έχουν αναφερθεί εμβρυϊκοί θάνατοι ακόμη και ώρες μετά από αυτό.¹²³

Επίσης, μια πρόσφατη μετα-ανάλυση έδειξε ότι η εκτέλεση NST πριν από τον τοκετό δεν φαίνεται να βελτιώνει το περιγεννητικό αποτέλεσμα, τουλάχιστον σε κυήσεις υψηλού κινδύνου.¹²⁴

Η δοκιμασία της οξυτοκίνης (Contraction Stress Test-CST) πολλές φορές είναι θετική, πριν αρχίσει η πτώση των τιμών της οιστριόλης. Έχει βρεθεί, σε έρευνα μεγάλου αριθμού διαβητικών εγκύων, ότι είναι σπάνιο να συμβεί ενδομήτριος θάνατος του εμβρύου μέσα σε μία εβδομάδα μετά τη δοκιμασία οξυτοκίνης που ήταν αρνητική για δυσφορία.¹²⁵

Το βιοφυσικό προφίλ (Biophysical Profile Score-BPS) αποτελεί μια άλλη μέθοδο εκτίμησης της καλής κατάστασης του εμβρύου όπου συνδυάζεται ο υπερηχογραφικός έλεγχος με το NST. Συγκεκριμένα αξιολογούνται υπερηχογραφικά οι εμβρυϊκές «αναπνευστικές» κινήσεις, οι μικρές και μεγάλες κινήσεις των άκρων και του κορμού, η ποσότητα του αμνιακού υγρού και το NST. Καθεμιά από αυτές τις 5 παραμέτρους βαθμολογείται από το 0 ως το 2. Ο Salvesen και συν.¹²⁶ βρήκαν ότι η υψηλή βαθμολογία του BPS (>7) έχει υψηλή θετική προγνωστική αξία, ενώ, αντιθέτως, η χαμηλή βαθμολογία δεν συνεπάγεται απαραίτητως εμβρυϊκή οξέωση. Είναι ενδιαφέρον ότι ακόμη και σε έμβρυα γυναικών με καλή ρύθμιση του διαβήτη, το βιοφυσικό προφίλ του εμβρύου διαφέρει από τα έμβρυα μη διαβητικών γυναικών και ενδεχομένως θα έπρεπε να υπάρχει διαφορετικό σκόρ για τις διαβητικές κυήσεις.⁹⁴ Αυτό μπορεί να οφείλεται είτε στη νευρολογική «ανωριμότητα» που παρουσιάζουν αυτά τα έμβρυα είτε στις διαφορετικές συγκεντρώσεις γλυκόζης στις οποίες ζούνε, σε σύγκριση πάντα με τις φυσιολογικές κυήσεις. Διαφορετικές φυσιολογικές τιμές πιθανώς πρέπει να υπάρχουν και για τον καρδιακό ρυθμό.¹²⁷

Η εξέταση της ροής του αίματος σε διάφορα αγγεία της εμβρυϊκής ή μητρικής κυκλοφορίας με τη βοήθεια της ροομετρίας Doppler παρέχει αξιόπιστες πληροφορίες για την κυκλοφορία στον πλακούντα ή στο έμβρυο. Η μέθοδος είναι πιο αξιόπιστη από το NST ή το βιοφυσικό προφίλ του εμβρύου. Σε κυήσεις στις οποίες με το ροόμετρο Doppler βρίσκεται σχέση συστολικής προς διαστολική πίεση ≥ 3 , ο σχετικός κίνδυνος για άσχημη έκβαση ήταν 2,6 σε αντιδιαστολή με το παθολογικό NST ή το βιοφυσικό προφίλ του εμβρύου τα οποία έδωσαν σχετικό κίνδυνο 1,7.¹²⁸ Επίσης, σε μια μετα-ανάλυση φάνηκε ότι η χρήση της ροομετρίας Doppler μπορεί να ελαττώσει την περιγεννητική θνησιμότητα σε κυήσεις υψηλού κινδύνου.¹²⁹ Εντούτοις, σε διαβητικές κυήσεις δεν φαίνεται να έχει τα ίδια καλά αποτελέσματα εκτός από τις περιπτώσεις εκείνες που επιπλέκονται από αγγειοπάθεια (π.χ. υπέρταση, νεφροπάθεια, προεκλαμψία). Στις υπόλοιπες η χρήση

της τόσο στη μητρική όσο και στην εμβρυϊκή κυκλοφορία χαρακτηρίζεται από υψηλά ποσοστά ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων.¹¹⁴

Συμπερασματικά, η άγνοια της ακριβούς αιτίας θανάτου των εμβρύων των διαβητικών μητέρων, τουλάχιστον στις περιπτώσεις εκείνες όπου δεν συνυπάρχει αγγειοπάθεια, κάνει δύσκολη, αν όχι αδύνατη, την ασφαλή παρακολούθηση της καλής κατάστασης του εμβρύου και αυτό είναι ένα στοιχείο που πρέπει να τονιστεί στην έγκυο. Οι περισσότερες αρχές συνιστούν ο καρδιοτοκογραφικός έλεγχος (NST) να αρχίζει από την 32η-34η εβδομάδα και να επαναλαμβάνεται κάθε 3 έως 4 ημέρες. Ένα θετικό NST του εμβρύου για δραστηριότητα αποτελεί ένδειξη καλής κατάστασής του για 4-5 ημέρες,¹³⁰ με την προϋπόθεση ότι η ρύθμιση του ΣΔ της μητέρας παραμένει σταθερή. Σε περίπτωση παθολογικού NST μπορεί να πραγματοποιηθεί BPS. Η χρήση της ροομετρίας Doppler συνιστάται μόνο σε εκείνες τις περιπτώσεις όπου υπάρχουν ενδείξεις αγγειοπάθειας.¹ Πάντως, η κακή έκβαση μιας κύησης είναι εξαιρετικά σπάνια σε περιπτώσεις που χαρακτηρίζονται από άριστη ρύθμιση του ΣΔ, απουσία αγγειοπάθειας, φυσιολογική ανάπτυξη του εμβρύου και φυσιολογικό όγκο αμνιακού υγρού.

Η σχέση λεκιθίνης προς σφιγγομυελίνη (L/S). Η λεκιθίνη και η σφιγγομυελίνη είναι δύο φωσφολιπίδια που ανευρίσκονται σε ίσες συγκεντρώσεις στο αμνιακό υγρό μέχρι την 32η με 33η εβδομάδα της κύησης, οπότε αρχίζει να αυξάνεται η συγκέντρωση της πρώτης.¹³¹ Ο προσδιορισμός του λόγου των συγκεντρώσεων τους στο αμνιακό υγρό έχει πολύ μεγάλη σημασία, αφού όταν είναι μεγαλύτερος του 2 είναι εξαιρετικά δύσκολο να εμφανιστεί σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας (ΣΑΔ) στο νεογνό που θα γεννηθεί.¹³¹ Η αμνιοπαρακέντηση θα γίνει την 37η ή την 38η εβδομάδα της εγκυμοσύνης, εφόσον είναι απαραίτητη η πρώιμη έξοδος του εμβρύου, λαμβάνοντας υπόψη την υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ΣΑΔ στα έμβρυα των διαβητικών μητέρων. Παρόλο που έχει δείχθει ότι η σχέση L/S στις διαβητικές εγκύους δεν έχει μεγάλη προγνωστική αξία για την εκδήλωση ή όχι του ΣΑΔ, εντούτοις τοκετός που θα γίνει την 37η-38η εβδομάδα της εγκυμοσύνης, με σχέση L/S=2 ή ανώτερη, θεωρείται καλή απόφαση για τη διαβητική έγκυο. Η πρόγνωση όμως είναι βαρύτερη, αν ο τοκετός γίνει με καισαρική τομή.⁸¹ Στην πρόγνωση για την εμφάνιση του ΣΑΔ χρησιμεύει και ο προσδιορισμός της φωσφατιδογλυκερόλης στο αμνιακό υγρό. Εμφανίζεται για πρώτη φορά την 35η-37η εβδομάδα της κύησης και η ανίχνευσή της φανερώνει την ολοκλήρωση της ωρίμανσης του επιφανειακού παράγοντα.¹²⁵ Υπάρχουν όμως συγγραφείς που υποστηρίζουν ότι και ο προσδι-

ορισμός αυτής στις εγκύους διαβητικές έχει περιορισμένη προγνωστική αξία.¹³²

Η απουσία της φωσφατιδογλυκερόλης πάντως συνδέεται με μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης του ΣΑΔ, παρά την ώριμη σχέση της L/S.¹³³ Πρέπει να τονιστεί ότι η αύξηση στη σχέση L/S δεν συμβαίνει στην ίδια εμβρυϊκή ηλικία για όλες τις διαβητικές εγκύους. Βρέθηκε ότι η ωρίμανση των πνευμόνων του εμβρύου καθυστερεί στις ασθενείς των τάξεων A, B και C κατά White, ενώ γίνεται νωρίτερα στις τάξεις D, F και R.¹³⁴

Η εξήγηση δεν είναι ακόμη πλήρως τεκμηριωμένη, αλλά υποστηρίζεται ότι τα υψηλά επίπεδα ινσουλίνης στο αίμα ανταγωνίζονται, σε κυτταρικό επίπεδο, την παραγωγή της κορτιζόλης ή την ενζυματική δράση για την παραγωγή του επιφανειακού παράγοντα.⁸⁹ Μία άλλη θεωρία υποστηρίζει ότι η υπερινσουλιναμία του εμβρύου μειώνει την παραγωγή γλυκερο-3-φωσφατάσης και της διυδροξυκετόνης καταστρέφοντας έτσι την παραγωγή του επιφανειακού παράγοντα.^{83,135}

Στην πράξη, σε πολλές περιπτώσεις όπου η ρύθμιση του ΣΔ είναι καλή και δεν υπάρχουν αγγειακές επιπλοκές, ο μαιευτήρας αρκείται στην παρακολούθηση της κατάστασης του εμβρύου και του πλακούντα με διαδοχικά υπερηχογραφήματα (βιοφυσικό προφίλ του εμβρύου), εξέταση με Doppler και NST. Από την πλευρά τους οι γυναίκες ελέγχουν την κινητικότητα του εμβρύου, σημειώνοντας τα σκιρτήματά του, μετά την 28η εβδομάδα.⁴

➤ Προσδιορισμός του χρόνου για τον τοκετό της διαβητικής εγκύου

Ο καθορισμός του σωστού χρόνου του τοκετού στις διαβητικές εγκύους αποτελεί βασικό παράγοντα για την επιβίωση του εμβρύου και πρέπει να αποτελεί μια χρυσή τομή μεταξύ του κινδύνου ενδομήτριου θανάτου και των επιπλοκών της προωρότητας. Στο παρελθόν ήταν σχεδόν καθιερωμένο οι διαβητικές γυναίκες να γεννούν πριν από το τέλος της εγκυμοσύνης και πολλές γεννούσαν μεταξύ της 35ης και της 37ης εβδομάδας της εγκυμοσύνης ή και νωρίτερα, όταν παρουσίαζαν σοβαρές επιπλοκές (κατηγορίες D, E, F και R κατά White). Αυτό βέβαια επέφερε αύξηση της νεογνικής θνησιμότητας και μάλιστα σε ποσοστό τριπλάσιο από εκείνο των ενδομήτριων θανάτων που παρατηρούνταν στις διαβητικές που δεν γέννησαν πρόωρα. Αυτά τα δεδομένα επέβαλαν την καθιέρωση της στενής παρακολούθησης της κατάστασης του εμβρύου, καθιστώντας έτσι δυνατή τη συνέχιση της εγκυμοσύνης μέχρι και την 38η εβδομάδα και ορισμένες φορές μέχρι το τέλος της. Οι περιπτώσεις διαβητή κύησης είναι πιο ακίνδυνο να αφεθούν να γεννήσουν με αυτόματο τοκετό στο τέλος της κύησης. Στις γυναί-

κες με ΣΔ τύπου 1 συνήθως διενεργείται τοκετός την 38η εβδομάδα. Αλλά και σε αυτές τις γυναίκες, αν η ρύθμιση του διαβήτη είναι άριστη, μπορεί να επιχειρηθεί υπέρβαση της 38ης εβδομάδας. Αυτόματος τοκετός έγινε σε 148 διαβητικές γυναίκες στην Ιρλανδία και συνέβησαν μόνο δύο περιγεννητικοί θάνατοι (13,5%). Σε 84% των γυναικών έγιναν φυσιολογικοί τοκετοί, σε 9% έγιναν τοκετοί με πρόκληση και σε 7% έγιναν καισαρικές τομές.⁶

Ο προσδιορισμός του καλύτερου χρόνου για τον τοκετό της διαβητικής εγκύου θα καθοριστεί κυρίως από τρεις βασικούς παράγοντες: α) την καλή κατάσταση του εμβρύου, β) την ωρίμανση των πνευμόνων του και γ) την παρουσία επιπλοκών στη μητέρα.

Για τον έλεγχο της καλής κατάστασης του εμβρύου θα χρησιμοποιηθούν οι μέθοδοι που περιγράφηκαν παραπάνω, δηλαδή το NST, με ή χωρίς την προσθήκη του BPS, και η ροομετρία Doppler όταν συνυπάρχει αγγειοπάθεια. Επίσης, σημαντικό ρόλο στην απόφαση του χρόνου τοκετού θα παίξει ο ρυθμός αύξησης του μεγέθους του εμβρύου αλλά και το τελικό του μέγεθος, όπως αυτό υπολογίζεται κλινικά ή υπερηχογραφικά. Αν δοθούν παθολογικές απαντήσεις από τις δοκιμασίες αυτές, γίνεται αμνιοπαρακέντηση για τον έλεγχο της σχέσης L/S ή της παρουσίας φωσφατιδυλογλυκερόλης. Ο τοκετός αποφασίζεται όταν διαπιστωθεί πνευμονική ωριμότητα του εμβρύου. Δυστυχώς, ο προσδιορισμός της συγκέντρωσης αυτών των φωσφολιπιδίων είναι τεχνικά δύσκολος.¹³¹ Γενικώς, σε μία περίπτωση καλά ρυθμιζόμενου ΣΔ χωρίς επιπλοκές από τη μητέρα ή το έμβρυο δεν υπάρχει λόγος τερματισμού της κύησης πριν από την Πιθανή Ημερομηνία Τοκετού (ΠΗΤ), εφόσον και οι προαναφερθείσες δοκιμασίες παραμένουν φυσιολογικές. Δεν συνιστάται όμως και η παράταση της κύησης πέραν αυτής της ημερομηνίας.² Ενδείξεις για τοκετό πριν από την ΠΗΤ αποτελούν οι επιπλοκές από τη μητέρα (π.χ. επιδεινούμενη νεφροπάθεια, αγγειοπάθεια) ή από την κύηση (π.χ. προεκλαμψία, ιστορικό αιφνίδιου ενδομήτριου θανάτου, παθολογικά ευρήματα από τις δοκιμασίες ελέγχου του εμβρύου, ενδομήτρια βραδύτητα ανάπτυξης). Ακόμη και τότε, όμως, πρέπει να καταβάλλεται προσπάθεια ώστε ο τοκετός να πραγματοποιείται μετά το πέρας της 38ης εβδομάδας.

Η αναστολή του πρόωρου τοκετού και των πρόωρων συσπάσεων της μήτρας αποτελούν ένα ακόμη πρόβλημα για τη διαβητική έγκυο, γιατί η χρήση των β2-συμπαθητικομιμητικών φαρμάκων (Terbutaline, Ritodrine) θέλει πολύ προσοχή στις διαβητικές εγκύους. Είναι γνωστό ότι τα φάρμακα αυτά επιδεινώνουν τον ΣΔ, γιατί προκαλούν επιτάχυνση της λιπόλυσης και γλυκογονόλυσης. Από τη χορήγησή τους μπορεί να

προκληθεί μέχρι και διαβητική κετοξέωση.¹³⁶ Για τους λόγους αυτούς, όταν πρόκειται να χρησιμοποιηθούν τοκολυτικά φάρμακα συνιστάται η χρήση του Θεικού Μαγνησίου, της Νιφεδιπίνης (εφόσον δεν υπάρχει αντένδειξη από το καρδιαγγειακό σύστημα της μητέρας) ή του Atosiban (αποκλειστή των υποδοχέων της οξυτοκίνης). Εξίσου μεγάλη προσοχή απαιτείται και όταν πρόκειται να χορηγηθούν κορτικοστεροειδή στη μητέρα (βηταμεθαζόνη ή δεξαμεθαζόνη) προκειμένου να επιταχυνθεί η ωρίμανση των εμβρυϊκών πνευμόνων. Ο ΣΔ αναμένεται να απορρυθμιστεί για 4 με 5 ημέρες μετά την τελευταία δόση και χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή, αφού είναι αυξημένος ο κίνδυνος εμφάνισης κετοξέωσης. Είχε προταθεί, αντί των κορτικοειδών, να χορηγείται μέσα στο αμνιακό υγρό 250 μg L-θυροξίνης με πολύ καλά αποτελέσματα.¹³⁷ Εντούτοις, αυτή η μέθοδος δεν είναι πλέον ιδιαίτερα δημοφιλής, αφού η ενδομυϊκή χορήγηση κορτικοστεροειδών επιτυγχάνει τα ίδια αποτελέσματα, χωρίς να απαιτείται η διενέργεια αμνιοπαρακέντησης. Για τους παραπάνω λόγους, επιβάλλεται η σωστή εκτίμηση των κινδύνων, πριν χορηγηθούν συμπαθητικομιμητικά φάρμακα και κορτιζόνη στη διαβητική έγκυο. Αν αποφασιστεί η χορήγησή τους, απαιτούνται μεγάλες δόσεις καλίου για την αποφυγή υποκαλιαιμίας.¹³⁸

Όταν αποφασιστεί ο τοκετός από την κοιλική οδό, θα πρέπει να υπολογιστεί προσεκτικά η διαδικασία και να ληφθεί πρόνοια για πιθανή δυστοκία ώμων. Απαιτείται ο συνεχής καρδιοτοκογραφικός έλεγχος και ο νεογνολόγος πρέπει να παρευρίσκεται στον τοκετό. Η διάρκεια του τοκετού και η εξέλιξή του θα επηρεαστούν δυσμενώς, όταν διαπιστωθεί μόνιμη ταχυκαρδία στο καρδιοτοκογράφημα, απώλεια της διαφοροποίησης ή όψιμες επιβραδύνσεις στον εμβρυϊκό καρδιακό ρυθμό. Ακόμη, η μέτρηση του pH του αίματος που λαμβάνεται από το δέρμα της κεφαλής του εμβρύου θα παίξει βασικό ρόλο. Τιμές 7,20 έως 7,25 θα θεωρηθούν ύποπτες και θα πρέπει να επαναληφθούν, ενώ τιμές του pH κάτω από 7,20 και έλλειμμα βάσης μικρότερο του (-12) φανερώνουν οξέωση του εμβρύου και επιβάλλουν την επίσπευση του τοκετού.

Ο τρόπος του τοκετού θα καθοριστεί επί τη βάση συγκεκριμένων ενδείξεων, όπως αυτές που αναφέρονται στον πίνακα 9.1.3.

➤ Ρύθμιση του διαβήτη

A. Διαβήτης κύησης.

Αν η εφαρμογή δίαιτας 1.600-1.800 θερμίδων επιφέρει ικανοποιητική ρύθμιση, δεν απαιτείται άλλο θεραπευτικό μέτρο εκτός της συχνής εκτίμησης της ρύθμισης του διαβήτη. Αν παρατηρείται κετονουρία, αυξάνου-

πίνακας 9.1.3 Ενδείξεις για κοιλιακό τοκετό ή καισαρική τομή σε διαβητικές έγκυες.⁸⁰

Κοιλιακός τοκετός	Καισαρική τομή
Πρωτοτόκος νέα στην ηλικία (κάτω των 30 χρόνων)	Προηγηθείσα καισαρική τομή
Πολυτόκος με ευνοϊκό μαιευτικό ιστορικό	Πρωτοτόκος ηλικίας >των 30 χρόνων
Εγκυμοσύνη μεγαλύτερη από 37 εβδομάδες	Πολυτόκος με βεβαρημένο ιστορικό από προηγούμενο κοιλιακό τοκετό
Καλή εμπέδωση της προβάλλουσας μοίρας του εμβρύου ή μικρό βάρος παιδιού	Κινητή προβάλλουσα μοίρα του εμβρύου
Απουσία μαιευτικών επιπλοκών και του υδραμνίου	Ισχιακή προβολή
Ενδομήτριος θάνατος	Υπολογιζόμενο βάρος του εμβρύου μεγαλύτερο από 4000 γραμμάρια
	Εμφάνιση επιπλοκών στην εγκυμοσύνη ή τον τοκετό

με τους υδατάνθρακες της διατροφής. Εφόσον το σάκχαρο του αίματος σε συνθήκες νηστείας 10 ωρών υπερβαίνει τα 100 mg/dl απαιτείται χορήγηση ινσουλίνης.¹³⁹

Προτιμούμε τη χορήγηση ανθρώπινου τύπου ινσουλίνης, για να μη δημιουργηθούν αντισώματα που σε μελλοντική επαναχορήγηση ινσουλίνης ενδέχεται να προκαλέσουν αλλεργία ή ινσουλινοαντοχή. Εξάλλου η δημιουργία αντισωμάτων ινσουλίνης αυξάνει τη συχνότητα της υπογλυκαιμίας στα νεογνά. Στην Ελλάδα δεν κυκλοφορούν πλέον ζωικής προέλευσης ινσουλίνες.¹⁴⁰ Η αρχική δόση ινσουλίνης που απαιτείται σε διαβήτη κύησης είναι συνήθως 16 μονάδες σε μία δόση το 24ωρο. Η δόση αυτή αυξάνεται προοδευτικά, όσο προχωρεί η εγκυμοσύνη. Μερικές φορές η ρύθμιση του διαβήτη γίνεται δύσκολη, οπότε απαιτούνται δύο ενέσεις ινσουλίνης το 24ωρο. Επιδίωξη της θεραπείας είναι τιμές γλυκόζης αίματος προ των γευμάτων κάτω των 100 mg/dl.¹⁴¹

Β. Κύηση σε προϋπάρχοντα ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη.

Εκτός από την εφαρμογή δίαιτας 160-180 g υδατανθράκων κατάλληλα κατανεμημένων στο 24ωρο, η θεραπεία περιλαμβάνει εντατική ινσουλινοθεραπεία, αυτοέλεγχο σακχάρου αίματος, μετρήσεις γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης και παρακολούθηση παραμέτρων της νεφρικής λειτουργίας παράλληλα με τακτική κλινική εξέταση. Η άσκηση της εγκύου φαίνεται να βελτιώνει την περιφερική ινσουλινοαντοχή και τα επίπεδα της HbA1c, αλλά δεν υπάρχουν ακόμη αρκετά στοιχεία που να αποδεικνύουν την χρησιμότητα αυτής της παρέμβασης.¹⁴²

Γ. Κύηση σε προϋπάρχοντα μη ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη.

Εκτός από τη δίαιτα, εφαρμόζεται και ινσουλινοθεραπεία.

➤ Δίαιτα

Ακόμη και αν οι γυναίκες είναι παχύσαρκες, αποφεύγουμε τις υποθερμιδικές δίαιτες. Η κύηση δεν είναι το κατάλληλο χρονικό διάστημα για εφαρμογή δίαιτας απίσχανσης, όχι τόσο γιατί το έμβρυο δεν θα αναπτυχθεί από έλλειψη θερμίδων, όσο γιατί υπάρχει σοβαρός κίνδυνος ανεπανόρθωτης βλάβης στο κεντρικό νευρικό σύστημα του εμβρύου από την κετοναίμια¹⁴³ με συνέπεια μειωμένο επίπεδο ευφυΐας.¹⁴⁴

Η δίαιτα πρέπει να καλύπτει τις θερμιδικές απαιτήσεις της εγκύου. Ελέγχεται η πιθανή εμφάνιση κετοναίμιας. Χορηγείται καθορισμένο ποσό υδατανθράκων που δεν πρέπει να είναι λιγότεροι από 160 g το 24ωρο. Οι υδατάνθρακες κατανέμονται σε τρία κύρια και 2-3 δευτερεύοντα γεύματα, με στόχο την αποφυγή υπογλυκαιμιών και ιδιαίτερος των νυκτερινών ωρών, οι οποίες ακολουθούνται από πρωινή κετοναίμια που αυξάνει και την πρωινή ναυτία.¹⁴¹ Αν η έγκυος δεν κερδίζει προοδευτικά βάρος, ελέγχεται το σύνολο των προσλαμβανόμενων θερμίδων και στην ανάγκη η γυναίκα νοσηλεύεται σε μονάδα εντατικής παρακολούθησης. Υπάρχουν κάποιες ενδείξεις ότι γυναίκες που δεν κερδίζουν βάρος ή είναι ελλιποβαρείς έχουν αυξημένο κίνδυνο για υπέρταση, αιμορραγίες πριν από τον τοκετό και ενδομήτρια βραδύτητα ανάπτυξης με όλες τις συμπαρομαρτούσες επιπλοκές.^{145,146}

Σχήματα ινσουλινοθεραπείας. Αυτά διακρίνονται στο κλασικό σχήμα δύο ενέσεων μείγματος ταχείας και ενδιάμεσης δράσης ινσουλίνης, σε σχήματα τριών ενέσεων το 24ωρο, σε σχήματα τεσσάρων ενέσεων και σε εφαρμογή αντλίας έγχυσης ινσουλίνης. Το σχήμα δύο ενέσεων το 24ωρο συγκρίθηκε με το σχήμα τεσσάρων ενέσεων και φάνηκε υπεροχή των τεσσάρων ενέσεων.¹⁴⁷

Στη διεθνή βιβλιογραφία τα αποτελέσματα από τη σύγκριση της μεθόδου της αντλίας με τις πολλαπλές ενέσεις το 24ωρο δεν δείχνουν στατιστικά σημαντική

υπεροχή της αντλίας.¹⁴⁸⁻¹⁵⁰ Εξάλλου, μειονεκτήματα της αντλίας είναι οι φλεγμονές του δέρματος, οι υπογλυκαιμίες, τα επεισόδια κετοξέωσης από διακοπή χορήγησης και το υψηλό κόστος. Σε μερικά κέντρα πάντως η χρήση της αντλίας ινσουλίνης έχει καθιερωθεί.

Τα ανάλογα ινσουλίνης lispro, aspart, glulysine και glargine έχουν ήδη χρησιμοποιηθεί εκτός κύησης, αλλά δεν έχουν δοκιμαστεί σε κάποια προοπτική μελέτη που να αφορά κυήσεις σε εγκύους με ΣΔ τύπου 1. Εντούτοις, τα στοιχεία που προέρχονται από αναδρομικές μελέτες –όταν χρησιμοποιήθηκαν συχνά εκ παραδρομής το πρώτο δίμηνο– δείχνουν ότι δεν αυξάνεται η μητρική ή η περιγεννητική νοσηρότητα ή θνησιμότητα λόγω της χρήσης τους, τουλάχιστον όσον αφορά τη lispro και λιγότερο τα άλλα ανάλογα.¹⁵¹ Κανένα από τα τέσσερα ανάλογα δεν φαίνεται να έχει εμβρυοτοξική ή τερατογόνο δράση, αλλά ούτε και να προάγει τη μιτωτική δραστηριότητα των κυττάρων, όπως είχε αρχικά συζητηθεί.¹⁵² Διαπλακουντιακή δίοδος φαίνεται να υπάρχει μόνο μετά τη χορήγηση μεγάλων δόσεων, ενώ η πρόκληση σχηματισμού αντισωμάτων στη μητέρα ή στο έμβρυο φαίνεται να είναι μηδαμινή και συγκρίσιμη με εκείνη που παρατηρείται σε ανθρώπινη ινσουλίνη.¹⁵² Πρέπει, πάντως, να τονιστεί ότι τα στοιχεία αυτά προέρχονται από αναδρομικές μελέτες ή περιστασιακές αναφορές και δεν είναι αρκετά, ώστε να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα που να επιτρέπουν τη γενικευμένη χρήση τους σε κυήσεις με προϋπάρχοντα ΣΔ.

Αυτοέλεγχος σακχάρου αίματος. Η χρησιμοποίηση δοκιμαστικών ταινιών και μικρών φωτοανακλασμέτρων έχουν καθιερωθεί για τον συχνό αυτοέλεγχο του σακχάρου του αίματος από τις διαβητικές γυναίκες. Έτσι, είναι δυνατή η προσαρμογή των δόσεων στις συχνά μεταβαλλόμενες ανάγκες ινσουλίνης. Η συχνότητα του αυτοελέγχου εξαρτάται από τη δυσκολία της ρύθμισης του διαβήτη. Στις περισσότερες περιπτώσεις συνιστάται η διενέργεια τριών ή περισσότερων εξετάσεων αίματος μία ή δύο ημέρες την εβδομάδα.^{115,153} Σε ασθενείς με ιδιαίτερα προβλήματα συνιστάται καθημερινός αυτοέλεγχος με τρεις ή τέσσερις μετρήσεις το 24ωρο. Επιδιώκεται σάκχαρο τριχοειδικού αίματος μεταξύ 70-120 mg/dl πριν από τα κύρια γεύματα και 120-140 mg/dl πριν από τον ύπνο. Πιο αυστηροί στόχοι στη ρύθμιση του διαβήτη δεν είναι άμοιροι συχνών και ισχυρών υπογλυκαιμιών, που οι επιπτώσεις τους στο έμβρυο δεν είναι γνωστές.^{154,155} Άλλοι συγγραφείς πάντως θεωρούν ότι δεν υπάρχουν επιπτώσεις στο έμβρυο από τη μητρική υπογλυκαιμία.^{156,157} Σε κάθε περίπτωση, η καθιέρωση συχνού αυτοελέγχου σακχάρου στο αίμα έχει βελτιώσει σημαντικά την αποτελεσματικότητα της ινσουλινοθεραπείας στην κύηση και

την έκβαση της κύησης.¹¹⁵ Ιδιαίτερα σε ό,τι αφορά την εμβρυϊκή μακροσωμία, φαίνεται ότι παρουσιάζει στενή συσχέτιση με τα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης και ειδικά της μίας ώρας μετά το γεύμα. Η πιθανότητα εμφάνισης εμβρυϊκής μακροσωμίας ελαχιστοποιείται, όταν αυτή η συγκέντρωση διατηρείται σε επίπεδα χαμηλότερα των 120mg/dl από το δεύτερο ακόμη τρίμηνο.¹⁵⁸ Ο συνεχής έλεγχος των επιπέδων της γλυκόζης με τη συσκευή MiniMed™ (Sylmar, CA USA) σε 34 εγκύους με ΣΔ τύπου 1 έδειξε ότι υπερτερεί του συχνού αυτοελέγχου με φωτοανακλασίμετρο. Στην προοπτική αυτή μελέτη φάνηκε ότι παρατηρούνταν υπεργλυκαιμία (γλυκόζη>140mg/dl), αδιάγνωστη με τη συμβατική μέθοδο, για περίπου 192 λεπτά ημερησίως, ενώ ανιχνεύθηκαν και νυκτερινά υπογλυκαιμικά επεισόδια σε 26 από τις 34 ασθενείς, πριν αυτά γίνουν αντιληπτά κλινικώς ή με τη συμβατική μέτρηση.¹⁵⁹ Ενδεχομένως η μελλοντική χρήση αυτής της συσκευής να επιτρέψει τον αυστηρό αυτοέλεγχο του σακχάρου που είναι απαραίτητος, ώστε να αποφευχθεί η μακροσωμία χωρίς τα ανεπιθύμητα επεισόδια υπογλυκαιμίας.

Προσδιορισμός της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c). Ο προσδιορισμός της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης δίνει μία άλλη παράμετρο εκτίμησης της ρύθμισης του διαβήτη. Φυσιολογικά η γλυκόζη συνδέεται με μη ενζυματική διαδικασία με τη βαλίνη που παριστά την τελική αμινοομάδα της Β-αλυσίδας της αιμοσφαιρίνης.¹⁶⁰ Η ένωση αυτή είναι κατά το πλείστον σταθερή και διαρκεί όσο η ζωή των ερυθροκυττάρων.¹⁶¹ Στα φυσιολογικά άτομα, η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη αποτελεί ποσοστό μικρότερο του 6% της αιμοσφαιρίνης του αίματος. Σε διαβητικά άτομα, η τιμή της HbA1c αυξάνεται τόσο περισσότερο όσο αναλογικά αυξημένες τιμές γλυκόζης υπήρχαν στο αίμα τους το προηγούμενο δίμηνο. Επομένως οι τιμές της HbA1c δίνουν πληροφορίες για τη ρύθμιση του διαβήτη στο τελευταίο δίμηνο.^{162,163} Πρόκειται για παράμετρο αρκετά ανεξάρτητη από την ώρα αιμοληψίας και τη συνεργασιμότητα του ασθενούς. Έχει ιδιαίτερη αξία σε διαδοχικές τιμές ανά δίμηνο και δίνει έμφαση στην ανάγκη για καλύτερη ρύθμιση,¹⁶⁴ χωρίς να μας καθοδηγεί στον τρόπο με τον οποίο θα γίνει αυτή η ρύθμιση. Με άλλα λόγια, η προσαρμογή των δόσεων ινσουλίνης θα βασιστεί στις πρόσφατες πολλαπλές μετρήσεις του σακχάρου στο αίμα. Η HbA1c στην εγκυμοσύνη είναι σκόπιμο να προσδιορίζεται κάθε μήνα.

Ρύθμιση του διαβήτη κατά τον τοκετό και αμέσως μετά. Το πρωί του προγραμματισμένου τοκετού δεν γίνεται ένεση ινσουλίνης, αλλά χορηγείται Dextrose 5% με ρυθμό 40 μεγάλων σταγόνων ανά λεπτό ή με σύστημα μικροσταγόνων 160cc/h με παράλληλη

συνεχή έγχυση μικρών δόσεων ινσουλίνης (συνήθως αρκεί δόση 2-3 u/ώρα για να διατηρείται η γλυκόζη του αίματος ≈ 100 mg/dl).

Η ινσουλίνη χορηγείται με αντλία συνεχούς έγχυσης ή μέσα σε 250 ml χλωριούχου νατρίου. Η ταχύτητα χορήγησης της ινσουλίνης μεταβάλλεται αναλόγως των ενδείξεων των προσδιορισμών της γλυκόζης στο αίμα που γίνονται με δοκιμαστικές ταινίες και σακχαρόμετρο κάθε μισή ώρα.

Η τακτική αυτή ακολουθείται τόσο σε φυσιολογικό τοκετό όσο και σε περίπτωση καισαρικής τομής. Στις περιπτώσεις καισαρικής τομής, η ινσουλίνη χορηγείται με αντλία ή σπανιότερα (σε ΣΔ τύπου 2) μέσα σε ορούς Dextrose 5%, όπου προστίθενται και ηλεκτρολύτες από πυκνά διαλύματα NaCl και KCl. Έτσι, οι γυναίκες βρίσκονται υπό συνεχή έγχυση γλυκόζης και ινσουλίνης, για να μη δημιουργηθεί υπογλυκαιμία.

Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται στη ρύθμιση του ΣΔ μετά τον τοκετό. Οι ανάγκες σε ινσουλίνη μειώνονται ραγδαία και αν δεν μειωθούν οι χορηγούμενες δόσεις, εμφανίζονται βαριές υπογλυκαιμίες.

Η μείωση των αναγκών σε ινσουλίνη αποδίδεται, εκτός από τη διακοπή της πλακουντιακής ορμονικής λειτουργίας, και σε μείωση της έκκρισης της αυξητικής ορμόνης της υπόφυσης, της οποίας η εκκριτική ικανότητα αποκαθίσταται μετά μερικές ημέρες. Για τον λόγο αυτό, αμέσως μετά τον τοκετό υπάρχει μεγάλη ευαισθησία στην ινσουλίνη.¹⁶⁵ Ακόμη και μετά την καισαρική τομή, παρόλο το χειρουργικό στρες, δεν χρειάζονται μεγάλες δόσεις ινσουλίνης (προσωπικές αδημοσίευτες παρατηρήσεις). Τελικώς οι γυναίκες ρυθμίζονται με το σχήμα της ινσουλινοθεραπείας που εφάρμοζαν πριν από την εγκυμοσύνη. Έχουν ήδη διδαχθεί, όμως, πολλά από την εμπειρία της ρύθμισης του ΣΔ στην κύηση που τους είναι χρήσιμα και στο μέλλον. Η ρύθμιση του διαβήτη στην εγκυμοσύνη είναι μια χρήσιμη εμπειρία.

Ο θηλασμός επιτρέπεται, αν δεν υπάρχει άλλο αίτιο διακοπής του. Υποστηρίζεται, μάλιστα, ότι βοηθά στη σταθεροποίηση του μεταβολισμού στις γυναίκες. Απαιτείται βεβαίως μια προσθήκη 600-800 θερμίδων στο διαιτολόγιο της μητέρας.⁸⁹

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Walkinshaw SA. Pregnancy in women with pre-existing diabetes: Management issues. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005;10:307-15.
- American College of Obstetricians and Gynecologists Practice Bulletin No 60. Pregestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol* 2005;105:675-85.
- Hare J, White P. Pregnancy in diabetes complicated by vascular disease. *Diabetes* 1977;26:953-955.
- Reece A. Σακχαρώδης Διαβήτης και κύηση. Εισ Μαμόπουλου Μ, Φαρμακίδη Γ, εκδ, Εμβρυομητρική Ιατρική. University Studio Press, Θεσσαλονίκη 1996;299-310.
- McFarland KF, Hemaya E. Neonatal mortality in infants of diabetic mothers. *Diabetes Care* 1985;8:333-336.
- McAuliffe FM, Foley M, Firth R, Drury I, Stronge JM. Outcome of diabetic pregnancy with spontaneous labour after 38 weeks. *Ir J Med Sci* 1999;168:160-163.
- Department of Health. Report on Confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom 1994-96. HMSO London 1998.
- Gregory R, Scott AR, Mohajer M, Tattersall RB. Diabetic pregnancy 1977-1990: have we reached a plateau? *J R Coll Physicians Lond* 1992;26:162-126.
- Martin FI, Heath P, Mountain KR. Pregnancy in women with diabetes mellitus. Fifteen years' experience: 1970-1985. *Med J Aust* 1987;146:187-190.
- Temple R, Aldridge V, Greenwood R, Heyburn P, Sampson M, Stanley K. Association between outcome of pregnancy and glycaemic control in early pregnancy in type 1 diabetes: a population-based study. *BMJ* 2002;325:1275-1276.
- Mashini IS, Fadel HE, Nelson GH, Hadi HA. Indications for and timing of delivery in diabetic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1985;153:759-766.
- Gabbe SG, Mestman JH et al. Management and outcome of class A diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1977;127:465-468.
- Maresh M, Dawson A et al. Pregnancy outcome with type 1 diabetes in seven tertiary centres in the United Kingdom. *J Obstet Gynaecol* 2000;20 (Suppl 1):S63.
- Maresh M. Diabetes. In M de Swiet (editor) Medical disorders in obstetric practice (4th edition), Blackwell Science Ltd., Oxford UK, 2002, pp 386-414.
- Reece EA, Siwan E, Francis G, Homko CJ. Pregnancy outcome in women with and without microvascular disease versus non-diabetic controls. *Am J Perinatol* 1998;15:549-555.

- 17 Molsted-Pedersen L. Pregnancy and diabetes: Congenital malformation in diabetic pregnancies. *Diabetes Metabolism* 1985;9:1-3.
- 18 Mills JC, Baker L, Goldman AS. Malformation in infants of diabetic mothers occur before the seventh gestational week. Implications for treatment. *Diabetes* 1979;28:292-293.
- 19 Fuhrman K, Reither H, Semmler K, Fisher M, Glocker E. Prevention of congenital malformation in infants of insulin-dependent diabetic mothers. *Diabetes Care* 1983;6:219-223.
- 20 Whitelaw A. Subcutaneous fat in newborn infants of diabetic mothers. An indication of quality of diabetic control. *Lancet* 1977;1:15-18.
- 21 Essex N. Diabetes and pregnancy. *Br J Hosp Med* 1976;22:333-335.
- 22 Fajans SS, Floyd JC, Pek S, Conn JW. Studies on the natural history of asymptomatic diabetes in young people. *Metabolism* 1973;22:327-336.
- 23 O' Sullivan JB. Long term follow up of gestational diabetics. In RA Camerin-Davalos, HS Cole, eds, *Early Diabetes*. New York, Academic Press 1975;503-506.
- 24 Pettitt DJ, Knowler WC, Baird HR, Bennet PH. Gestational diabetes: Infant and maternal complications of pregnancy in relation to third trimester glucose tolerance in the Pima Indians. *Diabetes Care* 1980;3:458-464.
- 25 Mestman JH. Outcome of diabetes screening in pregnancy and perinatal mortality in infants of mothers with mild impairment in glucose tolerance. *Diabetes Care* 1980;3:447-452.
- 26 Pettitt DJ, Baird HR, Kirk AA, Bennet PH, Knowler WC. Excessive obesity in offspring of Pima Indian women with diabetes during pregnancy. *New Eng J Med* 1983;308:242-245.
- 27 O' Sullivan JB, Mahan CM, Charles D et al. Screening criteria for high risk gestational diabetic patients. *Am J Obstet Gynecol* 1973;116:895-900.
- 28 Freinkel N. Gestational diabetes. Philosophical and practical aspects of a major public health problem. *Diabetes Care* 1980;3:399-401.
- 29 Metzger BE, Freinkel N. Accelerated starvation in pregnancy: Implications for dietary treatment of obesity and gestational diabetes mellitus. *Biol Neonate* 1987;51:78-85.
- 30 Felig P. Body fuel metabolism and diabetes mellitus in pregnancy. *Med Clin N Amer* 1977;61:43-66.
- 31 Ryan EA, Enns L. Role of gestational hormones in the induction of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:341-347.
- 32 Handwerger S. Clinical counterpoint: the physiology of placental lactogen in human pregnancy. *Endocr Rev* 1991;12:329-336.
- 33 Spellacy WN. Monitoring of high-risk pregnancies with human placental lactogen. *Monograph* 1976;107-135.
- 34 Buchanan TA, Metzger BE, Freinkel N, Bergman RN. Insulin sensitivity and b-cell responsiveness to glucose during late pregnancy in lean and moderately obese women with normal glucose tolerance or mild gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:1008-1014.
- 35 Kühl C. Insulin secretion and insulin resistance in pregnancy and GDM. Implications for diagnosis and management. *Diabetes* 1991;40(Suppl.2):18-24.
- 36 Cousins L, Rigg L, Hollingsworth D et al. The 24-hour excursion and diurnal rhythm of glucose, insulin, and C-peptide in normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1980;136:483-488.
- 37 Costrini NY, Kalkhoff RK. Relative effects of pregnancy estradiol, and progesterone on plasma insulin and pancreatic insulin secretion. *J Clin Invest* 1971;50:992-999.
- 38 Freinkel N, Metzger BE, Nitjam M et al. Facilitated anabolism in late pregnancy: Some novel maternal compensations for accelerated starvation. In WJ Malaise, J Picart, eds, *Diabetes, Proc of the 8th Congress IDF*, Excerpta Medica 1974:474-475.
- 39 Hay WW. Nutrient delivery and metabolism in the fetus. In M Hod, L Jovanovich, GC Di Renzo, A de Leiwa and O Langer (eds) *Textbook of Diabetes and Pregnancy*. Taylor and Francis, London UK, 2003;201-221.
- 40 Salvesen D, Brudenell J, Prouder A, Crook O, Nikolaidis K. Fetal pancreatic β -cell function in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus. Relationship with fetal acidemia and macrosomia. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168: 1363-1369.
- 41 Reiher H, Fuhrmann K, Noack S et al. Age-dependent insulin secretion of the endocrine pancreas in vitro from fetuses of diabetic and non-diabetic patients. *Diabetes Care* 1983;6:446-451.
- 42 Hay WWJ. The role of placental fetal interaction in fetal nutrition. *Semin Perinatol* 1991;15:424-433.
- 43 Smith BT, Torday JS, Giroud CJ. The use of monolayer cell cultures in the study of fetal and neonatal pulmonary cell growth and lecithin synthesis. *Chest* 1975;67(2 Suppl):225-235.
- 44 DJ Hill. Regulation of fetal growth. In M Hod, L Jovanovich, GC Di Renzo, A de Leiwa and O Langer (eds) *Textbook of Diabetes and Pregnancy*. Taylor and Francis, London UK, 2003;222-239.
- 45 Schwatz R, Gruppuso PA, Petzold K et al. Hyperinsulinemia and macrosomia in the fetus of the

- diabetic mother. *Diabetes Care* 1994;17:640-648.
- 46 Welsh CW, Sims EAH. The mechanism of renal glucosuria in pregnancy. *Diabetes* 1960;9:363-366.
- 47 Felig P, Lynch V. Starvation in human pregnancy, hypoglycemia, hypoinsulinemia and hyperketonemia. *Science* 1970;170:990-992.
- 48 Kilvert JA, Nicholson HO, Wright AD. Ketoacidosis in diabetic pregnancy. *Diabet Med* 1993;10:278-281.
- 49 Buschard K, Buch I, Molsted-Pedersen L, Hougaard P, Kühl C. Increased incidence of true type 1 diabetes acquired during pregnancy. *MBJ* 1987;294:275-279.
- 50 Jacobs ML, Verhoog S, Van de Linden WH et al. Glucagon stimulation test: assessment of beta-cell function in gestational diabetes mellitus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994;56:27-30.
- 51 Dornhorst A, Davies M, Anyakou V et al. Abnormalities in fasting proinsulin concentrations in mild gestational diabetes. *Clin Endocrinol* 1991;34:211-213.
- 52 Metzger BE, Phelps RL, Frienkel N, Navickas IA. Effects of gestational diabetes on diurnal profiles of plasma glucose, lipids and individual amino acids. *Diabetes Care* 1980;3:402-409.
- 53 Reece EA, Homko CJ, Hagay Z. Diabetic retinopathy in pregnancy. *Obstet gynecol Clin N Am* 1996;23:161-171.
- 54 Moloney IBM, Dryry MI. The effect of pregnancy on the natural course of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1982;93:745-756.
- 55 Dibble CM, Kochenour NK, Worley RJ et al. Effect of pregnancy on diabetic retinopathy. *Obstet Gynecol* 1982;59:699-704.
- 56 Chew EY, Mills JL, Metzger BE et al. Metabolic control and progression of retinopathy. *Diabetes Care* 1995;18:631-637.
- 57 Kaaja R, Sjoberg L, Hellsted T, Immonen I, Sane T, Teramo K. Long-term effects of pregnancy on diabetic complications. *Lin Diabet Med* 1996;13:165-169.
- 58 Reece EA, Lockwood CJ, Tuck S, Coulehan J, Homko C, Wiznitzer A, Puklin J. Retinal and pregnancy outcomes in the presence of diabetic proliferative retinopathy. *J Reprod Med* 1994;39:799-804.
- 59 Lauszus FF, Gron PL, Klebe JG. Pregnancies complicated by diabetic proliferative retinopathy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998;77:814-818.
- 60 Miodovnik M, Rosenn BM, Khoury JC et al. Does pregnancy increase the risk for development and progression of diabetic nephropathy? *Am J Obstet Gynecol* 1996;1180-1191.
- 61 Lequizamon G, Reece EA. Effect of medical therapy on progressive nephropathy: influence of pregnancy, diabetes and hypertension. *J Matern Fetal Med* 2000;9:70-78.
- 62 Kussman MJ, Goldstein HH, Gleason RE. The clinical courses of diabetic nephropathy. *JAMA* 1976;236:1861-1863.
- 63 Reece EA, Leguizamon G, Homko C. Pregnancy performance and outcomes associated with diabetic nephropathy. *Am J Perinatol* 1998;15:413-421.
- 64 Kitzmiller JL, Brown ER, Phillippe M et al. Diabetic nephropathy and perinatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1981;141:741-751.
- 65 American Diabetes Association. Preconception care of women with Diabetes. *Diab Care* 2004;27 (Suppl 1):S76-S78.
- 66 J Bernasko. Contemporary management of type 1 Diabetes Mellitus in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2004;59:628-636
- 67 LL Simpson. Maternal medical disease: risk of antepartum fetal death. *Semin Perinatol* 2002;26:42-50.
- 68 Carstensen LL, Frost-Larsen K, Fugleberg S, Nerup J. Does pregnancy influence the prognosis of uncomplicated insulin dependent diabetes mellitus? *Diabetes Care* 1982;5:1-5.
- 69 Παπάζογλου Ν, Μανές Χ, Σωσσίδου Ε και συν. Εγκυμοσύνη και χρόνιες επιπλοκές σε τύπου 1 σακχαρώδη διαβήτη. *Ελλ Διαβ Χρον* 1996;9:54-57.
- 70 Cullen MT, Reece EA, Homko CJ, Siwan E. The changing presentation of diabetic ketoacidosis during pregnancy. *Am J Perinatol* 1996;13:449-451.
- 71 Yogev Y, Ben-Haroush A, Hod M. Diabetic ketoacidosis in pregnancy In Hod M, Jovanovich L, Di Renzo GC, de Leiwa A and Langer O (eds) *Textbook of Diabetes and Pregnancy*. Taylor and Francis, London UK, 2003, pp 495-501.
- 72 Pedersen JF, Molsted-Pedersen L. Does early growth delay occur in diabetic pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102: 936.
- 73 Greene MF. Spontaneous abortions and major malformations in women with diabetes mellitus. *Semin Reprod Endocrinol* 1999;17:127-136.
- 74 Eriksson UJ. Abortion and congenital malfunctions In FA Van Assche (editor) *Diabetes and Pregnancy*, Elsevier BV, Amsterdam, The Netherlands, 2004, pp 61-67.
- 75 Wiznitzer A, Ayalon N, Hershkowitz R, Khamoussi M, Reece EA, Trischler H et al. Lipoic acid prevention of neural tube defects in offspring of rats with streptozocin-induced diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:188-193.
- 76 Siwan E, Reece EA, Wu YK, Homko CJ et al. Dietary vitamin E prophylaxis and diabetic embryopathy: morphologic and biochemical analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:793-799.

- 77 Bar J, Kupferminc M, Hod M. Hypertensive disorders and diabetic pregnancy In Hod M, Jovanovich L, Di Renzo GC, de Leiwa A and Langer O (eds) *Textbook of Diabetes and Pregnancy*, Taylor and Francis, London UK, 2003, pp 460-474.
- 78 Reece EA, Siwan E, Francis G, Homko CJ. Pregnancy outcome in women with and without microvascular disease versus non-diabetic controls. *Am J Perinatol* 1998;15:549-555.
- 79 Kousseff BG. Diabetic embryopathy. *Curr Opin Pediatr* 1999;11:348-352.
- 80 Raychaudhury K, Maresh M. Glycemic control throughout pregnancy and fetal growth in insulin-dependent diabetes. *Obstet Gynecol* 2000;95:190-194.
- 81 Warrnar RA, Cornblath M. Infants of gestational diabetic mothers. *Am J Dis Child* 1969;117:678.
- 82 Rolbin SH, Cohen MM, Levinton CM, Kelly EN, Farine D. The premature infant: anesthesia for cesarean delivery. *Anesth Analg* 1994;78:912-917.
- 83 Usher RH, Allen AC, McLean FH. Risk of respiratory distress syndrome related to gestational age, route of delivery and maternal diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1971;111:826-832.
- 84 Avery ME. Editorial: Prenatal diagnosis and prevention of hyaline-membrane disease. *N Engl J Med* 1975;292:157-158.
- 85 Kotas RV, Kling OR. Influence of glucocorticoid administration and inhibition on fetal baboon pulmonary maturity and the amniotic fluid L/S ratio. *J Med Primatol* 1979;8:88-94.
- 86 Pedersen J. Diabetes mellitus and pregnancy: present status of the hyperglycaemia-hyperinsulinism theory and the weight of the newborn baby. *Postgrad Med J* 1971 Jan; Suppl: 66-67.
- 87 Morriss FH Jr. Infants of diabetic mothers. Fetal and neonatal pathophysiology. *Perspect Pediatr Pathol* 1984;8:223-234.
- 88 Pildes R. Infants of diabetic mothers. *N Engl J Med* 1973; 17: 902-904.
- 89 Cornblath M, Tildon T, Waprin RA. Metabolic adaptation in the neonate. *Ist J Med Sci* 1972;8:453-466.
- 90 Jovanovic L, Peterson CM. Optimal insulin delivery for the pregnant diabetic patient. *Diabetes Care* 1982;5 (Suppl 1):24-37.
- 91 Pinar H, Pinar T, Singer DB. Beta-cell hyperplasia in macrosomic infants and fetuses of nondiabetic mothers. *Pediatr Dev Pathol* 2000;3:48-52.
- 92 Merlob P, Hod M. Short term implications: the neonate In Hod M, Jovanovich L, Di Renzo GC, de Leiwa A and Langer O (eds) *Textbook of Diabetes and Pregnancy*, Taylor and Francis, London UK, 2003, pp 289-304.
- 93 Reece EA, Homko CJ. Infant of diabetic mother. *Semin Perinatol* 1994;18: 459-469.
- 94 Widness JA, Susa JB, Garcia JF et al. Increased erythropoiesis and elevated erythropoietin in infants born to diabetic mothers and in hyperinsulinemic rhesus fetuses. *J Clin Invest* 1981;67:637-642.
- 95 Devoe LD, Youssef AA, Castillo RA, Croom CS. Fetal bio-physical activities in third-trimester pregnancies complicated by diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:298-303;discussion 303-335.
- 96 Greene MF. Spontaneous abortions and major malformations in women with diabetes mellitus. *Semin Reprod Endocrinol* 1999;17:127-136.
- 97 Kiltzmler JL, Cloherty JP et al. Diabetic pregnancy and perinatal morbidity. *Am J Obstet Gynec* 1978;131:560-580.
- 98 Baker L, Piddington R. Diabetic embryopathy: a selective review of recent trends. *J Diabetes Complications* 1993;7:204-212.
- 99 Eriksson UF, Wentzel P, Hod M. Clinical and experimental advances in the understanding of diabetic embryopathy. In Hod M, Jovanovich L, Di Renzo GC, de Leiwa A and Langer O (eds) *Textbook of Diabetes and Pregnancy*, Taylor and Francis, London UK, 2003, pp 262-275.
- 100 Russ PD, Pretorius DH, Manco-Johnson ML, Rumack CM. The fetal spine. *Neuroradiology* 1986;28:398-407.
- 101 Rowland TW, Hubbell JP, Nadas AS. Congenital heart disease in infants of diabetic mothers. *J Pediatr* 1973;83:816-820.
- 102 Kucera J. Rate and type of congenital anomalies among offspring of diabetic women. *J Reprod Med* 1971;7:73-82.
- 103 de Hertogh R, Casi AL, Hinck L. Pre-implantation embryopathy and maternal diabetes In Hod M, Jovanovich L, Di Renzo GC, de Leiwa A and Langer O (eds) *Textbook of Diabetes and Pregnancy*, Taylor and Francis, London UK, 2003, pp 240-252.
- 104 Reece EA, Homko CJ, Wu YK, Wiznitzer A. Metabolic fuel mixtures and diabetic embryopathy. *Clinics in Perinatology* 1993;3:517-532.
- 105 Key TC, Giuffrida R, Moore TR. Predictive value of early pregnancy glycohaemoglobin in the insulin treated diabetic patient. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:1096-1100.
- 106 Rose BI, Grff S, Spencer R et al. Major congenital anomalies in infants and glycosylated hemoglobin levels in insulin requiring diabetic mothers. *J Perin* 1988;8:309-311.
- 107 Kitzmiller JL, Buchanan TA, Kjos S, Combs CA, Ratner RE. Pre-conception care of diabetes, congenital malformations and spontaneous abortions. *Diab Care* 1996;19:514-541.

- 108 Chang TI, Loeken MR. Genotoxicity and diabetic embryopathy: impaired expression of developmental control genes as a cause of defective morphogenesis. *Semin Reprod Endocrinol* 1999;17:153-165.
- 109 Schaefer UM, Songster G, Xiang A, Berkowitz K, Buchanan TA, Kjos SL. Congenital malformations in offspring of women with hyperglycemia first detected during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:1165-1171.
- 110 DCCT. Pregnancy outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1343-1353.
- 111 Greene MF. Spontaneous abortion and major congenital malformation in women with diabetes mellitus. *Semin Reprod Endocrinol* 1999;17:127-136.
- 112 Lumley L, Watson L, Watson M, Bower C. Periconceptual supplementation with folate and / or multivitamins for preventing neural tube defects. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;CD 001056.
- 113 Kitzmiller JL, Jovanovic L. Insulin therapy in pregnancy. In Hod M, Jovanovich L, Di Renzo GC, de Leiwa A and Langer O (eds) *Textbook of Diabetes and Pregnancy*, Taylor and Francis, London UK, 2003, pp 359-378.
- 114 Umpierrez GE, Latif KE, Murphy MB, Lambeth HC, Stentz F, Bush A et al. Thyroid dysfunction in patients with type 1 diabetes: a longitudinal study. *Diab Care* 2003;26:1181-1185.
- 115 Siddiqui F, James D. Fetal monitoring in type 1 diabetic pregnancies. *Early Hum Devel* 2003;72:1-13.
- 116 Heller SR, Lowe JM, Johnson IR et al. Seven years experience of home management in pregnancy in women with insulin-dependent diabetes. *Diabetic Medicine* 1984;1:199-204.
- 117 Hanson U, Persson B. Epidemiology of pregnancy-induced hypertension and preeclampsia in type 1 (insulin-dependent) diabetic pregnancies in Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998;77:620-624.
- 118 Cabero-Roura L, Cerqueira MJ. Care of the pregnant diabetic woman In Van Assche FA (editor) *Diabetes and Pregnancy*, Elsevier BV, Amsterdam, The Netherlands, 2004, pp 85-95
- 119 Ramada SS, Christine HC, Robert PL et al. Maternal diabetes mellitus: which views are essential for fetal echocardiography. *Obstet Gynecol* 1997;90:575-579.
- 120 Meizner I, Maschiach R. Prenatal ultrasound assessment of the diabetic patient In Hod M, Jovanovich L, Di Renzo GC, de Leiwa A and Langer O (eds) *Textbook of Diabetes and Pregnancy*, Taylor and Francis, London UK, 2003, pp 404-417
- 121 Seeds JW, Pevy TC. Does augmented growth impose an increased risk of fetal death? *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:316-323.
- 122 Jazayeri A, Heffron JA, Phillips R, Spellacy WN. Macrosomia prediction using ultrasound fetal abdominal circumference of 35cm or more. *Obstet Gynecol* 1999;93:523-526.
- 123 Pearson JR, Weaver JB. Fetal activity and fetal well being: an evaluation. *Br Med J* 1976;1:1305-1307.
- 124 Shaxted EJ, Jenkins HM. Feta death immediately following a normal antenatal fetal heart rate pattern. *Br J Obstet Gynaecol* 1981;88:747-748.
- 125 Pattison N, McCowan L. Cardiotocography for antepartum fetal assessment. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD 001068
- 126 Μανταλενάκης Σ. Σύνοψη Μαιευτικής και Γυναικολογίας. Παρισιάνος, Αθήνα 1985, σελ. 175.
- 127 Salvesen DR, Freeman J, Brudenell JM, Nikolaidis KH. Prediction of fetal acidaemia in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus by biophysical profile scoring and fetal heart rate monitoring. *Br J Obstet Gynaecol* 2003;100:227-233.
- 128 Weiner Z, Thaler I, Farmakides G, Barnhard Y, Maulik D, Divon MY. Fetal heart rate patterns in pregnancies complicated by maternal diabetes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996;70:111-115.
- 129 Bracero LA, Figueroa R, Byrne DW, Han HJ. Comparison of umbilical Doppler velocimetry, nonstress testing, and biophysical profil in pregnancies complicated by diabetes. *J Ultrasound Med* 1996;15:301-318.
- 130 Neilson JP, Alfirevic Z. Doppler ultrasound for fetal assessment in high-risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2):CD 000073.
- 131 Braunstein GD, Mills JL, Reed GF et al. Comparison of serum placental protein hormone levels in diabetic and normal pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:3-8.
- 132 Gille-Goldstein J, Paidas M, Sokol RJ, Jones TB, Pernoll ML. Μέθοδοι ανίχνευσης κυήσεων Υψηλού Κινδύνου. Κεφάλαιο 13 Στο Μ Μαμόπουλος, Δ Ρούσσο (εκδότες) Σύγχρονη Διάγνωση και Θεραπεία στη Μαιευτική και Γυναικολογία, Ιατρικές Εκδόσεις Σιώκης, Θεσσαλονίκη 2004, σελ 303-317.
- 133 Tyden O, Eriksson UJ, Berne C. Fetal lung maturation in diabetic pregnancy. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)* 1986;277:101-106.
- 134 Piper JM, Xenakis EM, Langer O. Delayed appearance of pulmonary maturation markers is associated with poor glucose control in diabetic pregnancies. *J Matern Fetal Med* 1998;7:148-153.
- 135 Singh EJ, Mejia FP. Studies of human amniotic fluid in normal, diabetic and drug-abuse pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1974;119:623-629.

- 136 Dekowski SA, Snyder JM. The combined effects of insulin and cortisol on surfactant protein mRNA levels. *Pediatr Res* 1995;38:513-521.
- 137 Ramin KD. Diabetic ketoacidosis in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1999;26:481-488.
- 138 Amato M, Sidiropoulos D, Von Mural G. Prevention of hyaline membrane disease by intraamniotic administration of thyroxine. *Pediatr Med Chir* 1984;6:363-365.
- 139 Barnett AH, Strubbs SM, Mander AM. Management of pre-mature labor in diabetic pregnancy. *Diabetologic* 1980;18:365-368.
- 140 Karlsson K, Kjellmer I. The outcome of diabetic pregnancies in relation to the mother's blood sugar levels. *Am J Obstet Gynec* 1972;112:213-220.
- 141 Banman WA, Yalow RS. Transplacental passage of insulin complexed to antibody. *Proc Nat Acad Sci USA* 1981;78:4588-4590.
- 142 Hopp H, Vollert W, Ragoesch V et al. Indication and results of insulin therapy for gestational diabetes mellitus. *J Perinat Med* 1996;24:521-530.
- 143 Ceysens G, Rouiller D, Boulvain M. Exercise for diabetic pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD004225.
- 144 Mintz DH, Skyler JH, Chez RA. Diabetes mellitus and pregnancy. *Diabetes Care* 1978;1:49-63.
- 145 Stehbens JA, Baker GL, Kitchell M. Outcome at ages 1, 3 and 5 years of children born to diabetic women. *Am J Obstet Gynec* 1977;127:408-413.
- 146 Godfrey KM, Barker DJ. Maternal nutrition in relation to fetal and placental growth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995;61:15-22.
- 147 Hibbard LT. Perinatal mortality in private obstetric practice. *Obstet Gynecol* 1974;43:73-80.
- 148 Nachum Z, Ben-Shlomo I, Weiner E, Shalev E. Twice daily versus four times daily insulin dose regimens for diabetes in pregnancy: randomised controlled trial. *BMJ* 1999;319(7219):1223-1237.
- 149 Turner RC, Phillips M et al. Ultralente-based insulin regimes in insulin-dependent diabetics. In: *Insulin Update. Excerpta Medica Amsterdam* 1982;157-159.
- 150 Visser GHA, Van Ballegooe E, Sluize WJC. Macrosomy despite well controlled diabetic pregnancy. *Lancet* 1984;1:284-285.
- 151 Zoopas C. Comparison of pump therapy and daily injection in insulin dependent diabetic pregnant women. *Diabetes re-search and clinical practise* 1985;(Suppl. I) Abstr 1632.
- 152 Persson ML, Swahn R, Hjertberg U et al. Insulin lispro in pregnancies complicated by type 1 diabetes mellitus. *Diab Res Clin Pract* 2002;58:115-121.
- 153 Lapolla A, Dalfrà MG, Fedele D. Insulin therapy in pregnancies complicated by diabetes: are insulin analogs a new tool? *Diab Metab Res Rev* 2005;21:241-252.
- 154 Peacock I, Hunter JC et al. Self-monitoring of blood glucose in diabetic pregnancy. *Brit Med J* 1979;II:1333-1336.
- 155 Brudenell M, Beard R. Diabetes in pregnancy. *Clin Endocr Metab* 1973;1:673-695.
- 156 Sutherland HW. Methods of fetal monitoring and assessment of placental function in diabetic pregnancy. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)* 1986;277:90-100.
- 157 Robinson R. Neurological development in infants of diabetic mothers. *Dev Med Child Neurol* 1970;12:227-229.
- 158 Lufkin EG, Nelson RL, Hill LM et al. An analysis of diabetic pregnancies at Mayo Clinic 1950-1979. *Diabetes Care* 1984;7:539-547.
- 159 Jovanovic L, Peterson CM, Reed GF et al. Maternal postprandial glucose levels and infant birth weight: the Diabetes in Early Pregnancy Study. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:103-111.
- 160 Yogev Y, Chen R, Ben-Haroush A et al. Continuous glucose monitoring for the evaluation of gravid women with type 1 diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2003;101:633-638.
- 161 Davis RE, Nicol DJ, McCann VJ, Calder JS. Glycosylated haemoglobin levels in patients with diabetes mellitus. *Med J Aust* 1978;1:530-532.
- 162 Lestradet H. Non-enzymatic glycosylation. *Biology. Pathology. Ann Pediatr (Paris)* 1991;38:229-334.
- 163 Lee PD, Sherman LD, O'Day MR, Rognerud CL, Ou CN. Comparisons of home blood glucose testing and glycated protein measurements. *Diabetes Res Clin Pract* 1992;16:53-62.
- 164 Gebhart SS, Wheaton RN, Mullins RE, Austin GE. A comparison of home glucose monitoring with determinations of hemoglobin A1c, total glycated hemoglobin, fructosamine, and random serum glucose in diabetic patients. *Arch Intern Med* 1991;151:1133-1137.
- 165 Peterson CM, Jovanovic L. Glycosylated proteins in normal and diabetic pregnancy. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)* 1986;277:107-111.
- 166 Mintz DH, Stock R et al. The effect of normal and diabetic pregnancies on growth hormone responses to hypoglycemia. *Metabolism* 1968;17:54-61.

9.2

ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΗΣ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗΣ

Δ. Καραμήτσος

Ως σακχαρώδης διαβήτης της εγκυμοσύνης ορίζεται η δυσανεξία των υδατανθράκων που αρχίζει ή αναγνωρίζεται αρχικά κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.¹ Ωστόσο είναι πιο ακριβές να μιλάμε για διαβήτη της εγκυμοσύνης μόνο αν η έναρξη της δυσανεξίας των υδατανθράκων ξεκινά κατά τη διάρκεια της κύησης. Σύμφωνα με αυτή τη διατύπωση, δεν υπάρχει πιθανότητα συγγενών ανωμαλιών στον αυθεντικό διαβήτη κύησης. Επομένως, για πρακτικούς κλινικούς σκοπούς είναι χρήσιμο να διακρίνουμε τις ακόλουθες οντότητες σε σχέση με τον διαβήτη και την κύηση γενικότερα:

1. Διαβήτης εγκυμοσύνης (αυθεντικός).
2. ΣΔ τύπου 2 (προϋπάρχων/αδιάγνωστος) ή MODY.
3. ΣΔ τύπου 1 βραδείας εισβολής (ίσως προϋπάρχων).²
4. ΣΔ τύπου 1 σε οξεία εμφάνιση.³

Ο σακχαρώδης διαβήτης της εγκυμοσύνης επιπλέκει σημαντικό αριθμό κυήσεων. Έτσι η συχνότητα του διαβήτη της εγκυμοσύνης στη βιβλιογραφία ποικίλλει από 1 έως 12%.⁴ Σε δική μας εργασία βρήκαμε συχνότητα διαβήτη κύησης 11%.⁵

Η συχνότητα του διαβήτη της εγκυμοσύνης που ανευρίσκεται σε σχετικές μελέτες εξαρτάται από:

- την εθνικότητα του πληθυσμού της μελέτης
- την ηλικία
- την παχυσαρκία
- τα διαγνωστικά κριτήρια.

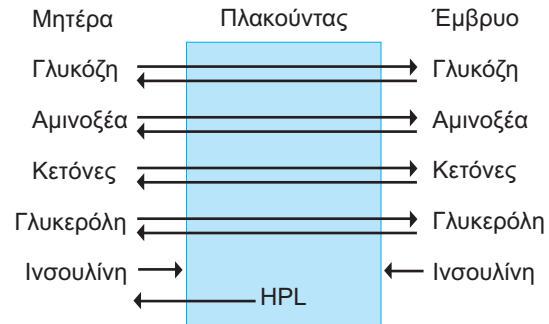
Στα διαγνωστικά κριτήρια θα αναφερθούμε εκτενώς αργότερα.

Υπάρχουν ενδείξεις για το ότι η συχνότητα του ΣΔ της εγκυμοσύνης εμφανίζει αυξητικές τάσεις.⁶

Παθοφυσιολογία του διαβήτη της εγκυμοσύνης

Προκειμένου να κατανοηθεί το σύμπλεγμα γυναίκα-πλακούντας-έμβρυο και ο μεταβολισμός, πρέπει να αναφερθεί ότι στη φυσιολογική κύηση η γλυκόζη του πλάσματος είναι χαμηλότερη απ' ό,τι ήταν πριν από την εγκυμοσύνη.⁷ Στον διαβήτη της εγκυμοσύνης η γλυκόζη του πλάσματος είναι μεγαλύτερη στη νηστεία και στο μεταγευματικό στάδιο και μετά το πρώτο μισό της εγκυμοσύνης υπάρχει μία αύξηση των ελευθέρων λιπαρών οξέων και των κετονοσωμάτων (πίνακας 9.2.1).⁸

Ο φραγμός του πλακούντα επιτρέπει τη μεταφορά (διέλευση) γλυκόζης, αμινοξέων, κετονών και γλυκερόλης, όμως απαγορεύει τη διέλευση ινσουλίνης (σχήμα 9.2.1). Για τον λόγο αυτό σε περιπτώσεις που μετα-



σχήμα 9.2.1 Οι μετακινήσεις θρεπτικών ουσιών μέσω του πλακούντα. Αδυναμία διέλευσης της ινσουλίνης.⁷

φέρεται πολλή γλυκόζη από τη μητέρα στο έμβρυο, το εμβρυϊκό πάγκρεας υπερεκκρίνει ινσουλίνη και συνεπώς περισσότερα θρεπτικά συστατικά χρησιμοποιούνται από το έμβρυο. Η ινσουλίνη είναι μία αναβολική ορμόνη που προάγει την αύξηση του εμβρύου. Τα παραπάνω εξηγούν την εμβρυϊκή μεγαλοσωμία (αναφέρεται συχνά ως μακροσωμία, ως αντιδάνειο εκ του αγγλοσαξωνικού macrosomy) στον διαβήτη της εγκυμοσύνης και στον διαβήτη που προϋπάρχει, αλλά επιπλέκεται από την εγκυμοσύνη.⁷

Η παθοφυσιολογία του διαβήτη της εγκυμοσύνης χαρακτηρίζεται από τη συνύπαρξη αντίστασης στην ινσουλίνη με σχετικά μειονεκτική έκκριση ινσουλίνης.⁹

Η **αντίσταση στην ινσουλίνη** αρχίζει περί το μέσον της διάρκειας μιας κύησης και είναι αντίστοιχη της αντίστασης που υπάρχει στον ΣΔ τύπου 2.¹⁰ Στην κύηση υπάρχει καθεστώς αντίστασης στην ινσουλίνη λόγω του πλακουντιακού γαλακτογόνου (HPL) και των αυξημένων επιπέδων κορτιζόλης, προγεστερόνης και οιστρογόνων. Το αυξημένο σωματικό βάρος και η ελαττωμένη φυσική δραστηριότητα, καθώς η κύηση εξελίσσεται, αποτελούν επιπρόσθετους παράγοντες για την αντίσταση στην ινσουλίνη.¹¹

Αν η αντίσταση στην ινσουλίνη υπερτερεί της ικανότητας έκκρισης ινσουλίνης, έχουμε αύξηση της γλυ-

πίνακας 9.2.1 Μεταβολισμός σακχάρου και λιπών στη φυσιολογική εγκυμοσύνη και σε διαβήτη κύησης.

	Φυσιολογική κύηση	Διαβήτη κύησης
Γλυκόζη προ γεύματος	60-70	70-110
Γλυκόζη μετά το γεύμα	130-140	150-160
Μέση τιμή γλυκόζης	80-100	90-130
ΔΑΓ	φυσιολογική	παθολογική
Ελεύθερα λιπαρά οξέα	↓ → ↑*	↑
Κετονοσώματα	(-)	(+)

* Η πυκνότητα τους μεταβάλλεται από χαμηλή στην αρχή της κύησης σε αυξημένη τους τελευταίους μήνες.

κόζης στο πλάσμα και διαβήτη της κύησης. Φαίνεται, όμως, ότι και στον ΣΔ της κύησης υπάρχει **μειονεκτική έκκριση ινσουλίνης**, λόγω της οποίας δεν μπορεί να αντιρροπηθούν οι αυξημένες ανάγκες που δημιουργούνται λόγω της αντίστασης στην ινσουλίνη που εκδηλώνεται στην κύηση.¹²

Επιπλέον στο τρίτο τρίμηνο της κύησης οι γυναίκες με ΣΔ της εγκυμοσύνης έχουν μεγαλύτερο βαθμό αντίστασης στην ινσουλίνη απ' ό,τι οι γυναίκες με φυσιολογικό μεταβολισμό στην κύηση.¹³

Φυσικά, πολλές γυναίκες με ΣΔ της κύησης είναι παχύσαρκες και έχουν αυξημένα επίπεδα λεπτίνης, μειωμένα επίπεδα αδιπονεκτίνης και αυξημένους δείκτες φλεγμονής (CRP, TNF-α) και μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος.¹⁴⁻¹⁷

Στην αιτιολογία του διαβήτη της εγκυμοσύνης ορισμένοι παράγοντες είναι κληρονομούμενοι και άλλοι επίκτητοι (σχήμα 9.2.2). Στους συγγενείς παράγοντες περιλαμβάνονται το μεγάλο αλλά και το μικρό βάρος του νεογνού κατά τη γέννηση. Σε Ινδιάνους Pima η συσχέτιση βάρους νεογνού και μελλοντικής εμφάνισης διαβήτη εγκυμοσύνης παίρνει σχήμα U.¹⁸

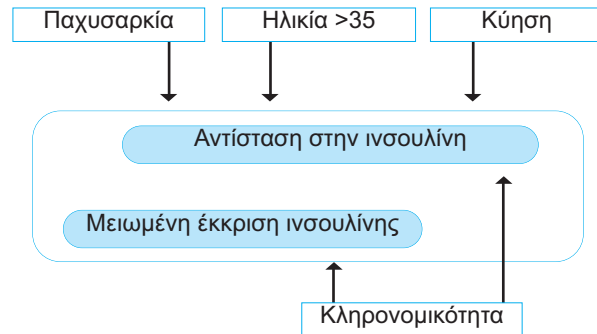
Όπως ήδη έχει λεχθεί, η κύηση αυτή καθαυτή αποτελεί μια κατάσταση αντίστασης στην ινσουλίνη. Η μεγάλη ηλικία της μητέρας και η παχυσαρκία δρουν συνεργικά και αυξάνουν περαιτέρω την αντίσταση στην ινσουλίνη.

Ένα άλλο χαρακτηριστικό του διαβήτη της εγκυμοσύνης είναι μία τάση αυξημένης κετογένεσης, όπως ακριβώς συμβαίνει στις ολιγοθερμιδικές δίαιτες.

Υπάρχουν πολλές ομοιότητες ανάμεσα στον διαβήτη της εγκυμοσύνης και τον διαβήτη τύπου 2. Και οι δύο καταστάσεις έχουν την ίδια παθοφυσιολογία, δηλαδή συνδυασμό μειωμένης εφεδρείας έκκρισης ινσουλίνης και αντίστασης των ιστών στην ινσουλίνη. Όμως, κάποιες περιπτώσεις διαβήτη κύησης είναι στην πραγματικότητα διαβήτη τύπου MODY (Maturity Onset Diabetes of the Youth) που είναι μια μονογονιδιακή μορφή μη ινσουλινοεξαρτώμενου διαβήτη, χωρίς την ύπαρξη αντίστασης στην ινσουλίνη.¹⁹⁻²¹

Ανάλογα με τον σωματικό τύπο των γυναικών μπορούμε να διακρίνουμε δύο φαινότυπους διαβήτη κύησης. Οι γυναίκες με φυσιολογικό βάρος έχουν συνήθως ελαττωματική έκκριση ινσουλίνης, ενώ οι παχύσαρκες έγκυοι έχουν αντίσταση στην ινσουλίνη και ελαττωματική έκκριση ινσουλίνης.²²

Σε περιπτώσεις διαβήτη κύησης στις οποίες η αιτιολογία είναι υποφώσκων ΣΔ τύπου 1 μπορεί να διαπιστωθούν θετικά αντισώματα έναντι της GAD (βλ. αιτιολογία ΣΔ τύπου 1). Σε τέτοιες περιπτώσεις είτε στη διάρκεια της κύησης είτε σύντομα μετά τον τοκετό (εβδομάδες, μήνες) εκδηλώνεται ΣΔ τύπου 1. Έχει, μά-



σχήμα 9.2.2 Επίκτητοι και κληρονομικοί παράγοντες συνεργούν στην παθογένεια του διαβήτη της εγκυμοσύνης.

λιστα, υπολογιστεί ότι περίπου 10% των περιπτώσεων διαβήτη της εγκυμοσύνης σε λευκές γυναίκες υποκρύπτει διαβήτη τύπου LADA, δηλαδή βραδείας εξέλιξης αυτοάνοσης αιτιολογίας διαβήτη.^{23,24}

➤ Διάγνωση

Σήμερα οι περισσότεροι συγγραφείς και ομάδες εργασίας προτείνουν να ερευνηθεί για διαβήτη εγκυμοσύνης κάθε έγκυος γυναίκα μεταξύ της 24ης και της 28ης εβδομάδας της κύησης. Στις περιπτώσεις αυξημένου κινδύνου για διαβήτη εγκυμοσύνης προτείνεται διερεύνηση ακόμη νωρίτερα. Αυτές οι περιπτώσεις αναφέρονται στον πίνακα 9.2.2.

Η Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρία συμβουλεύει να γίνεται ένα screening test για διαβήτη κύησης σε όλες τις εγκύους γυναίκες μεταξύ 24ης-28ης εβδομάδας της κύησης. Αυτό μπορεί να γίνει ανεξαρτήτως τελευταίου γεύματος και της ώρας της ημέρας.²⁵ Πάντως, υπάρχει και η άποψη ότι αυτή η δοκιμασία έχει πτωχή επαναληψιμότητα,²⁶ οπότε προτείνεται να γίνεται απευθείας η πλήρης δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (πίνακας 9.2.3).

Αν η γλυκόζη πλάσματος της μίας ώρας ξεπερνά τα 140 mg/dl τότε διενεργείται δοκιμασία ανοχής γλυκό-

πίνακας 9.2.2 Ενδείξεις για πρόωμη έρευνα για διαβήτη σε εγκυμοσύνη.

- Έμβρυα πάνω από 4000 g
- Ανεξήγητη εμβρυϊκή θνησιμότητα
- Ανεξήγητης αιτίας πρόωρος τοκετός
- Ανεξήγητοι ενδομήτριοι θάνατοι
- Οικογενειακό ιστορικό διαβήτη
- Συγγενείς ανωμαλίες
- Γλυκοζουρία
- Παχυσαρκία
- Υπέρταση
- Μεγάλο έμβρυο

πίνακας 9.2.3 Έρευνα για διαβήτη κύησης σύμφωνα με τις υποδείξεις της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρίας (ADA) και της Ευρωπαϊκής Εταιρίας μελέτης του Διαβήτη (EASD).

Screening test	50 g γλυκόζης per os γλυκόζη αίματος 60 min αργότερα. Ανώτερο φυσιολογικό όριο 140 mg/dl (πλάσμα)
Δοκιμασία ανοχής	100 g per os στις ΗΠΑ (ADA)

ζης. Δυστυχώς υπάρχουν πολλά διαγνωστικά κριτήρια και τεχνικές της ΔΑΓ (πίνακας 9.2.4).⁴

Εφόσον τα διαγνωστικά μας κριτήρια είναι αυστηρότερα, η διαγνωστική ακρίβεια αυξάνεται. Καθώς η γλυκόζη πλάσματος στις γυναίκες με φυσιολογική εγκυμοσύνη είναι χαμηλότερη απ' ό,τι στις ίδιες γυναίκες πριν από την εγκυμοσύνη, χρειαζόμαστε ειδικά κριτήρια για τον διαβήτη κύησης. Η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (ΠΟΥ) και η EASD δεν έχουν ειδικά κριτήρια και τα κριτήρια της ADA αναφέρονται στη ΔΑΓ ύστερα από δόση 100 g γλυκόζης η οποία είναι μια μεγάλη δόση και τείνει να εγκαταληφθεί σε πολλά κέντρα, γιατί προκαλεί ναυτία και λιποθυμική τάση. Επομένως είναι επείγουσα ανάγκη να οριστούν κριτήρια γενικής αποδοχής και ενιαίος τρόπος διενέργειας της δοκιμασίας ανοχής γλυκόζης στην εγκυμοσύνη.

Θεραπευτική αντιμετώπιση του διαβήτη

Η θεραπευτική αντιμετώπιση του διαβήτη της εγκυμοσύνης στις περισσότερες περιπτώσεις μπορεί να

γίνει μόνο με δίαιτα και τακτικό αυτοέλεγχο σακχάρου αίματος. Αν η γλυκόζη αίματος υπερβαίνει τα 140 mg/dl 2 ώρες μετά το κύριο γεύμα, πρέπει να γίνεται θεραπεία με ινσουλίνη ή σουλφονουρία. Παραδοσιακά η επιλογή ήταν ινσουλίνη. Φαίνεται, όμως, ότι μπορεί να γίνει ικανοποιητική αντιμετώπιση και με σουλφονουρία.²⁷ Σε αναδρομική μελέτη με 584 γυναίκες που είχαν διαβήτη εγκυμοσύνης, οι 236 είχαν λάβει γλιβενκλαμίδη. Η ομάδα της από του στόματος θεραπείας ήταν εξίσου αποτελεσματική με την ινσουλινοθεραπεία (ρύθμιση γλυκαιμίας, αποφυγή μεγαλοσωμίας νεογνών) αλλά είχε διπλάσιο αριθμό προεκλαμψίας (12% έναντι 6%, $p < 0,02$) και σχεδόν διπλάσιο αριθμό νεογνών που χρειάστηκαν φωτοθεραπεία για αυξημένη χολερυθρίνη (9% έναντι 5%, $p < 0,05$).²⁸

Ενδεχομένως είναι κάπως πρόωρο να υιοθετηθεί χορήγηση σουλφονουρίας σε διαβήτη εγκυμοσύνης.

Προβλήματα στη μητέρα

Οι επιπλοκές στις γυναίκες με διαβήτη της κύησης είναι κυρίως η προεκλαμψία και η αυξημένη συχνότητα καισαρικής τομής. Στη βιβλιογραφία αναφέρεται προεκλαμψία σε ποσοστό που κυμαίνεται από 8-62% και αναγκαστική καισαρική τομή 2-14%, αναλόγως τιμής της μεταγευματικής γλυκόζης.²⁹ Σε φυσιολογικό μεταβολισμό γλυκόζης η συχνότητα της προεκλαμψίας βρέθηκε να είναι πολύ μικρότερη απ' ό,τι όταν υπήρχε διαβήτης κύησης (11,8 έναντι 21,6%).²⁹ Γυναίκες που γεννούν με καισαρική τομή μεγαλόσωμα νεογνά έχουν τρεις φορές περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσουν

πίνακας 9.2.4 Διάφορα διαγνωστικά κριτήρια που αναφέρουν συγγραφείς που ασχολήθηκαν με τον διαβήτη εγκυμοσύνης και τη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης.⁴

Διαγνωστικά κριτήρια	Δόση	Υλικό	Νηστείας	Τιμές γλυκόζης		
				1h	2h	3h
O'Sullivan-Mahan	100	VWB	90	165	145	125 **
NDDG	100	VP	105	190	165	145 **
Carpender-Coustan	100	VP	95	180	155	140 **
Sacks et al.	100	VP	96	172	152	131 **
Langer et al.	100	VP	105	190	165	145 *
WHO	75	VP	140		140 *	
EASD	75	VP ή CWB	140		140 *	
Australian w.p.	75	VP	100		144 *	
Oats & Beisher	50	CWB		162	126 **	
Weiss	1g/kg	CWB		160	160 *	

VWB = Φλεβικό ολικό αίμα

VP = Φλεβικό πλάσμα

CWB = Τριχοειδικό ολικό αίμα

* Απαιτείται μία τιμή παθολογική

** Απαιτούνται δύο τιμές παθολογικές

πίνακας 9.2.5 Η περιγεννητική θνησιμότητα, η μακροσωμία και η προωρότητα σε συσχέτιση με τη γλυκόζη πλάσματος 2 ώρες μετά το γεύμα.¹⁴

%	2 ώρες μετά το γεύμα γλυκόζη αίματος			
	<100	100-119	120-159	160-
Περιγεννητική θνησιμότητα	0,3	0,8	1,2	4,3
Μακροσωμία	23	25	38	94
Προωρότητα	2,6	1,6	5,7	5,9

λοιμώξεις και ένδεκα φορές περισσότερες να εμφανίσουν προβλήματα στο χειρουργικό τραύμα.³⁰

➤ Νεογνικά και περιγεννητικά προβλήματα

Η περιγεννητική θνησιμότητα, η μεγαλοσωμία (μακροσωμία) και η προωρότητα αυξάνονται όσο αυξάνει η γλυκόζη πλάσματος 2 ωρών.²⁹ Αυτό φαίνεται πολύ καλά στον πίνακα 9.2.5.

Σε μελέτη για το θέμα της μεγαλοσωμίας έχει αποδειχθεί ότι η θνησιμότητα από προωρότητα και η περιγεννητική και νεογνική θνησιμότητα αυξάνονται σε μεγαλόσωμα νεογνά (πίνακας 9.2.6).²⁹

Οι νεογνικές επιπλοκές σε νεογέννητα από μητέρες με διαβήτη κύησης είναι στατιστικά αυξημένες σε ότι αφορά τη μεγαλοσωμία, την υπογλυκαιμία, τη χολερυθριναιμία, την υπασβεστιαίμια και την πολυκυθαιμία. Μία έρευνα με αυτό το θέμα από το Ισραήλ είναι πολύ κατατοπιστική (πίνακας 9.2.7).⁹

Το αποτέλεσμα της κύησης σε σχέση με τη θεραπευτική αγωγή έχει εξεταστεί σε έρευνες του Langet και συν.^{31,32} Από τον πίνακα των αποτελεσμάτων τους είναι προφανές ότι η εντατικοποιημένη αγωγή του διαβήτη

πίνακας 9.2.7 Νεογνικές επιπλοκές από 1980-1989 στο Beilinson Medical Center στο Ισραήλ.⁹

Επιπλοκές	n=878	n=380	p
	Διαβήτη κύησης	Φυσιολογική κύηση	
Μακροσωμία	17,9	5,6	<0,05
Υπογλυκαιμία	5,1	0,9	<0,05
Χολερυθριναιμία	16,5	8,2	<0,05
Υπασβεστιαίμια	5,5	2,7	<0,05
Πολυκυθαιμία	13,3	4,9	<0,05
Σύνδρομο αναπν. δυσχέρειας	1,3	1,4	n.s.
Μικρές συγγενείς ανωμαλίες	19,9	21,0	n.s.
Μείζονες συγγενείς ανωμαλίες	2,2	1,8	n.s.

πίνακας 9.2.6 Διαφορές στη θνητότητα των μακροσωμικών και κανονικού βάρους νεογνών.¹⁸

Θνητότητα %	Μακροσωμικά n=466	Φυσιολογικού βάρους n=955
Προωρότητα	23,6	4,2
Νεογνική	4,3	2,1(n.s.)
Περιγεννητική	27,9	6,3

μπορεί να ελαττώσει την πιθανότητα επιπλοκών (πίνακας 9.2.8).

Ο ρόλος του καλού μεταβολικού ελέγχου στην πρόληψη της νεογνικής νοσηρότητας διαπιστώθηκε και από τον Drexel και συν. σε περιπτώσεις διαβήτη κύησης.³³ Ενδιαφέρον είναι ότι έχει βρεθεί πως τα υψηλά επίπεδα ινσουλίνης στο αμνιακό υγρό, που είναι τόσο υψηλότερα όσο χειρότερη είναι η ρύθμιση του διαβήτη, σχετίζονται με αυξημένη νοσηρότητα των νεογνών.³⁴ Μία άλλη παρατήρηση που μπορεί να χρησιμεύσει ως κριτήριο ανάγκης ινσουλινοθεραπείας είναι η ανεύρεση αυξημένων επιπέδων προϊνσουλίνης στο πλάσμα γυναικών με διαβήτη κύησης.³⁵

Η ινσουλίνη που χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση του διαβήτη κύησης πρέπει να είναι ανθρώπινου τύπου, ώστε να αποφεύγεται η δημιουργία αντισωμάτων, τα οποία ενδέχεται σε μελλοντική νέα χορήγηση ινσουλίνης να προκαλέσουν αλλεργία ή ανοσολογικής αιτιολογίας ινσουλινοαντοχή.³⁶

Η ινσουλινοθεραπεία στον διαβήτη κύησης αρχίζει όταν δύο ώρες μετά το πρωινό γεύμα η γλυκόζη πλάσματος είναι πάνω από 140 mg/dl.³⁷ Μάλιστα έχει βρεθεί σε διαβητικές γυναίκες που είναι έγκυοι ότι η εντατική ινσουλινοθεραπεία προστατεύει καλύτερα από τις επιπλοκές της κύησης και ελαττώνει τη νεογνική νοσηρότητα.³⁸ Κάτι τέτοιο δεν είναι γνωστό αν έχει εφαρμογή και στον διαβήτη της εγκυμοσύνης που γενικά ρυθμίζεται ευκολότερα. Έχει διατυπωθεί και η άποψη της χορήγησης ινσουλίνης σε όλες τις γυναίκες που έχουν διαβήτη κύησης.³⁹

πίνακας 9.2.8 Έκβαση της εγκυμοσύνης σε σχέση με το είδος της θεραπείας.^{18β}

Θεραπεία	Συμβατική	Εντατική
Μακροσωμία	13,6	7,0
Μεγάλα νεογνά	20,1	13,1
Αναπνευστικές επιπλοκές	6,2	2,3
Δυστοκία	1,4	0,4
Περιγεννητική θνησιμότητα	6,0	4,0
Καισαρική τομή	22	15

➤ Εμφάνιση διαβήτη στο μέλλον

Ο διαβήτης κύησης αυξάνει την πιθανότητα κλινικού διαβήτη στο μέλλον για τη μητέρα. Υπάρχει μια υπόθεση σύμφωνα με την οποία η αντίσταση στην ινσουλίνη στον διαβήτη κύησης είναι ένα ορόσημο μη αντιρροπούμενης ινσουλινοαντοχής σε αυτές τις γυναίκες που στο μέλλον γίνονται πιο παχύσαρκες και αναπτύσσουν μεγαλύτερη αντίσταση στην ινσουλίνη. Το αποτέλεσμα είναι η εμφάνιση διαβήτη, υπέρτασης και δυσλιπιδαιμίας.⁹

Ενδιαφέρουσα είναι η παρατήρηση σύμφωνα με την οποία η μεγαλύτερη διάρκεια της περιόδου θηλασμού σχετίζεται με πιο φυσιολογικό βάρος, ενώ η πρώιμη σίτιση με γάλα αγελάδας συσχετίζεται με μελλοντική παχυσαρκία.⁴⁰

Εξάλλου η πρώιμη σίτιση με γάλα αγελάδας έχει ενοχοποιηθεί και ως αιτιολογικός παράγοντας για εμφάνιση ΣΔ τύπου 1.⁴¹

Επίσης, η πρώιμη εισαγωγή τροφών πέραν του γάλακτος έχει συσχέτιση με αυξημένη εμφάνιση ΣΔ τύπου 1 σε γενετικώς προδιατεθειμένα άτομα.⁴²

Η πρωιμότερη διάγνωση διαβήτη στην εγκυμοσύνη και τα υψηλότερα επίπεδα υπεργλυκαιμίας νηστείας σχετίζονται με την αυξημένη συχνότητα διαβήτη στο μέλλον. Το ίδιο συμβαίνει και όταν υπάρχει κληρονομική προδιάθεση και παραμένει παχυσαρκία. Οι περισσότερες γυναίκες με ΣΔ της εγκυμοσύνης εμφανίζουν μόνιμο διαβήτη μέσα στην επόμενη δεκαετία.

Τα παιδιά των γυναικών που είχαν διαβήτη στην εγκυμοσύνη έχουν πολλές πιθανότητες να γίνουν παχύσαρκα –μετά το 5ο έτος της ηλικίας τους– και όπως είναι επόμενο να εμφανίσουν διαβήτη ως ενήλικες.⁴³ Μάλιστα βρέθηκε ότι τα αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης στο αμνιακό υγρό σχετίζονται με αυτή την εξέλιξη.⁴⁴

Έχει βρεθεί ότι η κληρονομικότητα του ΣΔ τύπου 2 από τη μητέρα είναι πιο συχνή απ' ό,τι από τον πατέρα.⁴⁵ Είναι αρκετά πιθανό η μεγαλοσωμία να είναι ο υπεύθυνος παράγοντας γι' αυτή τη συσχέτιση. Γι' αυτό κάθε προσπάθεια να προληφθεί η μεγαλοσωμία αξίζει τον κόπο.

➤ Μαιευτική αντιμετώπιση διαβήτη εγκυμοσύνης

Στο θέμα της μαιευτικής αντιμετώπισης του διαβήτη της εγκυμοσύνης μπορούμε να πούμε επιγραμματικά τα εξής:⁴⁶

-Ο διαβήτης εγκυμοσύνης δεν αποτελεί από μόνος του ένδειξη για καισαρική τομή.

-Ο τοκετός δεν υπάρχει λόγος να διενεργείται πριν από τη συμπλήρωση της 38ης εβδομάδας.

-Γυναίκες των οποίων ο διαβήτης εγκυμοσύνης

ελέγχεται άριστα μόνο με δίαιτα μπορεί να γεννήσουν και πέραν της 38ης εβδομάδας, χωρίς κίνδυνο, αρκεί να παρακολουθούνται συχνά μετά την 38η εβδομάδα κύησης.

-Γυναίκες που χρειάστηκαν θεραπεία με ινσουλίνη ή σουλφονουλουρία -δείγμα δυσκολότερης ρύθμισης λόγω βαρύτερης μορφής διαβήτη- πρέπει να υποβάλλονται σε non-stress test, stress test και βιοφυσικό προφίλ, ώστε να προλαβαίνεται κάποια δυσμενής εξέλιξη από κακή κατάσταση του πλακούντα.

-Σε περιπτώσεις μεγαλόσωμων εμβρύων είναι προτιμότερο να γίνεται καισαρική τομή. Το βάρος του εμβρύου πρέπει να υπολογίζεται με υπερηχογράφημα το οποίο έχει καλή ακρίβεια ακόμη και σε παχύσαρκες γυναίκες.⁴⁷

➤ Συμπεράσματα

Συμπερασματικά μπορούμε να αναφέρουμε τα εξής:

-Ο διαβήτης κύησης είναι μία κατάσταση παθολογικής ανοχής γλυκόζης που χρειάζεται διερεύνηση σε κάθε έγκυο γυναίκα (screening test ή ΔΑΓ μεταξύ 24-28ης εβδομάδας).

-Χρειαζόμαστε ευρέως αποδεκτά διαγνωστικά κριτήρια και είναι επιτακτική ανάγκη να θεσμοθετηθούν.

-Η έγκαιρη διάγνωση και η αντιμετώπιση του διαβήτη κύησης μπορεί να προλάβει την εμφάνιση επιπλοκών στο έμβρυο και τη μητέρα και πιθανόν να μειώσει την πιθανότητα εμφάνισης ΣΔ τύπου 2 στα τέκνα κατά την ενήλικη ζωή τους.

-Κατά κανόνα η αντιμετώπιση του διαβήτη της εγκυμοσύνης γίνεται με δίαιτα και αν η δίαιτα μόνη αποτυγχάνει, τότε χορηγείται ινσουλίνη. (βλ. επόμενο κεφάλαιο).

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Metzger BE (Ed). Proceedings of the 3rd International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes* 1991;(Suppl 2):1-201.
- 2 Falluca F, Tibert C, Torresi P et al. Autoimmune markers of diabetes in individual pregnancy. *Ann Super Sanita* 1997;33:425-428.
- 3 Sills IN, Rapaport R. New-onset IDDM presenting with dia-betic ketoacidosis in a pregnant adolescent. *Diabetes Care* 1994;17:904-905.
- 4 Coustan DR. Diagnosis of gestational diabetes. Are new criteria needed? *Diabetes Reviews* 1995;3:614-620.
- 5 Ferrara A. Increasing prevalence of gestational diabetes

- mellitus: a public health perspective. *Diabetes Care* 2007;30 Suppl 2:S141-146.
- 6 Κελλαρτζής Δ, Καραμήτσος Δ, Μαμόπουλος Μ, Μανταλενάκης Σ. Η δοκιμασία ανοχής γλυκόζης για την έγκαιρη διάγνωση διαβήτη κύησης. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής* 1986;3:137-141.
 - 7 Pelps RL, Metzger BE, Freinkel N. Carbohydrate metabolism in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140:730-736.
 - 8 Freinkel N. Gestational diabetes 1979. Philosophical and practical aspects of a major public health problem. *Diabetes Care* 1980;3:399-401.
 - 9 Hod M, Rabinerson D, Peled Y. Gestational Diabetes. Is it a clinical entity? *Diabetes Reviews* 1995;3:602-612.
 - 10 Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL, Kirwan JP, Catalano PM, Friedman JE. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes Care* 2007 Jul;30 Suppl 2:S112-119.
 - 11 Catalano PM, Tyzbir ED, Roman NM, Amini SB, Sims EA. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1667-1672.
 - 12 Buchanan TA. Pancreatic B-cell defects in gestational diabetes: implications for the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:989-993.
 - 13 Catalano PM, Huston L, Amini SB, Kalhan SC. Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:903-916.
 - 14 Kautzky-Willer A, Pacini G, Tura A, et al. Increased plasma leptin in gestational diabetes. *Diabetologia* 2001;44:164-172.
 - 15 Winkler G, Cseh K, Baranyi E, et al. Tumor necrosis factor system in insulin resistance in gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2002;56:93-99.
 - 16 Retnakaran R, Hanley AJ, Raif N, Connelly PW, Sermer M, Zinman B. C-reactive protein and gestational diabetes: the central role of maternal obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3507-3512.
 - 17 Retnakaran R, Hanley AJ, Raif N, et al. Adiponectin and beta cell dysfunction in gestational diabetes: pathophysiological implications. *Diabetologia* 2005;48:993-1001.
 - 18 Pettitt DJ, Jovanovic L. Birth weight as a predictor of type 2 diabetes mellitus: the U-shaped curve. *Curr Diab Rep* 2001;1:78-81.
 - 18β Langer O, Berkus M, Brustman L, Anyaegbunam A, Mazze R. Rationale for insulin management in gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 1991;40(suppl 2):186-190.
 - 19 Saker PJ, Hattersley AT, Barrow B, et al. High prevalence of a missense mutation of the glucokinase gene in gestational diabetic patients due to a founder-effect in a local population. *Diabetologia* 1996;39:1325-1328.
 - 20 Ellard S, Beards F, Allen LI, et al. A high prevalence of glucokinase mutations in gestational diabetic subjects selected by clinical criteria. *Diabetologia* 2000;43:250-253.
 - 21 Watanabe RM, Allayee H, Xiang AH, et al. Transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) is associated with gestational diabetes mellitus and interacts with adiposity to alter insulin secretion in Mexican Americans. *Diabetes* 2007;56:1481-1485.
 - 22 Buchanan TA, Catalano PM. The pathogenesis of GDM: implications for diabetes after pregnancy. *Diabetes Reviews* 1995;3:584-601.
 - 23 Mauricio D, de Leiva A. Autoimmune gestational diabetes mellitus: a distinct clinical entity? *Diabetes Metab Res Rev* 2001;17:422-428.
 - 24 De Leiva A, , Mauricio D, Corcoy R. Diabetes-Related Autoantibodies and Gestational Diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:S127-S133.
 - 25 Gestational diabetes mellitus. ADA's Clinical practice recommendations. *Diabetes Care* 2000;23(suppl):S77-S79.
 - 26 Sacks DA, Abu-Fadil S, Greenspoon JS, Fotheringham N. How reliable is the fifty gram, one hour glucose screening test. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:642-645.
 - 27 Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM, Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000;343:1134-1138.
 - 28 Jacobson GF, Ramos GA, Ching JY, Kirby RS, Ferrara A, Field DR. Comparison of glyburide and insulin for the management of gestational diabetes in a large managed care organization. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:118-124.
 - 29 Pettit DJ, Knowler WC, Baird HR, Bennet PH. Gestational diabetes: Infant and maternal complications of pregnancy in relation to third trimester Glucose tolerance in the Pima Indians. *Diabetes Care* 1980;3:458-464.
 - 30 Conway DL. Obstetric management in Gestational diabetes. *Diabetes Care* 2007;30, suppl 2, s175-179.
 - 31 Langer O, Berkus M, Brustman L, Anyaegbunam A, Mazze R. Rationale for insulin management in gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 1991;40 (Suppl 2):186-190.
 - 32 Langer O, Rotrigues DA, Xenakis EMJ, McFarland MB, Berkus M, Arrendondo F. Intensified versus conventional management of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1036-1047.
 - 33 Drexel H, Bichler A, Sailer S et al. Prevention of perinatal morbidity by tight metabolic control in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1988;11:761-768.
 - 34 Weiss PA, Hofmann HM, Kainer F, Haas JG. Fetal outcome in gestational diabetes with elevated amniotic fluid insulin levels. Dietary versus insulin treatment. *Diabetes Res Clin Pract* 1988;5:1-7.

- 35 Nicholls JS, Ali K, Gray IP et al. Increased maternal fasting proinsulin as a predictor of insulin requirement in women with gestational diabetes. *Diabet Med* 1994;11:57-61.
- 36 Chertow BS, Baranetsky NG, Sivitz WI, Swain PA, Grey J, Charles D. The effects of human insulin on antibody formation in pregnant diabetics and their newborns. *Obstet Gynecol* 1988;72:724-728.
- 37 Hopp H, Vollert W, Ragosch V et al. Indication and results of insulin therapy for gestational diabetes mellitus. *J Perinat Med* 1996;24:521-530.
- 38 Burkart W, Hanker JP, Schneider HP. Complications and fetal outcome in diabetic pregnancy. Intensified conventional versus insulin pump therapy. *Gynecol Obstet Invest* 1988;26:104-112.
- 39 Zoupas C, Mastrantonakis E, Diakakis I, Fakas G et al. The importance of insulin administration in gestational diabetics. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)* 1984;265:26-28.
- 40 Gunderson EP. Breastfeeding after gestational diabetes pregnancy: subsequent obesity and type 2 diabetes in women and their offspring. *Diabetes Care* 2007;30 Suppl 2:S161-168.
- 41 Virtanen SM, Räsänen L, Ylönen K. Early introduction of dairy products associated with increased risk of IDDM in Finnish children. The Childhood in Diabetes in Finland Study Group. *Diabetes* 1993;42:1786-1790.
- 42 Virtanen SM, Kenward MG, Erkkola M, et al. Age at introduction of new foods and advanced beta cell autoimmunity in young children with HLA-conferred susceptibility to type 1 diabetes. *Diabetologia* 2006;49:1512-1521.
- 43 Johrig D, Stiete S, Jonas C. Offspring of diabetic mothers. Problems of morbidity. *Diabete Metab* 1993;19:1 Pt 2, 207-212.
- 44 Metzger BE, Silverman BL, Freinkel N, Dooley SL, Ogata ES, Green OC. Amniotic fluid insulin concentration as predictor of obesity. *Arch Dis Child* 1990;65:1050-1052.
- 45 Karamitsos D, Bacatselos S, Kilintzis V, Skemberis V, Papageorgiou A. Hereditary obesity and non-insulin dependent diabetes mellitus. A study of Greek diabetics. *Scientific Annals Fac Med Arist Univ Thess* 1997;22:7-11.
- 46 American College of Obstetricians and Gynecologists: ACOG practice bulletin on gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 2001;98:525-538.
- 47 Field NT, Piper JM, and Langer O. The effect of maternal obesity on the accuracy of fetal weight estimation. *Obstetrics & Gynecology* 1995;86:102-10.

9.3

Η ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

Δ. Καραμήτσος

Η ανακάλυψη της ινσουλίνης το 1922 άλλαξε τελείως την πρόγνωση και επιβίωση όχι μόνο των διαβητικών γενικώς, αλλά και ειδικότερα την πρόγνωση της εγκυμοσύνης με διαβήτη.¹ Έτσι ενώ πριν από το 1922 δεν ήταν δυνατό, να περατωθεί κύηση σε σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, σήμερα οι διαβητικές γυναίκες γεννούν κατά κανόνα υγιή νεογνά. Επιπλέον, αυξήθηκε η εγρήγορση για την έγκαιρη διάγνωση και σωστή αντιμετώπιση του διαβήτη κύησης.²

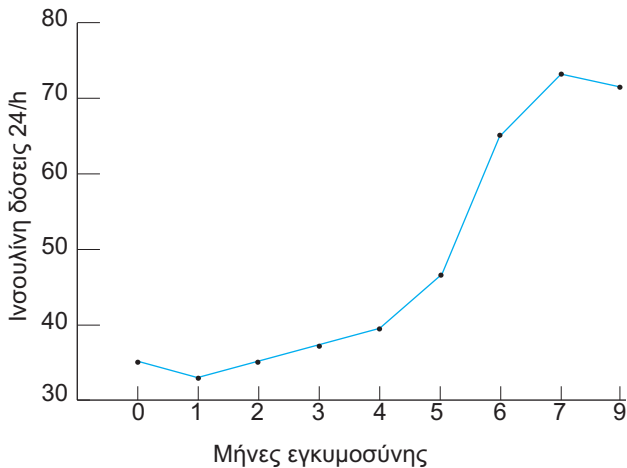
Κατά τη συνύπαρξη του ΣΔ με την εγκυμοσύνη διακρίνουμε τρεις κατηγορίες περιπτώσεων:

α) Τον ΣΔ τύπου 1 (παλαιότερα ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης ή νεανικός διαβήτης).³ Πρόκειται για γυναίκες που κατά κανόνα έχουν διαβήτη πριν από τη σύλληψη. Οι γυναίκες αυτές κάνουν ινσουλινοθεραπεία πριν από την εγκυμοσύνη. Σπανιότερα μπορεί να γίνει διάγνωση ΣΔ τύπου 1 στη διάρκεια της εγκυμοσύνης, οπότε αρχίζουμε επειγόντως ινσουλινοθεραπεία. Μερικές φορές η ασθενής είναι σε κατάσταση κετοξέωσης.^{4,5}

β) Τον κλασικό διαβήτη κύησης, που είναι διαβήτης που δημιουργείται εξαιτίας της εγκυμοσύνης. Συμπεριφέρεται όπως ο διαβήτης τύπου 2. Οι γυναίκες με διαβήτη κύησης σε μεγάλο ποσοστό δεν χρειάζονται ινσουλινοθεραπεία, ωστόσο, όταν δεν ρυθμίζονται μόνο με τη διαίτα, ακολουθούν υποχρεωτικά αγωγή με ινσουλίνη, ώστε να επιτευχθεί η καλύτερη δυνατή έκβαση της εγκυμοσύνης με τη μικρότερη περιγεννητική νοσηρότητα και θνησιμότητα. Αν τα κριτήρια ανάγκης θεραπείας με ινσουλίνη είναι αυστηρά, αυξάνεται ο αριθμός των γυναικών που ακολουθούν ινσουλινοθεραπεία. Έτσι σε ομάδα του Drexel και συν.⁶ το ποσοστό αυτό ήταν 86%. Υπογλυκαιμικά φάρμακα δεν χορηγούμε στη διάρκεια της εγκυμοσύνης, δεδομένου ότι η συχνότητα συγγενών ανωμαλιών, όταν χορηγούνται στη διάρκεια του πρώτου τριμήνου, είναι περίπου 50% (Εξαιρέση αποτελεί η μετφορμίνη).⁷

γ) Τον προϋπάρχοντα ΣΔ τύπου 2. Αφορά συνήθως σε γυναίκες άνω των 35 ετών. Οι γυναίκες αυτές είναι κατά κανόνα υπέρβαρες και έχουν οικογενειακό κληρονομικό αναμνηστικό ΣΔ τύπου 2.³

Οι κατηγορίες β και γ μπορεί να χρειαστούν ινσουλίνη για την καλύτερη ρύθμιση του ΣΔ, αλλά διαφέρουν στη δυσκολία ρύθμισης του διαβήτη. Στον διαβήτη της κύησης η ινσουλινοθεραπεία είναι απλούστερη και εύκολα αποδοτική. Στον ΣΔ τύπου 2 που προϋπάρχει, διαπιστώνονται συνήθως μεγαλύτερες ανάγκες σε



σχήμα 9.3.1 Οι ανάγκες σε ινσουλίνη στη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

ινσουλίνη, περισσότερο ακόμη και από τον ΣΔ τύπου 1, λόγω αυξημένης αντίστασης των ιστών στη δράση της ινσουλίνης.⁸ Παρόλα αυτά, στις περιπτώσεις αυτές η μεταβολική διαταραχή είναι μικρότερη απ' ό,τι στον ΣΔ τύπου 1, ο οποίος χαρακτηρίζεται από πλήρη έλλειψη ενδογενούς έκκρισης ινσουλίνης. Ο ΣΔ τύπου 1 είναι στις περισσότερες περιπτώσεις δυσρhythμιστος και απαιτούνται για την άριστη ρύθμισή του σύνθετα σχήματα ινσουλινοθεραπείας.

Η ινσουλίνη που χρησιμοποιούμε σε περιπτώσεις εγκυμοσύνης είναι κατά προτίμηση ανθρώπινου τύπου ινσουλίνη, με την οποία η παραγωγή αντισωμάτων είναι μηδαμινή.⁹ Η ινσουλινοθεραπεία κατέχει κύρια θέση στην αντιμετώπιση του διαβήτη στην εγκυμοσύνη και αποσκοπεί στην ελάττωση της μακροσωμίας¹⁰ και όλων των άλλων ανεπιθύμητων προβλημάτων του νεογνού διαβητικής μητέρας.¹¹⁻¹³

Δοσολογία ινσουλίνης

Οι ανάγκες σε ινσουλίνη ποικίλλουν από περίπτωση σε περίπτωση και εξαρτώνται από δύο παράγοντες:

α) Από την υπάρχουσα ενδογενή έκκριση ινσουλίνης.

β) Από την αντίσταση των ιστών στη δράση της ινσουλίνης.

Η αντίσταση στην ινσουλίνη αυξάνεται στην παχυσαρκία, στην αυξημένη πρόσληψη θερμίδων, σε συνθήκες μειωμένης κινητικότητας, σε συνθήκες στρες και στην κύηση, λόγω της ορμονικής δραστηριότητας του πλακούντα.¹⁴ Η προοδευτικά αυξανόμενη αντίσταση στην ινσουλίνη, που συμβαίνει στην κύηση, εξηγεί και την προοδευτική αύξηση των μονάδων ινσουλίνης που απαιτούνται όσο η κύηση προχωρεί.¹⁵ Στο σχήμα 9.3.1 παριστάνεται ενδεικτικά η πορεία των αναγκών σε ινσουλίνη ινσουλινοθεραπευόμενης γυναίκας με

ΣΔ τύπου 1. Τους πρώτους 2 μήνες της κύησης μπορεί να έχουμε μικρή μείωση των αναγκών σε ινσουλίνη, λόγω της ναυτίας και των εμέτων. Μικρή πτώση των αναγκών σε ινσουλίνη προς το τέλος της κύησης σε ΣΔ τύπου 1 έχει παρατηρηθεί σε σχετική εργασία και δεν θεωρείται ότι σημαίνει κάτι το ιδιαίτερο.¹⁶ Αν η πτώση των αναγκών σε ινσουλίνη είναι βέβαια μεγάλη, αυτό μπορεί να οφείλεται σε δυσλειτουργία του πλακούντα. Αντιθέτως, στον διαβήτη της κύησης η αύξηση των αναγκών σε ινσουλίνη εξακολουθεί μέχρι το τέλος της εγκυμοσύνης.¹⁶ Οι δόσεις της ινσουλίνης που συνήθως χρησιμοποιούνται είναι, προκειμένου για μικρή μεταβολική διαταραχή, 8-30 u, και προκειμένου για ΣΔ τύπου 1 από 25-120 u. Οι ανάγκες σε ινσουλίνη επανέρχονται στα προ της εγκυμοσύνης επίπεδα αμέσως μετά τον τοκετό.

Στον ΣΔ της εγκυμοσύνης δεν χρειάζεται πάντοτε ινσουλινοθεραπεία, εφόσον η εφαρμογή δίαιτας με 1.600-2.000 θερμίδες επαρκεί και διατηρεί ελεγχόμενο τον διαβήτη. Ας σημειωθεί ότι οι απαιτούμενες θερμίδες σε κύηση είναι 300 περίπου περισσότερες απ' ό,τι σε κανονικές συνθήκες.¹⁷ Αν το άτομο είναι παχυσαρκο με βάρος >120% του κανονικού, δεν δίνουμε επιπλέον θερμίδες κατά την κύηση.¹⁸ Κατ'εξαιρεση μπορεί να χορηγηθούν και υποθερμιδικές δίαιτες υπό συνεχή διαβητολογική και μαιευτική παρακολούθηση, όταν η παχυσαρκία είναι προβληματική.^{19,20}

Στόχοι ρύθμισης του διαβήτη

Για να είναι οι οδηγίες μας συγκεκριμένες, θέτουμε όρια ως στόχους κατά την αντιμετώπιση ΣΔ της κύησης. Οι στόχοι ρύθμισης του διαβήτη είναι αυστηρότεροι στη διάρκεια της εγκυμοσύνης σε σύγκριση με την υπόλοιπη περίοδο ζωής των γυναικών. Ο λόγος είναι ότι έχουμε ως τελικό στόχο την αίσια έκβαση της εγκυμοσύνης και τη γέννηση νεογνού χωρίς συγγενείς διαμαρτίες και χωρίς αυξημένη νεογνική νοσηρότητα.

Οι στόχοι ρύθμισης που ακολουθούμε είναι:

- Γλυκόζη πλάσματος 70-110 mg/dl προ φαγητού και 100-140 mg/dl 2 ώρες μετά φαγητό.

- Ακετόνη πλάσματος ή ούρων αρνητική.

- Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c) φυσιολογική.

Οι στόχοι αυτοί επιτυγχάνονται εύκολα στον ΣΔ της κύησης και δυσκολότερα στον ΣΔ τύπου 1.

Στον διαβήτη κύησης ή στον ΣΔ τύπου 2 απαιτείται ινσουλινοθεραπεία, όταν η γλυκόζη πλάσματος ύστερα από 12ωρη νηστεία είναι >95-105mg/dl στο πλάσμα ή/και πάνω από 130 mg/dl δύο ώρες μετά το φαγητό.

Ωστόσο υπάρχουν, και σε μερικά κέντρα εφαρμόζονται, ειδικά κριτήρια για την έναρξη ινσουλινοθερα-

πίνακας 9.3.1. Δέσμευση σε υποδοχείς και μιτογόνος δράση ανάλογων μορφών ινσουλινών ταχείας και βραδείας δράσης

	Συγγένεια με ινσουλινικούς υποδοχείς	Μεταβολική ισχύς	Συγγένεια με υποδοχείς IGF-1	Ρυθμός αποδέσμευσης από υποδοχείς (%)	Μιτογόνος ισχύς (κύτταρα Saos/B10)
Ανθρώπινη ινσουλίνη	100	100	100	100	100
Ινσουλίνη lispro	84 ± 6	82 ± 3	156 ± 16	100 ± 11	66 ± 10
Ινσουλίνη aspart	92 ± 6	101 ± 2	81 ± 9	81 ± 8	58 ± 22
Ινσουλίνη glargine	86	60 ± 3	641 ± 51	152 ± 13	783 ± 13
Ινσουλίνη detemir	~ 18–46	~ 27	16 ± 1	204 ± 9	~ 11

πείας, όπως τα υψηλά επίπεδα ινσουλίνης στο αμνιακό υγρό,^{21,22} η αυξημένη προϊνσουλίνη στο πλάσμα της μητέρας,²³ το υπολογιζόμενο, μεγαλύτερο του κανονικού, μέγεθος του εμβρύου με υπερήχους²⁴ και η μορφή της δοκιμασίας ανοχής γλυκόζης.²⁵ Στον διαβήτη της εγκυμοσύνης είναι συχνότερη η ανάγκη ινσουλινοθεραπείας, όταν συνυπάρχει παχυσαρκία.²⁶

➤ Σχήματα ινσουλινοθεραπείας

Τα σχήματα ινσουλινοθεραπείας που εφαρμόζουμε είναι:

α) Προκειμένου για μικρή μεταβολική διαταραχή, όπως όταν δεν έχουμε ΣΔ τύπου 1, συνιστούμε δύο ενέσεις ινσουλίνης το 24ωρο. Χρησιμοποιούμε είτε ενδιάμεσης δράσης ινσουλίνη είτε μικτές ινσουλίνες 30/70 (30% ταχείας δράσης και 70% ενδιάμεσης δράσης). Χορηγούμε κατά κανόνα τα 3/5 της δόσης το πρωί και τα 2/5 το βράδυ.

β) Προκειμένου για βαρύτερη μεταβολική διαταραχή, όπως στην περίπτωση ΣΔ τύπου 1, χρησιμοποιούμε είτε μικτές ινσουλίνες 30/70 σε σχήμα τριών ενέσεων (με ταχεία ινσουλίνη το μεσημέρι) ή σχήμα τεσσάρων ενέσεων το 24ωρο, τρεις ταχείας δράσης και μία ενδιάμεσης δράσης προ του ύπνου. Επιδιώκουμε την προσέγγιση των απαιτήσεων του οργανισμού σε ινσουλίνη τις διάφορες ώρες του 24ωρου, εκμεταλλευόμενοι τις διαφορετικές φαρμακοκινητικές ιδιότητες των ινσουλινών που χρησιμοποιούνται. Τέλος, άλλος λόγος για τη χρησιμοποίηση σχήματος πολλαπλών ενέσεων, ακόμη και τεσσάρων το 24ωρο, είναι η ανάγκη αντιμετώπισης του φαινομένου της αυγής, όπως αποκαλείται η πρωινή υπεργλυκαιμία, αφού προηγουμένως μεταξύ 3ης-4ης πρωϊνής το σάκχαρο βρεθεί στα 60-70 mg/dl.²⁷ Το φαινόμενο της αυγής διαφέρει από το φαινόμενο Somogyi (που είναι ένας όρος ο οποίος αναφέρεται στην υπεργλυκαιμία που ακολουθεί την υπογλυκαιμία) κατά το ότι δεν διορθώνεται με μείωση της δόσης ινσουλίνης.²⁸ Σχήμα τεσσάρων ενέσεων

χρησιμοποιείται και σε περιπτώσεις που ο διαβήτης είναι δυσρρυθμιστος ή ασταθής (brittle).²⁹ Σε ιδιαίτερα δύσκολες περιπτώσεις μπορεί να χρησιμοποιηθούν και αντλίες ινσουλίνης.^{30,31} Η εφαρμογή αντλίας ινσουλίνης είναι μία μέθοδος ρύθμισης του διαβήτη που πολλοί θεωρούν ως μέθοδο εκλογής. Οι σύγχρονες αντλίες ινσουλίνης χορηγούν μία βασική δόση ινσουλίνης μοιρασμένη σε δόσεις υπολογισμένες ανά ώρα σε όλο το 24ωρο και ο ασθενής δίνει με απλό χειρισμό τις δόσεις των επιμέρους γευμάτων. Απαραίτητη προϋπόθεση για την εφαρμογή της μεθόδου, εκτός από την εκπαίδευση και τη θέληση του ασθενούς, είναι και η διενέργεια τουλάχιστον 4-6 εξετάσεων ημερησίως και κατά διαστήματα επιπλέον νυχτερινών εξετάσεων αίματος, με ατομικό μετρητή σακχάρου, γιατί σε διαφορετική περίπτωση δεν αποφεύγονται σοβαρές υπογλυκαιμίες.

γ) Αν υπάρχει κετοξέωση κατά τη διάγνωση ή οποτεδήποτε, αντιμετωπίζεται σύμφωνα με τα καθιερωμένα, δηλαδή με ενυδάτωση και διόρθωση ηλεκτρολυτικών διαταραχών και με συνεχή iv χορήγηση ινσουλίνης σε δόσεις 8-16 u ανά ώρα.^{3,32} Μερικοί θεωρούν ότι η κετοξέωση στον ΣΔ με κύηση εισβάλλει με διαφοροποιημένα συμπτώματα. Συγκεκριμένα μπορεί οι έγκυοι να έχουν κέτωση με ναυτία και εμέτους χωρίς υψηλό σάκχαρο αίματος, λόγω μειωμένης πρόσληψης θερμίδων.³³ Σπανίως, η διαβητική κετοξέωση μπορεί να συμβεί και σε μη αντιμετωπιζόμενο διαβήτη κύησης.³⁴

Η ινσουλινοθεραπεία στις γυναίκες που είναι έγκυοι είναι καθιερωμένο να γίνεται με ανθρώπινου τύπου ινσουλίνη, αν και έχουν γίνει μελέτες και για ανάλογα ινσουλίνης. Συγκεκριμένα, οι ινσουλίνες Lispro και Aspart έχει αναφερθεί ότι μπορεί να επιτύχουν συγκρισιμη ρύθμιση με την ανθρώπινου τύπου ινσουλίνη και λιγότερες υπογλυκαιμίες τη νύχτα.³⁵⁻³⁸

Για τα μακράς δράσης ανάλογα δεν υπάρχουν παρατηρήσεις. Επιφυλάξεις δημιουργεί η πιθανή μιτογόνος δράση (πίνακας 9.3.1) και επομένως πιθανώς τερατογόνος δράση της ινσουλίνης Glargine.^{39,40}

Σχετικές δημοσιεύσεις με βραδείας δράσης ανάλογα δεν υπάρχουν. Εμείς προτιμούμε γενικά τις ανθρωπίνου τύπου ινσουλίνες. Υπάρχουν περιπτώσεις που η κύηση δεν είναι προγραμματισμένη και μπορεί να συμβεί ενώ η γυναίκα κάνει θεραπεία με ανάλογα ινσουλίνης. Είναι σκόπιμο αυτές οι περιπτώσεις να προλαμβάνονται με κατάλληλη ενημέρωση. Σε περιπτώσεις που γίνεται θεραπεία με αντλία ινσουλίνης, ο κανόνας είναι να χρησιμοποιείται ανάλογο ινσουλίνης ταχείας δράσης, οπότε όλη η εγκυμοσύνη θα καλυφθεί με ανάλογο Lispro ή Aspart.

➤ Διαβητολογική παρακολούθηση

Κατά τη διαβητολογική παρακολούθηση μετρούμε τη γλυκόζη του πλάσματος (ή του αίματος με μικροσυσκευές), την ακετόνη ούρων, τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, την αρτηριακή πίεση και το βάρος του σώματος. Κάνουμε βυθοσκόπηση κάθε μήνα. Πολλές φορές στην εγκυμοσύνη επιδεινώνεται η αμφιβληστροειδοπάθεια, αλλά ευτυχώς η επιδείνωση υποχωρεί μετά τον τοκετό. Δεν παραλείπουμε να εξετάζουμε για οίδημα τα πόδια. Η συχνότητα μετρήσεων γλυκόζης πλάσματος εξαρτάται από τη βαρύτητα του διαβήτη. Στον ΣΔ τύπου 1 συνιστούμε τακτικό αυτοέλεγχο κατ'οίκον με μικροσυσκευές και δοκιμαστικές ταινίες. Πολλές γυναίκες κάνουν 4-8 εξετάσεις αίματος κάθε μέρα.⁴¹ Το κίνητρο της τεκνοποίησης είναι πολύ ισχυρό και καμιά θυσία δεν είναι μεγάλη μπροστά στον στόχο αυτό. Ο διαβητολόγος πρέπει να επισκοπεί τακτικά τα αποτελέσματα των μετρήσεων και να είναι διαθέσιμος για τηλεφωνικές συμβουλές.

➤ Η εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία

Στις περισσότερες περιπτώσεις ΣΔ τύπου 1 με εγκυμοσύνη είναι αναγκαίο να εφαρμοστεί εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία. Ο όρος "εντατικοποιημένη" αναφέρεται σε εκείνο το σύστημα θεραπείας με ινσουλίνη στο οποίο χρησιμοποιούνται κατά κανόνα 3 ή 4 ενέσεις ή αντλία ινσουλίνης, συχνός αυτοέλεγχος σακχάρου κατ'οίκον και αναπροσαρμογές των δόσεων ινσουλίνης αναλόγως των αποτελεσμάτων. Η ασθενής πρέπει να είναι σωστά εκπαιδευμένη και ο γιατρός διαθέσιμος για τηλεφωνικές οδηγίες.^{42,43} Με την εντατικοποιημένη θεραπεία διορθώνονται όλες σχεδόν οι μεταβολικές αποκλίσεις, αλλά όχι τελείως. Το θαύμα της ρύθμισης του μεταβολισμού με τα φυσιολογικά μέσα του οργανισμού είναι δύσκολο να το μιμηθούμε στην εντέλεια.⁴⁴

Η εντατικοποιημένη θεραπεία πρέπει να εφαρμόζεται όταν δεν επαρκεί η συμβατική θεραπεία, που γίνεται, βεβαίως και με πιο χαλαρό αυτοέλεγχο του σακχάρου.⁴⁵ Η εντατικοποιημένη θεραπεία, αν αρχίσει

μετά από τη σύλληψη, δεν επηρεάζει την έκβαση όσον αφορά στις αυτόματες αποβολές ή στις συγγενείς διαμαρτίες, σύμφωνα με τη γνωστή μεγάλη μελέτη DCCT.⁴⁶ Ωστόσο, έχει διαπιστωθεί ότι η καλή ρύθμιση της γλυκόζης πριν από τη σύλληψη και η κατάλληλη ενημέρωση των γυναικών για τη σημασία της ρύθμισης του ΣΔ στην έκβαση του εγχειρήματος που θα ακολουθήσει, ελαττώνουν τον αριθμό των αυτόματων αποβολών και των συγγενών διαμαρτιών.⁴⁷ Η θεραπεία με αντλίες παρουσιάζει ωστόσο και μειονεκτήματα. Το κυριότερο είναι οι απορρυθμίσεις ή και κετοξέωσεις του διαβήτη που οφείλονται σε κακή λειτουργία της αντλίας.⁴⁸ Εξάλλου, πολλοί ασθενείς διακόπτουν εθελουσίως τη μέθοδο χορήγησης ινσουλίνης με αντλία.⁴⁹

Η υπογλυκαιμία κατά τη θεραπεία διαβητικής εγκύου με ινσουλίνη

Οι υπογλυκαιμίες στη διάρκεια της εγκυμοσύνης υπό ινσουλινοθεραπεία είναι εντονότερες και συχνότερες απ'ότι προηγουμένως για δύο κυρίως λόγους. Πρώτον, το έμβρυο παίρνει και χρησιμοποιεί πλεονεκτικά τη γλυκόζη και, δεύτερον, όσο πιο χαμηλές τιμές σακχάρου επιδιώκουμε τόσο πιο κοντά στην υπογλυκαιμία βρισκόμαστε.⁵⁰ Σύμφωνα με εργασία που αφορούσε 85 κύσεις, παρατηρήθηκαν 95 βαριές υπογλυκαιμίες σε 35 κύσεις. Το 84% των υπογλυκαιμιών συνέβη πριν από την 20ή εβδομάδα της κύησης και το 77% στη διάρκεια του ύπνου.⁵¹ Όταν συνυπάρχει προβληματικός μηχανισμός αντιρρόπησης της υπογλυκαιμίας, έχουμε επιπροσθέτως το φαινόμενο της ανεπίγνωστης υπογλυκαιμίας.⁵² Στις περιπτώσεις αυτές η ασθενής δεν αντιλαμβάνεται ότι έχει υπογλυκαιμία και έτσι πέφτει σε βαρύτερη υπογλυκαιμία, χωρίς να λάβει τα μέτρα της. Για να αποφεύγονται οι υπογλυκαιμίες σε αυτά τα άτομα, πρέπει να είναι καθημερινός και συχνός ο αυτοέλεγχος, οι στόχοι ρύθμισης του ΣΔ αναγκαστικά λιγότερο αυστηροί και συγκεκριμένα υψηλότεροι κατά 30-40 mg/dl.

➤ Διάγνωση ΣΔ τύπου 1 στη διάρκεια της εγκυμοσύνης

Η πρόγνωση της έκβασης της εγκυμοσύνης είναι δυσμενέστερη όταν η διάγνωση του ΣΔ τύπου 1 γίνεται στη διάρκειά της, γιατί μπορεί να επέλθει ενδομήτριος θάνατος, αν υπάρχει κετοξέωση. Ωστόσο στις περισσότερες περιπτώσεις η πρόγνωση είναι ανάλογη με την αναμενόμενη, όταν δεν προϋπάρχει διαβήτης, και οι συγγενείς ανωμαλίες εμφανίζονται σε ποσοστό μικρότερο, ίσο με εκείνο των μη διαβητικών, γιατί δεν υπήρχε διαβήτης στο κρίσιμο διάστημα της οργανογένεσης.⁵³

➤ Περιπτώσεις ασταθή διαβήτη

Ως ασταθής ορίζεται ο διαβήτης που χαρακτηρίζεται από μεγάλες και ανεξήγητες διακυμάνσεις του σακχάρου στο αίμα – συχνές υπογλυκαιμίες και επεισόδια κετοξέωσης - που αποδιοργανώνουν τη ζωή των ασθενών.⁵³

Τα αίτια του ασταθή διαβήτη είναι πολλά, αλλά κύρια θέση κατέχουν η ψυχονευρωτική προσωπικότητα των ασθενών και η εσκεμμένη απορρύθμιση.^{27,54,55,56} Οι γυναίκες με ασταθή διαβήτη συχνά “συμμορφώνονται” στη διάρκεια της κύησης, αλλά όχι πάντοτε. Έτσι και η πρόγνωση της κύησης στις περιπτώσεις αυτές είναι χειρότερη.⁵⁷ Ωστόσο έχουμε την εμπειρία πολλών γυναικών με ασταθή διαβήτη και αίσια έκβαση της κύησης.

➤ Σε επαπειλούμενο πρόωρο τοκετό

Σε κίνδυνο πρόωρου τοκετού απαιτείται νοσηλεία σε θάλαμο εντατικής θεραπείας.⁵⁸ Χορηγούμε δεξαμεθαζόνη 4mg im/8h και β-συμπαθητικομιμητικά –ριτοντρίνη– σε δόση 2-8 mg/h στάγδην iv μέσα σε ορό (50 mg/L). Παράλληλα χορηγούμε γλυκόζη 5% και κάλιο 80 mEq/24ωρο, για την αντιμετώπιση της υποκαλιαιμίας που προκαλεί η ριτοντρίνη. Παρακολουθούμε τακτικά (κάθε 4-6 ώρες) τη γλυκόζη και το κάλιο του πλάσματος.⁵¹ Η καθυστέρηση του τοκετού, έστω για λίγες ημέρες, και η κορτιζόνη βοηθούν στην πνευμονική ωρίμανση του εμβρύου. Πάντως τόσο η κορτιζόνη⁵⁷ όσο και τα β-συμπαθητικομιμητικά φάρμακα⁵⁹ απορρυθμίζουν τον διαβήτη. Τα τελευταία χρειάζονται προσοχή ακόμη και όταν χορηγούνται μόνα χωρίς κορτιζόνη, επειδή προκαλούν γλυκογονόλυση και αυτό δεν πρέπει να λησμονείται από τον μαιευτήρα που τα χορηγεί.

➤ Ινσουλινοθεραπεία και έκβαση της εγκυμοσύνης

Γενικώς μπορούμε να πούμε ότι η ινσουλινοθεραπεία στην εγκυμοσύνη είναι η επιδίωξη μιας λεπτής ισορροπίας, που για την επίτευξή της απαιτείται καλός σχεδιασμός από τον διαβητολόγο, σωστή εκπαίδευση της ασθενούς, καλή συνεργασία γιατρού-ασθενούς, αλλά και άριστη εκτέλεση των οδηγιών. Όταν τα παραπάνω γίνονται όπως πρέπει, έχουμε υγιή νεογνά με ελάχιστη νοσηρότητα και μηδαμινή θνητότητα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Gabbe SG. A story of two miracles: the impact of the discovery of insulin on pregnancy in women with diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 1992;79:295-299.
- Langer O, Berkus M, Brustman L, Anyaegbunam A, Mazze R. Rational for insulin management in gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 1991;40 Suppl 2:186-190.
- Καραμήτσος Δ. Σακχαρώδης Διαβήτης. Από τη θεωρία στην πράξη. Β' Έκδοση. Θεσσαλονίκη, Εκδόσεις Α. Σιώκη, 1987.
- Mandeville LK. Diabetic ketoacidosis. *NAACOGS Clin Issu Perinat Womens Health Nurs* 1992;3:514-520.
- Sills IN, Rapaport R. New-onset IDDM presenting with diabetic ketoacidosis in a pregnant adolescent. *Diabetes Care* 1994;17:904-905.
- Drexel H, Bichler A, Sailer S et al. Prevention of perinatal morbidity by tight metabolic control in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1988;11:761-768.
- Hellmuth E, Damm P, Mölsted-Pedersen L. Congenital mal-formations in offspring of diabetic women treated with oral hypoglycaemic agents during embryogenesis. *Diabet Med* 1994;11:471-474.
- Langer O, Anyaegbunam A, Brustman L, Guidetti D, Levy J, Mazze R. Pregestational diabetes: insulin requirements throughout pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:616-621.
- Chertow BS, Baranetsky NG, Sivitz W, Swain PA, Grey J, Charles D. The effects of human insulin on antibody formation in pregnant diabetics and their newborns. *Obstet Gynecol* 1988;72:724-728.
- Langer O, Mazze R. The relationship between large-for-gesta-tional-age infants and glycemic control in women with gesta-tional diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:1478-1483.
- Coustan DR. Maternal insulin to lower the risk of fetal ma-crosomia in diabetic pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1991;34: 288-295.
- Johrig D, Stiete S, Jonas C et al. Offspring of diabetic mothers. Problems of morbidity. *Diabetes Metab* 1993;19:207-212.
- Hod M, Rabinerson D, Kaplan B et al. Perinatal complications following gestational diabetes mellitus how “sweet” is ill? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996;75: 809-815.
- Καραμήτσος Δ, Μπακατσέλος Σ, Κούρτογλου Γ. Ο διαβητικός άρρωστος. Στο: Π. Μεταξά και συν. Θέματα Παθολογίας. Τιμητικός τόμος ΔΙ Βαλτή. Θεσσαλονίκη, εκδόσεις University Studio Press 1996;732-743.
- Catalano PM, Tyzbir ED, Roman NM, Amini SB, Sims EA. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. *Am J Obstet*

- Gynecol* 1991;165:1667-1672.
- 16 McManus RM, Ryan EA. Insulin requirements in insulin-dependent and insulin-requiring GDM women during final month of pregnancy. *Diabetes Care* 1992;15:1323-1327.
 - 17 Jovanovic-Peterson L, Peterson CM. Dietary manipulation as a primary treatment strategy for pregnancies complicated by diabetes. *J Am Coll Nutr* 1990;9:320-325.
 - 18 Dornhorst A, Nicholls JS, Johnston DG. Diabetes and diet in pregnancy. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1990;4:291-311.
 - 19 Knopp RH, Magee MS, Raisys V, Benedetti T, Bonet B. Hypocaloric diets and ketogenesis in the management of obese gestational diabetic women. *J Am Coll Nutr* 1991;10:649-667.
 - 20 Peterson CM, Jovanovic-Peterson L. Randomized crossover study of 40% vs 55% carbohydrate weight loss strategies in women with previous gestational diabetes mellitus and non-diabetic women of 130-200% ideal body weight. *J Am Coll Nutr* 1995;14:369-375.
 - 21 Weiss SA, Hofmann HM, Kainer F, Haas JG. Fetal outcome in gestational diabetes with elevated amniotic fluid insulin levels. Dietary versus insulin treatment. *Diabetes Res Clin Pract* 1988;5:1-7.
 - 22 Hopp H, Vollert W, Ragosch V et al. Indication and results of insulin therapy for gestational diabetes mellitus. *J Perinat Med* 1996;24:521-530.
 - 23 Nicholls JS, Ali K, Gray IP et al. Increased maternal fasting proinsulin as a predictor of insulin requirement in women with gestational diabetes. *Diabet Med* 1994;11:57-61.
 - 24 Buchanan TA, Kjos SL, Montoro MN et al. Use of fetal ultra-sound to select metabolic therapy for pregnancies complicated by mild gestational diabetes. *Diabetes Care* 1994;17:275-283.
 - 25 Tranquilli AL, Pizzichini L, Cingolani F, Garbati E, Ciotti G, Garzetti GG. Prediction of the need for insulin therapy in pregnant women with impaired gestational glucose tolerance (IGGT). *Clin Exp Obstet Gynecol* 1996;23:79-82.
 - 26 Comtois R, Siguin MC, Aris-Jilwan N, Couturier M, Beauregard H. Comparison of obese and non-obese patients with gestational diabetes. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1993;17:605-608.
 - 27 Anonymous: Dawn phenomena to diabetes. *Lancet* 1984;i: 1333-1334.
 - 28 Somogyi M. Exacerbation of diabetes by excess insulin action. *Am J Med* 1939;26:169.
 - 29 Καραμήτσος Δ. Ο ασταθής ή δυσρhythμιστος διαβήτης. *Ελλ Ιατρική* 1986;52:1-11.
 - 30 Μαμόπουλος Μ, Καραμήτσος Δ. Η διαβητική έγκυος. *Ελλ Μαιευτ Γυναικολ* 1987;1:11-26.
 - 31 Fuhrmann K. Treatment of pregnant insulin-dependent diabetic women. *Acta Endocrinol Suppl* (Copenh) 1986;277:74-76.
 - 32 Chauhan SP, Perry KG Jr. Management of diabetic ketoacidosis in the obstetric patient. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1995;22:143-155.
 - 33 Cullen MT, Reece EA, Homko CJ, Sivan E. The changing presentations of diabetic ketoacidosis during pregnancy. *Am J Perinatol* 1996;13:449-451.
 - 34 Maislos M, Harman-Bohem I, Weitzman S. Diabetic ketoacidosis. A rare complication of gestational diabetes. *Diabetes Care* 1992;15:968-970.
 - 35 Jovanovic L, Ilic S, Pettitt DJ, Hugo K, Gutierrez M, Bowsher RR, Bastyr EJ: The metabolic and immunologic effects of insulin lispro in gestational diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:1422-1426.
 - 36 Calle-Pascual AL, Bagazgoitia J, Calle JR, Charro A, Maranes JP: Use of insulin lispro in pregnancy. *Diabetes Nutr Metab* 2003;13:173-177.
 - 37 Jovanovic L, Howard C, Pettitt D, Zisser H, Ospina P: Insulin aspart vs. regular human insulin in basal/bolus therapy for patients with gestational diabetes mellitus: safety and efficacy. *Diabetologia* (Suppl. 1)2005;48:A317-A318.
 - 38 Pettitt DJ, Ospina P, Kolaczynski J, Jovanovic L: Comparison of an insulin analog, insulin aspart, and regular human insulin with no insulin in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:183-186.
 - 39 Kurtzhals P, Schaffer L, Sorensen A, Kristensen C, Jonassen I, Schmid C, Trub T: Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes* 2000;49:999-1005.
 - 40 Ciaraldi TP, Carter L, Seipke G, Mudaliar S, Henry RR: Effects of the long-acting insulin analog insulin glargine on cultured human skeletal muscle cells: comparisons to insulin and IGF-I. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5838-5847.
 - 41 Nord E, Hanson U, Persson B. A simplified model for management of women with gestational diabetes at the primary care level. *Diabetes Res* 1991;17:175-179.
 - 42 Καραμήτσος Δ. Εντατικοποιημένη Ινσουλινοθεραπεία. *Ελλ Διαβ Χρον* 1991;4:71-76.
 - 43 Leveno KJ, Fortunato SJ, Raskin P, Williams ML, Whalley PJ. Continuous subcutaneous insulin infusion during pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract* 1988;6:257-268.
 - 44 Reece EA, Coustan DR, Sherwin RS et al. Does intensive gly-cemic control in diabetic pregnancies result in normalization of other metabolic fuels? *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:126-130.
 - 45 Foss MC, Aoki TT. Restoration of fuel homeostasis in IDDM patients during pregnancy by an open-loop insulin infusion system. *Diabetes Care* 1993;16:103-109.
 - 46 Burkart W, Hanker JP, Schneider HP. Complications and fetal outcome in diabetic pregnancy. Intensified

- conventional versus insulin pump therapy. *Gynecol Obstet Invest* 1988;26:104-112.
- 47 Anonymous. Pregnancy outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1343-1353.
- 48 Dicker D, Feldberg D, Samuel N, Yeshaya A, Karp M, Goldman JA. Spontaneous abortion in patients with insulin-dependent diabetes mellitus: the effect of preconceptional diabetic control. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158:1161-1164.
- 49 Peden NR, Braaten JT, McKendry JB. Diabetic ketoacidosis during long term treatment with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Care* 1984;7:1-5.
- 50 Guinn TS, Bailey GJ, Mecklenburg RS. Factors related to discontinuation of continuous subcutaneous insulin-infusion therapy. *Diabetes Care* 1988;11:46-51.
- 51 Kimmerle R, Heinemann L, Delecki A, Berger M. Severe hypoglycemia incidence and predisposing factors in 85 pregnancies of type 1 diabetic women. *Diabetes Care* 1992;15:1034-1037.
- 52 Diamond MP, Reece EA, Caprio S et al. Impairment of counterregulatory hormone responses to hypoglycemia in pregnant women with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:70-77.
- 53 Buschard K, Hougaard P, Mølsted-Pedersen L, Kohl C. Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus diagnosed during pregnancy: a clinical and prognostic study. *Diabetologia* 1990;33:31-35.
- 54 Tattersall R. Brittle diabetes. *Clinics Endocr Metab* 1977;6:403-406.
- 55 Καραμήτσος Δ, Μπακατσέλος Σ, Παπαδημητρίου Β. Η αιτιολογία, αντιμετώπιση και έκβαση του ασταθής διαβήτη. *Ελληνική Ιατρική* 1986;52:30-36.
- 56 Kent LA, Gill GV, Williams G. Mortality and outcome of patients with brittle diabetes and recurrent ketoacidosis. *Lancet* 1994;17:778-781.
- 57 Barnnet AH, Stubbs SM and Mander AM. Management of premature labour in diabetic pregnancy. *Diabetologia* 1980;18:365-369.
- 58 Bedalov A, Balasubramanyam A. Glucocorticoid-induced ketoacidosis in gestational diabetes: sequela of the acute treatment of preterm labor. A case report. *Diabetes Care* 1997;20:922-924.
- 59 Peterson A, Peterson K, Tongen S et al. Glucose intolerance as a consequence of oral terbutaline treatment for preterm labor. *J Fam Pract* 1993;36:1, 25-31



Ο Σακχαρώδης Διαβήτης στα Παιδιά και τους Εφήβους

Δ. Καραμήτσος

10

Ο ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΣΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΚΑΙ ΤΟΥΣ ΕΦΗΒΟΥΣ

Δ. Καραμήτσος

Στοιχεία επιδημιολογίας

Η επιδημιολογική μελέτη του ΣΔ τύπου 1 είναι δύσκολο να γίνει με ενεργητική αναζήτηση και εξέταση όλου του πληθυσμού. Εξάλλου, ο κλινικά έκδηλος ΣΔ τύπου 1 δεν μένει επί μακρό διάστημα αδιάγνωστος, όπως συμβαίνει με πολλούς ασθενείς που έχουν ΣΔ τύπου 2. Έτσι, η επιδημιολογική μεθοδολογία που επικράτησε είναι η καταγραφή των νέων διαγνώσεων ΣΔ τύπου 1 από διάφορες πηγές συγκέντρωσης αρχείων διαβητικών¹ (βλ. πίνακα 10.1).

Ο επιπολασμός του ΣΔ τύπου 1 είναι 5-10 φορές μικρότερος από αυτόν του ΣΔ τύπου 2. Η χρονιότητα όμως του ΣΔ τύπου 1, η οποία αρχίζει, στο μεγαλύτερο ποσοστό των περιπτώσεων, πριν από το εικοστό έτος της ηλικίας, διογκώνει το μέγεθος του προβλήματος. Στην Ελλάδα ένα παιδί περίπου στα 500-800 παιδιά έχει ΣΔ τύπου 1. Υπάρχουν, εντούτοις, μεγάλες φυλετικές διαφορές στη συχνότητα του παιδικού διαβήτη. Γενικώς υπάρχει η τάση ο ΣΔ τύπου 1 να είναι συχνότερος στις χώρες της Βόρειας Ευρώπης, με εξαίρεση τη Σαρδηνία, η οποία διακρίνεται επίσης για μεγάλη συχνότητα.² Η μεγαλύτερη συχνότητα ΣΔ τύπου 1 παρατηρείται στη Φινλανδία και είναι τετραπλάσια του μέσου όρου της Ευρώπης με ετήσια επίπτωση (συχνότητα) 35 νέες περιπτώσεις παιδιών 0-14 ετών ανά 100.000 άτομα.³ Υψηλή επίπτωση έδειξε έρευνα στον Καναδά με 25/100.000 ετησίως.⁴ Η επίπτωση στην Ελλάδα είναι από τις χαμηλότερες της Ευρώπης. Στη Β. Ελλάδα βρέθηκε από τον Παπαζογλου επίπτωση 6,6/100.000 σε άτομα <15 ετών,⁵ ενώ σε έρευνες των Αθηνών από τη Δάκου και τον Μπαρτσόκα βρέθηκε επίπτωση 9,3/100.000,⁶ και 9,65/100.000 σε παιδιά <15 ετών.⁷

Ιδιαίτερα χαμηλή επίπτωση υπάρχει στο Ισραήλ και είναι κάτω του 5/100.000 ετησίως,⁸ όπου μάλιστα οι εκ της Κεντρικής Ευρώπης προερχόμενοι Εβραίοι Ασκε-

νάζι έχουν συχνότητα ΣΔ τύπου 1 παρόμοια με την αντίστοιχη της χώρας προέλευσής τους, ενώ οι Εβραίοι Σερφαντί με προέλευση από τη Μέση Ανατολή έχουν μικρότερη συχνότητα, όπως και οι Άραβες.⁹ Μικρή επίπτωση έχουν οι Ασιατικοί λαοί, 0,5-1,3/100.000 άτομα ετησίως.^{10,11}

Υπάρχουν ενδείξεις ότι η συχνότητα εμφάνισης ΣΔ τύπου 1 έχει διαρκώς αυξητικές τάσεις. Η αύξηση αφορά τόσο στις εθνότητες με μεγάλη όσο και με χαμηλή μέση επίπτωση. Η μέση ετήσια αύξηση συνολικά υπολογίζεται ότι είναι 2,5-3,0%. Το έτος 2010 η επίπτωση στη Φινλανδία υπολογίζεται να είναι 50/100.000 ετησίως.¹² Οι πέντε πρώτες σε επίπτωση χώρες το 2010 αναμένεται να είναι οι εμφανιζόμενες στον πίνακα 10.2.

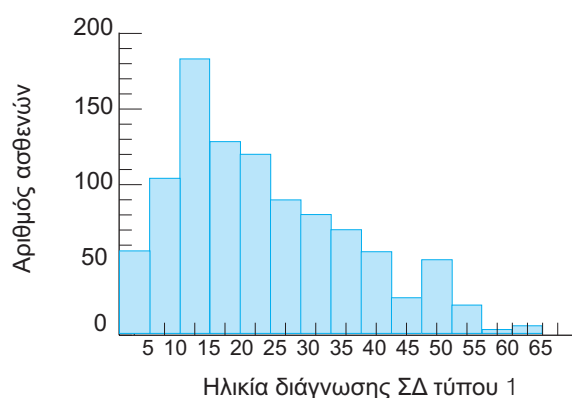
Η συχνότητα εμφάνισης στα δύο φύλα είναι παρόμοια, με ελάχιστη διαφορά υπέρ των αρρένων. Η συχνότητα εμφάνισης του διαβήτη έως την ηλικία ενός έτους είναι ολοσχερώς σπάνια, σε ηλικίες μικρότερες των 4 ετών είναι πολύ μικρή, ενώ αυξάνεται στις ηλικίες 5-6 και 11-14 ετών (σχήμα 10.1). Η πρώτη στατιστική αιχμή αποδίδεται στην επίδραση των ιώσεων που αυξάνονται με την επαφή του παιδιού με πολλά άλλα παιδιά στο σχολείο. Η δεύτερη στατιστική αιχμή συμπίπτει χρονικά με την εφηβεία. Γι' αυτό, επειδή η αύξηση της συχνότητας του διαβήτη συμπίπτει με την εφηβεία, παρατηρείται στα κορίτσια γύρω στα 12 με 13 χρόνια, ενώ στα αγόρια στα 14 με 15 χρόνια. Είναι πιθανό ότι η εφηβεία επιδεινώνει τη μεταβολική κατάσταση σε έναν οργανισμό του οποίου το πάγκρεας

πίνακας 10.1 Μέθοδοι αναγνώρισης και καταγραφής του διαβητικού πληθυσμού.

1. Αρχεία νοσοκομείων, κέντρων υγείας, αγροτικών ιατρείων
2. Εθνικά αρχεία, αν υπάρχουν
3. Αρχεία σχολείων
4. Αρχεία ασφαλιστικών ταμείων
5. Σύλλογοι γονέων διαβητικών
6. Φαρμακεία

πίνακας 10.2 Οι πρώτες πέντε σε επίπτωση χώρες ΣΔ τύπου 1, κατά πρόβλεψη για το 2010, βάσει των στοιχείων μεταβολής της επίπτωσης επί μία πρόσφατη οκταετία.¹²

• Φιλανδία	50,2
• Νορβηγία	41,8
• Καναδάς	39,2
• Αυστραλία (Δυτική)	36,7
• Σκωτία	34,9



σχήμα 10.1 Ηλικία διάγνωσης ΣΔ τύπου 1 μεταξύ 960 ασθενών. Η μεγαλύτερη συχνότητα παρατηρείται περί την εφηβεία.

έχει ήδη κάποια υποκλινική βλάβη ή γενετικό μειονέκτημα.

Αιτιολογία

Τα αναφερόμενα στην αιτιολογία του ΣΔ τύπου 1 έχουν εφαρμογή και στον διαβήτη των παιδιών και των εφήβων (βλ. Κεφ. 3.1). Έτσι, η αιτιολογία του διαβήτη είναι κυρίως αυτοανοσοποιητική.^{13,14}

Τα επιρρεπή άτομα έχουν κάποιο γενετικό μειονέκτημα^{15,16} και, αν συντρέξουν οι κατάλληλες συνθήκες από το περιβάλλον (ιώσεις, στρες, τοξικοί παράγοντες), δημιουργείται παραγωγή αυτοαντισωμάτων, κινητοποιείται η κυτταρική ανοσολογική αντίδραση και καταστρέφονται τα Β κύτταρα του παγκρέατος. Μάλιστα η καταστροφή αυτή είναι εκλεκτική των Β κυττάρων και δεν προσβάλλονται τα Α κύτταρα των νησιδίων που εκκρίνουν γλυκαγόνη. Όταν η μάζα των Β κυττάρων μειωθεί κάτω από ένα κριτικό επίπεδο, εκδηλώνεται η νόσος. Η ταχύτητα της καταστροφής των Β κυττάρων ποικίλλει από περίπτωση σε περίπτωση και έτσι εξηγείται η διαφορετική προκλινική φάση, που μπορεί να προηγείται για άλλοτε άλλο χρονικό διάστημα.

Το γενετικό μειονέκτημα που προδιαθέτει σε ευπάθεια για εκδήλωση ΣΔ τύπου 1, όταν βρεθούν κατάλληλες συνθήκες ή επιδράσουν εξωτερικοί παράγοντες

από το περιβάλλον, είναι ορισμένοι τύποι HLA αντιγόνων. Τα άτομα που φέρουν τα HLA DR3, DR4, DQ2, DQ8 έχουν αυξημένες πιθανότητες να εμφανίσουν ΣΔ τύπου 1 στη ζωή τους. Αλλά κάθε άτομο που φέρει τα εν λόγω αντιγόνα δεν εμφανίζει υποχρεωτικά ΣΔ τύπου 1. Ήδη ερευνώνται και άλλοι γονιδιακοί παράγοντες για τον ρόλο τους στην αιτιοπαθογένεια του ΣΔ τύπου 1 (βλ. Κεφ. 3).

Τελευταία θεωρείται ότι σε πολλές περιπτώσεις του ΣΔ τύπου 1 προηγείται μακρά υποκλινική φάση. Ωστόσο, όταν εκδηλώνεται κλινικά ο διαβήτης, εμφανίζεται με απότομη έναρξη και έντονα συμπτώματα.¹⁷ Θεωρείται ότι για να εμφανιστεί κλινικός έκδηλος διαβήτης, χωρίς να συνυπάρχει ιδιαίτερη αντίσταση των ιστών στη δράση της ινσουλίνης, πρέπει η μάζα των Β κυττάρων να μειωθεί σε ποσοστό κάτω του 20% του φυσιολογικού.¹⁴ Όταν η καταστροφή των Β κυττάρων είναι βραδεία, μεσολαβεί ένα προκλινικό στάδιο ανάλογης διάρκειας. Μια παρεμπόδιση, που αυξάνει τις ανάγκες σε ινσουλίνη, ακολουθείται από μεγάλη αύξηση της γλυκόζης στο αίμα και αποκαλύπτεται ο διαβήτης. Η αύξηση της γλυκόζης στο αίμα αρχίζει να επιδρά δυσμενώς στα λειτουργούντα Β κύτταρα, (φαινόμενο της γλυκοτοξικότητας, βλ. Κεφ. 3.2) και επιδεινώνεται περισσότερο η μεταβολική απορρύθμιση.¹⁸

Σήμερα είναι δυνατόν, με μεγάλη προσέγγιση, να προβλεφθεί η εμφάνιση ΣΔ τύπου 1 σε άτομα που έχουν γενετική προδιάθεση, όπως είναι οι συγγενείς πρώτου βαθμού των ασθενών που έχουν ινσουλινοεξαρτώμενο ΣΔ.¹⁹

Ο κίνδυνος, εφ'όρου ζωής, για ΣΔ τύπου 1 σε συγγενείς πρώτου βαθμού είναι περίπου 7-8%, ο δε κίνδυνος εμφάνισης της νόσου σε μία πενταετία σε άτομα νεότερα των 40 ετών είναι 1%. Ο κίνδυνος για ΣΔ τύπου 1 αυξάνεται σημαντικά με την παρουσία γενετικών και ανοσολογικών δεικτών της νόσου.^{19,20}

Στους συγγενείς πρώτου βαθμού των ασθενών με ΣΔ τύπου 1 ο κίνδυνος εμφάνισης της νόσου είναι 1:4 στους φορείς του γονότυπου HLA-DQ2/DQ8 και 1:40 στα HLA-DQ2- και DQ8- αρνητικά άτομα.

Τα αυτοαντισώματα που εξετάζονται για την ανίχνευση των επιρρεπών ατόμων είναι τα εξής:

- Αντι-νησιδιακά (ICA)
- Αντι-ινσουλινικά (IAA)
- Αντι-GAD (Glutamic Acid Decarboxylase)
- Αντι-τυροσινοφωσφατάσης (IA2)

Η προγνωστική σημασία των αντισωμάτων (ICA), τα οποία πρώτοι παρατήρησαν οι Bottazzo και Doniach, είναι μικρή.²¹ Για τα υπόλοιπα ειδικά αυτοαντισώματα, που είναι δείκτες της αυτοανοσοποιητικής διαταραχής, ισχύουν τα παρακάτω όσον αφορά στην ειδικότητα και την ευαισθησία των μεθόδων προσδιορισμού

πίνακας 10.3 Ευαισθησία και ειδικότητα των αυτοαντισωμάτων.¹⁹

Εξέταση	Διαγνωστική	Διαγνωστική
GAD 65 Ab	69%	96%
IA-2 ICA 512 Ab	69%	98%
IAA	25%	97%

τους (πίνακας 10.3).¹⁹

Αν σε συγγενή πρώτου βαθμού ατόμου με ΣΔ τύπου 1 βρεθούν και τα τρία είδη αυτοαντισωμάτων, οι πιθανότητες εμφάνισης διαβήτη στην επόμενη πενταετία είναι πολύ μεγάλη, προσεγγίζουσα το 100%.¹⁹

Υποστηρίζεται ότι υπάρχει ανοσολογική ετερογένεια στον ΣΔ τύπου 1. Τα άτομα που είναι θετικά σε GAD και IA-2A έχουν τα κλασικά χαρακτηριστικά της ταχείας εισβολής κλινικών συμπτωμάτων, ενώ άτομα με μόνο GAD θετικά και έναν μη χαρακτηρισμένο υποτύπο αντισώματος ICA δείχνουν νόσο βραδείας εξέλιξης.¹⁷

Στον πίνακα 10.4 φαίνονται οι διαφορές στη συχνότητα διαφόρων δεικτών αυτοανοσοποίησης και της επί τοις εκατό (%) εμφάνισης ΣΔ τύπου 1 σε ζεύγη διδύμων αδελφών (concordance).

Οι ιώσεις δεν δρουν μόνο ως η “σκανδάλη” για την κλινική πυροκρότηση της νόσου ενεργοποιώντας αυτοάνοσους μηχανισμούς, αλλά σε ορισμένες περιπτώσεις είναι δυνατόν να προκαλέσουν απευθείας βλάβη των Β κυττάρων.²³ Θεωρείται βέβαιο ότι υπάρχουν διαβητογόνοι ιοί, οι οποίοι σε κάποιο μικρό ποσοστό περιπτώσεων ενέχονται άμεσα στην αιτιολογία του διαβήτη. Τουλάχιστον 24 είδη ή στελέχη ιών έχουν συσχετιστεί με διαβητογόνο επίδραση.²³ Οι ιοί που ερευνήθηκαν περισσότερο προς την κατεύθυνση αυτή είναι οι ιοί Cocksackie, ο ιός της παρωτίτιδας και ο ιός της ερυθράς. Η αιχμή στη συχνότητα του διαβήτη στην ηλικία που τα παιδιά πηγαίνουν στο νηπιαγωγείο εξηγείται από την πρώτη επαφή με πολλούς ιούς.

Ερυθρά. Ο ιός της ερυθράς προσβάλλοντας το έμ-

βρυο (ενδομήτρια λοίμωξη) είναι δυνατόν να προκαλέσει διαβήτη, που εκδηλώνεται στο πρώτο έτος της ζωής (πράγμα γενικώς πάρα πολύ σπάνιο) ή αργότερα.^{24,25} Η λοίμωξη από τον ιό της ερυθράς μετά τη γέννηση δεν έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί διαβήτη. Δεν είναι απολύτως γνωστό γιατί καθυστερεί η εκδήλωση του διαβήτη μετά την ενδομήτρια λοίμωξη από τον ιό της ερυθράς. Πιθανώς ο ιός παραμένει στα Τ λεμφοκύτταρα και προδιαθέτει σε αυτοάνοση καταστροφή των Β κυττάρων.

Παρωτίτιδα. Ο ιός της παρωτίτιδας μπορεί να προκαλέσει παγκρεατίτιδα, αλλά αυτό συμβαίνει σπανίως. Ακόμη σπανιότερα η παγκρεατίτιδα είναι τόσο βαριά, ώστε να προκαλέσει υπεργλυκαιμία. Σε μία επιδημιολογική μελέτη συσχετίστηκε πρόσφατη λοίμωξη από παρωτίτιδα με την εκδήλωση ΣΔ τύπου 1.²⁶

Ιοί Cocksackie. Οι Cocksackie B4 μπορεί να προκαλέσουν παγκρεατίτιδα. Αυτό σε σπάνιες περιπτώσεις οδηγεί σε διαβήτη τύπου 1. Οι μελέτες προς την κατεύθυνση της ενοχοποίησης ιών Cocksackie στην πρόκληση ΣΔ τύπου 1, με τον προσδιορισμό τίτλου αντισωμάτων έναντι των ιών, έδωσαν αντικρουόμενα αποτελέσματα, γιατί άλλοι βρήκαν και άλλοι δεν βρήκαν θετικά στοιχεία.²⁷⁻²⁹

Επιπρόσθετο πρόβλημα που δυσχεραίνει την έρευνα για τους Cocksackie είναι ότι, ενώ υπάρχουν πολλά στελέχη, τα διαβητογόνα είναι λίγα. Ιός Cocksackie απομονώθηκε από το πάγκρεας παιδιού που πέθανε από κετοξέωση και ο ίδιος ιός προκάλεσε υπεργλυκαιμία σε πειραματόζωα.³⁰ Επιπλέον, βρέθηκε ότι στους ιούς αυτούς υπάρχει η πρωτεΐνη P2C η οποία έχει ομοιότητες με την αποκαρβοξυλάση του γλουταμινικού οξέος, γνωστού αυτοαντιγόνου των Β κυττάρων με υψηλή (100%) ειδικότητα και ευαισθησία (72%).³¹ Ωστόσο, δεν θεωρείται ότι οι ιοί αυτοί ευθύνονται για πρόκληση διαβήτη σε ευρεία κλίμακα.

Κυτταρομεγαλοϊός. Παρουσιάζει και αυτός τροπισμό στα Β κύτταρα του παγκρέατος και έχουν περιγραφεί περιπτώσεις που συσχετίζουν τον ιό με πρόκληση διαβήτη.³² Συσχετίσεις επίσης διαπιστώθηκαν

πίνακας 10.4 Διαφορές δεικτών αυτοανοσοποίησης μεταξύ ΣΔ έναρξης παιδικής ηλικίας έναντι έναρξης σε ενήλικους και τύπο LADA.²²

	Παιδιά	Ενήλικες	LADA
Ηλικία διάγνωσης	Παιδική	Ενήλικες	Ενήλικες
Μονοωγενείς δίδυμοι συμφωνία (%)	38	6	—
HLA DR3/ DR4 (%)	37	13	22
Αυτοαντισώματα	IAA, GAD, IA-2	GAD, IA-2	GAD, IA-2
Ινσουλίνη πλάσματος	Πολύ χαμηλή	Χαμηλή	Χαμηλή

στην ανίχνευση αντιησιδιακών αντισωμάτων και των αντισωμάτων έναντι του κυτταρομεγαλοϊού.^{33,34}

Ρετροϊοί. Οι ρετροϊοί είναι ιοί που προκαλούν βραδεία λοίμωξη. Μπορούν να παραμένουν στο σώμα σε λανθάνουσα κατάσταση για μεγάλο χρονικό διάστημα και έχουν ενοχοποιηθεί για συμμετοχή στην αιτιολογία του ΣΔ τύπου 1 στον άνθρωπο.³⁵

Σε πολλές περιπτώσεις ο διαβήτης αποκαλύπτεται λίγες ημέρες ή εβδομάδες μετά την αποδρομή κάποιου αταυτοποίητης ίωσης ή ενός λοιμώδους νοσήματος της παιδικής ηλικίας.

Η συμμετοχή των ιώσεων στην αιτιολογία του διαβήτη είναι πολύ πιθανή, αλλά είναι δύσκολο σε καθεμία συγκεκριμένη περίπτωση να υπάρχουν αποδείξεις. Από την άλλη πλευρά, είναι βέβαιο ότι, ενώ ο διαβήτης προϋπάρχει σε λανθάνον στάδιο, μία ίωση είναι το αίτιο της επιδείνωσης και αποκάλυψής του. Το πότε η ίωση είναι αιτία πρόκλησης και πότε είναι αιτία επιδείνωσης και αποκάλυψης του διαβήτη είναι δύσκολο να ερευνηθεί σε κάθε ασθενή.

Διαιτητικοί παράγοντες. Η κατανάλωση σάκχαρης δεν σχετίζεται με εμφάνιση ΣΔ, άλλοι όμως διαιτητικοί παράγοντες πιθανολογείται πως συμμετέχουν στην αιτιοπαθογένεια του ΣΔ τύπου 1. Αυτοί είναι το λεύκωμα γάλακτος αγελάδος, που παίρνει πρόωρα το παιδί που διακόπτει νωρίς τον θηλασμό^{36,37} και οι νιτροζαμίνες του καπνιστού κρέατος (βλ. Κεφ.3).³⁸⁻⁴⁰

Παράγοντες που προδιαθέτουν σε αυξημένο κίνδυνο για την εκδήλωση ΣΔ τύπου 1 θεωρούνται οι παρακάτω:

- Περισσότερος κίνδυνος από διαβητικό πατέρα παρά μητέρα.
- Μητέρα διαβητική με ηλικία διάγνωσης μικρότερη των 8 ετών.
- Μεγάλη ηλικία μητέρας κατά τον τοκετό.
- Πρωτοτόκος.
- Ασυμβατότητα ABO με τη μητέρα.
- Εποχή του τοκετού (άνοιξη, φθινόπωρο).
- Αυξημένη συχνότητα λοιμώξεων με εντεροϊούς.
- Πρώιμη διακοπή μητρικού θηλασμού.

➤ Κλινική διάγνωση

Στα παιδιά η διάγνωση του διαβήτη γίνεται συχνά σε κατάσταση κετοξέωσης ή σημαντικής κετοναϊμίας (περίπου 30-50%). Είναι παράδοξο το ότι οι γονείς δεν αντιλαμβάνονται τα συμπτώματα της πολυδιψίας και πολουρίας, καθώς και την απώλεια βάρους που εμφανίζουν τα παιδιά τους αρκετές ημέρες ή και εβδομάδες πριν να εκδηλωθεί η κετοξέωση. Τέλος, ακόμη και σήμερα εξακολουθούν να υποπίπτουν στην αντίληψή μας σποραδικές περιπτώσεις παιδιών, τα οποία διαγνώστηκαν εσφαλμένως ως πάσχοντα από οξεία

σκωληκοειδίτιδα, ενώ είχαν κοιλιακά άλγη και εμέτους στο πλαίσιο της διαβητικής κετοξέωσης. Στις υπόλοιπες περιπτώσεις, εκείνο το σύμπτωμα που ανησυχεί τους γονείς και τους παρακινεί να ζητήσουν ιατρική βοήθεια είναι η απώλεια βάρους και η ταχέως εγκαθιστάμενη απίσχναση του παιδιού. Είναι εντυπωσιακό ότι στις δύο ή τρεις εβδομάδες κατά τη διάρκεια των οποίων υπάρχουν εμφανή τα συμπτώματα της δίψας και πολουρίας χάνονται κατά κανόνα 4-6 Kg βάρους στα παιδιά και περισσότερα στους εφήβους. Όταν η έναρξη της μεταβολικής διαταραχής του διαβήτη συμβαίνει στην εφηβεία, οι γονείς θεωρούν ότι το παιδί τους δείχνει ότι αδυνατίσει "επειδή ψηλώνει" και παραμελούν να ελέγξουν το βάρος του με ζύγιση. Μερικές φορές τα παιδιά που είναι μαθητές παραπονούνται ότι άλλαξε η όρασή τους, γεγονός που οφείλεται σε διαθλαστικές διαταραχές του οφθαλμού.

Σε μικρότερα παιδιά εμφανίζεται νυκτερινή ενούρηση, σύμπτωμα που πρέπει να οδηγεί πάντα σε εξέταση ούρων, για το ενδεχόμενο του σακχαρώδη διαβήτη. Παιδιά που φορούν ακόμη προστατευτικά απορροφητικά εσώρουχα εμφανίζουν παράτριμμα.⁴¹

➤ Διαβήτης τύπου 2 σε νεαρή ηλικία

Η εμφάνιση ΣΔ που δεν ανήκει στον ΣΔ τύπου 1, υπό την έννοια ότι ο πάσχων δεν έχει στο αίμα του αντισώματα που ανιχνεύονται σε άτομα με πρόσφατη εμφάνιση ΣΔ τύπου 1, μπορεί να οφείλεται σε διάφορες αιτίες που κατηγοριοποιούν τις περιπτώσεις διαφορετικά.

α. Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου MODY

Πρόκειται για αρκετά σπάνιες μορφές διαβήτη, στις οποίες ο διαβήτης έχει χαρακτηριστικά τύπου 2, αλλά εμφανίζεται από νεαρή ηλικία. Στη διεθνή βιβλιογραφία αναφέρεται ως Maturity Onset Diabetes of Young people (MODY). Είναι σωστό να γίνεται διάκριση των τύπων MODY από τον ΣΔ τύπου 1.

Στην πρώτη ομάδα ασθενών του King's College Hospital στο Λονδίνο περιγράφηκε τύπος ήπιου διαβήτη, χωρίς αρχική ανάγκη ινσουλινοθεραπείας παρά τη νεαρή ηλικία διάγνωσης. Υπήρχε στα άτομα αυτά συχνά χαμηλός ουδός αποβολής γλυκόζης και η κληρονομικότητα είχε επικρατούντα χαρακτήρα. Σήμερα οι περιπτώσεις διαβήτη τύπου MODY έχουν μελετηθεί σε βάθος (βλ. Κεφ. 3.4). Έχουν ταυτοποιηθεί καλά τέσσερις διακριτές μορφές MODY, αλλά και άλλες μορφές περιγράφονται τα τελευταία χρόνια. Στον τύπο MODY2 ο διαβήτης είναι κλινικά πολύ ήπιος μορφής, δεν ρέπει προς κετοξέωση και οι επιπλοκές της μικροαγγειοπάθειας δεν είναι συχνές. Οι μορφές MODY1 και MODY3 είναι σοβαρότερες μορφές διαβήτη, στις οποίες οι ασθενείς δεν χρειάζονται ινσουλινοθεραπεία

εξαρχής, αλλά αργότερα, κάποια χρόνια μετά τη διάγνωση.^{42,43} Επειδή οι μορφές αυτές του διαβήτη είναι σχετικά σπάνιες στον ελληνικό πληθυσμό, δεν πρέπει να διστάζει ο γιατρός να χαρακτηρίζει ινσουλινοεξαρτώμενο τον διαβήτη παιδιών και νεαρών ατόμων, ιδίως όταν εμφανίζουν απώλεια βάρους και οξονουρία. Ωστόσο υπάρχουν περιπτώσεις, ιδίως τύπου MODY3 που είναι αναλογικώς περισσότερες, στις οποίες ο διαβήτης εμφανίζει ιδιαίτερη ευαισθησία και απαντά καλά στις σουλφονουλουρίες. Διάγνωση διαβήτη πριν από την εφηβεία πρέπει να θεωρείται ΣΔ τύπου 1. Σε εφήβους ή σε μεταεφηβική ηλικία που διαπιστώνεται διαβήτης, χωρίς σημαντικό βαθμό κέτωσης και με κληρονομικό αναμνηστικό διαβήτη σε γονέα που αντιμετωπιζόταν με σουλφονουλουρίες, δημιουργείται υπόνοια για MODY3 και, εφόσον δεν υπάρχει κέτωση, μια δοκιμαστική αγωγή με σουλφονουλουρία είναι μια αποδεκτή τακτική, απαιτείται, ωστόσο προσοχή με συχνό αυτοέλεγχο και εκτιμήσεις κετονουρίας. Σε κάθε περίπτωση επιλογής δοκιμαστικής αγωγής με σουλφονουλουρία, η χρησιμοποιούμενη δόση πρέπει να είναι μικρή, γιατί υπάρχει μειωμένη ηπατική κάθαρση και αυξημένη πυκνότητα του φαρμάκου στο πλάσμα.⁴⁴

Η διάγνωση του ΣΔ τύπου 1 είναι περισσότερο πιθανή, όταν δεν υπάρχει ΣΔ τύπου 2 σε δύο ή τρεις διαδοχικές γενιές. Αν υπάρχει διαβήτης διαδοχικά σε τρεις γενιές, το φαινόμενο συνηγορεί υπέρ του διαβήτη τύπου MODY ο οποίος χαρακτηρίζεται από επικρατική κληρονομικότητα. Η ύπαρξη ΣΔ τύπου 1 σε συγγενή πρώτου βαθμού συνηγορεί υπέρ του ΣΔ τύπου 1, αν και οι περιπτώσεις μεμονωμένων διαγνώσεων ΣΔ τύπου 1 σε μια οικογένεια, χωρίς άλλους συγγενείς να νοσούν, είναι ο κανόνας. Σε ασθενείς που είναι ή ήταν υπό την παρακολούθηση του γράφοντος, μεταξύ 960 ατόμων με ΣΔ τύπου 1, οι οικογένειες με δύο αδέρφια διαβητικά είναι 23, ενώ 13 είναι αυτές με γονέα και τέκνο μόνο.⁴⁵ Από την άλλη πλευρά, δεν μπορεί να αποκλείσει κανείς το γεγονός ότι κάποιες περιπτώσεις MODY1 και MODY3 χαρακτηρίστηκαν εξαρχής ως ΣΔ τύπου 1, χωρίς να ανατραπεί η διάγνωση αυτή μεταγενέστερα. Σε χώρες που έχουν την εργαστηριακή δυνατότητα για ταυτοποίηση των διαφόρων τύπων MODY, οι περιπτώσεις αυτές δεν υπερβαίνουν στο σύνολό τους ποσοστό 5% των ασθενών. Η διάγνωση περιπτώσεων διαβήτη τύπου MODY συνήθως γίνεται μετά το 16ο έτος της ηλικίας.⁴⁶ Εμείς παρουσιάσαμε περιπτώσεις ΣΔ που διαγνώθηκαν πριν από τα 36 έτη της ηλικίας, χωρίς να είναι ΣΔ τύπου 1. Από 394 άτομα, που δεν είχαν ανάγκη ινσουλινοθεραπείας τα πρώτα 5 χρόνια, 48 ασθενείς θεωρήθηκε ότι μπορούσαν να είναι διάφοροι τύποι MODY. Τα λοιπά άτομα ήταν 124

γυναίκες με διαβήτη της εγκυμοσύνης και 222 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2. Η μέση ηλικία διάγνωσης των θεωρηθέντων MODY ήταν $23,5 \pm 6$ έτη.⁴⁷

Η διάγνωση ΣΔ τύπου MODY επιβεβαιώνεται και από την έλλειψη αντιησιδιακών αντισωμάτων. Η παρουσία αντιησιδιακών αντισωμάτων ICA και GAD δείχνουν τη μελλοντική ανάγκη για ινσουλινοθεραπεία, σε όσες περιπτώσεις ασθενών δεν είναι φανερό αυτό από την αρχή της εμφάνισης του διαβήτη.⁴⁸

β. Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 σε παιδιά με παχυσαρκία

Τα τελευταία λίγα χρόνια έχει αναγνωριστεί ιδιαίτερα στις ΗΠΑ, αλλά και σε άλλες χώρες με υψηλό ποσοστό παιδικής παχυσαρκίας, η εμφάνιση ΣΔ τύπου 2 σε παχύσαρκα παιδιά και εφήβους που έχουν έναν ή δύο γονείς με διεγνωσμένο ΣΔ τύπου 2. Οι προδιαθεσικοί παράγοντες για την εμφάνιση ΣΔ τύπου 2 σε παιδιά και εφήβους φαίνονται στον πίνακα 10.5.

Στις ΗΠΑ, σε καταγραφή του 1996 στους Pima Ινδιάνους βρέθηκαν 22,3 παιδιά στα 1.000 με ΣΔ τύπου 2.⁴⁹

Η καθιστική ζωή, η έλλειψη άθλησης και κινητικότητας, οι πολλές ώρες παρακολούθησης τηλεόρασης και επίσης οι πολλές ώρες παιχνιδιού μπροστά σε ηλεκτρονικούς υπολογιστές, σε συνδυασμό με την πολυφαγία, οδηγούν τις νέες γενιές σε παχυσαρκία. Στην Ελλάδα αυτή η τάση είναι πλέον εμφανής και αναμένεται η εμφάνιση ΣΔ τύπου 2 σε παιδιά και εφήβους. Η διάκριση από τον ΣΔ τύπου 1 είναι σχετικά ευχερής και γίνεται βάσει των διαφορών που φαίνονται στον πίνακα 10.6.

Φυσικά δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο να εμφανιστεί ΣΔ τύπου 1 σε παχύσαρκο παιδί. Επί αμφιβολιών για τον τύπο του διαβήτη πρέπει να προσδιοριστούν οι ανοσολογικοί δείκτες (Αντι-ινσουλινικά Abs, Αντι-GAD, IA2)

Σε περιπτώσεις παχύσαρκων παιδιών για έγκαιρη διάγνωση ΣΔ τύπου 2 συνιστάται, μετά το δέκατο έτος ηλικίας, ανά διετία έλεγχος γλυκόζης αίματος νηστείας. Η πιθανότητα ΣΔ τύπου 2 αυξάνεται αν υπάρχει κληρονομικό αναμνηστικό ΣΔ τύπου 2, καθώς και άλλες

πίνακας 10.5 Προδιαθεσικοί παράγοντες για πρόκληση ΣΔ τύπου 2 σε παιδιά και εφήβους

- Οικογενειακό ιστορικό διαβήτη
- Παχυσαρκία από μικρή ηλικία
- Ηλικία άνω των 10 ετών
- Μελανίζουσα ακάνθωση στο δέρμα
- Δυσλιπιδαιμία (κυρίως υπερτριγλυκεριδαμία)
- Αρτηριακή υπέρταση
- Πολυκυστικές ωοθήκες
- Φυλές με παχυσαρκία π.χ. Ισπανόφωνοι Αμερικανοί, Αφροαμερικανοί, Ασιάτες

πίνακας 10.6 Διαφορική διάγνωση ΣΔ τύπου 1 και 2 σε παιδιά και εφήβους

ΣΔ Τύπου 1	ΣΔ Τύπου 2
<ul style="list-style-type: none"> • Συνήθως κανονικού βάρους • Χαμηλή ή μηδαμινή έκκριση ινσουλίνης • Χαμηλές τιμές C πεπτιδίου • Θετικά αυτοαντισώματα νησιδίων και ινσουλίνης • Συνήθως σημαντική κετονουρία ή κετοξέωση 	<ul style="list-style-type: none"> • Συνήθως παχυσαρκία 85% • Σημαντική έκκριση ινσουλίνης • Σημαντικές τιμές C πεπτιδίου • Αρνητικά αυτοαντισώματα νησιδίων και ινσουλίνης • Συνήθως όχι σημαντική κετονουρία 67%

συμπαρομαρτούσες παθολογικές καταστάσεις, όπως αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, πολυκυστικές ωοθήκες και μελανίζουσα ακάνθωση.

Τα παιδιά και οι έφηβοι που έχουν σωματικό βάρος ανώτερο της 85ης εκατοστιαίας θέσης πρέπει να ενθαρρύνονται σε αύξηση της σωματικής τους δραστηριότητας.⁵⁰

➤ Εργαστηριακή διάγνωση

Η διάγνωση του ΣΔ τύπου 1 δεν είναι δύσκολη στην παιδική ηλικία και μία μέτρηση γλυκόζης στο αίμα είναι συνήθως διαγνωστική. Τα συμπτώματα είναι συνήθως έντονα και η απώλεια βάρους σημαντική. Στις περιπτώσεις παιδιών που εμφανίζουν κλινικά συμπτώματα, η μέτρηση γλυκόζης νηστείας δίνει τιμές συνήθως πάνω από τα 250 mg/dl. Αν δεν υπάρχουν συμπτώματα και η μέτρηση της γλυκόζης είναι λίγο ανώτερη από τα 126 mg/dl, απαιτείται επιβεβαίωση με δεύτερη μέτρηση. Αν υπάρχει ισχυρή κλινική υπόνοια, αλλά οι απλές εξετάσεις αίματος δεν είναι διαγνωστικές, διενεργείται δοκιμασία ανοχής γλυκόζης, με δόση γλυκόζης 1,75 g/Kg ιδανικού βάρους σώματος και όχι μεγαλύτερη από 75 g. Όμως, αυτό σπάνια απαιτείται. Δοκιμασία ανοχής γλυκόζης διενεργείται επίσης όταν υπάρχει γλυκοζουρία, αλλά η τιμή της γλυκόζης νηστείας είναι φυσιολογική.

➤ Θεραπεία

Επειδή στην πλειονότητα των περιπτώσεων πρόκειται για ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη, δεδομένης της πολύ μικρής συχνότητας του διαβήτη τύπου MODY και του ΣΔ τύπου 2 στα παιδιά (κάτω του 5%), η θεραπεία συνίσταται στη χορήγηση ινσουλίνης σε συνδυασμό με δίαιτα υπολογισμού των υδατανθράκων. Οι θερμίδες του 24ώρου πρέπει να είναι επαρκείς για την κανονική ανάπτυξη του παιδιού ή του εφήβου.

Νοσηλεία σε νοσοκομείο απαιτείται μόνο όταν έχει εμφανιστεί κετοξέωση. Είναι ίσως προτιμότερο να αποφεύγεται η αρχική νοσηλεία των μικρών ασθενών, αν δεν είναι απαραίτητη για την παρεντερική χορήγη-

ση υγρών, γιατί η εμπειρία αυτή είναι συχνά τραυματική και δημιουργεί αντιδράσεις και δυσχέρειες στη μελλοντική συνεργασία των παιδιών με τον γιατρό. Ωστόσο, όπως κάθε νόμισμα έχει δύο όψεις, η αρχική νοσηλεία των παιδιών στο νοσοκομείο έχει το πλεονέκτημα της συνειδητοποίησης ότι ο ΣΔ είναι σοβαρό νόσημα και ως εκ τούτου χρειάζεται να καταβληθεί μεγάλη προσπάθεια και προσοχή στην καθημερινή αντιμετώπισή του. Σε πολύ οργανωμένες διαβητολογικές μονάδες με ομάδα από γιατρούς, νοσηλεύτριες, διαιτολόγους, ψυχολόγο και κοινωνική λειτουργό γίνεται εισαγωγή στο νοσοκομείο για 5 ημέρες (Δευτέρα έως Παρασκευή) για εκπαίδευση του νεαρού ατόμου αλλά και για τη ρύθμιση της μεταβολικής διαταραχής. Στην ελληνική πραγματικότητα διαπιστώνουμε συχνά περιπτώσεις ασθενών που νοσηλεύονται για πολλές ημέρες χωρίς να επιτυγχάνεται η επιθυμητή ρύθμιση της γλυκαιμίας. Αυτή η αρχική νοσηλεία δεν πρέπει να παρατείνεται πέραν των 7-10 ημερών, ούτε είναι απαραίτητο να ρυθμιστεί τέλεια ο διαβήτης, όσο ο μικρός ασθενής εξακολουθεί να είναι νοσηλευόμενος. Η καλύτερη ρύθμιση θα γίνει στις συνθήκες της καθημερινής ζωής. Σε κάθε περίπτωση διάγνωσης ΣΔ σε μικρή ηλικία, την ευθύνη της ρύθμισης του διαβήτη πρέπει να έχει σχετικά έμπειρος διαβητολόγος ή παιδίατρος ενδοκρινολόγος.

➤ Στόχοι θεραπείας

Οι θεραπευτικοί στόχοι σε παιδιά και εφήβους με ΣΔ τύπου 1 ή ΣΔ τύπου 2 πρέπει να οριοθετηθούν σε ρεαλιστικά επίπεδα και είναι οι παρακάτω:

Άμεσοι στόχοι:

- Εξάλειψη συμπτωμάτων διαβήτη.
- Επίτευξη γενικού αισθήματος υγείας.
- Φυσιολογική ανάπτυξη σε ύψος και βάρος.
- Πρόληψη και διόρθωση μεταβολικής απορρύθμισης στην εφηβεία.
- Αποφυγή υπερθεραπείας που οδηγεί σε υπογλυκαιμίες.
- Φυσιολογική εφηβεία και σχολική εκπαίδευση.
- Ομαλή οικογενειακή ζωή.

πίνακας 10.7 Θεραπευτικοί στόχοι ρύθμισης ΣΔ σε παιδιά, εφήβους και νεαρούς ενήλικες *που συνιστά η Joslin Clinic της Βοστώνης των ΗΠΑ.⁵⁴

	Αποδεκτά όρια γλυκόζης αίματος (mg/dl)		
	Προ φαγητού	Ώρα προ/κατά ύπνο	HbA1c%
Μικρά παιδιά			
-ολικό αίμα	90-180	100-200*	7-9
-πλάσμα	100-200	110-220	
Ηλικία 6-12 ετών			
-ολικό αίμα	70-180	90-180*	<8
-πλάσμα	80-200	100-200	
Έφηβοι 13-20 ετών			
-ολικό αίμα	70-150	80-160*	<7
-πλάσμα	80-170	90-180	

- Προσαρμογή του παιδιού στο σχολείο (τροφή, γυμναστική κ.λπ.)
- Ψυχολογική προσαρμογή των γονέων, αποφυγή υπερπροστασίας και χαρακτηριστικής συμπεριφοράς.

Απώτεροι στόχοι είναι:

- Γάμος και τεκνοποιία.
- Πρόληψη χρόνιων επιπλοκών.

Είναι ευνόητο ότι οι στόχοι ρύθμισης του διαβήτη δεν είναι δυνατόν να είναι η διατήρηση φυσιολογικών τιμών σακχάρου, που θα ήταν το ιδανικό. Ακόμη, σε σύγκριση με τους στόχους ρύθμισης των ενηλίκων, είναι σκόπιμο να έχουμε λίγο υψηλότερα όρια, για να αποφεύγονται οι συχνές και βαριές υπογλυκαιμίες. Σε παιδιατρικές βιβλιογραφικές αναφορές αναγράφονται συνήθως αρκετά αυξημένες τιμές στόχων ρύθμισης. Για παράδειγμα, σε δημοσίευση του Kiess και συν. αναφέρεται στόχος προγευματικών τιμών γλυκόζης 110-220 mg/dl.⁵¹ Μία τέτοια πολιτική ελαττώνει το άγχος των γονέων και τις πιθανότητες υπογλυκαιμίας. Όμως οι παιδίατροι δεν προλαβαίνουν, κατά κανόνα, να δουν τις χρόνιες διαβητικές επιπλοκές και αυτό, ίσως, αποτελεί και μία δικαιολογία για τη χαλαρότητα των μέτρων που εφαρμόζουν στη ρύθμιση του διαβήτη και τους θεραπευτικούς τους στόχους. Η γνώμη του γράφοντος είναι ότι οι στόχοι ρύθμισης του διαβήτη πρέπει να είναι για προγευματικές τιμές 80-180 mg/dl. Σε πολύ μικρά παιδιά και σε αυτά που έχουν συχνές υπογλυκαιμίες θέτουμε κατώτερο όριο ρύθμισης > 100 mg/dl.⁵² Όταν αναφερόμαστε σε στόχους ρύθμισης, εννοούμε ότι δεν μεταβάλλουμε τις δόσεις της ινσουλίνης, όταν η πλειονότητα των τιμών της γλυκόζης στο αίμα βρίσκεται μέσα σε αυτά τα όρια. Οι τιμές γλυκόζης πριν από τον ύπνο είναι γενικά παραδεκτό ότι πρέπει να είναι πάνω από 140 mg/dl, ώστε να μην υπάρχουν αυξημένες πιθανότητες νυκτερινής υπογλυκαιμίας.⁵²

Η ανάπτυξη των παιδιών και εφήβων σε βάρος και

ύψος επηρεάζεται από τη ρύθμιση του διαβήτη. Έχει υπολογιστεί σε ομάδα διαβητικών παιδιών απώλεια από το προβλεπόμενο τελικό ύψος 2,9 cm στα αγόρια και 2,3 cm στα κορίτσια λόγω ατελούς ρύθμισης του διαβήτη.⁵³

Η γνωστή διαβητολογική κλινική Joslin της Βοστώνης (Ο Joslin εφάρμοσε το 1922 στις ΗΠΑ ινσουλινοθεραπεία αμέσως μετά τις πρώτες εφαρμογές από τον Banting στον Καναδά) έχει θέσει θεραπευτικούς στόχους ρύθμισης του ΣΔ σε παιδιά και εφήβους που φαίνονται στον πίνακα 10.7.

Οι θεραπευτικοί στόχοι που θέτει η Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία⁵⁵ παρέχονται στον πίνακα 10.8.

Σε περιπτώσεις που η τιμή της HbA1c είναι δυσανάλογα υψηλή σε σχέση με τις τιμές γλυκόζης του αυτοελέγχου κατ' οίκον, πρέπει να γίνουν μετρήσεις μεταγευματικές και να ελεγχθεί αν το παιδί ή ο έφηβος τρώει κρυφά από τους γονείς του γλυκά. Επίσης σε τέτοιες περιπτώσεις πρέπει να ελεγχθεί η ακρίβεια των αναγραφόμενων τιμών με την επισκόπηση αυτών που είναι αποθηκευμένες στη μνήμη του μετρητή.

Δίαιτα

Ακόμη και τώρα υπάρχουν οι θιασώτες της αποκαλούμενης ελεύθερης διαίτας, σύμφωνα με την οποία αποφεύγονται μόνο η ζάχαρη και τα γλυκά. Με την ελεύθερη, μη μετρούμενη διαίτα η ψυχολογία των παιδιών είναι καλύτερη, αλλά υπάρχουν πολλά άλλα μειονεκτήματα. Δημιουργούνται συχνά προβλήματα στη ρύθμιση του διαβήτη, συχνότερες κετοξέωσεις, ηπατομεγαλία, καθυστέρηση ανάπτυξης και συχνότερες εισαγωγές στο νοσοκομείο. Οι χρόνιες διαβητικές επιπλοκές εμφανίζονται έτσι συχνότερα.^{56a} Αυτή η

* Ο συγγραφέας του παρόντος κειμένου διαφοροποιείται όσον αφορά στα όρια. Αν αποδεχθούμε προ του ύπνου τιμές 80-120 mg/dl, είναι βέβαιο ότι με τέτοιες τιμές θα έχουμε αυξημένη συχνότητα νυκτερινών υπογλυκαιμιών. Προτείνονται υψηλότερα όρια στις τιμές γλυκόζης που λαμβάνονται προ του ύπνου (120-180, ή και έως 200mg/dl).

πίνακας 10.8 Θεραπευτικοί στόχοι ρύθμισης ΣΔ σε παιδιά , εφήβους και νεαρούς ενήλικες που συνιστά η Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρία (ADA) το 2005.

	Αποδεκτά όρια γλυκόζης αίματος (mg/dl)*		
	Προ φαγητού	Ώρα προ/κατά ύπνο	HbA1c%
Μικρά παιδιά -ολικό αίμα	100-180 mg/dl	110-200 ** mg/dl	7-9
Ηλικία 6-12 ετών -ολικό αίμα	90-180 mg/dl	100-180** mg/dl	<8
Έφηβοι 13-20 ετών -ολικό αίμα	90-130 mg/dl	90-150** mg/dl	<7

παρατήρηση δεν έγινε σε καλά ελεγχόμενη μελέτη και, εξάλλου, μπορεί να υποθέσουμε ότι τα άτομα που ακολουθούσαν την κάθε δίαιτα δεν είχαν καλή συμμόρφωση, οπότε και τα αποτελέσματα εύλογο είναι να μην είναι αξιόπιστα. Ο μικρός ασθενής που θα μάθει να μη μετράει το πόσο τρώει, είναι πιθανόν ότι ποτέ δεν θα αποδεχθεί, ως ενήλικας, να μετρήσει το ποσό της τροφής που θα καταναλώνει. Εξάλλου, η κατανάλωση μεγάλου ποσού θερμίδων, έστω και αν δεν προέρχονται από υδατάνθρακες, προκαλεί αύξηση των αναγκών σε ινσουλίνη και αύξηση της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης μέσω γλυκονεογένεσης. Για τους λόγους αυτούς είναι επιβεβλημένη η εφαρμογή συγκεκριμένης δίαιτας υπολογισμού θερμίδων και υδατανθράκων, κατάλληλα κατανεμημένων σε τρία κύρια και δύο ή τρία δευτερεύοντα γεύματα. Οι μαθητές πρέπει να τρώνε σε ένα από τα διαλείμματα ένα μικρό σάντουιτς και να αποφεύγουν τις τυρόπιτες του κυλικείου που, σύμφωνα με την πείρα μας, αυξάνουν σημαντικά τη γλυκόζη στο αίμα. Το τελευταίο μικρό γεύμα του 24ώρου δεν πρέπει να χορηγείται πολύ νωρίς το βράδυ, αλλά, αντιθέτως, πρέπει να χορηγείται αρκετά αργά, ώστε να προστατεύει από τη νυκτερινή υπογλυκαιμία.

Απαραίτητη θεωρείται η επεξήγηση του συστήματος των ισοδυνάμων 10 g υδατανθράκων. Τα παιδιά ηλικίας 9 ετών και άνω αντιλαμβάνονται, πολύ καλύτερα απ' ό,τι μπορεί κανείς να φανταστεί, τους κανόνες και την τεχνική της δίαιτας. Επίσης εντυπωσιάζει η προσαρμογή νηπίων και μικρών παιδιών στους διαιτητικούς περιορισμούς.

Αρχικά πρέπει να γίνεται ζύγιση των τροφών και ακριβής υπολογισμός τους, ώστε η παρεχόμενη ποσότητα τροφής να είναι σωστά μετρημένη. Ύστερα από λίγες ημέρες γίνεται αντιληπτή η συνιστώμενη ποσότητα τροφής, που μετριέται πλέον με το "μάτι", χωρίς ανάγκη ζύγισης.

Η εισαγωγή της έννοιας του γλυκαιμικού δείκτη οδή-

γησε και στην εφαρμογή του και συγκρίθηκαν αποτελέσματα διαιτολογίου υπολογισμού του γλυκαιμικού δείκτη με αυτά των παλαιών διαιτολογια μέτρησης ισοδυνάμων υδατανθράκων και διαιτολογικών οδηγιών που βασίζονται κάπως στην προτίμηση τροφών με χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη. Φάνηκε ότι η ομάδα παιδιών που εφάρμοσε το διαιτολόγιο με προτίμηση χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη τροφών είχε λιγότερες αιχμές απορρύθμισης της γλυκόζης στο αίμα χωρίς διαφορές στη δόση ινσουλίνης, στα υπογλυκαιμικά επεισόδια, ή στη σύσταση των θερμίδων. Η ομάδα χαμηλού γλυκαιμικού δείκτη είχε, βάσει ερωτηματολογίου που απάντησαν οι ασθενείς, καλύτερη ποιότητα ζωής. Η μελέτη όμως είχε πολλά μειονεκτήματα μεθοδολογίας και μεγάλο ποσοστό των συμμετασχόντων παιδιών διέκοψε την παρακολούθηση πρόωρα (μεγαλύτερο ποσοστό στην ομάδα της μέτρησης ισοδυνάμων τροφών).^{56β} Η εντύπωση του γράφοντος είναι ότι πρέπει να υπάρχει η έννοια των ισοδυνάμων τροφών παράλληλα με την έννοια του γλυκαιμικού δείκτη στην εκπαίδευση των νεαρών διαβητικών και των οικογενειών τους.

Μερικές φορές υπάρχει η δυσκολία της αυστηρής αποχής από γλυκά. Στις περιπτώσεις αυτές ενθαρρύνεται η χρήση μικρής ποσότητας ζαχαρωτών, με υπολογισμό τους, όμως, στο σύστημα ισοδυνάμων τροφών και στα πλαίσια μικτού γεύματος. Επιτρέπεται επίσης η χρήση αναψυκτικών που δεν περιέχουν υδατάνθρακες.

Στις ώρες των αθλοπαιδιών ή της κολύμβησης συ-

* Δεν διευκρινίζεται αν η μέτρηση αφορά σε πλάσμα ή τριχοειδικό αίμα, αλλά είναι πιθανόν να εννοείται τριχοειδικό αίμα, εφόσον πρόκειται για εξετάσεις που γίνονται κατ' οίκον.

** Ο συγγραφέας του παρόντος κειμένου διαφοροποιείται όσον αφορά στα όρια. Αν αποδεχθούμε προ του ύπνου τιμές 80-120 mg/dl, είναι βέβαιο ότι με τέτοιες τιμές θα έχουμε αυξημένη συχνότητα νυκτερινών υπογλυκαιμιών. Προτείνονται υψηλότερα όρια στις τιμές γλυκόζης που λαμβάνονται προ του ύπνου (120-180, ή και έως 200mg/dl).

νιστάται η λήψη 2-4 ισοδυνάμων υδατανθράκων με τη μορφή παγωτού ή μπισκότων. Έτσι αποφεύγεται η υπογλυκαιμία κατά τη διάρκεια της άσκησης. Το σύνολο των υδατανθράκων πρέπει να παρέχει περίπου 50-55% των θερμίδων. Παλαιότερα δεν υπολογίζαμε λεπτομερώς τις θερμίδες, γιατί τέτοια διαιτολόγια είναι πράγματι δύσκολο να εφαρμοστούν. Δίναμε όμως διαιτολόγια υπολογισμού υδατανθράκων, σύμφωνα με το παρακάτω υπόδειγμα:

- Ηλικία 1-2 ετών, 100-120 g υδατανθράκων
- Ηλικία 3-4 ετών, 120-140 g υδατανθράκων
- Ηλικία 5-8 ετών, 140-180 g υδατανθράκων
- Ηλικία 9-11 ετών, 180-200 g υδατανθράκων
- Ηλικία 12-16 ετών, 200-240 g υδατανθράκων

Σήμερα, πολλοί δίνουμε διαιτολόγια υπολογισμού θερμίδων με βάση τον τύπο:

Συνολικές Θερμίδες = $1.000 + (\text{έτη ηλικίας} \times 100)$

Αν έχει αρχίσει η εφηβεία, προσθέτουμε 300 θερμίδες επιπλέον. Επίσης μπορεί να δώσουμε οδηγία κατανάλωσης επιπλέον ποσοτήτων τροφών που δεν περιέχουν υδατάνθρακες, γιατί είναι δύσκολο να υπολογιστούν οι ανάγκες σε θερμίδες με ακρίβεια σε άτομα με μεταβαλλόμενη κινητικότητα και εφηβεία. Επιπλέον θερμίδες χρειάζονται τα παιδιά και οι έφηβοι που αθλούνται συστηματικά.

Συνιστάται, επίσης, η χρησιμοποίηση κυρίως μονοακόρεστων (ελαιόλαδο) και κατά δεύτερο λόγο πολυακόρεστων φυτικών ελαίων (αραβοσιτέλαιο), για την αποφυγή υπερχοληστεριναιμίας, καθώς και η κατανάλωση τροφών που περιέχουν φυτικές ίνες. Γενικώς απαιτείται ιδιαίτερη προσπάθεια για την εξατομίκευση των διαιτητικών οδηγιών και την προσαρμογή στις ώρες των γευμάτων. Μερικές φορές οι νεαροί διαβητικοί παραπονούνται ότι πεινούν. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε πολλές αιτίες:

- (α) Πεινούν γιατί το σύνολο των θερμίδων που προσλαμβάνουν είναι μικρότερο από τις ανάγκες τους.
- (β) Πεινούν γιατί έχουν υπογλυκαιμία.
- (γ) Πεινούν γιατί χάνουν θερμίδες (γλυκόζη) στα ούρα, λόγω υψηλών τιμών σακχάρου στο αίμα.
- (δ) Πεινούν, γιατί δεν έχουν σταθερά ωράρια γευμάτων.

Οι ανάγκες σε θερμίδες επανεκτιμώνται ανά τακτά διαστήματα και τουλάχιστον μία φορά τον χρόνο γίνεται η αναγκαία αυξητική αναπροσαρμογή. Όταν ολοκληρωθεί η ανάπτυξη του νεαρού διαβητικού, χρειάζεται μείωση των ημερήσιων θερμίδων, ώστε το βάρος του να διατηρείται κανονικό.

Κατά τη διάρκεια εμπύρετων νοσημάτων προκύπτουν ειδικά προβλήματα. Στις περιπτώσεις αυτές οι συνηθισμένες τροφές αντικαθίστανται από τα αντίστοιχα ισοδύναμα γάλακτος και φρούτων και συνιστάται υδαρής τροφή γενικώς. Στόχος, δηλαδή, είναι να

αποτραπεί η αφυδάτωση και η κετογένεση από έλλειψη υδατανθράκων. Αν παραστεί ανάγκη, χορηγούνται υγρά ενδοφλεβίως με ορούς, κάτι που είναι απαραίτητο, ιδιαιτέρως σε περιπτώσεις οξείας γαστρεντερίτιδας με εμέτους που δεν επιτρέπουν τη λήψη υγρών.

➤ Διαταραχές της όρεξης σε νεαρά άτομα με διαβήτη

Νευρογενής ανορεξία

Η νευρογενής ανορεξία παρουσιάζεται συνήθως σε νεαρές κοπέλες οι οποίες αποφεύγουν να τρώνε, με αποτέλεσμα να φτάνουν σε μεγάλη απίσχναση που συνοδεύεται και από διακοπή της εμμηνορρυσίας. Θεωρείται ότι αναλογικά παρατηρείται συχνότερα σε διαβητικά άτομα απ' ό,τι στον γενικό πληθυσμό.

Τα άτομα αυτά έχουν συνήθως λανθασμένη εικόνα του εαυτού τους και επιδιώκουν συνεχώς να υποσιτιάζονται λίγο, με αποτέλεσμα η απώλεια βάρους να είναι επικίνδυνη και για τη ζωή τους. Πολλές φορές υποκρίνονται ότι τρώνε, αποφεύγουν όμως να τρώνε μαζί με την οικογένειά τους, για να μη γίνεται αντιληπτό το μικρό ποσό τροφής που καταναλώνουν. Πολλές φορές δίνουν το φαγητό τους στο σκύλο τους ή το πετούν στην τουαλέτα για να μη γίνεται αντιληπτό ότι δεν έχουν φάει. Κάποτε χρησιμοποιούν καθαρτικά ή κάνουν προκλητό έμετο, αν κατά την εντύπωσή τους έχουν φάει περισσότερο του κανονικού. Επίσης, καταφεύγουν σε γυμναστικές ασκήσεις για να καταναλώσουν θερμίδες. Η θνητότητα της κατάστασης αυτής φτάνει στο 20%.⁵⁷

Νευρογενής βουλιμία

Η νευρογενής βουλιμία είναι το αντίθετο της νευρογενούς ανορεξίας. Μερικές φορές παρατηρείται στα ίδια άτομα που έχουν ανορεξία ή ακολουθεί μία περίοδο παρατεταμένης απώλειας βάρους. Η κατάσταση αυτή παρουσιάζεται σε νεαρές κοπέλες, αλλά μπορεί να παρουσιαστεί και σε μεγαλύτερες ηλικίες. Τα άτομα που έχουν νευρογενή βουλιμία καταναλώνουν ακόμη και 10.000 θερμίδες το 24ωρο. Διάφορα γλυκά, ιδίως σοκολάτες και παγωτά, αποτελούν καθημερινές προτιμήσεις τους σε καταχρηστικό βαθμό. Πολλές φορές αισθάνονται ενοχή που έφαγαν τόσο πολύ και καταφεύγουν σε προκλητούς εμέτους και σε καθαρτικά. Από τους εμέτους μπορεί να παρουσιαστούν διαβρώσεις λόγω του γαστρικού οξέος στην εσωτερική πλευρά των τομέων οδόντων και βράγχος φωνής. Από τους εμέτους και τα καθαρτικά μπορεί να παρουσιαστούν σοβαρές ηλεκτρολυτικές διαταραχές με σοβαρή υποκαλιαιμία και συνοδό κοιλιακή διάταση.⁵⁸

Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση διαταραχών

της όρεξης θεωρούνται οι παρακάτω: καταπιεστική οικογένεια, κυριαρχική μητέρα, επαγγέλματα όπως τα μοντέλα μόδας και χορεύτριες μπαλέτου. Ήδη έχει αναγνωριστεί ότι και ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί παράγοντα κινδύνου για νευρογενή ανορεξία ή και βουλιμία. Η συχνότητα της νευρογενούς ανορεξίας, ποικίλου βαθμού, αναφέρεται ότι φτάνει σε 7% σε διαβητικά άτομα ηλικίας 16-25 ετών.⁵⁹

Εκτός από την κλασική βαριά μορφή νευρογενούς ανορεξίας-βουλιμίας υπάρχει και μία ηπιότερη διαταραχή στην οποία οι διαβητικές κοπέλες, συνήθως σε εφηβική ή μεταεφηβική ηλικία, κάνουν λιγότερες μονάδες ινσουλίνης και αρνούνται να τις αναπροσαρμόσουν, με αποτέλεσμα να διατηρούν το σάκχαρό τους ανεβασμένο, ώστε να έχουν γλυκοζουρία και απώλεια θερμίδων στα ούρα.⁶⁰ Η συμπεριφορά αυτή μπορεί να συνδυάζεται και με βουλιμία. Οι υπογλυκαιμίες ή ο φόβος της υπογλυκαιμίας παίζουν ενδεχομένως ρόλο στη διαμόρφωση αυτής της τάσης.⁵⁷

➤ Φαρμακευτική αγωγή

Σουλφονουλουρίες

Για να δράσουν οι σουλφονουλουρίες απαιτείται να υπάρχουν λειτουργούντα Β κύτταρα και επομένως, εξ ορισμού, τα ινσουλινοεκκριτικά φάρμακα δεν έχουν καμία θέση στη θεραπεία του ΣΔ τύπου 1. Μπορεί να χορηγηθούν σε περιπτώσεις διαβήτη τύπου MODY για όσο χρονικό διάστημα αποδίδουν. Αποδίδουν ιδιαίτερα στον τύπο MODY 3, όπου απαιτείται προσεκτική χορήγηση μικρών δόσεων.⁴⁴

Μετφορμίνη

Οι διγουανιδες δεν έχουν ιδιαίτερο λόγο να χορηγούνται στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 1, δεδομένου ότι οι ασθενείς αυτοί δεν χαρακτηρίζονται από αντίσταση στην ινσουλίνη. Η χορήγησή τους έχει προταθεί σε περιπτώσεις σταθής διαβήτη, αλλά δεν υπάρχει σχετική τεκμηρίωση. Μπορεί να χορηγηθούν σε νεαρά άτομα με ΣΔ τύπου 2 που είναι παχύσαρκα.

Ινσουλινοθεραπεία

Όσα αναφέρθηκαν στο κεφάλαιο της ινσουλινοθεραπείας έχουν εφαρμογή και στη θεραπεία του παιδικού και εφηβικού διαβήτη. Μερικές φορές (με παλιότερες στατιστικές σε ποσοστό 20-25% των πρωτοδιαγνωσμένων περιπτώσεων) υπάρχει κατά τη διάγνωση κετοξέωση. Η δόση της ινσουλίνης σε περιπτώσεις κετοξέωσης είναι 0,1 u ανά Kg βάρους σώματος ανά ώρα.

Μετά την πλήρη ανάταξη της κετοξέωσης ή εξαρχής, αν δεν υπάρχει κετοξέωση, αρχίζει θεραπεία με δύο ή περισσότερες ενέσεις ινσουλίνης το 24ωρο. Πα-

λαιότερα προτιμούσαμε μίγματα ταχείας και ενδιάμεσης δράσης ινσουλίνης. Σήμερα κατέχει πρωτεύουσα θέση η ινσουλινοθεραπεία με 3 ή 4 ενέσεις το 24ωρο, γιατί είναι πιο αποδοτική και ευέλικτη. Στα πολύ μικρά παιδιά και γενικά πριν από την εφηβεία είναι δύσκολο να γίνουν αποδεκτά σχήματα τεσσάρων ενέσεων. Συχνά όμως αναγκαζόμαστε να δώσουμε οδηγίες για σχήματα τριών ενέσεων. Η προστιθέμενη τρίτη ένεση είναι ταχείας δράσης ινσουλίνη αμέσως πριν από το μεσημβρινό γεύμα. Σε σύγκριση με ασθενείς που κάνουν συμβατική ινσουλινοθεραπεία, οι ασθενείς που κάνουν σχήματα πολλαπλών ενέσεων το 24ωρο δεν έχουν πάντοτε καλύτερη HbA1c.^{61,62} Στις περισσότερες, όμως, περιπτώσεις η προσθήκη μίας επιπλέον ένεσης, π.χ. στο σχήμα δύο ενέσεων μείγματος 30/70, χορήγηση ταχείας ινσουλίνης αμέσως πριν από το μεσημβρινό φαγητό βελτιώνει τη ρύθμιση. Με τις πολλαπλές ενέσεις αναφέρεται ότι υπάρχει καλύτερη ψυχολογία⁶³ και μεγαλύτερη ευλυγισία στις συνθήκες της καθημερινής ζωής.⁶⁴ Ωστόσο, ο μεγαλύτερος αριθμός ενέσεων το 24ωρο δεν αποτελεί από μόνος του τη μαγική λύση για καλύτερη ρύθμιση του διαβήτη,⁶⁵ αν και τα σχήματα πολλαπλών ενέσεων εφαρμόζονται σχεδόν ως κανόνας σήμερα, λόγω άλλων πλεονεκτημάτων που έχουν, επειδή μεταξύ των άλλων επιφέρουν μικρότερη συχνότητα υπογλυκαιμιών και ο διαβήτης καθίσταται σταθερότερος, ιδίως με τη βραδεία ινσουλίνη προ του ύπνου σε ανάλογο βραδείας δράσης.⁶⁶

Η ινσουλίνη Glargine μπορεί να χορηγηθεί το πρωί για μεγαλύτερη ασφάλεια έναντι της υπογλυκαιμίας. Στα πολύ μικρά παιδιά των οποίων η λήψη τροφής δεν είναι σε ποσότητα και ώρα προβλέψιμη, μπορεί να χορηγηθεί ανάλογο ινσουλίνης ταχείας δράσης μετά τη λήξη του γεύματος, σε δόση που προσαρμόζεται στο μέγεθος του γεύματος που καταναλώθηκε.⁶⁷ Ότι ισχύει για την ινσουλίνη Glargine ισχύει και για την ινσουλίνη Detemir, αλλά με την τελευταία η κλινική πείρα είναι μικρότερη. Αναμένονται στην πράξη παρατηρήσεις για το βάρος ασθενών που κάνουν ινσουλίνη Detemir, δεδομένου ότι θεωρείται πως με αυτή την ινσουλίνη δεν αυξάνεται το βάρος του ασθενούς, εφόσον πρόκειται για άτομα με ΣΔ τύπου 2.^{67β} Σε μία μελέτη που αφορούσε σε ΣΔ τύπου 1 δεν φάνηκε διαφορά στο βάρος σώματος μεταξύ ομάδας που έκανε ινσουλίνη Glargine και άλλης που έκανε ινσουλίνη Detemir.^{67γ}

➤ Επιτυγχανόμενη ρύθμιση ΣΔ τύπου 1 παιδιών, εφήβων και νεαρών ατόμων

Το σχήμα ινσουλινοθεραπείας και η εντατική εκπαίδευση των γονέων, των παιδιών και των εφήβων συμβάλλουν σε καλύτερη ρύθμιση.⁶⁸ Σε μελέτη με 2.873

παιδιά από 22 κέντρα και 18 χώρες διαπιστώθηκε ότι στα κέντρα που είχαν μικρότερη μέση HbA1c είχαν και μεγαλύτερη αναλογία ασθενών σε εντατική ινσουλinoθεραπεία.⁶⁹ Πάντως είναι δύσκολο οι έφηβοι που άρχισαν με σχήμα δύο ενέσεων να πειστούν να εφαρμόσουν σχήμα 3 ή 4 ενέσεων το 24ωρο.⁷⁰ Αυτό οδήγησε πολλά κέντρα στην επιλογή θεραπείας με σχήμα 4 ενέσεων εξαρχής σε όλους τους εφήβους που εμφανίζουν ΣΔ τύπου 1. Βεβαίως, ακόμη και με εντατική ινσουλinoθεραπεία, η ρύθμιση του διαβήτη στους εφήβους είναι δύσκολη υπόθεση και η HbA1c, καθώς και οι τιμές γλυκόζης στο αίμα, είναι συγκριτικά υψηλότερες απ' ό,τι σε ενήλικες με ΣΔ τύπου 1.⁷⁰

Από ανασκόπηση διαφόρων βιβλιογραφικών πηγών προκύπτει από διαβητολογικές μονάδες, διεθνώς, ότι η HbA1c αναφέρεται συνήθως αρκετά αυξημένη, γεγονός που δείχνει τη δυσχέρεια ρύθμισης του διαβήτη σε αυτές της ηλικίας. Το πιο συνηθισμένο αναφερόμενο εύρος τιμών HbA1c είναι 7-9,7%. Στη Βοστώνη, το 2001 οι τιμές HbA1c ήταν 8,7+/- 1,2%⁷¹ και σε μελέτη που περιέλαβε 21 κέντρα από 17 χώρες (2.101 άτομα) οι τιμές ήταν παρόμοιες (8,74 +/- 1,2%).⁷² Σε σκοτσέζικη μελέτη επί 1.755 παιδιών η HbA1c ήταν 9,1+/- 1,2%.⁷³

Οι εργασίες με αυτά τα αποτελέσματα αναφέρονται για να καταδειχθεί η δυσκολία που υπάρχει στη ρύθμιση του ΣΔ παιδιών, εφήβων και νεαρών ατόμων.

Στη σκοτσέζικη μελέτη το εύρος της HbA1c ήταν από 5% έως 15%. Η πτωχή ρύθμιση είχε συσχέτιση με το σχήμα δύο ενέσεων, με αυξημένο δείκτη μάζας σώματος, αλλά και με κοινωνικούς παράγοντες. Παιδιά με έναν γονέα στο σπίτι είχαν χειρότερη ρύθμιση. Επίσης η ρύθμιση ήταν χειρότερη στα μεγαλύτερα παιδιά (10-15 ετών).

Στα μικρά παιδιά που έχουν και τον φόβο της βελόνας είναι πολύ δύσκολο να εφαρμοστεί θεραπεία με 3 ή 4 ενέσεις. Πάντως, σχήμα 3 ενέσεων έχουμε εφαρμόσει και σε μικρά παιδιά που είχαν ιδιαίτερη δυσκολία να ρυθμιστούν με σχήμα 2 ενέσεων. Το σχήμα 4 ενέσεων είναι δύσκολο να γίνει αποδεκτό από μικρά παιδιά και τους γονείς τους. Στα μικρά παιδιά -κάτω των 6 ετών- στις περισσότερες περιπτώσεις αρκούν τα σχήματα 2 ενέσεων.⁷⁴

Στη διάρκεια της εφηβείας, όμως, τα σχήματα 2 ενέσεων με ανθρώπινου τύπου ινσουλίνη κατά κανόνα δεν επαρκούν. Σε ορισμένα κέντρα προτείνεται σε όλους τους ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 σχήμα πολλαπλών ενέσεων και εγκατάλειψη του σχήματος 2 ενέσεων.⁷⁵

Αν υπάρχει κατά τη διάγνωση σημαντική κετονουρία χωρίς κετοξέωση, μπορεί να γίνει θεραπεία με ταχείας δράσης ινσουλίνη που χορηγείται ανά δωρο για 2-3 ημέρες και στη συνέχεια να εφαρμοστεί σχήμα

2 ενέσεων το 24ωρο. Η αρχική δόση ινσουλίνης καθορίζεται από την ηλικία των ασθενών και τον βαθμό της κέτωσης. Συνήθως οι δόσεις κυμαίνονται από 6-15 μονάδες. Σε παιδιά μικρότερα των 4 ετών απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή στην εξατομίκευση της δόσης της ινσουλίνης και στην ακρίβεια χορήγησής της. Η μοναδική πυκνότητα ινσουλίνης που κυκλοφορεί στη χώρα μας και είναι 100 u/ml δεν προσφέρεται, όταν πρόκειται να χορηγήσουμε μικρές δόσεις. Μάλιστα μερικές φορές χρειάζεται αραιώση της ινσουλίνης με φυσιολογικό ορό ή καλύτερα ειδικό διαλυτικό υγρό, ώστε να έχουμε μεγαλύτερη ακρίβεια στη δόση που χορηγείται.

➤ Θεραπεία με αντλία ινσουλίνης σε παιδιά και εφήβους

Η αντιμετώπιση του ΣΔ με αντλία υποδορίως έχει εφαρμοστεί με επιτυχία σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 8-16 ετών.⁷⁶⁻⁷⁹ Υπήρχε αυξημένη συχνότητα κετοξέωσης σε μία εργασία,⁷⁶ ενώ όχι ιδιαίτερα αυξημένη σε άλλη.⁷⁷ Συχνά (50%) ήταν τα τοπικά προβλήματα.⁸⁰ Σε μία δημοσίευση βρέθηκε ότι χορήγηση της ινσουλίνης με αντλία, στη διάρκεια της νύχτας, σε παιδιά προεφηβικής ηλικίας βοηθά στην καλύτερη ρύθμιση του διαβήτη. Στη διάρκεια της ημέρας εφαρμόζονταν ενέσεις ταχείας απορρόφησης ινσουλίνης πριν από τα κύρια γεύματα. Με τη νυκτερινή χορήγηση μέσω της αντλίας αντιμετωπίζονταν καλύτερα οι αιχμές της αυξητικής ορμόνης που στην εφηβική ηλικία απορρυθμίζει τον διαβήτη.⁸¹

Σε μια μεγάλη γερμανική μελέτη που περιέλαβε 1.567 παιδιατρικούς ασθενείς και δημοσιεύθηκε το 2007, οι συνηθέστεροι λόγοι που χορηγήθηκε η ινσουλίνη με αντλία ήταν: το φαινόμενο της αυγής (27,4%), η μείωση της συχνότητας της υπογλυκαιμίας (20%) και η μείωση της υπεργλυκαιμίας (18,1%). Η υπογλυκαιμία με κώμα μειώθηκε κατά 50% περίπου, αλλά η HbA1c μειώθηκε μόνο κατά 0,3% μονάδες μέτρησης στον έναν χρόνο.⁸²

Παιδιά προσχολικής ηλικίας στα οποία έγινε χορήγηση ινσουλίνης με αντλία δεν παρουσίασαν σημαντική διαφορά στη ρύθμιση του διαβήτη. Ως εκ τούτου οι συγγραφείς θεωρούν ότι απαιτείται ιδιαίτερη εξατομίκευση και περίσκεψη στη σχετική απόφαση, όταν πρόκειται για μικρά παιδιά.⁸³

Σε μία μελέτη παιδιατρικών ασθενών, 161 παιδιά ηλικίας από 1,5 έτη έως 18 έτη έκαναν θεραπεία με αντλία ινσουλίνης για 32 +/- 9 μήνες. Από αυτά, τα 26 παιδιά ήταν προσχολικής ηλικίας (< 7 έτη), τα 76 ήταν μαθητές Δημοτικού σχολείου (7-11 έτη) και τα 59 ήταν έφηβοι (12-18 ετών). Σημειωτέον ότι η μέση HbA1c ήταν 7,1% στα παιδιά προσχολικής ηλικίας, 7,8%

στους μαθητές και 8,1% στους εφήβους πριν από την έναρξη θεραπείας με αντλία ινσουλίνης. Υπήρξε μια σημαντική μείωση των μέσων τιμών HbA1c ύστερα από 12 μήνες με αντλία (HbA1c 6,5%, 7,3% και 7,4% αντιστοίχως), ($p < 0.02$). Παρατηρήθηκε μείωση της συχνότητας των σοβαρών υπογλυκαιμικών επεισοδίων ($p < 0.05$) σε όλες τις ομάδες. Το συμπέρασμα της εργασίας ήταν ότι ακόμη και οι πολύ μικρής ηλικίας ασθενείς μπορούν να τεθούν σε θεραπεία με αντλία για να επιτευχθεί καλύτερη ρύθμιση και λιγότερες υπογλυκαιμίες.⁸⁰

Η βελτίωση της ρύθμισης της γλυκαιμίας με την εφαρμογή αντλίας ινσουλίνης σε νεαρά άτομα έχει απόλυτη συσχέτιση με τον αριθμό των μετρήσεων γλυκόζης αίματος ημερησίως. Η μέθοδος χορήγησης ινσουλίνης με αντλία απαιτεί πολλές εξετάσεις αυτοελέγχου, ώστε να έχει τη μέγιστη απόδοση.⁸⁰

➤ Αυτοέλεγχος γλυκόζης στο σπίτι

Οι μικρές συσκευές αυτοελέγχου έχουν σήμερα εκτοπίσει την παλαιότερη τακτική προσδιορισμού της γλυκόζης στα ούρα. Το πλεονέκτημα των μετρήσεων στο αίμα είναι ότι μας πληροφορούν "εκείνη τη στιγμή" σε τι ύψος βρίσκεται η γλυκόζη στο αίμα. Η συχνότητα αυτοελέγχου ποικίλλει από άτομο σε άτομο και περιορίζεται από το κόστος του αυτοελέγχου, δεδομένου ότι τα ασφαλιστικά ταμεία δεν παραχωρούν πάντοτε δωρεάν τον απαραίτητο αριθμό δοκιμαστικών ταινιών. Σε πολλές μελέτες η συχνότητα του αυτοελέγχου σχετίστηκε θετικά με καλύτερες τιμές γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης. Εξάλλου είναι κοινή παρατήρηση ότι οι γονείς των διαβητικών παιδιών φροντίζουν να κάνουν συχνές εξετάσεις αυτοελέγχου. Ωστόσο το ζητούμενο από τους γονείς είναι το πώς θα αντιδράσουν σε ακραίες τιμές γλυκόζης αίματος, πράγμα που εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την εκπαίδευσή τους.

Τα νεαρά διαβητικά άτομα με αυξημένη HbA1c >9% έχουν τριπλάσια συχνότητα νοσηλειών ή επισκέψεων επειγόντως σε νοσοκομείο, λόγω της μεγαλύτερης απορρύθμισης του μέτρια ελεγχόμενου διαβήτη τους. Επίσης παρουσιάζουν μεγαλύτερη συχνότητα υπογλυκαιμιών. Επομένως δεν είναι ζήτημα μόνο επιπέδου ρύθμισης αλλά και μειωμένης προσοχής και εκπαίδευσης.⁷¹

Οι μετρήσεις αυτοελέγχου της γλυκόζης αίματος μπορεί να είναι τέσσερις ημερησίως και κατά αραιότερα διαστήματα να γίνονται μερικές μεταγευματικές μετρήσεις, καθώς και μία μέτρηση στις 3.30-4.00 π.μ. κατά τη διάρκεια του ύπνου.

Στον αυτοέλεγχο στα μικρά παιδιά που τρώνουν συχνά γεύματα, πρέπει να εκτιμάται το αποτέλεσμα σε σχέση με τη χρονική απόσταση από το προηγούμενο

γεύμα, δεδομένου ότι τις περισσότερες φορές οι λήψεις αίματος για μέτρηση είναι μεταγευματικές, οπότε τα επιδιωκόμενα όρια στόχοι είναι 80-100 mg υψηλότερα απ' ό,τι τα προγευματικά.

Οι στόχοι ρύθμισης θεωρητικά είναι αυστηρότεροι απ' ό,τι επιδιώκεται στην πράξη, γιατί με πολύ αυστηρούς στόχους αυξάνεται η συχνότητα των υπογλυκαιμιών στο τριπλάσιο, όπως φάνηκε και στη μελέτη DCCT.⁸⁴ Στους εφήβους μια HbA1c < 7,5% θεωρείται ικανοποιητική. Στην πράξη, ακόμη και αυτός ο στόχος επιτυγχάνεται το πολύ στο 25% των εφήβων με ΣΔ τύπου 1, εκτός αν βρίσκονται στη φάση της παροδικής ύφεσης του διαβήτη τους (αδημοσίευτες προσωπικές παρατηρήσεις).

➤ Προσδιορισμός κετονοσωμάτων

Παλαιότερα δεν ήταν πολύ συνιστώμενη η μέτρηση των κετονοσωμάτων στα ούρα για την παρακολούθηση της ρύθμισης του διαβήτη των νεαρών ατόμων και η σύσταση ήταν να γίνονται τέτοιες μετρήσεις μόνο σε περιόδους μεταβολικής απορρύθμισης. Το βέβαιο είναι ότι σε περιπτώσεις με καλή ρύθμιση της γλυκαιμίας η μέτρηση των κετονοσωμάτων φαίνεται περιττή και μάλλον αυξάνει το άγχος της οικογένειας, του παιδιού ή του εφήβου. Όμως η εξέλιξη της τεχνολογίας έφερε στο προσκήνιο μεθόδους μέτρησης του β-OH βουτυρικού οξέος στο αίμα, διαδικασία κατά πολύ ακριβέστερη από εκείνη της ανίχνευσης ακετοξικού οξέος στα ούρα που γινόταν με τις παλαιές μεθόδους.⁸⁵

Ο προσδιορισμός του β-OH βουτυρικού οξέος στο αίμα ανιχνεύει καλύτερα την κέτωση και είναι πλεονεκτικός έναντι του προσδιορισμού με συνηθισμένες δοκιμαστικές ταινίες ανίχνευσης κετονών στα ούρα, οι οποίες ανιχνεύουν κυρίως το ακετοξικό οξύ.⁸⁶

Είναι ενδιαφέρον ότι διαπιστώθηκε πως ανεύρεση β-OH-βουτυρικού οξέος, ακόμη και σε επίπεδα χαμηλότερα της διάγνωσης οξέωσης, συσχετίζονται με πτωχή ρύθμιση διαβήτη.⁸⁷

Πολλοί πιστεύουν ότι η ανίχνευση κετονοσωμάτων στο αίμα αυξάνει την εγρήγορση και την προσπάθεια για καλύτερη ρύθμιση. Χρειάζεται όμως σχετική εκπαίδευση και καθοδήγηση, ώστε να μη δημιουργείται άγχος και υπερβολικός σχολαστικισμός.

➤ Ύφεση του διαβήτη

Μετά την αρχική ρύθμιση του διαβήτη, τα περισσότερα παιδιά εμφανίζουν το φαινόμενο της ύφεσης του διαβήτη. Η περίοδος αυτή, που αποκαλείται «μήνας του μέλιτος» (honeymoon period στην αγγλοσαξονική βιβλιογραφία) είναι μία φάση της ζωής του διαβητικού κατά την οποία η ρύθμιση του διαβήτη είναι πολύ εύκολη και απαιτεί μικρές μόνο δόσεις ινσουλίνης. Το

πίνακας 10.9 Παράγοντες που αυξάνουν ή μειώνουν τις ανάγκες σε ινσουλίνη, δηλαδή μειώνουν ή αυξάνουν την ευαισθησία των ιστών στην ινσουλίνη.

Μειώνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη

Βραχυπρόθεσμα:

Αυξημένες τιμές γλυκόζης για 12-24 ώρες⁶⁸⁻⁷⁰

Αντιδραστική υπεργλυκαιμία

Λοιμώξεις με πυρετό

Stress⁷¹

Χειρουργικές επεμβάσεις

Κατάκλιση, ακινησία⁶⁹

Κετοξέωση

Μακροπρόθεσμα:

Εφηβεία

Κύηση

Αύξηση βάρους⁷²

Κάπνισμα⁷³⁻⁷⁵

Υπέρταση

Φάρμακα

Υπερθυρεοειδισμός

Χρόνιες λοιμώξεις

Αυξάνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη

Χαμηλές τιμές γλυκόζης

Απώλεια βάρους

Σωματική άσκηση

Μείωση θερμίδων και υδατανθράκων τροφής

Θηλασμός

Τοκετός

φαινόμενο αυτό οφείλεται στο γεγονός της ανάκτησης κάποιας λειτουργίας από τα Β κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος και έχει επιβεβαιωθεί με μετρήσεις του C πεπτιδίου σε άτομα που εμφανίζουν ύφεση του διαβήτη. Η ύφεση αυτή όμως σπανίως είναι πλήρης και ποτέ δεν είναι μόνιμη. Διαρκεί από λίγους μήνες, συνήθως 3 έως 6, έως το ανώτερο δύο χρόνια. Διακρίνεται σε πλήρη ύφεση, στην οποία το άτομο δεν χρειάζεται ινσουλίνη, και σε μερική ύφεση, στην οποία απλώς το άτομο χρειάζεται μικρές δόσεις ινσουλίνης, π.χ. μικρότερες από το 30-40% των Kg του βάρους σώματος. Η ύφεση συνήθως παύει να υφίσταται ύστερα από διάφορες λοιμώξεις. Η παύση της ύφεσης μπορεί να γίνει σταδιακά με την πάροδο του χρόνου ή απότομα κατά τη διάρκεια των λοιμώξεων. Όσο διαρκεί η ύφεση του διαβήτη, είναι δυνατή η ρύθμιση με πολύ μικρές δόσεις ή ακόμη και με μία ένεση ινσουλίνης 1-2 u το 24ωρο.⁸⁸ Η μείωση των αναγκών σε ινσουλίνη είναι σε μερικές περιπτώσεις τόσο μεγάλη, ώστε τίθεται το ερώτημα διακοπής της ινσουλινοθεραπείας. Η απάντηση στο ερώτημα αυτό σήμερα είναι αρνητική, γιατί έχει αποδειχθεί ότι η συνέχιση της ινσουλινοθεραπείας με μικρές δόσεις ινσουλίνης συμβάλλει στη μεγαλύτερη χρονική διάρκεια της ύφεσης. Εξάλλου, η επανέναρξη της ινσουλινοθεραπείας δημιουργεί έντονο ψυχολογικό τραύμα, τόσο στα παιδιά όσο και στους γονείς τους. Διακοπή ινσουλίνης επιβάλλεται να

γίνει όταν ακόμη και μία μονάδα ινσουλίνης προκαλεί υπογλυκαιμία. Ωστόσο ακόμη και σε τέτοια περίπτωση πρέπει να επιδιώκεται η συνέχιση της θεραπείας με ινσουλίνη, για τους προαναφερθέντες λόγους.

➤ Ανάγκες σε ινσουλίνη

Οι ανάγκες σε ινσουλίνη ποικίλλουν από άτομο σε άτομο και μεταβάλλονται στην παιδική ηλικία, όσο αναπτύσσεται το παιδί.

Συνηθισμένες δόσεις 24ώρου κατά τις πρώτες φάσεις έναρξης ινσουλίνης που χρησιμοποιούνται σύμφωνα με την κλινική Joslin της Βοστώνης σε ΣΔ των παιδιών και εφήβων είναι:⁵⁴

• Παιδιά, προέφηβοι 0,25-0,5 Units/Kg

• Έφηβοι 0,50-0,75 Units/Kg

• Παιδιά με κετοξέωση κατά τη διάγνωση χρειάζονται μεγαλύτερες δόσεις 0,75-1 Units/Kg και έφηβοι με απειθαρχία σε κανόνες διατροφής μπορεί να χρειάζονται έως και 20-30% περισσότερες μονάδες από τα Kg του σωματικού τους βάρους.

Είναι γεγονός ότι στην εφηβεία οι ανάγκες σε ινσουλίνη αυξάνονται πολύ και υποχωρούν μετά λίγα χρόνια. Σύμφωνα με δικές μας παρατηρήσεις, στην εφηβεία τα αγόρια χρειάζονται, κατά κανόνα, περίπου 1,2-1,4 u/Kg βάρους σώματος ημερησίως, ενώ τα κορίτσια λίγο περισσότερο από 1 u/Kg. Σε μικρότερη ηλικία τα αγόρια χρειάζονται πιθανώς μικρότερες δόσεις ινσουλίνης σε σύγκριση με τα κορίτσια σύμφωνα με αδημοσίευτες παρατηρήσεις του συγγραφέα. Οι ενήλικες με ΣΔ τύπου 1 κάνουν συνήθως δόσεις που κυμαίνονται από 0,7-0,8 u/Kg.⁸⁹ Σε δική μας εργασία βρήκαμε ότι ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 έκαναν 48,93±1,88 (SE) μονάδες το 24ωρο. Η δόση ινσουλίνης ανά Kg ήταν 0,71±0,03 (SE) και η δόση ινσουλίνης ανά BMI ήταν 2,01±0,08 (SE).⁹⁰ Οι ανάγκες σε ινσουλίνη αυξάνονται ή μειώνονται από την επίδραση διαφόρων παραγόντων που περιγράφονται στον πίνακα 10.9.

Ο διαβήτης στη διάρκεια της εφηβείας

Η έναρξη της εφηβείας μπορεί να καθυστερήσει, αν ο ΣΔ δεν ρυθμίζεται ικανοποιητικά, ενώ στα κορίτσια μπορεί να παρατηρηθεί αμηνόρροια ή αραιομηνόρροια.⁹¹ Ο διαβήτης γίνεται αρκετά δυσρρυθμιστος στην εφηβεία. Οι ανάγκες σε ινσουλίνη αυξάνονται ραγδαία, παράλληλα με τις ορμονικές μεταβολές της εφηβείας και τα ψυχολογικά προβλήματα των εφήβων. Η έμμηνη ρύση δυσχεραίνει χαρακτηριστικά τη ρύθμιση του διαβήτη στην προεμμηνορρυσική φάση. Αν κάτι τέτοιο παρατηρηθεί, απαιτείται αύξηση των δόσεων της ινσουλίνης (κατά 8-20 u) δύο ή τρεις ημέρες (μερικές φορές και 7-8 ημέρες) πριν από την έναρξη της εμμηνορρυσίας και κατά την πρώτη ημέρα της.

Στη διάρκεια της εφηβείας οι ασθενείς γίνονται ιδιαίτερα απείθαρχοι στη δίαιτα και, σε ορισμένες περιπτώσεις, χρησιμοποιούν τον διαβήτη ως όπλο-μέσο για την εκπλήρωση των επιθυμιών τους. Δεν είναι σπάνιο να παραλείπουν την ένεση της ινσουλίνης ή να κάνουν επίτηδες περισσότερες μονάδες. Με αυτό τον τρόπο οδηγούν τη μεταβολική τους κατάσταση σε μεγάλη απορρύθμιση. Η συχνότητα εισαγωγών των ασθενών στα νοσοκομεία είναι αυξημένη κατά την εφηβεία και αυτό αποτελεί μία ένδειξη του ότι, εκτός από τα γενικά προβλήματα της εφηβείας, ο νεαρός διαβητικός έχει τις επιπρόσθετες δικές του δυσκολίες.

Οι διαβητικοί έφηβοι στο πλαίσιο της αντιδραστικής συμπεριφοράς τους πολλές φορές δεν δίνουν σημασία στην ανάγκη για μεγαλύτερη προσοχή στη ρύθμιση του διαβήτη, αγνοώντας έτσι τους κινδύνους που συνεπάγεται αυτή η τακτική για την υγεία τους στο μέλλον. Μερικές φορές οι έφηβοι αντιδρούν έντονα ακόμη και στην ιδέα να επισκεφθούν τον γιατρό. Παρατηρείται τότε το φαινόμενο της διακοπής των επισκέψεων στον γιατρό για 2-3 ή και περισσότερα χρόνια. Αυτό φυσικά κάθε άλλο παρά εγγυάται καλή ρύθμιση στα χρόνια αυτά, γιατί παράλληλα οι έφηβοι εγκαταλείπουν τον αυτοέλεγχο του σακχάρου στα ούρα και το αίμα. Μετά τα παραπάνω είναι κατανοητό γιατί η ρύθμιση της γλυκαιμίας στην μετεφηβική ηλικία 16-20 ετών είναι η χειρότερη από όλες τις άλλες ηλικίες.

Ο γιατρός που εξετάζει διαβητικό έφηβο πρέπει να τον επαινεί όταν παρουσιάζει σημειώσεις με συχνό αυτοέλεγχο παρά να τον μαλώνει για αυξημένες τιμές. Αυτή η στάση θα βοηθήσει στη συνέχιση του αυτοελέγχου και της παρακολούθησης και θα αποτρέψει την εγκατάλειψη του αυτοελέγχου και των επισκέψεων στον ιατρό ή στο διαβητολογικό γιατρείο.

Στην εφηβεία γίνεται η μετάπτωση της ευθύνης της ρύθμισης του διαβήτη από τους γονείς στον έφηβο. Ωστόσο αυτή η μεταβίβαση πρέπει να γίνεται βαθμιαία και με έντεχνο τρόπο να διεξάγεται συζήτηση του αποτελέσματος του αυτοελέγχου, ώστε ο έφηβος να νιώθει ότι αυτός αποφασίζει, έστω και αν σε αυτό το έργο υποβοηθείται από τους γονείς του.

Σε σπάνιες περιπτώσεις υπάρχουν έντονα ψυχολογικά προβλήματα, για τα οποία απαιτείται η βοήθεια του ψυχιάτρου.

Στις σύγχρονες κοινωνίες στην ηλικία της εφηβείας πρέπει ο έφηβος να προστατευθεί από κακές έξεις και επικίνδυνες συνήθειες. Είναι πρωταρχική ανάγκη να αντιμετωπιστούν τα οινόπνευματώδη ποτά και το κάπνισμα. * Τα κορίτσια πρέπει να ενημερώνονται κατάλληλα, ώστε να αποφευχθεί μια ανεπιθύμητη εγκυμοσύνη. Τέλος, όσον αφορά στον έφηβο διαβητι-

κό, πρέπει να απομακρυνθεί ο κίνδυνος του εθισμού σε ναρκωτικά που τόσο ταλανίζουν τη χώρα μας τα τελευταία χρόνια. Το τελευταίο είναι εφικτό όταν δεν έχει παύσει η επικοινωνία και ο διάλογος μέσα στην οικογένεια και όταν ο έφηβος βάζει στόχους στη ζωή του και αποκτά καλά πρότυπα.

➤ Η ψυχολογία των γονέων και των παιδιών

Η ψυχολογία των γονέων ποικίλλει και εξαρτάται από την ψυχοσύνθεσή τους. Πάντως σε γενικές γραμμές οι γονείς περνούν από διαδοχικές φάσεις, που χαρακτηρίζονται με τη σειρά ως εξής:

- α) φάση αρχικού σοκ
- β) φάση άρνησης της πραγματικότητας
- γ) φάση μελαγχολίας-θυμού και άγχους
- δ) φάση προσαρμογής και οργάνωσης στη νέα πραγματικότητα.⁹²

Ο γιατρός πρέπει να βοηθήσει τους γονείς να περάσουν όσο το δυνατόν πιο γρήγορα και ανώδυνα τις παραπάνω φάσεις. Ανάλογες φάσεις περνά και το παιδί. Ακόμη μεγαλύτερη δυσκολία παρατηρείται, όταν η διάγνωση γίνεται στην εφηβεία.

Επιδίωξη του θεράποντος γιατρού ή της διαβητολογικής ομάδας είναι να προβλέψει και, αν είναι δυνατόν, να προλάβει έντονα ψυχολογικά προβλήματα που οδηγούν σε διαταραχές της συμπεριφοράς. Τα νεαρά άτομα μπορεί να εμφανίσουν κατάθλιψη, εμφανή ή λανθάνουσα, προβλήματα προσαρμογής στη νέα πραγματικότητα και διαταραχές της όρεξης (ανορεξία ή βουλιμία) που ήδη έχουμε αναφέρει. Η κατάθλιψη και το αυξημένο άγχος συνήθως υποχωρούν σε έξι μήνες από τη διάγνωση, αλλά συχνά επενέρονται στη φάση που παύει η περίοδος της ύφεσης του διαβήτη, όταν συνειδητοποιείται ότι η ρύθμιση του διαβήτη δεν είναι εύκολη υπόθεση.^{93,94}

Οι γονείς πολλές φορές αποκτούν μεγάλη φοβία υπογλυκαιμίας, ειδικά όταν έχουν την εμπειρία σοβαρής υπογλυκαιμίας στο παιδί τους το οποίο εμφάνισε κώμα και σπασμούς. Η εικόνα αυτή είναι πράγματι άσχημη και είναι εύκολο να δημιουργηθεί η σχετική φοβία. Για να μη δημιουργηθεί η φοβία αυτή στους γονείς μικρών παιδιών (κάτω των 6 ετών), πρέπει η ρύθμιση της γλυκαιμίας να γίνεται με μετριοπάθεια και όχι με πολύ χαμηλούς στόχους γλυκόζης αίματος.

* Αυτό μπορεί να γίνει με έντεχνη ενημέρωση για τους κινδύνους που συνεπάγεται η κατάχρηση οινόπνευματος και το κάπνισμα. Αυτή η ενημέρωση θα μπορούσε, για παράδειγμα, να γίνει σε συνομιλία των γονέων μεταξύ τους, οι οποίοι θα αναφερθούν σε πραγματική ή και φανταστική περίπτωση που συνέβη σε κάποιο διαβητικό παιδί (βαριά υπογλυκαιμία με κώμα λόγω χρήσης οινόπνευματώδους ποτού).

➤ Η εκπαίδευση των γονέων

Οι γονείς πρέπει να εκπαιδευτούν μεθοδικά και με πληρότητα στην αντιμετώπιση του διαβήτη και σε όλες τις πτυχές που περιλαμβάνει αυτή, δηλαδή δίαιτα, διενέργεια ενέσεων ινσουλίνης, κατ' οίκον αυτοέλεγχο γλυκόζης αίματος, μεταβολές δόσεων ινσουλίνης βάσει του αυτοελέγχου, αναγνώριση και αντιμετώπιση υπογλυκαιμίας, μέτρα αντιμετώπισης του διαβήτη λόγω επιπρόσθετης ασθένειας που απορρυθμίζει τον μεταβολισμό, συμμετοχή σε αθλοπαιδιές, κ.λπ. Το ιδανικό είναι αυτή η γνώση να παρασχεθεί από ειδική διαβητολογική ομάδα ή από έμπειρο διαβητολόγο που δεν φείδεται χρόνου προς τούτο. Η εκπαίδευση των παιδιών πρέπει να γίνεται με προσαρμογή στις ανάγκες της ηλικίας τους.⁵⁴ Για παράδειγμα, δεν πρέπει να μιλούμε για χρόνιες επιπλοκές του διαβήτη σε ένα παιδί, μπορούμε όμως να λέμε ότι με την καλή ρύθμιση του διαβήτη "θα γίνεις δυνατός και θα ψηλώσεις" ή και "δεν θα αρρωσταίνεις εύκολα". Η εκπαίδευση απευθύνεται κυρίως στους γονείς, όταν το παιδί τους είναι πολύ μικρής ηλικίας και δεν μπορεί να έχει συμμετοχή στην προσπάθεια ρύθμισης της γλυκαιμίας του, αλλά πρέπει να απευθύνεται απευθείας στον ίδιο τον έφηβο των 16 ετών, ενώ οι γονείς παρακολουθούν τον εκπαιδευτή γιατρό ή την εκπαιδευτριά νοσηλεύτρια.

➤ Η υπερπροστασία των γονέων

Ένα πρόβλημα που παρατηρείται συχνά είναι μία δυσμενής επίδραση του υπερβολικού άγχους των γονέων στον ψυχισμό του εφήβου. Η στάση των γονέων χαρακτηρίζεται από υπερπροστασία, που όμως οδηγεί είτε σε πλήρη εξάρτηση του νεαρού διαβητικού είτε σε αντιδραστική επαναστατικότητα. Για να είναι αποτελεσματική η συμβολή του γιατρού στην αντιμετώπιση των προβλημάτων αυτών, είναι απαραίτητο να δημιουργηθεί κλίμα εμπιστοσύνης μεταξύ γιατρού και ασθενούς και συνεργασία γιατρού, γονέων και δασκάλων. Η ρύθμιση του διαβήτη απαιτεί βαθιά γνώση, ψυχραιμία, λιγότερο συναισθηματισμό αλλά και κατανόηση. Πολλές φορές η υπερπροστασία της μητέρας εξακολουθεί και σε ηλικίες 17-25 ετών. Το γεγονός αυτό εμποδίζει τον νεαρό διαβητικό να αναλάβει τις ευθύνες του και να ασχοληθεί προσωπικά με τη ρύθμιση του διαβήτη του. Σε τέτοιες περιπτώσεις η μητέρα συνηθίζει να συνοδεύει τον γιο ή την κόρη της στον διαβητολόγο, ακόμη και όταν η ηλικία τους είναι μεγαλύτερη των 25 ετών.⁹⁵

➤ Η διενέργεια των ενέσεων

Μετά το όγδοο έτος της ηλικίας οι περισσότεροι νεαροί διαβητικοί είναι σε θέση να κάνουν μόνοι τους τις

ενέσεις ινσουλίνης. Οι γονείς πρέπει να επιβλέπουν τη δόση και την τεχνική της ένεσης με διακριτικότητα. Έτσι, αυξάνεται το αίσθημα της ανεξαρτησίας των μικρών ασθενών και αμβλύνεται το αίσθημα μειονεκτικότητάς τους. Μερικές φορές δημιουργείται λιπούπερτροφία στα σημεία των ενέσεων, γιατί τα παιδιά προτιμούν την επανάληψη των ενέσεων στα ίδια σημεία, όπου δεν αισθάνονται καθόλου την ενόχληση της ένεσης. Χρειάζεται, επομένως, περιοδική επισκόπηση των σημείων των ενέσεων και εξαρχής τήρηση του κανόνα της συχνής αλλαγής των θέσεων τους. Στα πολύ μικρά παιδιά είναι προτιμότερο να χρησιμοποιούνται βελόνες μήκους 6 mm. Η ένεση πρέπει να γίνεται με μικρή κλίση της βελόνας και το δέρμα να ανασηκώνεται σε πτυχή, αν χρησιμοποιείται βελόνα 8mm.

Στις περιπτώσεις εκείνες που ένας έφηβος αρνείται να κάνει την ένεση μόνος του, υπάρχει συνήθως πρόβλημα υπερπροστασίας των γονέων. Οι ώρες διενέργειας των ενέσεων ινσουλίνης πρέπει να είναι όσο γίνεται σταθερές. Η πρωινή ένεση ινσουλίνης πρέπει να χορηγείται 30 min πριν από το φαγητό και αυτό δημιουργεί μία δυσκολία στην οικογένεια, γιατί επιβάλλει να γίνεται η πρωινή αφύπνιση νωρίτερα. Η αυξημένη πρωινή αντίσταση στην ινσουλίνη, που οφείλεται σε ορμονικές αιτίες, επιβάλλει να τηρείται το ημίωρο πριν από το πρωινό φαγητό.⁹⁶

Για τις υπόλοιπες ενέσεις αυτό δεν έχει τόση σημασία.⁷⁵

➤ Η συμμετοχή σε αθλοπαιδιές

Η κανονική παρακολούθηση των μαθημάτων στο σχολείο και η συμμετοχή στη Γυμναστική και σε αθλοπαιδιές πρέπει να ενθαρρύνονται, γιατί με τη συστηματική άσκηση μειώνεται το άγχος και βελτιώνεται το ηθικό των μικρών ασθενών που δεν νιώθουν αποκομμένοι από τα υπόλοιπα παιδιά.⁹⁴

Εξάλλου, όταν η άσκηση γίνεται σε ώρες που υπάρχει μικρή υπεργλυκαιμία, ευνοείται η πτώση της γλυκόζης στο αίμα. Για να αποφεύγονται ενοχλητικές υπογλυκαιμίες, συνιστάται η λήψη, πριν από την άσκηση, 15 g υδατανθράκων για άσκηση 45'-60'. Σε αθλητές νεαρούς διαβητικούς συνιστάται λήψη 30-40 g υδατανθράκων για κάθε δύο ώρες άσκησης. Όμως, η πιθανότητα υπογλυκαιμίας αυξάνεται με την παρατεταμένη άσκηση. Αν η άσκηση είναι εκ των προτέρων προγραμματισμένη, μπορεί να γίνει μείωση της δόσης της ινσουλίνης που θα προηγηθεί της άσκησης κατά 20% περίπου.

Υπάρχουν διαβητικοί που ασχολήθηκαν συστηματικά με τον αθλητισμό. Ωστόσο, η υπερβολική ενασχόληση με τον αθλητισμό προσθέτει έναν παράγοντα δυσκολίας στη ρύθμιση του διαβήτη, γιατί αυξάνονται οι υπογλυκαιμίες. Σε μερικά, μάλιστα, αθλήματα οι υπογλυκαιμίες είναι περίπου αναπόφευκτες, εκτός

αν ο διαβητικός κάνει πολύ συχνό αυτοέλεγχο και καταναλώνει συστηματικώς επιπλέον υδατάνθρακες, προκειμένου να καλύψει τις αυξημένες ανάγκες του σε ενέργεια.

Η σωματική άσκηση μίας ώρας ευαισθητοποιεί τους ιστούς στη δράση της ινσουλίνης για τις επόμενες οκτώ περίπου ώρες. Αν η άσκηση είναι καθημερινή, μειώνονται οι ανάγκες σε ινσουλίνη, γι' αυτό και πρέπει να δώσουμε συστάσεις για μείωση των δόσεων. Αν η άσκηση δεν είναι καθημερινή, τότε πρέπει ο διαβητικός νεαρός να λαμβάνει επιπλέον υδατάνθρακες σε ποσότητα που να καλύπτει τις ανάγκες του και να αποτρέπει την υπογλυκαιμία.

Έχει μεγάλη σημασία να αποφεύγεται η σοβαρή υπογλυκαιμία στα μικρά παιδιά, γιατί με την εμπειρία μιας υπογλυκαιμίας με σπασμούς και κώμα πολλές φορές δημιουργείται η τάση να αφήνονται αρκετά αυξημένες τιμές γλυκόζης στο αίμα, ώστε να νιώθουν αίσθημα ασφάλειας απέναντι στον κίνδυνο της υπογλυκαιμίας.⁹⁷

Για τον ίδιο λόγο τα παιδιά από μόνα τους, αλλά και με παρακίνηση των γονέων τους, συχνά υπεραντιδρούν στην υπογλυκαιμία και καταναλώνουν μεγάλη ποσότητα υδατανθράκων, με αποτέλεσμα τις επόμενες ώρες να έχουν μεγάλη υπεργλυκαιμία.⁹⁷

Η κολύμβηση πρέπει να γίνεται παράλληλα προς την ακτή, ώστε αν ο ασθενής πάθει υπογλυκαιμία να μπορεί εύκολα να βγει από τη θάλασσα. Απαγορεύονται οι καταδύσεις, ιδίως με φιάλες οξυγόνου, για ευνόητους λόγους.

Η Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρία⁵⁵ συνιστά στο θέμα της άσκησης των διαβητικών παιδιών και εφήβων τα εξής:

- Διάρκεια άσκησης από 30-60 λεπτά.
- Έλεγχος γλυκόζης αίματος πριν από την άσκηση.
- Λήψη επιπλέον υδατανθράκων, αν η γλυκόζη αίματος είναι κάτω από τους στόχους.
- Για παρατεταμένη άσκηση ανά ώρα μέτρηση γλυκόζης αίματος και ανάλογη προσθήκη υδατανθράκων.
- Με την έναρξη νέου προγράμματος άσκησης (νέου αθλήματος), συχνός αυτοέλεγχος γλυκόζης αίματος το 12ωρο που έπεται της άσκησης, ώστε να προσαρμοστούν οι δόσεις ινσουλίνης, αναλόγως.
- Η άσκηση πρέπει να ενθαρρύνεται σε διαβητικά παιδιά και εφήβους, ιδίως αν είναι υπέρβαρα, και να αποθαρρύνεται η καθιστική ζωή.

➤ Ο ρόλος της άσκησης στη ρύθμιση του διαβήτη

Η άσκηση παραδοσιακά αναφερόταν ως σύσταση στις οδηγίες της αντιμετώπισης του διαβήτη στα παιδιά και τους εφήβους. Στη σύγχρονη βιβλιογραφία όμως

υπάρχουν εκ διαμέτρου αντίθετες απόψεις και ευρήματα.

Παλαιότερα οι Gabriele και Marble παρατήρησαν βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου σε παιδιά που βρίσκονταν σε κατασκήνωση και απέδωσαν το εύρημα αυτό στην αυξημένη σωματική δραστηριότητα.⁹⁸

Η σωματική ευεξία και γύμναση σε 27 εφήβους με ΣΔ τύπου 1 βρέθηκε να έχει σχέση με βελτιωμένη ευαισθησία των ιστών στην ινσουλίνη και καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο.⁹⁹

Αντιθέτως σε μελέτη 14 εφήβων με ΣΔ τύπου 1 που υποβλήθηκαν σε τριμηνιαίο πρόγραμμα άσκησης, δεν παρατηρήθηκε μεταβολή του γλυκαιμικού ελέγχου.¹⁰⁰ Οι ανάγκες σε ινσουλίνη των κοριτσιών ήταν μεγαλύτερες. Δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της συνολικής σωματικής δραστηριότητας και του γλυκαιμικού ελέγχου. Ωστόσο, βρέθηκε ότι παιδιά που είχαν δραστηριότητα πριν από τις 9 π.μ. είχαν καλύτερη μέση τιμή γλυκόζης και φρουκτοζαμίνης. Η ενωρίτερη πρωινή αφύπνιση είχε συσχέτιση με καλύτερες τιμές γλυκόζης μετά το μεσημβρινό φαγητό.¹⁰¹

Το 2006 δημοσιεύθηκε μεγάλης κλίμακας μελέτη (Αυστρία και Γερμανία με 19.143 άτομα με ΣΔ τύπου 1, ηλικίας 3-20 ετών) του αποτελέσματος της τακτικής σωματικής άσκησης στη ρύθμιση του διαβήτη και στη συχνότητα των υπογλυκαιμιών. Το συμπέρασμα της μελέτης ήταν ότι η τακτική και προγραμματισμένη άσκηση βελτιώνει τη ρύθμιση του διαβήτη, χωρίς να αυξάνει τη συχνότητα των σοβαρών υπογλυκαιμιών.¹⁰²

Ωστόσο, η άσκηση δεν αποτελεί μέσο ρύθμισης του διαβήτη στον ασθενή με ΣΔ τύπου 1, γιατί μπορεί να δράσει, μεταφορικά, σαν δίκοπο μαχαίρι. Στον απορρυθμισμένο διαβητικό αυξάνει την απορρύθμιση και στον ρυθμισμένο προδιαθέτει σε υπογλυκαιμία. Η άσκηση αποτελεί μία ευχάριστη γύμναση του σώματος, σύμφυτη με την ηλικία του ατόμου, αλλά δεν πρέπει να γίνεται παρανόηση του ρόλου της στον μεταβολισμό του διαβητικού. Άσκηση μπορεί και πρέπει να γίνεται, γιατί προσφέρει σημαντικό συνολικά όφελος, αλλά χρειάζεται προγραμματισμός, εκπαίδευση και προσοχή. Από την άλλη πλευρά, είναι σχεδόν βέβαιο ότι το οκνηρό παιδί που μένει πολλές ώρες μπροστά στην τηλεόραση δεν έχει τις καλύτερες προϋποθέσεις για την επιθυμητή δυνατή ρύθμιση. Επομένως, πρέπει να ενθαρρύνεται η άσκηση, αλλά να γίνεται προγραμματισμένα και με συγκεκριμένες προδιαγραφές ασφάλειας.

➤ Καθυστέρηση του ύπνου στη νεαρή ηλικία

Οι νεαροί διαβητικοί συχνά επιλέγουν να κοιμούνται δύο-τρεις ώρες ή και περισσότερο μετά την κανονική ώρα του ύπνου. Αυτό γίνεται άλλοτε γιατί διαβάζουν

για εξετάσεις και άλλοτε γιατί ψυχαγωγούνται. Η παραμονή τους όμως σε συνθήκες εγρήγορσης τις ώρες που συνήθως κοιμούνται, σημαίνει αυξημένες καύσεις κατά το συγκεκριμένο χρονικό διάστημα και προδιάθεση για υπογλυκαιμία. Για τον λόγο αυτό συνιστάται, για κάθε δύο ώρες καθυστέρησης της κατάκλισης για ύπνο, επιπλέον λήψη 20 g υδατανθράκων.

Ίσως η μεγαλύτερη δυσκολία στη ζωή ενός νεαρού ατόμου που πάσχει από ΣΔ να είναι η τήρηση σταθερού ωραρίου ενέσεων, γευμάτων και ύπνου. Η ανάγκη να μη φαίνεται “άτομο διαφορετικό” και να νιώθει ότι ανήκει σε μια ομάδα, παρέα του σχολείου ή της γειτονιάς, κάνει τον νεαρό διαβητικό να συμμετέχει σε ομαδικές δραστηριότητες ψυχαγωγίας που κάθε άλλο παρά διευκολύνουν τη ρύθμιση του διαβήτη. Ένα σημαντικό πρόβλημα δημιουργείται όταν ύστερα από μία βραδιά διασκέδασης με “ξενύχτι”, το επόμενο πρωί ο ασθενής αδυνατεί να ξυπνήσει την κανονική ώρα για την ένεση της ινσουλίνης και το πρωινό του γεύμα. Αν, τελικώς, κάνει την ένεση με καθυστέρηση 3-4 ωρών, θα υπάρχει αρχική υπεργλυκαιμία, λόγω έλλειψης ινσουλίνης, αλλά και αυξημένη πιθανότητα υπογλυκαιμίας, μετά την επόμενη ένεση, γιατί δεν θα έχει λήξει η δράση της πρωινής δόσης και θα δρουν δύο δόσεις ινσουλίνης στο ίδιο χρονικό διάστημα. Γενικώς μπορεί να λεχθεί ότι ασθενείς με ακατάστατο ωράριο ενέσεων, φαγητού και ύπνου έχουν και ακατάστατο διαβήτη, με συχνές υπογλυκαιμίες, που εναλλάσσονται συχνά με πολύ υψηλές τιμές γλυκόζης στο αίμα. Το ακατάστατο ωράριο αποτελεί έναν πολύ σοβαρό λόγο για την επιδείνωση της ρύθμισης του διαβήτη στην εφηβεία και τη μετεφηβική ηλικία.

➤ Η υπογλυκαιμία στα παιδιά

Τα παιδιά αισθάνονται τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας λίγο διαφορετικότερα απ’ ό,τι οι ενήλικες διαβητικοί. Από την εργασία του Ross και συν.⁹⁹ προκύπτουν τα παρακάτω ποσοστά αναφοράς υπογλυκαιμικών συμπτωμάτων από τα ίδια τα παιδιά και τους γονείς τους (πίνακας 10.10).

Διάφορα άλλα συμπτώματα αναφέρθηκαν σε μικρότερο ποσοστό. Όπως φαίνεται από τον πίνακα, οι γονείς των παιδιών ανέφεραν σε παρόμοια περίπου ποσοστά πολλά από τα συμπτώματα. Διαφορές σημαντικές παρατηρήθηκαν ως προς τα συμπτώματα “τρόμος, ζάλη, πείνα” που τα παιδιά ανέφεραν σε μεγαλύτερο ποσοστό από τους γονείς και “κεφαλαγία, ευερεθιστότητα, σύγχυση, επιθετικότητα” που ανέφεραν συχνότερα από τα παιδιά οι γονείς.

Η υπογλυκαιμία από ινσουλίνη είναι γενικώς συχνότερη στα παιδιά με ΣΔ τύπου 1 για πολλούς λόγους. Τα παιδιά έχουν μεγαλύτερη κινητικότητα -που τα

πίνακας 10.10 Συμπτώματα υπογλυκαιμίας, όπως αναφέρονται από τους γονείς και τα ίδια τα παιδιά

Συμπτώματα	Αναφορά παιδιών	Αναφορά γονέων
Τρόμος	88%	79%
Ζάλη	87%	66%
Πείνα	84%	74%
Αδυναμία	83%	79%
Εφίδρωση	73%	76%
Σύγχυση	70%	75%
Υπνηλία	69%	63%
Αίσθημα θερμότητας	68%	57%
Κεφαλαγία	65%	73%
Ευερεθιστότητα	65%	85%
Επιθετικότητα	62%	75%
Ανησυχία	57%	61%

ευαισθητοποιεί στην ινσουλίνη- και βαθύτερο ύπνο, με υπογλυκαιμίες που δεν γίνονται αντιληπτές ή εξελίσσονται βαρύτερα. Έτσι παρατηρείται το φαινόμενο, ύστερα από μερικές έντονες υπογλυκαιμίες, να παύουν να αντιλαμβάνονται έγκαιρα –με τα κλασικά νευρογενή συμπτώματα– την υπογλυκαιμία. Η υπογλυκαιμία είναι συχνότερη και βαρύτερη στα αγόρια σε σύγκριση με τα κορίτσια, προφανώς λόγω της εντονότερης κινητικότητας των αγοριών.

Κλινικώς διακρίνουμε την υπογλυκαιμία σε τρεις διαβαθμίσεις βαρύτητας.

- Ελαφρά υπογλυκαιμία (Αντιμετώπιση εύκολη με γλυκόζη per os).
- Μέτρια υπογλυκαιμία (Βοήθεια άλλου ατόμου, αλλά χορήγηση γλυκόζης per os).
- Βαριά (σοβαρή) υπογλυκαιμία (Βοήθεια από άλλο άτομο, ένεση γλυκαγόνης).

Στη μέτριας βαρύτητας υπογλυκαιμία υπάρχουν και συμπτώματα νευρογλυκοπενίας και απαιτείται χορήγηση γλυκόζης 20-30g per os για να επανέλθει η γλυκόζη αίματος σε επίπεδα >80mg/dl.

Οι βαριές υπογλυκαιμίες είναι πιο συχνές σε παιδιά κάτω των 6 ετών και το 1/3 των επεισοδίων αυτών συμβαίνουν χωρίς προειδοποιητικά συμπτώματα. Γενικώς μπορεί να λεχθεί ότι τα παιδιά που είναι μικρότερα των 6 ετών δεν αντιλαμβάνονται την υπογλυκαιμία και δεν είναι σε θέση να ειδοποιήσουν τους γονείς τους για το τι αισθάνονται.¹⁰³ Μάλιστα, έχει καταγραφεί μεγάλη συχνότητα μικρών υπογλυκαιμιών στη διάρκεια της νύχτας, τις οποίες οι μικροί ασθενείς δεν αντιλαμβάνονται.¹⁰⁴

Η μικρή ηλικία, η αδυναμία αντίληψης της υπογλυκαιμίας και οι πρόσφατες ή οι βαριές υπογλυκαιμίες είναι παράγοντες κινδύνου σοβαρής υπογλυκαιμίας.¹⁰⁵

Νυκτερινές υπογλυκαιμίες συμβαίνουν συχνά και αποτελούν το 30% των υπογλυκαιμιών στα παιδιά.¹⁰⁶ Οι υπογλυκαιμίες αυτές δεν γίνονται πάντοτε αντιληπτές. Ο μόνος τρόπος να μάθουν οι γονείς και ο γιατρός αν συμβαίνουν νυκτερινές υπογλυκαιμίες είναι να κάνουν εξετάσεις αίματος για σάκχαρο στη διάρκεια του ύπνου. Η νυκτερινή υπογλυκαιμία είναι λιγότερο συχνή, αν η ταχείας δράσης ινσουλίνη γίνει πριν από το βραδινό φαγητό και η ενδιάμεσης διάρκειας ινσουλίνη γίνει 2-3 ώρες αργότερα, προ του ύπνου. Επίσης στην πρόληψη νυκτερινής υπογλυκαιμίας βοηθά η μέτρηση της γλυκόζης στο αίμα, πριν από την ώρα του ύπνου. Τιμές γλυκόζης κάτω των 120 mg/dl θεωρείται ότι προδιαθέτουν σε υπογλυκαιμία.

Στα παιδιά με αρρυθμιστο διαβήτη (HbA1c 9,81% ± 1,2 SD) η πρόκληση υπογλυκαιμίας προκάλεσε έκκριση αδρεναλίνης, νευρογενή συμπτώματα και συνολικό βαθμό (score) συμπτωμάτων παρόμοιο με των φυσιολογικών παιδιών. Η αντίδραση αδρεναλίνης εμφανίστηκε στα 61-67 mg/dl στο πλάσμα. Η έκκριση ορμονών ήταν μικρότερη στα διαβητικά παιδιά και έγινε σε χαμηλότερες τιμές γλυκόζης απ' ό,τι στα φυσιολογικά παιδιά. Βρέθηκε, επίσης, ότι τα παιδιά με υψηλό BMI φαίνεται να έχουν αυξημένη αντίληψη της πτώσης της γλυκόζης στο πλάσμα.¹⁰⁷

Για τους παραπάνω λόγους, οι στόχοι ρύθμισης του διαβήτη στα μικρά παιδιά πρέπει να είναι λιγότερο φιλόδοξοι. Μια HbA1c από 7,5 έως 8,5 % θεωρείται ικανοποιητική στα παιδιά προσχολικής ηλικίας.⁵⁵

Οι υπογλυκαιμίες, με τη συχνή έξτρα λήψη θερμίδων, μπορεί να οδηγήσουν σε μη επιθυμητή αύξηση του βάρους των νεαρών διαβητικών. Μερικά παιδιά παθαίνουν επίτηδες υπογλυκαιμία -προκαλώντας ένα σφάλμα στο ωράριο ή στην ποσότητα του φαγητού- για να φάνε γλυκό, αφού πρώτα πάθουν υπογλυκαιμία!

Μερικές φορές γίνονται αντιληπτά υπογλυκαιμικά συμπτώματα, χωρίς να διαπιστώνεται αντίστοιχα χαμηλό σάκχαρο στο αίμα. Αυτό μπορεί να οφείλεται:

α) Στο αυξημένο όριο στάθμης γλυκόζης στο οποίο κινητοποιείται ο μηχανισμός της υπογλυκαιμίας.

β) Στην καθυστερημένη μέτρηση της γλυκόζης στο αίμα, οπότε έχει συμβεί ήδη αυτόματη αντιρρόπηση με την έκκριση αντιρροπιστικών ορμονών της ινσουλίνης.

γ) Στην αντίληψη υπογλυκαιμικών συμπτωμάτων λόγω στρες (έκκριση κατεχολαμινών), χωρίς να υπάρχει πραγματικά υπογλυκαιμία.

Μερικές φορές οι έφηβοι και οι νεαρές κοπέλες αρνούνται να αυξήσουν τις δόσεις της ινσουλίνης, παρόλο που είναι αρρυθμιστοί, επειδή εμφανίζουν υπογλυκαιμικά συμπτώματα με φυσιολογικές τιμές σακχάρου στο αίμα. Για να μειωθεί το όριο της γλυ-

κόζης του αίματος, στο οποίο γίνεται η αντίληψη των συμπτωμάτων της υπογλυκαιμίας, πρέπει να βελτιωθεί προσεκτικά και σταδιακά η ρύθμιση του σακχάρου.

Η υπογλυκαιμία με απώλεια συνείδησης είναι συχνότερη στα παιδιά <8 ετών και σε αυτά που έχουν φυσιολογικές τιμές HbA1c. Αυτό είναι το κύριο εύρημα πολυκεντρικής μελέτης που περιέλαβε 2.873 παιδιά και εφήβους από 18 χώρες.⁶⁵ Ωστόσο υπάρχει και μελέτη σύμφωνα με την οποία η υπογλυκαιμία στα παιδιά δεν αυξάνεται σε συχνότητα και ένταση, παρά τη χαμηλή HbA1c, αν υπάρχει σωστή εκπαίδευση για τον διαβήτη και την πρόληψη της υπογλυκαιμίας.¹⁰⁹

Γενικώς τα παιδιά μπορεί να ανέχονται επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα που στους ενήλικες προκαλούν υπογλυκαιμία. Για όλους τους παραπάνω λόγους, μπορεί να λεχθεί ότι οι εκδηλώσεις της υπογλυκαιμίας στα παιδιά δεν είναι ίδιες με των ενηλίκων. Έτσι, πολλοί μικροί διαβητικοί εμφανίζουν απλώς ευερεθιστότητα και αδυναμία πνευματικής συγκέντρωσης. Άλλοι, ως κύριο σύμπτωμα υπογλυκαιμίας εμφανίζουν κεφαλαλγία. Σε πολύ έντονη υπογλυκαιμία υπάρχει ναυτία με ή χωρίς έμετο. Τα παιδιά σπανίως αναφέρουν ως σύμπτωμα το αίσθημα παλμών, ίσως επειδή κινούνται έντονα στα παιχνίδια τους, οπότε το αίσθημα παλμών υπάρχει συχνά και έχουν εξοικειωθεί με αυτό. Κατά τη διάρκεια του ύπνου, η υπογλυκαιμία εκδηλώνεται συχνά με εφιαλτικά όνειρα και οι γονείς ακούν βογγητά ή φωνές. Αν το παιδί δεν ξυπνήσει, πράγμα ευτυχώς σπάνιο, προκαλούνται επιληπτοειδείς σπασμοί. Είναι φυσικό τότε να τεθεί θέμα διαφορικής διάγνωσης από επιληψία. Βαβαίως, μία πραγματική επιληπτική κρίση μπορεί να εκλύεται σε συνθήκες υπογλυκαιμίας και, επιπλέον, οι επιληπτικές κρίσεις είναι συχνότερες στη διάρκεια του ύπνου. Πάντως στη μεγαλύτερή τους αναλογία οι διαβητικοί που εμφανίζουν σπασμούς δεν έχουν επιληψία αλλά μόνο υπογλυκαιμία.

Στα παιδιά που έχουν πάθει αρκετές υπογλυκαιμίες και σε αυτά που το επίπεδο της γλυκαιμίας τους βρίσκεται συχνά σε πολύ χαμηλά επίπεδα μπορεί να εμφανιστεί απώλεια των προειδοποιητικών συμπτωμάτων υπογλυκαιμίας. Συνήθως υπάρχει διάρκεια διαβήτη μεγαλύτερη από 5 χρόνια, οπότε δεν υπάρχει και απάντηση της γλυκαγόνης στην υπογλυκαιμία.¹¹⁰

Η καλύτερη επιβεβαίωση της υπογλυκαιμίας γίνεται με άμεσο προσδιορισμό της γλυκόζης αίματος με τη χρήση δοκιμαστικών ταινιών μέτρησης γλυκόζης και μετρητή σακχάρου. Το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα για πιθανή επιληψία δεν πρέπει να γίνεται σε συνθήκες υπογλυκαιμίας, γιατί δίνει παθολογικό αποτέλεσμα.^{110β}

Η αντιμετώπιση της υπογλυκαιμίας γίνεται με τη χορήγηση διαλύματος ζάχαρης ή γλυκόζης, σε δόση 10-20 g, αναλόγως της ηλικίας του ατόμου. Αν ο ασθενής

νης δεν ανοίγει το στόμα του για να πάρει τη γλυκόζη, μπορεί να βοηθηθεί με ένεση γλυκαγόνης, σε δόση 0,5-1 mg.^{110,111} Ακριβέστερη δόση απαιτεί υπολογισμό ανά Kg βάρους σώματος (30 mcg/Kg). Οι δόσεις αυτές συνήθως προκαλούν ναυτία και έμετο. Σε παιδιά κάτω των 35 Kg χορηγείται 0,5 mg γλυκαγόνης. Η ένεση είναι εξίσου δραστική με ενδομυϊκή ή υποδόρια χορήγηση.¹¹⁰ Το αποτέλεσμα είναι μία αύξηση της γλυκόζης στο αίμα που αρχίζει 10 min περίπου μετά την ένεση και διαρκεί 30-60 min. Η μεγαλύτερη δόση γλυκαγόνης έχει πιο υπεργλυκαιμικό αποτέλεσμα, αλλά και συχνότερες παρενέργειες (έμετος). Πρόκειται να κυκλοφορήσει γλυκαγόνη σε μορφή ρινικού spray. Ατυχώς πολλές οικογένειες με διαβητικά παιδιά δεν φροντίζουν να έχουν πάντοτε διαθέσιμη γλυκαγόνη στα σπίτια που χρησιμοποιούν ή στο σπίτι τους. Φυσικά η ταχύτερη μέθοδος ανάταξης της υπογλυκαιμίας είναι η χορήγηση διαλύματος 35% γλυκόζης ενδοφλεβίως, σε δόση 7-14 g. Μόλις ο μικρός ασθενής ανανήψει, χορηγούνται άλλα 20-30 g υδατανθράκων με τη μορφή τροφής (συνήθως γάλα και μπισκότα). Έτσι αποφεύγεται η υποτροπή της υπογλυκαιμίας. Μετά την υπογλυκαιμία, και για λίγες ώρες ή και ένα 24ωρο, οι ασθενείς εμφανίζουν γλυκοζουρία και υπεργλυκαιμία, αλλά είναι επιπλέον ευαίσθητοι σε νέα υπογλυκαιμία. Το φαινόμενο αυτό πρέπει να αναμένεται και να μην οδηγεί σε αύξηση των δόσεων της ινσουλίνης, που θα προκαλέσει αναπόφευκτα νέα υπογλυκαιμία.

Ποσότητα 10 g γλυκόζης αυξάνει στον ενήλικα τη στάθμη της γλυκόζης στο αίμα κατά 35 mg/dl ύστερα από 15 min.^{110,112} Η αύξηση αυτή της γλυκόζης θα εξακολουθήσει έως και περίπου 45-60 min και έπειτα θα αρχίσει να πέφτει η στάθμη της. Η δόση της γλυκόζης που απαιτείται για την ανάταξη της υπογλυκαιμίας στα μικρά παιδιά είναι 10g και για τα μεγαλύτερα παιδιά 15g. Ποσότητα 1,5 g γλυκόζης /10Kg βάρους σώματος θα αυξήσει τη στάθμη της γλυκόζης στο αίμα κατά 35 mg/dl. Αν χορηγείται στις υπογλυκαιμίες μεγαλύτερη ποσότητα γλυκόζης από την απαιτούμενη, δημιουργούνται στη συνέχεια μεγάλες αυξήσεις της γλυκόζης στο αίμα. Αυτό είναι πολύ συνηθισμένο γεγονός και αποδίδεται στο άγχος των γονέων να αντιμετωπίσουν την υπογλυκαιμία, αλλά και στην ανυπομονησία των εφήβων την ώρα της υπογλυκαιμίας. Μία δεύτερη δόση γλυκόζης δεν πρέπει να χορηγείται, αν δεν περάσουν 15 min. Μερικές φορές η υπογλυκαιμία συμβαίνει την ώρα που γίνεται η ένεση ινσουλίνης. Στις περιπτώσεις αυτές πρέπει να αναβληθεί προσωρινά η ένεση, να δοθεί γλυκόζη από το στόμα και, αφού περάσουν 15 min και υποχωρήσουν τα υπογλυκαιμικά συμπτώματα, να δοθεί το κανονικό γέυμα και αμέσως να χορηγηθεί η ένεση ινσουλίνης, δηλαδή στη φάση

αυτή αλλάζει η κανονική αλληλουχία ένεσης και φαγητού.

Αν το παιδί δεν μπορεί να καταπιεί, δεν πρέπει ο γονέας να επιμένει να δώσει υγρό διάλυμα ζάχαρης ή γλυκόζης, γιατί υπάρχει κίνδυνος εισρόφησης. Στις περιπτώσεις αυτές γίνεται ένεση γλυκαγόνης και καλείται ασθενοφόρο. Αν μέχρι να έρθει το ασθενοφόρο το παιδί έχει συνέλθει, δεν απαιτείται μεταφορά του στο νοσοκομείο. Ύστερα από κάθε υπογλυκαιμία πρέπει να εξετάζονται οι συνθήκες που την προκάλεσαν, τα ενδεχόμενα σφάλματα που οδήγησαν σε αυτήν και να καταβάλλεται προσπάθεια να μην επαναληφθούν τα ίδια σφάλματα στο μέλλον.

Αν η υπογλυκαιμία έγινε στη διάρκεια άθλησης, δεν πρέπει να συνεχίζεται η άσκηση αμέσως μετά την ανάταξη της υπογλυκαιμίας. Επίλυση μαθηματικών προβλημάτων, προφορικές ή γραπτές εξετάσεις δεν πρέπει να δίδονται στα επόμενα 15 λεπτά από την ανάταξη υπογλυκαιμίας. Επίσης, δεν πρέπει ο διαβητικός αμέσως μετά την ανάταξη της υπογλυκαιμίας να οδηγήσει όχημα, γιατί τα αντανακλαστικά του εξακολουθούν να μην είναι σωστά.¹¹³ Ένα μικρό παιδί δεν πρέπει να αφήνεται μόνο του αμέσως μετά την ανάταξη της υπογλυκαιμίας.

Ως προς τη λήψη φαγητού μετά την υπογλυκαιμία, πρέπει να ακολουθούνται οι παρακάτω κανόνες:

α. Υπογλυκαιμία πριν ή μία-μιάμιση ώρα πριν από το φαγητό.

Γίνεται πρώτα η αντιμετώπιση της υπογλυκαιμίας με λήψη γλυκόζης από το στόμα. Περιμένουμε 20 min και έπειτα χορηγούμε το αναμενόμενο γέυμα, έστω και λίγο νωρίτερα από την κανονική ώρα χορήγησής του.

β. Υπογλυκαιμία δύο και πλέον ώρες πριν από το φαγητό.

Γίνεται πρώτα η αντιμετώπιση της υπογλυκαιμίας με λήψη γλυκόζης από το στόμα. Ύστερα από 15-20 min χορηγείται ένα σάντουιτς, ώστε να μη μειωθεί πάλι η γλυκόζη στο αίμα, έως ότου έρθει η ώρα του επόμενου γεύματος, το οποίο χορηγείται σε κανονική ποσότητα.

Η ADA έχει δημοσιεύσει τις παρακάτω συστάσεις για θέματα υπογλυκαιμίας στα παιδιά:⁵⁵

- Η συχνότητα υπογλυκαιμιών πρέπει να καταγράφεται σε κάθε επίσκεψη.

- Η ανεπίγνωστη υπογλυκαιμία ως σοβαρό πρόβλημα πρέπει να αναζητείται σε κάθε επίσκεψη.

- Αν παρουσιάστηκε ανεπίγνωστη υπογλυκαιμία, τότε οι στόχοι ρύθμισης πρέπει να επαναδιατυπωθούν (φυσικά για να τεθούν υψηλότερα όρια).

- Επειδή η σοβαρή υπογλυκαιμία σε παιδί κάτω των 5 ετών μπορεί να προκαλέσει μείωση του δείκτη εφύψιας, οι στόχοι ρύθμισης σε αυτές τις ηλικίες είναι διαφορετικοί (υψηλότερες τιμές γλυκόζης).

• Η αντίληψη υπογλυκαιμίας είναι δυσχερής στις πολύ μικρές ηλικίες. Το γεγονός αυτό επηρεάζει τη συχνότητα αυτοελέγχου και τους επιδιωκόμενους στόχους.

• Στη θεραπεία της υπογλυκαιμίας απαιτείται χορήγηση ταχέως απορροφούμενης γλυκόζης ή ένεση γλυκαγόνης, αν η υπογλυκαιμία είναι βαριά.

➤ Θάνατοι από υπογλυκαιμία

Ένας αιφνίδιος θάνατος νεαρού διαβητικού ατόμου, το οποίο δεν έχει άλλα προβλήματα υγείας, είναι δυνατόν να οφείλεται σε υπογλυκαιμία. Μεταξύ 2.653 αγοριών και 2.341 κοριτσιών που μελετήθηκαν στη Σουηδία, 9 άτομα (ηλικίας 15-23 ετών) πέθαναν αιφνιδίως τη νύχτα στο κρεβάτι τους.¹¹⁴ Υπάρχει ισχυρή υπόνοια ότι ο θάνατός τους προκλήθηκε από υπογλυκαιμία. Γενικώς μπορεί να λεχθεί ότι ο θάνατος από υπογλυκαιμία είναι δύσκολο να συμβεί. Μία πιθανή εξήγηση των θανάτων είναι να χορηγήθηκε εσφαλμένα μεγάλη δόση ταχείας δράσης ινσουλίνης.¹¹⁵ Πάντως η αντοχή του οργανισμού στην υπογλυκαιμία είναι ιδιαίτερος μεγάλη. Σε περιστατικό που συνέβη στο Λονδίνο- και το γνωρίζω επειδή βρισκόμουν στο τμήμα όπου παρατηρήθηκε μία κοπέλα έκανε 400 u ινσουλίνης εφάπαξ σε απόπειρα αυτοκτονίας και επέζησε, παρά την παρατεταμένη απώλεια της συνειδησής της που επέμενε επί μέρες λόγω εγκεφαλικού οιδήματος, χωρίς να έχει τελικά κανένα υπόλειμμα μόνιμης νευρολογικής βλάβης.

➤ Φαινόμενο Somogyi

Το φαινόμενο αυτό περιγράφηκε πριν από πολλά χρόνια και αφορά στις μετά την υπογλυκαιμία μεγάλες αυξήσεις της γλυκόζης στο αίμα. Οι υπογλυκαιμίες αυτές συνέβαιναν στη διάρκεια του νυκτερινού ύπνου. Η γλυκόζη του αίματος στις περιπτώσεις αυτές περιγράφεται σαν μια μπάλα που τη χτυπάμε με δύναμη στο έδαφος (υπογλυκαιμία) και αυτή στη συνέχεια αναπηδά (αντιδραστική υπεργλυκαιμία). Η υπεργλυκαιμία αυτή οφείλεται στην έκκριση των αντιρροπιστικών ορμονών και για να συμβεί πρέπει η ινσουλίνη στο πλάσμα να είναι χαμηλή.¹¹⁶ Τα παιδιά είναι περισσότερο επιρρεπή σε αντιδραστική υπεργλυκαιμία, γιατί αντιδρούν ορμονικά πιο έντονα απ' ό,τι οι ενήλικες.¹¹⁷ Επίσης στα παιδιά η αντιρρόπηση αρχίζει σε υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης.¹¹⁸ Η αντιδραστική υπεργλυκαιμία διαρκεί λίγες ώρες στα παιδιά και έως 12 ώρες στους ενήλικες.¹¹⁹ Σε σπάνιες περιπτώσεις η αντιδραστική υπεργλυκαιμία διαρκεί έως και 24 ώρες.¹²⁰

Μετά την αντιδραστική υπεργλυκαιμία είναι επικίνδυνο να γίνεται επικλέον δόση ινσουλίνης, γιατί συχνό επακόλουθο είναι να προκληθεί νέα υπογλυκαιμία. Το φαινόμενο Somogyi αμφισβητήθηκε από μερικούς

συγγραφείς, αλλά είναι κάτι που πράγματι συμβαίνει, ιδίως μετά τη χορήγηση ταχείας δράσης ινσουλίνης.¹¹⁶ ¹²¹ Το φαινόμενο Somogyi δεν πρέπει να συγχέεται με το φαινόμενο της αυγής, στο οποίο δεν μεσολαβεί υπογλυκαιμία.

➤ Φαινόμενο της αυγής

Αν το πρωινό σάκχαρο αίματος είναι υψηλότερο απ' ό,τι πριν από 3-4 ώρες στη διάρκεια του ύπνου, χωρίς να έχουν μεσολαβήσει υπογλυκαιμικά επίπεδα σακχάρου αίματος τη νύχτα, αναφερόμαστε σε "φαινόμενο της αυγής". Το φαινόμενο της αυγής παρατηρείται συχνά στον ΣΔ τύπου 1 και αποδίδεται στις νυκτερινές αιχμές έκκρισης αυξητικής ορμόνης.^{76, 117, 122} Το πρωινό σάκχαρο συνήθως είναι 30-35 mg υψηλότερο απ' ό,τι ήταν τα μεσάνυχτα.¹¹⁶ Στην εφηβεία, επειδή η έκκριση αυξητικής ορμόνης είναι μεγαλύτερη, το φαινόμενο της αυγής είναι εντονότερο.⁹¹ Στον ΣΔ τύπου 2 επίσης εμφανίζεται το φαινόμενο της αυγής, ιδίως τα πρώτα χρόνια από τη διάγνωση του διαβήτη.

➤ Αντιμετώπιση απορρύθμισης του διαβήτη

Πολλά παιδιά εμφανίζουν απορρύθμιση του διαβήτη τους με τιμές γλυκόζης νηστείας > 250mg/dl, αφυδάτωση και μικρό ή μεγαλύτερο βαθμό κετοναιμίας και κετονουρίας. Στις περιπτώσεις αυτές χρειάζεται αύξηση των δόσεων ινσουλίνης και αν υπάρχει αφυδάτωση και αδυναμία ενυδάτωσης από το στόμα, πρέπει να γίνεται εισαγωγή σε νοσοκομείο για χορήγηση υγρών και ηλεκτρολυτών ενδοφλεβίως. Αν το παιδί παραμένει στο σπίτι, πρέπει να γίνεται συχνός αυτοέλεγχος γλυκόζης αίματος και ανάλογη προσαρμογή των δόσεων ινσουλίνης. Σε σοβαρότερες απορρυθμίσεις χορηγείται ανθρώπινη ινσουλίνη ταχείας δράσεως ανά 4 ώρες. Τα χορηγούμενα υγρά αρχικά πρέπει να είναι NaCl 0,9% και γλυκόζη 5% με κάλιο.

Οι λόγοι που απορρυθμίζονται τα παιδιά και οι έφηβοι είναι:⁵⁵

- Λοίμωξη (συνήθως αναπνευστικού συστήματος, κυνάγχη, ουρολοιμώξεις, ιώσεις).
- Ανεπαρκείς δόσεις ινσουλίνης.
- Διακοπή χορήγησης ινσουλίνης.
- Παράλειψη μίας ή δύο δόσεων ινσουλίνης.
- Ανεπαρκές σχήμα ινσουλινοθεραπείας σε σχέση με τη διατροφή.
- Διαιτητικές παρεκτροπές.
- Έντονα ψυχικά στρες.
- Κατάχρηση οινόπνεύματος (κυρίως έφηβοι).
- Σοβαρές φιλονικίες στην οικογένεια.

Η σωστή εκπαίδευση του νεαρού ασθενούς (ανάλογα με τις δυνατότητες της ηλικίας του) και της οικογένειάς του, είναι η βάση που μπορεί να κρατήσει καλά

ρυθμισμένο τον διαβήτη χωρίς απορρυθμίσεις.

Εμβολιασμοί. Τα παιδιά πρέπει να κάνουν κανονικά όλους τους προβλεπόμενους εμβολιασμούς και το ίδιο πρέπει να γίνεται και στα υγιή αδέρφια τους. Δεν υπάρχει συσχέτιση εμφάνισης ΣΔ τύπου 1 και εμβολιασμών.¹²³

Παιδιά μεγαλύτερα των 6 μηνών πρέπει να εμβολιάζονται το φθινόπωρο για προφύλαξη από γρίπη.¹²⁴

➤ **Εναλλακτικές Θεραπείες**

Σε ένα χρόνο νόσημα είναι φυσικό μερικοί γονείς να καταφεύγουν σε εναλλακτικές μορφές θεραπείας. Καμία εναλλακτική μορφή θεραπείας δεν υποκαθιστά την ινσουλίνη. Ο συγγραφέας έχει την εμπειρία αρκετών περιπτώσεων νεαρών διαβητικών που οδηγήθηκαν σε κετοξέωση ή μεγάλη απίσχναση με δίαιτες τύπου χορτοφαγίας και διακοπή της ινσουλίνης. Το ίδιο αναφέρεται και στη βιβλιογραφία,¹²⁵ αλλά είναι βέβαιο ότι οι αναφερόμενες περιπτώσεις είναι πολύ λιγότερες από όσες έχουν συμβεί. Σε μικρή ασθενή που παρακολουθούσαμε συνέβη το τραγελαφικό γεγονός της μετάβασης στις Φιλιππίνες προκειμένου να υποβληθεί σε εγχείρηση χωρίς νυστέρι από Φιλιππινέζους (μη γιατρούς) θεραπευτές. Ένας γονέας του παιδιού είχε πανεπιστημιακή μόρφωση.

➤ **Χρόνιες διαβητικές επιπλοκές**

Οι όψιμες και χρόνιες διαβητικές επιπλοκές δεν παρατηρούνται στην παιδική ηλικία και είναι σπάνιες πριν από την εφηβεία. Για να συμβούν επιπλοκές, απαιτείται άσχημη ρύθμιση του διαβήτη, ηλικία άνω των 15 ετών και διάρκεια του διαβήτη κατά κανόνα άνω των 9 χρόνων. Πιθανή επιπλοκή σε μη ρυθμιζόμενο διαβήτη των παιδιών, άσχετα με τη διάρκειά του, είναι η οξεία ανάπτυξη καταρράκτη, η οποία οφείλεται σε μεγάλη απορρύθμιση του διαβήτη και, αν εμφανιστεί, αντιμετωπίζεται χειρουργικά. Σε ηλικία 16-17 ετών είναι δυνατόν να διαπιστωθούν αρχόμενες φάσεις επιπλοκών από τον αμφιβληστροειδή και τους νεφρούς. Τα άτομα αυτά συνήθως είχαν πολύ αρρυθμιστο διαβήτη, αλλά υπάρχουν ενδείξεις και για κληρονομούμενη ευαισθησία στην ανάπτυξη επιπλοκών.¹²⁶ Στη βιβλιογραφία συζητείται αν υπάρχει γλυκαιμικός ουδός στη δημιουργία των χρόνιων διαβητικών επιπλοκών. Υπάρχει η άποψη που βασίζεται στη DCCT μελέτη, σύμφωνα με την οποία δεν υφίσταται όριο (ουδός) και κάθε μικρή

αύξηση της γλυκαιμίας, και κατά συνέπεια της HbA1c, δρα βλαπτικά και τελικώς εμφανίζονται οι χρόνιες επιπλοκές. Υποστηρίζεται, δηλαδή, ότι υπάρχει συνεχής εκθετική συσχέτιση ρύθμισης και επιπλοκών.^{127,128} Διατυπώθηκε όμως και η άποψη σύμφωνα με την οποία υπάρχει όριο γλυκαιμικού ουδού που αποτρέπει τις επιπλοκές και για να συμβούν οι χρόνιες διαβητικές επιπλοκές πρέπει η HbA1c να είναι κατά μία μονάδα υψηλότερη της ανώτερης φυσιολογικής τιμής.¹²⁹ Άσχετα με το ποια από τις δύο απόψεις είναι ορθή, δεν είναι δυνατόν σε μικρά παιδιά να επιδιώκουμε απόλυτα φυσιολογικές τιμές σακχάρου στο πλάσμα, γιατί τότε οι υπογλυκαιμίες καθίστανται σοβαρό πρόβλημα. Στη βιβλιογραφία συζητείται, επίσης, αν τα χρόνια πριν από την εφηβεία παίζουν σημαντικό ή ασήμαντο ρόλο στην εμφάνιση των μικροαγγειακών επιπλοκών του διαβήτη.¹³⁰ Οι χρόνιες διαβητικές επιπλοκές δεν συμβαίνουν όταν υπάρχει ανεπάρκεια έκκρισης αυξητικής ορμόνης, όπως σε περιπτώσεις υποφυσιακού νανισμού με διαβήτη.¹³¹ Στον αρρυθμιστο ΣΔ, αλλά και στην εφηβεία, αυξάνονται τα επίπεδα της αυξητικής ορμόνης. Αυτό το γεγονός υποδηλώνει ότι η αυξητική ορμόνη παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη των χρόνιων διαβητικών επιπλοκών στη διάρκεια της εφηβείας και γι' αυτό η εφηβεία είναι μία κρίσιμη περίοδος της ζωής του νεαρού διαβητικού, που μπορεί να του δημιουργήσει σοβαρά προβλήματα, τα οποία θα τον συνοδεύουν τα επόμενα χρόνια.¹³² Υποστηρίζεται ότι όταν υπάρχουν ήδη αρχόμενες χρόνιες μικροαγγειακές επιπλοκές, αυτές επιταχύνονται υπό την επίδραση της εφηβείας.¹³³

Τέλος, δεν πρέπει να λησμονείται ότι στην εμφάνιση και εξέλιξη των χρόνιων επιπλοκών του διαβήτη παίζουν ρόλο και άλλοι παράγοντες, όπως το κάπνισμα, η αρτηριακή πίεση και τα λιπίδια του πλάσματος.¹³³ Η πρώτη ένδειξη μελλοντικής εμφάνισης νεφροπάθειας είναι η ανίχνευση μικρολευκωματινουρίας, που, ωστόσο, για να εμφανιστεί απαιτεί πάνω από 5 χρόνια μη ρυθμιζόμενου διαβήτη, μετά την εφηβεία. Αν η μικρολευκωματινουρία επιμένει, παρά τη βελτίωση της ρύθμισης του διαβήτη, συνιστάται η έναρξη θεραπευτικής παρέμβασης με αναστολείς του μετατρέποντος ενζύμου της αγγειοτενσίνης I και διαιτητική τροποποίηση με μείωση πρόσληψης πρωτεϊνών.¹³⁴ Σε μετεφηβικούς ασθενείς, με διάρκεια ΣΔ πάνω από 7 χρόνια, πρέπει να γίνεται ανίχνευση μικρολευκωματινουρίας κάθε 6-12 μήνες.

Ο ΣΔ τύπου 1 που αρχίζει σε μικρή ηλικία μπορεί να αποβεί ακόμη και αιτία πρόωρου θανάτου. Μεταξύ 372 ασθενών που είχαν μελετηθεί επί 26 χρόνια παρατηρήθηκαν 16 θάνατοι (4,3%) απευθείας σχετιζόμενοι με τον διαβήτη.

* Σε έναν ασθενή, που είχε διαβήτη από ηλικίας 10 ετών και εξετάστηκε από τον γράφοντα για πρώτη φορά σε ηλικία 16 ετών, διαπιστώθηκε αμφιβληστροειδοπάθεια με αρκετές αιμορραγίες και μικροανευρύσματα. Υπήρχαν επίσης IRMA. Ο ίδιος ασθενής είχε μεγαλύτερο αδελφό με προτελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια από διαβητική νεφροπάθεια.

Η συχνότητα της αμφιβληστροειδοπάθειας ήταν 85%, η παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια 18%, η λευκωματουρία 14% και η υπέρταση 16%. Οι υπερτασικοί διαβητικοί πεθαίνουν σε διπλάσια συχνότητα απ' ό,τι οι μη υπερτασικοί.¹³⁵ Οι ασθενείς που εμφανίζουν πρωτεϊνουρία με λεύκωμα >5 g/24ωρο έχουν τριπλάσια συχνότητα θανάτων.¹³⁵ Σε άλλη εργασία με 461 ασθενείς μελετήθηκε η συχνότητα εμφάνισης αμφιβληστροειδοπάθειας και βρέθηκε ότι, ύστερα από 7 χρόνια διαβήτη, υπήρχε αμφιβληστροειδοπάθεια σε ποσοστό 50% των ασθενών. Η διάγνωση αμφιβληστροειδοπάθειας έφτανε το 90% ύστερα από 26-50 χρόνια.¹³⁶ Οι περισσότερες από τις εργασίες αυτές είναι παλαιότερες και πιστεύεται ότι με την καλύτερη εκπαίδευση των ασθενών και συγγενών που κατά τέκμηριο γίνεται σήμερα ίσως η συχνότητα των επιπλοκών μειωθεί συγκριτικά.

Κοινωνική προσαρμογή

Η κοινωνική προσαρμογή των διαβητικών παιδιών πρέπει να αποτελεί αντικείμενο ιδιαίτερης προσοχής. Συνιστάται η κανονική φοίτηση στο δημοτικό σχολείο, το γυμνάσιο και το λύκειο. Ο διαβήτης δεν είναι αναπηρία. Τα παιδιά πρέπει να συμμετέχουν σε όλες τις εκδηλώσεις των σχολείων τους, όπως γυμναστική, εκδρομές, αθλοπαιδιές. Ενθαρρύνεται, βέβαια, η στροφή προς επαγγέλματα που δεν παρεμποδίζουν τη ρύθμιση του διαβήτη, έχουν λογικά ωράρια και δεν θα δημιουργούν κινδύνους. Είναι ευνόητο ότι ένας ινσουλινοθεραπευόμενος διαβητικός δεν μπορεί να είναι πιλότος αεροπλάνου ή στρατιωτικός μάχιμος.

Σήμερα εφαρμόζεται νόμος με τον οποίο εισάγονται στα ανώτατα εκπαιδευτικά ιδρύματα άνευ εξετάσεων (σε ποσοστό μέχρι 3% του αριθμού εισαγομένων) άτομα που πάσχουν από διάφορα χρόνια νοσήματα και από ΣΔ τύπου 1, ως άτομα με ειδικές ανάγκες. Οι μη άμεσα ασφαλισμένοι παίρνουν επίσης ειδικό μηνιαίο επίδομα. Τα παραπάνω είναι ενδείξεις ότι η πολιτεία, υπό την πίεση των συλλόγων διαβητικών και της γνωμοδοτικής επιτροπής για τον διαβήτη, πήρε σημαντικά μέτρα που προσφέρουν μια βοήθεια στους διαβητικούς, οι οποίοι μέχρι πριν από λίγα χρόνια μόνο προβλήματα αντιμετώπιζαν.

Τα αγόρια δεν υπηρετούν τη θητεία τους στο στρατό, σύμφωνα με τους ισχύοντες στρατιωτικούς κανονισμούς. Αυτό μερικές φορές δημιουργεί προβλήματα, όταν για τον διορισμό σε κάποια θέση απαιτείται η εκπλήρωση των στρατιωτικών υποχρεώσεων. Συζητείται το ενδεχόμενο εξεύρεσης τρόπου να υπηρετούν στον στρατό, υπό ειδικές προϋποθέσεις. Η πολιτεία οφείλει να αντιμετωπίσει και το πρόβλημα αυτό.

Κάπνισμα και οιοπνευματώδη στους νεαρούς διαβητικούς.

Οι νεαροί διαβητικοί ακολουθώντας τη μόδα που υιοθετούν οι φίλοι και συμμαθητές τους συχνά αρχίζουν να καπνίζουν στην εφηβική ηλικία και να πίνουν οιοπνευματώδη ποτά. Είναι πολύ σημαντικό θέμα το να ενημερωθεί ο νεαρός που έχει ΣΔ τύπου 1 ή 2 για τις επιπτώσεις του καπνίσματος στην υγεία γενικά και στις επιπλοκές του διαβήτη ειδικότερα.¹³⁷ Οι επιπτώσεις του καπνίσματος στον διαβήτη και οι επιπλοκές του αναφέρονται στο κεφάλαιο 15.8. Τα της κατανάλωσης οιοπνεύματος αναφέρονται στο κεφάλαιο 6.1.5.

Πρόληψη του ΣΔ τύπου 1

Μετά τις πρόσφατες ανακαλύψεις των διαφόρων τύπων αντισωμάτων έναντι στοιχείων των Β κυττάρων των νησιδίων του παγκρέατος είναι σήμερα δυνατόν να προβλεφθεί, με μεγάλη προσέγγιση, η εμφάνιση ΣΔ τύπου 1 στα επόμενα λίγα χρόνια, στα άτομα που έχουν τη σχετική προδιάθεση. Αν στον γενικό πληθυσμό ο κίνδυνος εμφάνισης ΣΔ τύπου 1 είναι περίπου 1/300 έως 1/400, ο κίνδυνος σε συγγενείς πρώτου βαθμού είναι περίπου 1/20.

Ο ακριβής καθορισμός του κινδύνου δεν είναι εύκολο να επιχειρηθεί στον γενικό πληθυσμό, γιατί το κόστος είναι τεράστιο. Είναι δυνατόν, όμως, να γίνει η αναζήτηση στους συγγενείς πρώτου βαθμού ατόμων με ΣΔ τύπου 1 οι οποίοι είναι αριθμητικά πολύ λιγότεροι, αλλά με πολύ περισσότερες πιθανότητες μελλοντικής εμφάνισης της νόσου. Η έρευνα για την ανακάλυψη των επιρρεπών ατόμων βασίζεται στα εξής:

α. Ανοσολογικοί δείκτες (τα διάφορα αντινησιδιακά αντισώματα).

β. Γενετικοί δείκτες (HLA αντιγόνα).

γ. Μεταβολικοί δείκτες (μείωση της πρώτης φάσης έκκρισης ινσουλίνης στη διάρκεια της in φόρτισης με γλυκόζη).

Με βάση τα παραπάνω έχουν καταστρωθεί ερευνητικά πρωτόκολλα πρόληψης του ΣΔ τύπου 1 και στο πρόσφατο παρελθόν έχουν γίνει διάφορες προσπάθειες με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα που είτε δεν έδωσαν καλά αποτελέσματα είτε σταμάτησαν λόγω ανεπιθύμητων επιδράσεων (γλυκοκορτικοειδή και αζαθειοπρίνη, κυκλοσπορίνη Α, αντιλεμφοκυτταρική σφαιρίνη). Επίσης, δεν απέδωσε η εφαρμογή μεμβολιασμούς BCG. Στη συνέχεια θα αναφερθούν οι μεγαλύτερες μελέτες για πρόληψη του ΣΔ τύπου 1.

Diabetes Prevention Trial - Type 1 (DPT-1)

Προκαταρκτικές μελέτες για την επίδραση της χορήγησης ινσουλίνης υποδορίως στην πρόληψη του ΣΔ

τύπου 1 είχαν γίνει στις ΗΠΑ και την Ευρώπη. Σε μία ομάδα ατόμων υψηλού κινδύνου για εμφάνιση ΣΔ τύπου 1 χορηγήθηκε ινσουλίνη σε μικρές δόσεις και μια άλλη ομάδα ανάλογου κινδύνου απλώς βρισκόταν υπό παρατήρηση. Το 2002 δημοσιεύθηκαν αρνητικά αποτελέσματα από την έρευνα για πρόληψη του ΣΔ τύπου 1 με χορήγηση μικρών δόσεων ινσουλίνης.¹³⁸

Σε πειραματόζωα υπήρχαν ήδη ευνοϊκά ευρήματα που συνηγορούσαν υπέρ του ότι η χορήγηση ινσουλίνης παρεντερικής ή από το στόμα ελαττώνει τη συχνότητα εμφάνισης διαβήτη. Άτομα με ενδιάμεσο κίνδυνο για εμφάνιση ΣΔ τύπου 1 έλαβαν ινσουλίνη από το στόμα ή εικονικό φάρμακο. Ανάλογη πολυκεντρική διεθνής έρευνα πρόληψης του ΣΔ τύπου 1 με χορήγηση της ινσουλίνης από το στόμα -στην οποία συμμετείχαμε με συντονιστικό κέντρο την Περούτζιαν-δεν ευοδόθηκε και σταμάτησε λόγω αρνητικών ευρημάτων.

Το 2005 δημοσιεύθηκαν επίσης αρνητικά αποτελέσματα από τη χορήγηση ινσουλίνης από το στόμα.¹³⁹ Υπήρχε, όμως, ένδειξη ότι σε άτομα με υψηλούς τίτλους αντισωμάτων ΙΑΑ (τίτλοι >80nU/ml) η χορήγηση ινσουλίνης από το στόμα προσέφερε προστασία.¹³⁹ Απαιτείται, κατά συνέπεια, περαιτέρω μελέτη του θέματος με επιλογή ατόμων που έχουν υψηλούς τίτλους ΙΑΑ αντισωμάτων.

European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT)

Στη μελέτη αυτή χορηγήθηκε νικοτιναμίδη, ως ανοσοτροποποιητικό φάρμακο, σε άτομα θετικά για ICA αντισώματα με υψηλούς τίτλους, ενώ υπήρχε και ομάδα εικονικού φαρμάκου. Σε μελέτες με πειραματόζωα και σε κλινικές μελέτες μικρότερου αριθμού ασθενών είχε φανεί ότι η νικοτιναμίδη δρούσε καθυστερώντας την εμφάνιση του ΣΔ τύπου 1. Ο μηχανισμός της δράσης είναι ότι η νικοτιναμίδη βοηθά στη διατήρηση του NAD κατά τη διάρκεια της αποκατάστασης του DNA μέσω της αναστολής του PARP. Επίσης, η νικοτιναμίδη αναστέλλει τον σχηματισμό ελεύθερων ριζών, προστατεύει από την κυτταροτοξική δράση των μακροφάγων, ελαττώνει την έκφραση του MHC τάξης II στα Β κύτταρα και καταστέλλει την έκφραση των μορίων προσκόλλησης στα Β κύτταρα. Η ENDIT τελείωσε χωρίς να δείξει ευνοϊκή επίδραση της νικοτιναμίδης με τις δόσεις που χρησιμοποιήθηκε και ήταν 1,2 g/m². Στη μελέτη είχαν λάβει μέρος 552 συγγενείς πασχόντων με θετικά αντιηησιδιακά αντισώματα και φυσιολογική δοκιμασία ανοχής γλυκόζης οι οποίοι παρακολούθηθηκαν επί 5 χρόνια. Διαβήτη εμφάνισαν 159 άτομα και από αυτά τα 82 έπαιρναν νικοτιναμίδη, ενώ τα 77 έπαιρναν εικονικό φάρμακο.¹⁴⁰

H TRIGR Pilot Study. (Trial to Reduce type 1 diabetes in the Genetically at Risk)

Σκοπός της μελέτης είναι να μελετηθεί, σε ευρεία κλίμακα, σε μια καλά σχεδιασμένη διπλή τυφλή μελέτη, ο ρόλος της πρώιμης σίτισης νεογνών με γάλα αγελάδος στην πρόκληση ΣΔ τύπου 1. Έχει δημιουργηθεί μία διεθνής ομάδα μελέτης αποτελούμενη από 78 κέντρα σε 15 χώρες. Θα απαιτηθεί μελέτη > 2.032 περιπτώσεων για να υπάρξουν ασφαλή συμπεράσματα. Θα συγκριθούν δύο ομάδες παιδιών, η μία με διατροφή με υδρολυμένη καζεΐνη (Nutramigen) και η άλλη με έναν τύπο γάλακτος αγελάδος (Enfamil).¹⁴¹

Η μελέτη NIP-diabetes. (Nutritional Intervention to Prevent diabetes)

Πρόκειται για μια τυχαίοποιημένη μελέτη χορήγησης δοκοσανοεξανοϊκού οξέος (DHA) σε γυναίκες που διανύουν τους τελευταίους τρεις μήνες κύησης και σε νεογνά μικρότερα των 5 μηνών, για να προληφθεί η ανάπτυξη αυτοανοσίας. Η μελέτη αποφασίστηκε να γίνει δεδομένου ότι υπάρχουν παρατηρήσεις σύμφωνα με τις οποίες το DHA είναι ανοσοτροποποιητική ουσία και η λήψη ιχθυελαίου (ήπατος μπακαλιάρου) από εγκύους και νεογνά προστατεύει από την εμφάνιση ΣΔ τύπου 1.¹⁴²

➤ Λοιπές προσπάθειες για πρόληψη του ΣΔ τύπου 1

Δεδομένου ότι το 1/3 των ατόμων που έχουν ΣΔ τύπου 1 εμφανίζουν τη νόσο πριν από την ηλικία των 7 ετών, είναι υπό σχεδιασμό μελέτες παρέμβασης σε άτομα (συγγενείς πρώτου βαθμού διαβητικών) που στο αίμα του ομφάλιου λώρου διαπιστώνεται ότι είναι HDL-DR 3/4 και έχουν ενδείξεις αυτοανοσίας στα πρώτα 3 χρόνια της ζωής τους.¹¹⁷

Σε εξέλιξη βρίσκεται η χορήγηση νεότερων ανοσοκατασταλτικών παραγόντων όπως αντι-CD3, MMF-DZB, antiCD20, HSP-60 και πεπτιδίου 277.¹⁴³

Όλες οι παραπάνω εφαρμογές ακόμη και αν έχουν θετικά αποτελέσματα, είναι μάλλον δύσκολο να τύχουν ευρείας εφαρμογής, λόγω του μεγάλου κόστους και ανεπιθύμητων ενεργειών.

➤ Προοπτικές αντιμετώπισης του ΣΔ τύπου 1 στο μέλλον

Η έρευνα προχωρά προς διάφορες κατευθύνσεις με σκοπό να βρεθούν ευκολότεροι και πιο αποτελεσματικοί τρόποι, ώστε ο ΣΔ τύπου 1 να ρυθμίζεται άριστα και να αποφεύγονται οι απώτερες χρόνιες διαβητικές επιπλοκές. Από τις έρευνες αυτές, πολλά υπόσχονται οι παρακάτω:

α) **Συνεχής καταγραφή γλυκόζης αίματος.** Έχει γίνει δυνατή η 24ωρη καταγραφή, ανά πολύ συχνά διαστήματα, μέτρησης της γλυκόζης του αίματος, χωρίς αιματηρή μέθοδο. Μικρή συσκευή ήδη εφαρμόζεται στο χέρι πάνω από ειδικό αυτοκόλλητο, διάρκειας 12 ωρών. Προς το παρόν, η ακρίβεια των μετρήσεων δεν είναι καλή, αλλά ενδέχεται να βελτιωθεί. Σε μια τέτοια περίπτωση η δόση ινσουλίνης, χορηγούμενη με οποιονδήποτε τρόπο, ενέσεις ή αντλία, θα προσαρμόζεται αναλόγως των αποτελεσμάτων. Πρέπει όμως να ελεγχεται η ακρίβεια και η επαναληψιμότητα των μετρήσεων. Για να τύχει ευρείας εφαρμογής η μέθοδος, πρέπει να είναι αξιόπιστη και να μην έχει μεγάλο κόστος.

Η 24ωρη καταγραφή εξελίχθηκε και ήδη υπάρχουν μερικά ανταγωνιστικά συστήματα που χρησιμοποιούν υποδοριώς τοποθετημένους αισθητήρες, που λειτουργούν με αρκετή ακρίβεια στις μετρήσεις τους.^{144, 145}

Η διάρκεια ζωής του αισθητήρα της γλυκόζης είναι 3-5 ημέρες και το κόστος περιορίζει τη μέθοδο σε βραχυχρόνιες εφαρμογές. Στην αρχή της εφαρμογής του συστήματος απαιτείται συχνή μέτρηση με σακχαρόμετρο για ρύθμιση της συσκευής (calibration).

Σε μικρής κλίμακας μελέτες υπάρχουν ενδείξεις για προσφορά της μεθόδου στην καλύτερη ρύθμιση της γλυκαιμίας και την πρόληψη νυκτερινών υπογλυκαιμιών.¹⁴⁶

Η συνεχής καταγραφή γλυκόζης του αίματος σε σύγκριση με τη συνηθισμένη μέθοδο των κατ'οίκον μετρήσεων, (367 άτομα περιελήφθηκαν στη μελέτη), αν και δεν έδειξε διαφορές στη μέση γλυκαιμία, είχε καλύτερα αποτελέσματα στην πρόληψη νυκτερινών υπογλυκαιμιών. Έτσι, ενώ 209 άτομα (56,9%) είχαν υπογλυκαιμικά επεισόδια με τη συνεχή καταγραφή, μόνο 97 (2,4%) κατέγραψαν υπογλυκαιμίες με τον κατ'οίκον αυτοέλεγχο.^{147,148}

Μετα-ανάλυση των σχετικών δημοσιεύσεων δεν έδειξε ιδιαίτερο πλεονέκτημα της συνεχούς καταγραφής έναντι της συνηθισμένης τακτικής του κατ'οίκον αυτοελέγχου με δοκιμαστικές ταινίες γλυκόζης. Ωστόσο οι συγγραφείς αναφέρουν ότι οι δημοσιεύσεις που έλαβαν υπόψη τους περιελάμβαναν μικρό αριθμό ασθενών και ότι χρειάζεται καλύτερος σχεδιασμός μεγαλύτερης μελέτης.¹⁴⁹

β) **Χορήγηση ενδομυϊκή του πλασμιδίου του DNA** που εκφράζει την ινσουλίνη, έχει ως αποτέλεσμα την έκκριση ινσουλίνης από τα μυϊκά κύτταρα. Πρέπει, όμως, να μπορεί να τιτλοποιηθεί η έκκριση ανάλογα με τις ανάγκες του οργανισμού.¹⁵⁰

γ) **Μεταμόσχευση κυττάρων που ελήφθησαν από τον δέκτη και έχουν γενετικά τροποποιηθεί**, ώστε να γίνουν ινσουλινοπαραγωγά κύτταρα, θα ήταν η ιδανική

θεραπεία του διαβήτη. Προς το παρόν αυτό έχει επιτευχθεί, αλλά η έκκριση ινσουλίνης είναι συνεχής και όχι ανάλογη με το ύψος της γλυκόζης. Η έρευνα πλέον έχει ως στόχο να επιτύχει την πλήρη μίμηση των Β κυττάρων, ώστε η έκκριση ινσουλίνης να είναι ανάλογη των αναγκών και όχι αυτόνομη.^{151,152}

δ) **Ινσουλίνη με ελεγχόμενη αποδέσμευση.** Ενδιαφέρουσα ιδέα είναι να βρεθεί τρόπος ώστε η χορηγούμενη ινσουλίνη να κυκλοφορεί δεσμευμένη σε έναν φορέα και να αποδεσμεύεται αναλόγως του ύψους της γλυκόζης του αίματος.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Καραβανάκη Κ, Baum JD. Η επιδημιολογία και η συμβολή της στην αιτιοπαθογένεια του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1. *Ελλην Διαβ Χρον* 1994;7:13-23.
- 2 Green A, Gale E, Patterson C. The Eurodiab Ace Study Group. Incidence of childhood-onset insulin-dependent diabetes mellitus. The Eurodiab Ace Study. *Lancet* 1992;339:905-909.
- 3 Tuomilehto J, Lounamaa R, Tuomilehto-Wolf E, Reunanen A, Virtala E, Kaprio E et al. Epidemiology of childhood diabetes mellitus in Finland - background of a nationwide study of type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1992;35:70-76.
- 4 Tan MH, Wornell MC, Beck AW. Epidemiology of diabetes mellitus in Prince Edward Island. *Diabetes Care* 1981;4:519-524.
- 5 Παπάζογλου Ν, Μανές Χ, Καραμήτσος και συν. Επιδημιολογία του σακχαρώδη διαβήτη στην Ελλάδα. vii. Επίπτωση (incidence) του ΙΕΣΔ σε πέντε Νομούς της Βόρειας Ελλάδας την περίοδο 1989-1995. *Ελλην Διαβητ Χρονικά* 1998;11:1:58-66.
- 6 Dacou-Voutetaki A, Karavanaki K, Tsoka-Gennatas H. The Hellenic Epidemiology society. National data on the epidemiology of IDDM in Greece. Cases diagnosed in 1992. *Diabetes Care* 1995;4:552-554.
- 7 Μπαρτζόκας ΧΣ, Δάκου-Βουτετάκη Αικ, Δαμιανάκης Δ, και συν. Συχνότητα του ινσουλινοεξαρτώμενου σακχαρώδη διαβήτη στην Αθήνα (Μείζονα περιοχή πρωτεύουσας, έτη 1989-1990). *Materia Medica Graeca* 1991;19:249-251.
- 8 Laron Z, Karp M, Modan M. The incidence of IDDM in Israeli Children and adolescents 0-20 years of age: a retrospective study 1975-1980. *Diabetes Care* 1985;8(Suppl 1):24-28.
- 9 Laron Z, Mansour T, Karp M, Shohat T. The incidence of childhood IDDM in various ethnic groups in Israel: A

- population-based study-1989. *Ped Adolesc Endocrinol*, Karger, Basel, 1992;21:42-47.
- 10 Fu H, Shen SX, Chen ZW et al. Shanghai, China, has the lowest confirmed incidence of childhood diabetes in the world. *Diabetes Care* 1994;17:1206-1208.
 - 11 Matsuura N, Fukuda K, Okuno A et al. Descriptive epidemiology of IDDM in Hokkaido, Japan: the Childhood IDDM Hokkaido Registry. *Diabetes Care* 1998;21:1632-1636.
 - 12 Onkamo P, Väänänen S, Karvonen M, Tuomilehto J. World-wide increase in incidence of Type I diabetes-the analysis of the data on published incidence trends. *Diabetologia* 1999;42:1395-1403.
 - 13 Bottazzo GF, Mann JI, Thorogood M, Baum JD, Doniach D. Autoimmunity in juvenile diabetics and their families. *Br Med J* 1978;2(6131):165-168.
 - 14 Atkinson MA and Maclaren NK. The pathogenesis of insulin dependent diabetes mellitus. *New Eng J Med* 1994;331:1428-1436.
 - 15 Thorsby E, Ronningen KS. Particular HLA-DQ molecules play a dominant role in determining susceptibility or resistance to type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993;36:371-377.
 - 16 Maugendre D, Alizadeh M, Gauthier A, Guilhem I, Pouillaud C, Genetet B, Allannic H, Semana G. Genetic heterogeneity between type 1a and type 1b insulin-dependent diabetes mellitus: HLA class II and TAP gene analysis. *Tissue Antigens* 1996;48:540-548.
 - 17 Seissler J, de Sonnaville JJJ, Morgenthaler NG et al. Immunological heterogeneity in Type 1 diabetes: presence of distinct autoantibody patterns in patients with acute onset and slowly progressive disease. *Diabetologia* 1988;41:891-897.
 - 18 Rossetti L, Giaccari A, DeFronzo RA. Glucose toxicity. *Diabetes Care* 1990;13:610-630.
 - 19 Knip M. Prediction and prevention of type 1 diabetes. *Acta Paediatr Suppl* 1998;425:54-62.
 - 20 Hawa M, Rowe R, Lan MS et al. Value of antibodies to islet protein tyrosine phosphatase-like molecule in predicting Type 1 diabetes. *Diabetes* 1997;48:1270-1275.
 - 21 Bottazzo GF, Florin-Christensen A, Doniach D. Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. *Lancet* 1974;2:1279-83.
 - 22 Leslie RD, Delli Castelli M. Age-Dependent Influences on the Origins of Autoimmune Diabetes. Evidence and Implications. *Diabetes* 2004;53:3033-3040
 - 23 Yoon Ji W. A new look at viruses in type 1 diabetes. *Diabetes Metabolism Rev* 1995;11:83-107.
 - 24 Menser MA, Forrest JM, Bransby RD. Rubella infection and diabetes mellitus. *Lancet* 1978;1:57-60.
 - 25 Ginsberg-Fellner R, Witt ME, Yagihaski S. Congenital rubella-syndrome as a model for type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: Increased prevalence of islet cell surface antibodies. *Diabetologia* 1984;27:87-89.
 - 26 Helmke K, Otten A, Willems W. Islet cell antibodies in children with mumps infection. *Lancet* 1980;2:211-212.
 - 27 Foulis AK, Farquharson MA, Cameron SO, McGill M, Schonke H, Kandolf R. A search for the presence of the entero-viral capsid protein VP1 in pancreases of patients with type 1 (insulin-dependent) diabetes and pancreases and hearts of infants who died of coxsackie viral myocarditis. *Diabetologia* 1990;33:290-298.
 - 28 Dahlquist GG, Ivarsson S, Lindberg B, Forsgren M. Maternal enteroviral infection during pregnancy as a risk factor for childhood IDDM. A population-based case-control study. *Diabetes* 1995;44:408-413.
 - 29 Roivainen M, Knip M, Hyoty H, Kulmala P, Hiltunen M, Vahasalo P, Hovi T, Akerblom HK. Several different enterovirus serotypes can be associated with prediabetic auto-immune episodes and onset of overt IDDM. Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. *J Med Virol* 1998;56:74-78.
 - 30 Yoon J, Austin M, Onodera T, Notkins L. Virus-induced diabetes mellitus. Isolation of a virus from the pancreas of a child with diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 1979;300:1173-1179.
 - 31 Vreugdenhil GR, Geluk A, Ottenhoff TH, Melchers WJ, Roep BO, Galama JM. Molecular mimicry in diabetes mellitus: the homologous domain in coxsackie B virus protein 2C and islet autoantigen GAD65 is highly conserved in the coxsackie B-like enteroviruses and binds to the diabetes associated HLA-DR3 molecule. *Diabetologia* 1998 Jan;41:40-46.
 - 32 Yasumoto N, Hara M, Kitamota YU, Nakayama M, Sato T. Cytomegalovirus infection associated with acute pancreatic rhabdomyolysis and renal failure. *Intern Med* 1992;31:426-430.
 - 33 Nicoletti F, Scalia G, Lunetta M et al. Correlation between islet cell antibodies and anti-cytomegalovirus IgM and IgG antibodies in healthy first degree relatives of type 1 diabetic patients. *Clin Immunol Immunopathol* 1990;55:139-147.
 - 34 Pack CY, Eun HM, McArthur RG, Yoon JW. Association of cytomegalovirus infection within autoimmune type 1 diabetes. *Lancet* 1988;2:1-4.
 - 35 Hao W, Serreze DV, McCulloch DK, Neifing JL, Palmer JP. Insulin (auto) antibodies from human IDDM crossreact with retroviral antigen p73. *J Autoimmun* 1993;6:787-798.
 - 36 Kostraba JN, Cruickshank KJ, Lawler-Heavner J et al. Early exposure to cow's milk and solid foods in infancy, genetic predisposition and risk of IDDM. *Diabetes* 1993;42:288-295.
 - 37 Scott FW. Food, diabetes and immunology. In: Forse RA, Bell SJG, Blaackburn L, Kabbash L, eds, Diet, Nutrition and

- Immunology. Boca Raton: CRC Press 1994:71-92.
- 38 Helgason T, Ewen SW, Jaffray B, Stowers JM, Outram JR, Pollock JR. N-nitrosamines in smoked meats and their relation to diabetes. *IARC Sci Publ* 1984;57:911-920.
- 39 Virtanen SM, Jaakkola L, Räsänen L et al. Nitrate and nitrite intake and the risk for type 1 diabetes in Finnish children. *Diabet Med* 1994;11:656-662.
- 40 Dahlquist GG, Blom LG, Persson LA, Sandstrom AI, Wall SG. Dietary factors and the risk of developing insulin dependent diabetes in childhood. *BMJ* 1990 19;300:1302-1306.
- 41 Watkins PJ, Drury PL, Howell SL. Diabetes and its management. 5th edition, Blackwell Science, London 1996.
- 42 Yamagata K, Oda N, Kaisaki PJ et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1a gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY3). *Nature* 1996;384:455-458.
- 43 Velho G, Pueyo ME, Vaxillaire M, Clement K, Froguel P, Robert JJ. Assessment of insulin secretion and sensitivity in carriers of the diabetes susceptibility haplotype at the MODY-3 locus (Abstract). *Diabetes* 1996;45 (Suppl.2)297A.
- 44 Boileau P, Wolfrum C, Shih DQ, Yang TA, Wolkoff AW, Stoffel M. Decreased glibenclamide uptake in hepatocytes of hepatocyte nuclear factor-1alpha-deficient mice: a mechanism for hypersensitivity to sulfonylurea therapy in patients with maturity-onset diabetes of the young, type 3 (MODY3). *Diabetes* 2002;51 Suppl 3:S343-8.
- 45 Καραμήτσος Δ. Αδημοσίευτες παρατηρήσεις.
- 46 Froguel P, Vaxillaire M, Velho G. Genetic and metabolic heterogeneity of maturity-onset diabetes of the young. *Diabetes Reviews* 1997;5:123-130.
- 47 Καραμήτσος Δ, Πασχαλίδου Ε, Πούρου Ε, Σουγιουλτζόγλου Φ, Διδάγγελος Τ, Κούρτογλου Γ. Σακχαρώδης διαβήτης με διάγνωση σε ηλικία πριν από τα 36 έτη χωρίς ανάγκη αρχικής ινσουλινοθεραπείας. *Ελλ Διαβ Χρον* 2000;13:173-176.
- 48 Littorin B, Sundkvist G, Hagopian W et al. Islet cell and glutamic acid decarboxylase antibodies present at diagnosis of diabetes predict the need for insulin treatment. *Diabetes Care* 1999;22:409-412.
- 49 Glaser NS. Non-insulin-dependent diabetes mellitus in childhood and adolescence. *Pediatr Clin North Am* 1997;44:307-337.
- 50 ADA. Type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care* 2000;23:386.
- 51 Kiess W, Kapellen T, Siebler T, Deutscher J, Raile K, Dost A, Meyer K, and Nietzschmann U. Practical aspects of managing preschool children with type 1 diabetes. *Acta Paediatr* 1998;Suppl 425:67-71.
- 52 Vervoort G, Goldschmidt HMG, van Doorn LG. Nocturnal blood glucose profiles in patients with type 1 diabetes mellitus on multiple (>4) daily insulin injection regimens. *Diab Med* 1996;13:794-799.
- 53 Danne T, Kordonouri O, Enders I, Weber B. Factors influencing height and weight development in children with diabetes. *Diabetes Care* 1997;20:281-285.
- 54 Laffel L, Pascarello C and Lawlor M. Treatment of the child and adolescent with diabetes. In *Joslin's diabetes mellitus*, Kahn et al (eds) Lippincott Williams & Wilkins 2005:711-736.
- 55 Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K, Plotnick L, Kaufman F, Laffel L, Deeb L, Grey M, Anderson B, Holzmeister LA, Clark N. American Diabetes Association. Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2005;28:186-212.
- 56α Knowles HC Jr. Long-term juvenile diabetes treated with unmeasured diet. *Trans Assoc Am Physicians* 1971;84:95-101.
- 56β Gilbertson HR, Brand-Miller JC, Thorburn AW, Evans S, Chondros P, Werther GA. The effect of flexible low glycemic index dietary advice versus measured carbohydrate exchange diets on glycemic control in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:1137-1143.
- 57 Steel JM, Young RJ, Lloyd GG, MacIntyre CCA. Abnormal eating attitudes in young insulin-dependent diabetics. *Br J Psychiatr* 1989;155:515-521.
- 58 Russel GFM. Bulimia nervosa: an ominous variant of anorexia nervosa. *Psychol Med* 1979;547-550.
- 59 Steel J. Eating disorders in young diabetic women. *Practical Diabetes International* 1996;13:67.
- 60 Peveler RC, Boller I, Fairburn CG, Dunger D. Eating disorders in adolescents with IDDM. *Diabetes Care* 1992;15:1356-1360.
- 61 Dorchy H. What level of HbA1c can be achieved in young patients beyond the honeymoon period? *Diabetes Care* 1993;16:1311-1313.
- 62 Houtzagers CMGJ, Berntzen PA, Van der Stap H et al. Efficacy and acceptance of two intensified conventional insulin therapy regimens: a long-term crossover comparison. *Diabetic Med* 1989;6:416-421.
- 63 Houtzagers CMGJ, Visser AP, Berntzen PA et al. Multiple daily insulin injections improve self-confidence. *Diabetic Med* 1989;6:512-519.
- 64 Houtzagers CMGJ, Van der Velde EA. Multiple daily insulin injections: a multicentre study on acceptability and efficacy. *Neth J Med* 1988;33:16-25.
- 65 Mortensen HB, Robertson KJ, Aanstoot HJ, et al. Insulin management and metabolic control of type 1 diabetes mellitus in childhood and adolescence in 18 countries. Hvidore Study Group on Childhood Diabetes. *Diabet Med*

- 1998;15:752-759.
- 66 Hathout EH, Fujishige L, Geach J, Ischandar M, Maruo S, Mace JW: Effect of therapy with insulin glargine (lantus) on glycemic control in toddlers, children, and adolescents with diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2003;5:801-806.
- 67 Rutledge KS, Chase HP, Klingensmith GJ, Walravens PA, Slover RH, Garg SK: Effectiveness of postprandial Humalog in toddlers with diabetes. *Pediatrics* 1997;100:968-972.
- 67β Meneghini LF, Rosenberg KH, Koenen C, Merilainen MJ, Lüddecke HJ: Insulin detemir improves glycaemic control with less hypoglycaemia and no weight gain in patients with type 2 diabetes who were insulin naive or treated with NPH or insulin glargine: clinical practice experience from a German subgroup of the PREDICTIVE study. *Diabetes Obes Metab* 2007 May;9(3):418-27.
- 67γ Pieber TR, Treichel HC, Hompesch B, Philotheou A, Mordhorst L, Gall MA, Robertson LI: Comparison of insulin detemir and insulin glargine in subjects with Type 1 diabetes using intensive insulin therapy. *Diabet Med* 2007;24:635-642.
- 68 Lawson M, Fry M, Frank M, Ehrlich R, Perlman K, Sochett E et al. Individual versus group education for intensive diabetes management in adolescents with IDDM. *J Pediatr Endocrinol Metabol* 1996;9(Suppl2):48A(abstract).
- 69 Mortensen HB, Hougaard P for the Hvidore Study group on Childhood Diabetes. Comparison of metabolic control in cross-sectional study of 2,873 children and adolescents with IDDM from 18 countries. *Diabetes Care* 1997;20:714-720
- 70 Hoffman RP, Tsalikian E. Lack of improvement in glycemic control following switch to multiple daily injection therapy in pediatric IDDM. *J Pediatr Endocrinol Metabol* 1996;9 (Suppl 2):35A (Abstract).
- 71 Levine BS, Anderson BJ, Butler DA, Antisdel JE, Brackett J, Laffel LM. Predictors of glycemic control and short-term adverse outcomes in youth with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2001;139:197-203.
- 72 Danne T, Mortensen HB, Hougaard P et al. For the Hvidøre Study Group on Childhood Diabetes. Persistent differences among centers over 3 years in glycemic control and hypoglycemia in a study of 3,805 children and adolescents with type 1 diabetes from the Hvidøre Study Group. *Diabetes Care* 2001;24:1342-1347.
- 73 Scottish Study Group for the Care of the Young Diabetic. Factors influencing glycemic control in young people with type 1 diabetes in Scotland: a population-based study (DIABAUD2). *Diabetes Care* 2001;24:239-244.
- 74 Drash AL. The child, the adolescent, and the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 1993;16:1515-1516.
- 75 Hanas R. Insulin dependent diabetes in children, adolescents and adults. Plaza HB, Uddevala, Sweden 1998;56-57.
- 76 Davies AG, Price DA, Houlton CA et al. Continuous subcutaneous insulin infusion in diabetes mellitus. A 4 years prospective trial. *Arch Dis Child* 1984;59:1027-1033.
- 77 Brink SJ and Stewart C. Insulin pump treatment in insulin-dependent diabetes mellitus. Children, adolescents and young adults. *JAMA* 1986;255:617-621.
- 78 De Beaufort CE and Bruining GL. Continuous subcutaneous insulin infusion in children. *Diabetic Med* 1987;4:103-108.
- 79 Grinvalsky M and Natham DM. Diets for insulin pump and multiple daily injection therapy. *Diabetes Care* 1983;6:241-244.
- 80 Ahern JA, Boland EA, Doane R, et al. Insulin pump therapy in pediatrics: a therapeutic alternative to safely lower HbA1c levels across all age groups. *Pediatr Diabetes* 2002;3:10-15.
- 81 Kaufman FR, Halvorson M, Miller D, Mackenzie M, Fisher LK, Pitukcheewanont P. Insulin pump therapy in type 1 pediatric patients: now and into the year 2000. *Diabetes Metab Res Rev* 1999;15:338-352.
- 82 Kapellen TM, Heidtmann B, Bachmann J, Ziegler R, Grabert M, Holl RW. Indications for insulin pump therapy in different age groups: an analysis of 1,567 children and adolescents. *Diabet Med* 2007;24:836-842.
- 83 DiMeglio LA, Pottorff TM, Boyd SR, France L, Fineberg N, Eugster EA. A randomized, controlled study of insulin pump therapy in diabetic preschoolers. *J Pediatr* 2004;145:380-384.
- 84 DCCT Research Group. 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;329:977-986.
- 85 Laffel LM. Challenges and opportunities in diabetes care: improving outcomes with education, disease management, and new technologies. *Manag Care* 2004Apr;13(4 Suppl):15-8; discussion 19-21.
- 86 Prisco F, Picardi A, Iafusco D, et al Blood ketone bodies in patients with recent-onset type 1 diabetes (a multicenter study). *Pediatr Diabetes* 2006;7:223-228.
- 87 Mesa J, Salcedo D, Calle Hde L, Detection of ketonemia and its relationship with hyperglycemia in type 1 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2006;72:292-297.
- 88 Becker DJ. Management of insulin-dependent diabetes mellitus in children and adolescents. *Curr Opin Ped* 1991;3:710-723.
- 89 Ludvigsson J, Hermansson G, Häger A, Kernell A, Nordenskjöld K. Adequate substitution of insulin deficiency is a base in the treatment of diabetes in young people. *Lakartidningen* 1988;85:2004-2008.
- 90 Καραμήτσος Δ, Συρεγγέλας Δ, Μπακατσέλος Σ. Δόσεις

- ινσουλίνης και γλυκαιμικός έλεγχος. *Ελλ Διαβ Χρον* 1993;6:42-45.
- 91 Dunger DB, Edge JA. Diabetes and endocrine changes of puberty. *Pract Diab Internat* 1995;12:63-66.
- 92 Bonnici F. Parallel workshops. *Acta Paediatr Suppl* 1998;425:46-51.
- 93 Kovacs M, Iyengar S, Goldston D, Stewart J, Obrosky DS, Marsh J: Psychological functioning of children with insulin-dependent diabetes mellitus: a longitudinal study. *J Pediatr Psychol* 1990;15:619-632.
- 94 Grey M, Cameron ME, Lipman TH, Thurber FW: Psychosocial status of children with diabetes in the first 2 years after diagnosis. *Diabetes Care* 1995;18:1330-1336.
- 95 Pond JS, Peters ML, Pannell DL, Rogers CS: Psychosocial challenges for children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Educ* 1995;21:297-299.
- 96 Sackey AH, Jefferson IG. Interval between insulin injection and breakfast in diabetes. *Arch Dis Child* 1994;71:248-250.
- 97 Marrero DG, Guare JC, Vandagriff JL, Fineberg NS: Fear of hypoglycemia in the parents of children and adolescents with diabetes: maladaptive or healthy response? *Diabetes Educ* 1997;23:281-286.
- 98 Gabriele AJ, Marble A. Experiences with 16 juvenile campers in a new Summer camp for diabetic boys. *Am J Med Sci* 1949;218:161-171.
- 99 Arslanian S, Nixon PA, Becker D, Drash AL. Impact of physical fitness and glycaemic control on in vivo insulin action in adolescents with IDDM. *Diabetes Care* 1990;13:9-15.
- 100 Campaigne BN, Landt KW, Mellies MJ, James FW, Glueck CJ, Sperling MA. The effects of physical training on blood lipid profiles in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *The Physician and Sports Medicine* 1985;13:83-89.
- 101 Sackey AH, Jefferson IC. Physical activity and glycaemic control in children with diabetes mellitus. *Diabetic Med* 1996;13:789-793.
- 102 Herbst A, Bachran R, Kapellen T, Holl RW. Effects of regular physical activity on control of glycemia in pediatric patients with type 1 diabetes mellitus. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:573-537.
- 103 Ross LA, RJ McCrimmon, Frier BM, Kelnar CJH, Deary IJ. Hypoglycemic symptoms reported by children with type 1 diabetes mellitus and by their parents. *Diabetic Medicine* 1998;15:836-843.
- 104 Desrocher M, Rovet J: Neurocognitive correlates of type 1 diabetes mellitus in childhood. *Neuropsychol Dev Cogn Sect Child Neuropsychol* 2004;10:36-52.
- 105 Diabetes Res in Children Network (DirecNet) Study Group: Accuracy of the GlucoWatch G2 Biographer and the continuous glucose monitoring system during hypoglycemia: experience of the Diabetes Res in Children Network. *Diabetes Care* 2004;27:722-726.
- 106 Barkai L, Vamosi I, Lukacs K. Prospective assessment of severe hypoglycaemia in diabetic children and adolescents with impaired and normal awareness of hypoglycaemia. *Diabetologia* 1998;41:898-903.
- 107 Macfarlane PE, Walters M, Stutchfield P. A prospective study of symptomatic hypoglycemia in childhood diabetes. *Diabetic Med* 1989;6:627-630.
- 108 Bjorgaas M, Vik T, Sand T et al. Counterregulatory hormone and symptom responses to hypoglycemia in diabetic children. *Diabet Med* 1997;14:433-441.
- 109 Nordfeldt S, Ludvigsson J. Severe hypoglycemia in children with IDDM. A prospective population study, 1992-1994. *Diabetes Care* 1997;20:497-503.
- 110 Cryer P, Fisher J, Shamoon H. Hypoglycemia. *Diabetes Care* 1994;17:734-755.
- 110b Iaione F, Marques JL. Methodology for hypoglycaemia detection based on the processing, analysis and classification of the electroencephalogram. *Med Biol Eng Comput* 2005;43:501-507
- 111 Aman J, Wranne L. Hypoglycemia in childhood diabetes: II. Effect of subcutaneous or intramuscular injection of different doses of glucagon. *Acta Ped Scand* 1988;77:548-553.
- 112 Brodows G, Williams C, Amatruda J. Treatment of insulin reactions in diabetes. *JAMA* 1984;252:3378-3381.
- 113 Eckert B, Rosen I, Stenberg G, Agardh CD. The recovery of brain function after hypoglycemia in normal man. Abstract 161, EASD Prag 1992.
- 114 Sartor G, Dahlquist G. Short-term mortality in childhood onset insulin-dependent diabetes mellitus: a high frequency of unexpected deaths in bed. *Diabet Med* 1995;12:607-611.
- 115 Hanas R. Dead-in-bed syndrome in diabetes mellitus and hypoglycemic unawareness. *Lancet* 1997;350:492-493.
- 116 Bolli G, Fanelli C, Periello G, De Feo P. Nocturnal blood glucose control in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1993;16:suppl 3,71-89.
- 117 Amiel S, Gale E. Physiological responses to hypoglycemia. Counterregulation and cognitive function. *Diabetes Care* 1993;16, suppl 3:48-55.
- 118 Jones TW, Boulware SD, Kraemer DT, Caprio S, Sherwin RS, Tamborlane WV. Independent effects of youth and poor diabetes control on responses to hypoglycemia in children. *Diabetes* 1991;40:358-363.
- 119 Adamsson U, Lins PE. Clinical views on insulin resistance in type 1-diabetes. In the book: Agardh C-D, Berne C, Östman J. *Diabetes* Almqvist & Wiksell, Stockholm 1992;142-150.
- 120 Rosenbloom A, Beverly P, Giordano RN. Chronic overtreatment with insulin in children and adolescents: *Am J Dis*

- Child* 1977;131:881-885.
- 121 Cryer P, Gerich J. Hypoglycemia in insulin-dependent diabetes mellitus. In: Rifkin H, Porte D. *Diabetes Mellitus, Theory and Practice* Elsevier 1990;526-546.
- 122 Bolli GB, De Feo P, De Cosmo S et al. Demonstration of a dawn phenomenon in normal human volunteers. *Diabetes* 12/1984;33:1150-1153.
- 123 Hviid A, Stellfeld M, Wohlfahrt J, Melbye M: Childhood vaccination and type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2004;350:1398-1404.
- 124 American Academy of Pediatrics: Influenza. In Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases. 26th ed. Pickering LK, Ed. Elk Grove Village, IL, American Academy of Pediatrics 2003;p. 382-387.
- 125 Gill GV, Redmond S, Garratt F, Paisey R. Diabetes and alternative medicine: cause for concern. *Diabetic Med* 1994;11:210-213.
- 126 Rich SS, Freedman BI, Bowden DW. Genetic epidemiology of diabetic complications. *Diabetes Rev* 1997;5:165-173.
- 127 DCCT Research Group. 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;329:977-986.
- 128 DCCT Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *J Pediatr* 1994;125:177-188.
- 129 Danne Th, Weber B, Dinese B, Mortensen HB. Threshold of HbA1c for the effect of hyperglycemia on the risk of diabetic microangiopathy. *Diabetes Care* 1996;19:183(Letter).
- 130 McNally PG, Raymond NT, Swift PG, Hearnshaw JR, Burden AC. Does the prepubertal duration of diabetes influence the onset of microvascular complications? *Diabet Med* 1993;10:906-908.
- 131 Merimee TJ. A follow-up study of vascular disease in growth-hormone-deficient dwarfs with diabetes. *N Engl J Med* 1978;298:1217-1222.
- 132 Alzaid AA, Dinneen SF, Melton LJ, Rizza RA. The role of growth hormone in the development of diabetic angiopathy. *Diabetes Care* 1994;17:531-534.
- 133 Danne T, Kordonouri O, Hövener G, Weber B. Diabetic angiopathy in children. *Diabetic Med* 1997;14:1012-1025.
- 134 Chiarelli F, Casani A, Verrotti A, Morgese G, Pinelli L. Diabetic nephropathy in children and adolescents: a critical review with particular reference to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Acta Paediatr Suppl* 1998;425:42-45.
- 135 Ratzmann KP, Raskovic M, Thoelke H. Significance of proteinuria and hypertension in the prognosis of type 1 diabetes. Results of a 10-year follow-up study on micro- and macro-vascular disease mortality. *Deutsch Med Wochenschr* 1989; 114:1311-1315.
- 136 Palmberg P, Smith M, Waltman S et al. The natural history of retinopathy in insulin-dependent juvenile-onset diabetes. *Ophthalmology* 1981;88:613-618.
- 137 Mühlhauser I. Cigarette smoking and diabetes: An update. *Diabetes* 1994;11:336-343.
- 138 Diabetes Prevention Trial-Type 1 Diabetes Study Group. Effects of insulin in relatives of patients with type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2002;346:1685-1691.
- 139 Skyler JS, Krischer JP, Wolfsdorf J et al. Effects of oral insulin in relatives of patients with type 1 diabetes: The Diabetes Prevention Trial--Type 1. *Diabetes Care* 2005;28:1068-1076.
- 140 Gale EA, Bingley PJ, Emmett CL, Collier T; European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT) Group. European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT): a randomised controlled trial of intervention before the onset of type 1 diabetes. *Lancet* 2004;363(9413):925-931
- 141 TRIGR Study Group. Study design of the Trial to Reduce IDDM in the Genetically at Risk (TRIGR). *Pediatr Diabetes* 2007;8:117-137
- 142 Stene LC, Joner G; Norwegian Childhood Diabetes Study Group. Use of cod liver oil during the first year of life is associated with lower risk of childhood-onset type 1 diabetes: a large, population-based, case-control study. *Am J Clin Nutr* 2003;78:1128-1134.
- 143 Kishiyama CM, Chase HP, Barker JM. Prevention strategies for type 1 diabetes. *Rev Endocr Metab Disord* 2006;7:215-224.
- 144 Kubiak T, Wörle B, Kuhr B et al. Microdialysis-based 48-hour continuous glucose monitoring with GlucoDay: clinical performance and patients' acceptance. *Diabetes Technol Ther* 2006;8:570-575.
- 145 Sachedina N, Pickup JC. Performance assessment of the Medtronic-MiniMed Continuous Glucose Monitoring System and its use for measurement of glycaemic control in Type 1 diabetic subjects. *Diabet Med* 2003;20:1012-1015.
- 146 Deiss D, Hartmann R, Hoeffe J, Kordonouri O. Assessment of glycemic control by continuous glucose monitoring system in 50 children with type 1 diabetes starting on insulin pump therapy. *Pediatr Diabetes* 2004;5:117-121.
- 147 Zick R, Petersen B, Richter M, Haug C; on Behalf of the SAFIR Study Group. Comparison of continuous blood glucose measurement with conventional documentation of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes on multiple daily insulin injection therapy. *Diabetes Technol Ther* 2007;9:483-492.
- 148 Iscoe KE, Campbell JE, Jamnik V, Perkins BA, Riddell MC. Efficacy of continuous real-time blood glucose

- monitoring during and after prolonged high-intensity cycling exercise: spinning with a continuous glucose monitoring system. *Diabetes Technol Ther* 2006;8:627-635.
- 149 Golicki DT, Golicka D, Groele L, Pankowska E. Continuous Glucose Monitoring System in children with type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2007 Dec 1; [Epub ahead of print]
- 150 Abai AM, Hobart PM, Norman JA et al. Gene therapy for Type 1 diabetes: insulin delivery with plasmid DNA [Abstract 0051]. 59th Annual Scientific Sessions of ADA, San Diego, CA, 1999.
- 151 Newgard CB. Genetic engineering of the islet beta cell. [State-of-the-art lecture, Oral Abstracts: Methods to Achieve Higher Blood Glucose Control]. 59th Annual Scientific Sessions of ADA, San Diego, CA, 1999.
- 152 Ludvigsson J, Tuvemo T. Diabetes in children. In the book Agardh C-D, Berne C, Östman J. *Diabetes*. Almqvist & Wiksell, Stockholm 1992;205-225.

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης στην Τρίτη Ηλικία

Γ. Ανθιμίδης

11

Ο ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΣΤΗΝ ΤΡΙΤΗ ΗΛΙΚΙΑ

Γ. Ανθιμίδης

Η Τρίτη ηλικία συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με την εμφάνιση πολλών χρόνιων νοσημάτων, μεταξύ των οποίων σημαντική θέση κατέχει και ο ΣΔ τύπου 2,¹ ενώ ο ΣΔ τύπου 1 είναι σπάνιος σε υπερήλικες.² Ο πληθυσμός της χώρας μας, όπως και σε άλλες Δυτικές Κοινωνίες, γηράσκει διαρκώς εξαιτίας του μειωμένου αριθμού των γεννήσεων και της αύξησης του προσδόκιμου επιβίωσης που παρατηρείται τα τελευταία 50 χρόνια.³⁻⁵ Το ποσοστό των ατόμων ηλικίας άνω των 65 ετών το 1951 στη χώρα μας ήταν 7%, ενώ στην τελευταία απογραφή του 2001 ήταν 17% (πίνακας 11.1). Η γήρανση του πληθυσμού στις Δυτικές κοινωνίες, σε συνδυασμό με τον σύγχρονο τρόπο ζωής (κακή διατροφή, παχυσαρκία, καθιστική ζωή), αποτελούν τις βασικές αιτίες της μεγάλης αύξησης του επιπολασμού του ΣΔ που παρατηρείται διαχρονικά και αφορά ιδιαίτερω στις μεγάλες ηλικίες.⁶⁻⁹ Η διάγνωση του ΣΔ στους υπερήλικες γίνεται πολλές φορές καθυστερημένα, λόγω της απουσίας των υπεργλυκαιμικών συμπτωμάτων, με αποτέλεσμα τη συχνή παρουσία χρόνιων διαβητικών επιπλοκών σε άτομα με νεοδιαγνωσμένο ΣΔ, γεγονός που συνεπάγεται τεράστιο κοινωνικό και οικονομικό κόστος.¹⁰ Στους υπερήλικες με ΣΔ, συνυπάρχουν σε μεγάλο ποσοστό πολλά χρόνια νοσήματα και γηριατρικά σύνδρομα, όπως είναι οι διαταραχές μνήμης και η άνοια, καθώς και η μειωμένη γνωσιακή αντίληψη στην εκμάθηση και αφομοίωση καινούριων πληροφοριών.¹¹ Συχνά υπάρχει μοναξιά με συνοδό κατάθλιψη και λήψη αντικαταθλιπτικών¹² φαρμάκων ή διουρητικών με διαβητογόνο δράση.¹³ Επίσης, πολύ συχνά είναι τα διάφορα κινητικά και λειτουργικά προβλήματα.¹⁴ Το σύνολο των προαναφερόμενων προβλημάτων καθιστά δύσκολη, και πολλές φορές αδύνατη, την εφαρμογή των διαφόρων θεραπευτικών μέσων του ΣΔ στους υπερήλικες και αυτό οδηγεί στην κακή ρύθμιση των μεταβολικών διαταραχών και την πλημμελή αντιμετώπιση των επιπλοκών του ΣΔ, με αποτέλεσμα την αυξημένη επίπτωση θανάτων από τις οξείες και χρόνιες διαβητικές επιπλοκές.¹⁵⁻¹⁷ Η αντιμετώπιση των ατόμων της τρίτης ηλικίας με ΣΔ απαιτεί ιδιαίτερες γνώσεις από τον θεράποντα γιατρό, ο οποίο

ος πρέπει να κάνει κατάλληλους και εξατομικευμένους χειρισμούς, αλλά και να συνεργάζεται με όλα τα στελέχη των διαβητολογικών μονάδων και φυσικά με τον ασθενή και το οικογενειακό του περιβάλλον.¹⁸⁻¹⁹ Στο παρόν άρθρο αναφέρονται ο επιπολασμός, η παθογένεια των μεταβολικών διαταραχών της γλυκόζης με την πρόοδο της ηλικίας, η κλινική εικόνα και οι τρόποι διάγνωσης του διαβήτη στην τρίτη ηλικία, οι διαβητικές επιπλοκές, καθώς και η θεραπευτική προσέγγιση των υπερήλικων διαβητικών με τις ιδιαιτερότητές τους.

Ο επιπολασμός του ΣΔ τύπου 2 και της IGT αυξάνεται με την πρόοδο της ηλικίας.^{6-9,20} Μελέτες που έγιναν στις ΗΠΑ^{7,8} έδειξαν σημαντική αύξηση του επιπολασμού του ΣΔ στους υπερήλικες συγκριτικά με τις μικρότερες ηλικίες. Στη NHANESII (1976-1980), στα άτομα ηλικίας 20-44 ετών, ο επιπολασμός του ΣΔ ήταν 1,4% στους Άνδρες (Α) και 2,5% στις Γυναίκες (Γ), ενώ στους υπερήλικες 65-74 ετών τα ποσοστά των ατόμων με ΣΔ ήταν 20,1% και 17,4% αντιστοίχως.⁷ Στη μελέτη NHANESIII (1988-1994), ο επιπολασμός του διεγνωσμένου ΣΔ τύπου 2 στα άτομα ηλικίας > 20 ετών στο

πίνακας 11.1 Ο πληθυσμός της Ελλάδας βάσει απογραφών του πληθυσμού από το 1870-2001

Έτος απογραφής	Σύνολο πληθυσμού	Πληθυσμός ατόμων >65 ετών	Ποσοστό
1870	1.457.894	52.559	3,6%
1879	1.654.310	58.360	3,5%
1907	2.630.381	108.389	4,1%
1920	5.014.130	283.817	5,6%
1928	6.184.645	326.471	5,8%
1951	7.631.801	511.398	6,7%
1961	8.388.553	686.654	8,1%
1971	8.768.372	957.116	10,9%
1981	9.739.589	1.239.541	12,7%
1991	10.259.900	1.512.000	14,7%
2001	10.924.020	1.868.000	17,1%

Πηγές: 1. Γρηγοριάδου και συν.
2. Εθνική Στατιστική Υπηρεσία Ελλάδος

σύνολο του πληθυσμού ήταν 5,1%, του αδιάγνωστου ΣΔ 2,7%, ενώ διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης (Impaired Fasting Glucose, IFG) είχε το 6,9% του πληθυσμού.⁸ Ο επιπολασμός του ΣΔ τύπου 2 κατά ηλικίες βρέθηκε να έχει θετική συσχέτιση με την πρόοδο της ηλικίας και από 1,6% (Α) και 1,7%(Γ), που ήταν στα άτομα ηλικίας 20-39 ετών, έφτανε στο 20 πλάσιο περίπου στα άτομα ηλικίας 60-74 ετών: 20,2% (Α) και 17,8%(Γ). Ανάλογη αύξηση του επιπολασμού του ΣΔ με την πρόοδο της ηλικίας βρέθηκε και στη μελέτη του Croxson και συν.⁶ στο Ηνωμένο Βασίλειο, όπου σε άτομα ηλικίας 65-85 ετών ήταν περίπου 10%(κριτήρια WHO 1985).²¹

Οι επιδημιολογικές μελέτες που έγιναν στη χώρα μας με σκοπό την ανίχνευση των ατόμων με ΣΔ, έδειξαν επίσης σημαντική αύξηση του επιπολασμού του ΣΔ με την πρόοδο της ηλικίας.²²⁻²⁹ Ο Κατσιλάμπρος και συν.²² το 1974 σε μελέτη που έκαναν σε πληθυσμό του Αιγάλεω Αττικής βρήκαν ότι ο επιπολασμός του ΣΔ στις ηλικίες 30-39 ετών ήταν 0,61%(Α) και 0,94% (Γ), ενώ στις ηλικίες 70-79 ετών τα ποσοστά ήταν 12,25 % και 15,94% για κάθε φύλο αντιστοίχως (η διάγνωση έγινε σύμφωνα με τα κριτήρια της BDA: Fitzgerald MC Keen H. Br. Med. J 1964, 1, 1568). Στη μελέτη των Χριστακόπουλου-Καραμάνου²³ που έγινε την περίοδο 1975-85 σε αγροτικές περιοχές της Λάρισας, της Αρκαδίας και της Ευρυτανίας, το ποσοστό των ατόμων με ΣΔ στις ηλικίες 30-39 ετών ήταν 0,26 % (Α) και 0,38 % (Γ), ενώ στα άτομα ηλικίας 70-79 ετών ήταν 5,63 % και 15,94 % αντιστοίχως. Στη μελέτη του Παπάζογλου και συν.²⁴ που έγινε σε υπερηλικές του Αιγίνιου Κατερίνης το 1991-92 (κριτήρια διάγνωσης της WHO 1985), το συνολικό ποσοστό των υπερηλικών με γνωστό ΣΔ και εκείνων που διαγνώστηκαν ύστερα από OGTT ήταν 29,08 %. Ποσοστό 15,14 % των υπερηλικών είχε IGT. Σε άλλες μελέτες του Παπάζογλου και συν. που έγιναν στους Νομούς Έβρου,²⁵ Κιλκίς²⁶ και Ημαθίας,²⁷ το ποσοστό των υπερηλικών με γνωστό ΣΔ ήταν περίπου 7%, ενώ στα άτομα ηλικίας 35-39 ετών ήταν 0,3-0,9%. Τα διαφορετικά ποσοστά επιπολασμού του ΣΔ που βρέθηκαν στις ίδιες ομάδες ηλικιών και αφορούσαν όμοιες πληθυσμιακές ομάδες (ημιαστικός πληθυσμός)^{22,24} οφείλονται πρώτων, στα διαφορετικά κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν για τη διάγνωση του ΣΔ και, δεύτερων, στη διαχρονική αύξηση του επιπολασμού του ΣΔ η οποία παρατηρείται τις τελευταίες δεκαετίες παγκοσμίως.⁸

Παθογένεια της μειωμένης ανοχής στη γλυκόζη με τη γήρανση

Πρώτος ο Sprnce το 1920-21,²⁸ λίγο μετά την καθιέρωση της OGTT, παρατήρησε μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη σε ηλικιωμένα άτομα και συγκεκριμένα άνω

> 60 ετών. Από τότε έγιναν πολλές μελέτες που επιβεβαιώνουν την παρατήρηση αυτή, ωστόσο δεν έχουν διευκρινιστεί πλήρως οι ακριβείς παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που είναι υπεύθυνοι για την εμφάνιση μειωμένης ανοχής στη γλυκόζη με την πρόοδο της ηλικίας.²⁹⁻⁴²

Ο Davidson το 1979 σε μία εκτενή ανασκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας, κατέληγε στο συμπέρασμα ότι οι πιο πιθανοί υπεύθυνοι μηχανισμοί των διαταραχών στο μεταβολισμό της γλυκόζης που εμφανίζονται με την πρόοδο της ηλικίας, είναι οι εξής:²⁹

- 1) Η πτωχή δίαιτα σε υδατάνθρακες.
- 2) Η έλλειψη σωματικής άσκησης.
- 3) Η μειωμένη μυϊκή μάζα όπου αποθηκεύονται οι υδατάνθρακες.
- 4) Η μειωμένη έκκριση ινσουλίνης.
- 5) Ο ανταγωνισμός στην ινσουλίνη (insulin antagonism).

Σε μελέτες που ακολούθησαν μετά το 1979 επιβεβαιώνονται τα παραπάνω συμπεράσματα, ωστόσο υπάρχει διαμάχη για το ποια από τις δύο διαταραχές, δηλαδή η μειωμένη έκκριση ή η αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης, εμφανίζεται πρώτη και σε ποιο βαθμό συμβάλλει η καθεμία από αυτές στα ηλικιωμένα άτομα με μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη.³⁹⁻⁴²

Έκκριση ινσουλίνης

Τα αποτελέσματα των ερευνών όσον αφορά στη βιοσύνθεση και έκκριση ινσουλίνης, η οποία εκτιμήθηκε μετά από per os και iv GTT σε ηλικιωμένα μη διαβητικά άτομα ήταν αντιφατικά.¹ Υπάρχουν μελέτες^{31,32,38,40,41} στις οποίες βρέθηκε μειωμένη βιοσύνθεση και έκκριση ινσουλίνης από τα Β κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος, χωρίς την παρουσία ινσουλινοαντίστασης. Ο Davidson αναφέρει στην ανασκόπηση του μελέτες που βρήκαν την έκκριση ινσουλίνης φυσιολογική ή αυξημένη.²⁹ Ο Gubriner και συν. βρήκαν μειωμένη μόνο την πρώτη φάση έκκρισης ινσουλίνης.³¹ Ο Donath και συν. σε in vitro μελέτες έδειξαν ότι τα Β κύτταρα των πειραματοζώων *psammomys obesus* που έχουν γενετική προδιάθεση εμφάνισης ΣΔ, όταν εκτίθενται σε υψηλές συγκεντρώσεις γλυκόζης, εμφανίζουν μεγαλύτερο βαθμό απόπτωσης και μικρότερη ικανότητα πολλαπλασιασμού των Β κυττάρων σε σχέση με τα μη προδιατεθειμένα για ΣΔ ποντίκια (rats), με αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση της μάζας των Β κυττάρων και την ανεπαρκή έκκριση ινσουλίνης.³⁶ Σε νεότερη in vitro μελέτη του Maedler και συν. που έγινε σε πειραματικά μοντέλα παγκρεατικών νησιδίων ποντικών και δωρητών οργάνων μη διαβητικών ατόμων, συσχετίστηκε ο βαθμός απόπτωσης και πολλαπλασιασμού των Β κυττάρων με την ηλικία:

Μετά την έκθεση των Β κυττάρων σε φυσιολογικό (99 mg/dl) και εν συνεχεία σε γλυκοτοξικό περιβάλλον (200-594 mg/dl), βρέθηκε ότι η απόπτωσή τους στις μεγαλύτερες ηλικίες τόσο των πειραματοζώων όσο και των δωρητών οργάνων σώματος, ήταν μεγαλύτερη σε σχέση με τις μικρότερες ηλικίες, όταν εκτέθηκαν σε γλυκοτοξικό περιβάλλον, ενώ αντιθέτως ο πολλαπλασιασμός και η αναγεννητική ικανότητα των Β κυττάρων του παγκρέατος ήταν πολύ μικρότερη στις μεγαλύτερες ηλικίες.⁴¹ Οι ερευνητές αυτής της μελέτης βρήκαν ότι η μειωμένη ικανότητα πολλαπλασιασμού των Β κυττάρων στις μεγαλύτερες ηλικίες συσχετίζεται με την παράλληλη μείωση του μεταγραφικού παράγοντα PDX-1 (Pancreatic Duodenal Homeobox-1), ο οποίος είναι υπεύθυνος για τη διαφοροποίηση και τον πολλαπλασιασμό, αλλά και τη λειτουργική ικανότητα των Β κυττάρων του παγκρέατος. Από τις παραπάνω μελέτες φαίνεται πιθανό σε ορισμένα ηλικιωμένα και γενετικώς προδιατεθειμένα άτομα για εμφάνιση ΣΔ, να υπάρχει προοδευτική μείωση στην έκκριση ινσουλίνης λόγω της προοδευτικής μείωσης της μάζας των Β κυττάρων και της εμφάνισης μειωμένης ανοχής στη γλυκόζη, καθώς αυξάνεται η ηλικία.

Ινσουλινοαντίσταση

Ο Davidson αναφέρει ότι τα επίπεδα της γλυκόζης νηστείας (FBG) δεν αυξάνονται σημαντικά με την πρόοδο της ηλικίας— υπολογίζεται ότι η αύξηση κυμαίνεται περίπου στο 1mg/dl ανά δεκαετία μετά την ηλικία των 30-40 ετών -ενώ οι μεταγευματικές τιμές γλυκόζης 1-2 h μετά από του στόματος φόρτιση γλυκόζης (OGTT) αυξάνονται σημαντικά, περίπου 6-13 mg/dl ανά δεκαετία.²⁹ Αυτό οδήγησε πολλούς ερευνητές να μελετήσουν τη δράση της ινσουλίνης και την ικανότητα διάθεσης της γλυκόζης στους περιφερικούς ιστούς (glucose disposal), είτε με την τεχνική του ευγλυκαιμικού clamp και σύγχρονη εφαρμογή OGTT,^{33,34} είτε μετά τη χορήγηση μικτού γεύματος και παράλληλη in έγχυση γλυκόζης.⁴² Ο Fink και συν.³³ εκτίμησαν τον βαθμό ευαισθησίας των ιστών στην ινσουλίνη σε μη διαβητικά και μη παχύσαρκα άτομα, σε 17 υπερήλικες με μέση ηλικία 69+1 έτη και 27 μη υπερήλικες με μέση ηλικία 37+2 έτη. Στις δύο ομάδες εφαρμόσαν OGTT και την τεχνική του ευγλυκαιμικού clamp για να εκτιμήσουν την ευαισθησία των περιφερικών κυττάρων στη δράση της ινσουλίνης. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι οι ηλικιωμένοι εμφάνιζαν αυξημένη αντίσταση των περιφερικών κυττάρων στη δράση της ινσουλίνης συγκριτικά με τα νεότερα άτομα, η οποία οφειλόταν σε μεταυποδοχιακή μείωση (postreceptor defect) των κυττάρων-στόχων, καθόσον ο βαθμός σύνδεσης της ινσουλίνης με τους υποδοχείς

της (σε λιπώδη κύτταρα και μονοκύτταρα), δεν διέφερε στις δύο ομάδες και δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ υπερήλικων και νεαρών ατόμων στην ενδογενή παραγωγή γλυκόζης.³³ Ο Fülöp και συν. όμως βρήκε ότι με την πρόοδο της ηλικίας μειώνεται ο αριθμός και η ικανότητα των υποδοχέων για σύνδεση με την ινσουλίνη, παράλληλα με τις μεταυποδοχιακές μεταβολές του κυττάρου.³⁴ Στις δύο αυτές μελέτες τα ηλικιωμένα άτομα βρέθηκαν να έχουν αυξημένη αντίσταση των περιφερικών κυττάρων στη δράση της ινσουλίνης και δυσανεξία στη γλυκόζη, χωρίς όμως να πάσχουν από ΣΔ.

Σε νεότερες μελέτες στις οποίες συμμετείχε μεγαλύτερος αριθμός ασθενών βρέθηκαν διαταραγμένες η έκκριση ινσουλίνης και η ευαισθησία των ιστών στη δράση της ινσουλίνης,³⁹ αλλά και διαφορές μεταξύ των δύο φύλων.⁴² Στη μελέτη του Basu και συν. εκτιμήθηκε η έκκριση και η δράση ινσουλίνης μετά τη χορήγηση μικτού γεύματος και in χορήγησης γλυκόζης σε 67 υπερήλικες με μέση ηλικία τα 70 έτη και ως ομάδα ελέγχου 21 νεαρά άτομα με μέση ηλικία τα 24 έτη. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι υπερήλικες είχαν μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη, η οποία οφειλόταν σε μειωμένη έκκριση ινσουλίνης, αλλά και αυξημένη αντίσταση των ιστών στη δράση της ινσουλίνης, η οποία είχε καλύτερη συσχέτιση με την παχυσαρκία παρά με την ηλικία.³⁹ Στην πιο πρόσφατη μελέτη του Basu και συν. εκτιμήθηκαν οι διαφορές κατά ηλικία και φύλο στον μεταβολισμό της μεταγευματικής γλυκόζης. Συμμετείχε μεγαλύτερος αριθμός ασθενών: 145 υπερήλικες (ηλικίας 70+1 έτη) και 58 νεαρά άτομα (28+1 έτη), όλοι μη διαβητικοί, υγείς και μη παχύσαρκοι. Στις δύο ομάδες χορηγήθηκε μικτό γεύμα και έγινε έγχυση in γλυκόζης σε όλη τη διάρκεια της μελέτης (9 ώρες). Εκτιμήθηκαν οι διαφορές, κατά ηλικία και φύλο, της ικανότητας επαναφοράς της γλυκόζης (Glucose Turnover), της έκκρισης και δράσης της ινσουλίνης, της ικανότητας διάθεσης γλυκόζης (glucose disposal) και του ηπατικού μεταβολισμού της ινσουλίνης. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν: α) Υψηλότερες τιμές γλυκόζης νηστείας και μεταγευματικές στους υπερήλικες άνδρες και γυναίκες συγκριτικά με τους νέους άνδρες και γυναίκες. Οι αυξημένες μεταγευματικές τιμές γλυκόζης στις υπερήλικες γυναίκες οφείλονταν σε μεγαλύτερο βαθμό στην εμφάνιση του γεύματος (meal appearance) και σε μικρότερο βαθμό στην εξαφάνιση της γλυκόζης (Glucose disappearance), ενώ στους υπερήλικες άνδρες οι υψηλές μεταγευματικές τιμές οφείλονταν αποκλειστικά στον μειωμένο ρυθμό εξαφάνισης της γλυκόζης (glucose disappearance). β) Η έκκριση και η δράση ινσουλίνης ήταν μειωμένες στους υπερήλικες άνδρες συγκριτικά με τους νέους

άνδρες, αλλά στις υπερήλικες γυναίκες δεν διέφερε η έκκριση και η δράση της ινσουλίνης συγκριτικά με τις νεότερες. γ) Η ενδογενής παραγωγή ηπατικής γλυκόζης κατά τη νηστεία (EGP) ήταν μεγαλύτερη στους υπερήλικες και των δύο φύλων σε σχέση με τα νεαρά άτομα, αλλά η μεταγευματική καταστολή της EGP ήταν ίδια σε όλες τις ηλικίες και στα δύο φύλα. δ) Ο ρυθμός αδρανοποίησης της ινσουλίνης ήταν μεγαλύτερος στους υπερήλικες και των δύο φύλων έναντι των νεότερων, αλλά δεν διέφερε μεταξύ ανδρών και γυναικών ανεξαρτήτως ηλικίας.⁴² Τα παραπάνω ευρήματα δείχνουν ότι οι υπερήλικες άνδρες έχουν μικρότερη ικανότητα διάθεσης της γλυκόζης έναντι των νέων ανδρών, όχι όμως και οι υπερήλικες γυναίκες έναντι των νεότερων γυναικών. Οι συνολικοί δείκτες διάθεσης του γεύματος (meal disposition) των υπερήλικων ανδρών ήταν χαμηλότεροι έναντι των υπερήλικων γυναικών, άρα οι υπερήλικες άνδρες έχουν μειωμένη έκκριση ινσουλίνης έναντι των υπερήλικων γυναικών, ενώ οι δείκτες διάθεσης γεύματος ήταν υψηλότεροι στους νέους άνδρες έναντι των νέων γυναικών. Η ηπατική κάθαρση της ινσουλίνης ήταν μεγαλύτερη στους υπερήλικες και των δύο φύλων έναντι των νέων, αλλά δεν διέφερε μεταξύ των ανδρών και γυναικών ανεξαρτήτως ηλικίας. Αντιθέτως, η ικανότητα της γλυκόζης για μετάδοση του σήματος της γλυκόζης (glucose effectiveness) ήταν υψηλότερη στις γυναίκες απ' ό,τι στους άνδρες, αλλά δεν διέφερε μεταξύ υπερήλικων και νέων. Το τελικό συμπέρασμα αυτής της μελέτης είναι ότι η ηλικία και το φύλο επηρεάζουν διαφορετικά την έκκριση και δράση της ινσουλίνης, τη δραστηριότητα στη γλυκόζη και την ηπατική κάθαρση ινσουλίνης, με αποτέλεσμα να υπάρχουν σημαντικές διαφορές στην ομοιοστάση του μεταβολισμού της μεταγευματικής γλυκόζης τόσο μεταξύ ανδρών και γυναικών όσο και μεταξύ υπερήλικων και νέων.

Τελικά, από τις μέχρι τώρα μελέτες φαίνεται ότι η μειωμένη ανοχή γλυκόζης σε ηλικιωμένα άτομα αποτελεί μέρος της «φυσιολογικής» πορείας του ατόμου προς τη γεροντική ηλικία και είναι ένα φαινόμενο πολυπαραγοντικό. Η αντίσταση των περιφερικών κυττάρων στόχων στη δράση της ινσουλίνης παράλληλα με την μειωμένη έκκριση ινσουλίνης που παρατηρείται με την πρόοδο της ηλικίας, πιθανόν να αποτελούν τους πιο σημαντικούς παράγοντες για την εμφάνιση μειωμένης ανοχής γλυκόζης σε ηλικιωμένα άτομα. Στην εμφάνιση, όμως, μειωμένης ανοχής γλυκόζης σε ηλικιωμένα άτομα ή/και άλλων διαταραχών της ομοιοστάσης της γλυκόζης των υπερήλικων (IFG, IGT, DM τύπου 2), όπως έχουν ταξινομηθεί σύμφωνα με τα κριτήρια διάγνωσης και ταξινόμησης του ΣΔ τύπου 2,^{43,44} συμβάλλουν και άλλοι παράγοντες, όπως γενετικοί και περιβαλλοντικοί.^{29,45-50}

Γενετικοί παράγοντες (κληρονομικοί, φυλετικοί)

Ο Mykanen και συν. το 1990, βρήκαν αυξημένο επιπολασμό του ΣΔ τύπου 2 σε υπερήλικες (65-74 ετών) με θετικό οικογενειακό ιστορικό έναντι εκείνων με αρνητικό.⁴⁶ Σε άλλη επιδημιολογική μελέτη του McBean και συν., με σκοπό την εκτίμηση του επιπολασμού και της επίπτωσης του ΣΔ διαχρονικά (1993-2001) σε υπερήλικες των ΗΠΑ τεσσάρων διαφορετικών φυλών (λευκοί, μαύροι, Ισπανοί, Ασιάτες), τα αποτελέσματα έδειξαν διαχρονική αύξηση του επιπολασμού και της επίπτωσης του ΣΔ σε όλες τις φυλές, με υψηλότερο επιπολασμό στην ισπανική και τη μαύρη και ακολούθως στην ασιατική και τη λευκή φυλή.⁹

Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Η διατροφή, η σωματική άσκηση, η παχυσαρκία, τα συνοδά νοσήματα και τα λαμβανόμενα φάρμακα συμβάλλουν επίσης σημαντικά στις διαταραχές ομοιοστάσης της γλυκόζης των ηλικιωμένων ατόμων.^{12,13,29,35,47,48} Η πτωχή διατροφή σε υδατάνθρακες που παρατηρείται συχνά σε ηλικιωμένους,^{29,35} η έλλειψη σωματικής άσκησης²⁹ και η παχυσαρκία, είτε ως ολική (BMI>30 Kgr/m²)⁴⁶ είτε ως κοιλιακή και σπλαγχνική παρατηρούνται σε μεγάλο ποσοστό στα ηλικιωμένα άτομα και συμβάλλουν στην αύξηση της ινσουλινοαντίστασης.^{47,48} Πρόσθετος παράγοντας είναι η λήψη πολλών φαρμάκων με διαβητογόνο δράση όπως τα αντικαταθλιπτικά¹² και τα διουρητικά.¹³

Διατροφή. Ο Chen και συν. μελέτησαν την πιθανή σχέση διατροφής πτωχής σε υδατάνθρακες με τη μειωμένη ανοχή γλυκόζης σε ηλικιωμένα άτομα.³⁵ Μελετήθηκαν 10 υπερήλικες άνδρες, μη παχύσαρκοι και μη διαβητικοί, οι οποίοι αρχικά εφάρμοσαν τη δίαιτα της προτίμησής τους, η οποία περιείχε 49% του συνόλου των ημερήσιων θερμίδων υδατάνθρακες και στη συνέχεια έλαβαν δίαιτα πλούσια σε υδατάνθρακες (85%), για 3-5 ημέρες. Στους υπερήλικες διενεργήθηκαν in δοκιμασίες ανοχής γλυκόζης για την εκτίμηση της ευαισθησίας των περιφερικών κυττάρων στην ινσουλίνη και της απαντητικότητας του Β κυττάρου στη γλυκόζη. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν στατιστικά σημαντική βελτίωση των δύο αυτών μεταβολικών παραμέτρων, όταν οι υπερήλικες ελάμβαναν δίαιτα ιδιαίτερα πλούσια σε υδατάνθρακες σε σχέση με την περίοδο που ελάμβαναν τη δίαιτα της προτίμησής τους. Αυτό δείχνει ότι σε ορισμένους υπερήλικες η πτωχή σε υδατάνθρακες δίαιτα μπορεί να συμβάλει στην εμφάνιση δυσανεξίας στη γλυκόζη.

Σωματική άσκηση. Είναι γνωστό ότι η άσκηση βελτιώνει την ανοχή γλυκόζης και την ευαισθησία των ιστών στη δράση της ινσουλίνης σε φυσιολογικά και

πίνακας 11. 2 Παθογενετικοί μηχανισμοί της δυσανεξίας στη γλυκόζη των ηλικιωμένων (Glucose intolerance of Aging-GIA)^{14, 29, 41}.

1. Μειωμένη βιοσύνθεση ή/και έκκριση ινσουλίνης.
2. Αυξημένη ινσουλινοαντίσταση των περιφερικών κυττάρων στόχων στη δράση της ινσουλίνης.
3. Μεταβολές στη σύσταση του σώματος κατά τη γήρανση (ελάττωση μυϊκής και αύξηση της λιπώδους μάζας αύξηση ινσουλινοαντίστασης).
4. Αλλαγές στη διατροφή (μειωμένη λήψη υδατανθράκων-μείωση έκκρισης ινσουλίνης).
5. Έλλειψη σωματικής άσκησης.
6. Γενετικοί παράγοντες.
7. Φάρμακα με διαβητογόνο δράση.

παχύσαρκα μη διαβητικά άτομα, καθώς επίσης και σε άτομα με IGT και ΣΔ τύπου 2,^{1,14} Δεν υπάρχουν όμως πολλές μελέτες σε υπερήλικες, ώστε να εκτιμηθεί η επίδραση της έλλειψης σωματικής άσκησης στην εμφάνιση δυσανεξίας. Σε μελέτη του Tonino και συν.,⁴⁹ στην οποία συμμετείχαν 11 ηλικιωμένα άτομα 60-80 ετών υγιή και με φυσιολογική OGTT, εκτιμήθηκε η αντίσταση των περιφερικών κυττάρων στην ινσουλίνη κατά τη διάρκεια ενός προγράμματος σωματικής άσκησης δώδεκα εβδομάδων σε κυλιόμενο τάπητα. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η αντίσταση των περιφερικών κυττάρων στην ινσουλίνη μειώνεται στους ηλικιωμένους που υποβάλλονται σε προγραμματισμένη σωματική άσκηση, ανεξαρτήτως της ελάττωσης του σωματικού βάρους. Ο O'Leary και συν. σε πρόσφατη μελέτη εφάρμοσαν πρόγραμμα αερόβιας άσκησης 12 εβδομάδων (5 φορές εβδομαδιαίως, 60 λεπτά /24ωρο) σε παχύσαρκους υπερήλικες μη διαβητικούς για να εκτιμήσουν τη συσχέτιση ινσουλινοαντίστασης με την παχυσαρκία. Η μελέτη έδειξε σημαντική μείωση της ινσουλινοαντίστασης και θετική συσχέτιση τόσο με τη μείωση του συνολικού βάρους όσο και με την υποστροφή της σπλαγχνικής παχυσαρκίας.⁵⁰ Στη μελέτη όμως του Short και συν., οι οποίοι εφάρμοσαν πρόγραμμα αερόβιας άσκησης διάρκειας 16 εβδομάδων (ποδήλατο 3 φορές/εβδ, 20 λεπτά/24ωρο), σε 65 άτομα μη διαβητικά, ηλικίας 21-87 ετών, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η ευαισθησία της ινσουλίνης στους ιστούς αυξήθηκε μόνο στους νέους και όχι στα άτομα μέσης και άνω ηλικίας.⁵¹ Επομένως η έλλειψη σωματικής δραστηριότητας που παρατηρείται στους ηλικιωμένους μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις να αποτελεί έναν μόνο από τους υπεύθυνους παράγοντες για την εμφάνιση δυσανεξίας στη γλυκόζη.

Παχυσαρκία. Είναι γνωστό ότι η παχυσαρκία (BMI>30 Kg/m²) συσχετίζεται σε μεγάλο ποσοστό με την εμφάνιση του ΣΔ τύπου 2⁴⁶ και με αυξημένη ινσουλινοαντίσταση σε υπερήλικες μη διαβητικούς.³⁹ Ο Davidson αναφέρει ότι μία από τις αιτίες που εμφανίζεται μειωμένη ανοχή στους υδατάνθρακες στα

ηλικιωμένα άτομα είναι και οι αλλαγές στη σύσταση του σώματος, στο οποίο υπάρχει μείωση της μυϊκής και αύξηση της λιπώδους μάζας.²⁹ Αυτό επιβεβαιώθηκε στη μελέτη του Goodbaster και συν. στην οποία συμμετείχαν 2.964 υπερήλικες (73,6 ετών). Σε όλα τα άτομα μετρήθηκαν ο BMI, το υποδόριο κοιλιακό και σπλαγχνικό λίπος καθώς και το λίπος των σκελετικών μυών. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι υπάρχει θετική συσχέτιση των επιπέδων ινσουλίνης νηστείας με την ποσότητα του σπλαγχνικού κοιλιακού λίπους και την ποσότητα του λίπους εντός των σκελετικών μυών (intermuscular fat) μόνο στα άτομα με φυσιολογικό βάρος (BMI<25 Kg/m²).⁴⁷ Στο ίδιο συμπέρασμα καταλήγουν ο Raccet και συν., οι οποίοι βρήκαν θετική συσχέτιση της περιμέτρου μέσης με την ινσουλινοαντίσταση σε μη διαβητικούς, 407 άνδρες και γυναίκες ηλικίας 50-95 ετών.⁴⁸ Άρα η παχυσαρκία, ιδιαίτερα μάλιστα η κοιλιακή, συμβάλλει σημαντικά στην εμφάνιση των μεταβολικών διαταραχών της γλυκόζης στα ηλικιωμένα άτομα. Στον πίνακα 11.2 συνοψίζονται οι πιθανοί αιτιοπαθογενετικοί μηχανισμοί της δυσανεξίας στη γλυκόζη με την πρόοδο της ηλικίας.

Κλινική εικόνα-διαγνωστικά κριτήρια υπερήλικων διαβητικών

Ο ΣΔ στους υπερήλικες εκδηλώνεται συνήθως με ήπια ή και χωρίς αισθητά συμπτώματα, σε αντίθεση με ό,τι συμβαίνει στα νεότερα άτομα.¹⁴ Τα συμπτώματα, όταν υπάρχουν, είναι συνήθως η απώλεια βάρους, η κόπωση, η μυϊκή αδυναμία και ένα από τα κύρια συμπτώματα του ΣΔ όπως πολυουρία, πολυδιψία, πολυφαγία.¹⁴ Το υπεργλυκαιμικό, μη κετονικό, υπερωσμωτικό κώμα (ΥΜΚΥΚ) και το ΑΕΕ είναι μερικές φορές η πρώτη εκδήλωση του ΣΔ σε υπερήλικες, ενώ η κετοξέωση, αν και συμβαίνει σπανίως, μπορεί να εμφανιστεί σε καταστάσεις αυξημένων αναγκών σε ινσουλίνη, όπως λοιμώξεις, έμφραγμα μυοκαρδίου, εγχειρήσεις, κακώσεις, εγκαύματα κ.ά.⁵²

Η διάγνωση του ΣΔ σε ηλικιωμένα άτομα γίνεται

πολλές φορές καθυστερημένα σε τυχαίο εργαστηριακό ή τακτικό οφθαλμολογικό έλεγχο στον οποίο ανακαλύπτονται σημεία διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας, ενώ δεν αποκλείεται να υφίστανται και άλλες χρόνιες επιπλοκές κατά τη διάγνωση, όπως διαβητική νεφροπάθεια και νευροπάθεια.^{14,10} Επομένως όλα τα ηλικιωμένα άτομα πρέπει να ελέγχονται τακτικά (screening) για έγκαιρη διάγνωση του ΣΔ με στόχο την πρόληψη και θεραπεία των χρόνιων διαβητικών επιπλοκών.^{10,52}

Η διάγνωση ΣΔ στους υπερήλικες γίνεται με τα προτεινόμενα κριτήρια της ADA (1997), τα οποία αποδέχθηκε εν μέρει η WHO (1998) και είναι τα εξής: Αρχικός έλεγχος γλυκόζης πλάσματος νηστείας (FPG): Τιμή FPG <110 mg/dl, θεωρείται φυσιολογική, ενώ η διάγνωση του ΣΔ τίθεται:

- 1) αν η FPG είναι >126 mg/dl ή
- 2) αν μία τυχαία τιμή γλυκόζης αίματος είναι >200 mg/dl και συνυπάρχουν τα κλασικά συμπτώματα της υπεργλυκαιμίας (πολυδιψία, πολυουρία, απώλεια βάρους) ή
- 3) αν η τιμή γλυκόζης μετά από 2 h της OGTT (WHO 1998) είναι >200 mg/dl. Άτομα με τιμές FPG μεταξύ 110-126 και 2 h μετά OGTT <140 mg/dl χαρακτηρίζονται ότι έχουν *διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας* (IFG) και τιμές γλυκόζης 2 h μετά από OGTT μεταξύ 140-200 mg/dl χαρακτηρίζουν τα άτομα με *διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης* (IGT). Πάντως ένας μεγάλος αριθμός υπερηλίκων μένει αδιάγνωστος με τον έλεγχο μόνο της FPG, όπως έδειξε η μελέτη NHANES III⁸

Διαβητικές επιπλοκές

Ο ΣΔ αυξάνει τον κίνδυνο θανάτου και μειώνει το προσδόκιμο επιβίωσης εξαιτίας των οξειών και χρόνιων επιπλοκών του.⁵³ Ο επιπολασμός των χρόνιων διαβητικών επιπλοκών όσον αφορά, στις μικροαγγειοπάθειες –αμφιβληστροειδοπάθεια, νευροπάθεια και νεφροπάθεια– έχει σχέση κυρίως με τη διάρκεια του ΣΔ και τον βαθμό υπεργλυκαιμίας και λιγότερο με τη γήρανση, ενώ οι μακροαγγειοπάθειες συσχετίζονται κυρίως με την ηλικία.⁵² Επομένως οι υπερήλικες διαβητικοί έχουν πολλές πιθανότητες να πάσχουν κυρίως από μακροαγγειοπάθειες, οι οποίες αποτελούν συχνή αιτία νοσηρότητας και θνητότητας στα άτομα αυτά.^{10,14-16,52,53} Οι μακροαγγειοπάθειες και κυρίως τα ΑΕΕ και η στεφανιαία νόσος αποτελούν την πιο συχνή αιτία θανάτου (50-70%) σε υπερήλικες διαβητικούς.⁵⁴ Ο Mugeo και συν. σε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με τη θνησιμότητα του ΣΔ τύπου 2, βρήκαν ότι ο σχετικός κίνδυνος θνησιμότητας του διαβητικού πληθυσμού έχει αυξητική τάση με την πρόοδο της ηλικίας και είναι μεγαλύτερος από εκείνον του γενικού πληθυσμού,

με τον μεγαλύτερο κίνδυνο στις ηλικίες μεταξύ 64-75 ετών.⁵³ Σε μελέτη του Selvin και συν. οι υπερήλικες διαβητικοί είχαν σε μεγάλο ποσοστό μικροαγγειακές και μακροαγγειακές επιπλοκές και ο επιπολασμός της ΑΥ στους υπερήλικες ήταν >80%.¹⁰ Στην ίδια μελέτη, όταν οι υπερήλικες διαβητικοί χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, σε εκείνους που η διάγνωση του ΣΔ έγινε στη μέση ηλικία (40-64 ετών) και σε εκείνους που η διάγνωση έγινε σε ηλικία >65 ετών, ο επιπολασμός των μακροαγγειοπαθειών δεν διέφερε, ενώ ο επιπολασμός των μικροαγγειακών επιπλοκών ήταν μεγαλύτερος στα άτομα που η διάγνωση του ΣΔ έγινε στη μέση ηλικία (40-64 ετών). Στην ανασκόπηση του Barnett και συν. με σκοπό την εκτίμηση της ολικής θνησιμότητας σε υπερήλικες διαβητικούς, βρέθηκε ότι τόσο οι άνδρες όσο και οι γυναίκες στους οποίους η διάγνωση του ΣΔ έγινε μετά την ηλικία των 70 ετών είχαν χαμηλότερο σχετικό κίνδυνο θανάτου από τα άτομα που η διάγνωση του ΣΔ έγινε στην ηλικία μεταξύ 60-70 ετών.¹⁶ Σε άλλη μελέτη του Tan και συν. με σκοπό την εκτίμηση της επίπτωσης στη θνησιμότητα διαβητικών ανδρών και γυναικών, όταν η διάγνωση του ΣΔ έγινε σε ηλικία >65 ετών, έναντι μη διαβητικών υπερηλίκων, βρέθηκε ότι μόνο οι γυναίκες είχαν αυξημένη θνησιμότητα, ενώ στους άνδρες δεν υπήρχε διαφορά.⁵⁵ Από τα παραπάνω φαίνεται ότι στους υπερήλικες διαβητικούς έχει σημασία η ηλικία διάγνωσης του ΣΔ για να εκτιμηθεί ο σχετικός κίνδυνος με βάση την πιθανή παρουσία των μικροαγγειακών και μακροαγγειακών επιπλοκών.¹⁰

Είναι γνωστό ότι οι μικροαγγειακές επιπλοκές αυξάνονται όσο η διάρκεια του ΣΔ είναι μεγάλη και η γλυκαιμική ρύθμιση είναι πτωχή.^{10,56,57} Στις επιδημιολογικές μελέτες του Wisconsin βρέθηκε ότι 95% των υπερηλίκων με διάγνωση του ΣΔ πριν από την ηλικία των 30 ετών, είχαν διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια.⁵⁸ Ο Ellis και συν. εκτίμησαν τον επιπολασμό της νεφρικής ανεπάρκειας και της πρωτεϊνουρίας ουρία σε 821 άτομα ηλικίας 50-75 ετών. Ο επιπολασμός της νεφρικής ανεπάρκειας στο σύνολο των ασθενών ήταν 8,4%, στους υπερτασικούς ήταν 6,1%, ενώ στους διαβητικούς ήταν διπλάσιος (12,6%), και στους διαβητικούς υπερτασικούς ακόμη μεγαλύτερος (16,9%).⁵⁹ Οι υπερήλικες διαβητικοί πάσχουν επίσης από συμπτώματα νευροπάθειας, κυρίως του αυτόνομου νευρικού συστήματος, που εκδηλώνονται με ορθοστατική υπόταση, γαστροπάρεση, στυτική δυσλειτουργία και κατακράτηση ούρων στην ουροδόχο κύστη (νευρογενής κύστη).⁶⁰

Άλλες συχνές επιπλοκές που συσχετίζονται με τον ΣΔ στους ηλικιωμένους είναι η αυξημένη επίπτωση στις μεταβολές των γνωσιακών λειτουργιών (Cognitive Function Deficits), που είναι οι διαταραχές μνήμης, η

άνοια και η νόσος του Alzheimer, αλλά και οι ψυχιατρικές διαταραχές, όπως είναι η κατάθλιψη.^{11,12} Οι διαταραχές αυτές μπορούν να αυξήσουν τη θνησιμότητα και την εμφάνιση λειτουργικών διαταραχών στους υπερήλικες διαβητικούς.¹⁷ Στη μελέτη του Logroscino και συν. στην οποία συμμετείχαν 18.999 γυναίκες ηλικίας 70-81 ετών βρέθηκε ότι στις υπερήλικες γυναίκες με ΣΔ μειώνεται σε μεγαλύτερο βαθμό το επίπεδο της νοητικής λειτουργίας σε σχέση με τις μη διαβητικές, και ο βαθμός μείωσης της νοητικής λειτουργίας έχει σχέση με τη διάρκεια του ΣΔ, ενώ στις γυναίκες που ελάμβαναν αντιδιαβητικά δισκία δεν υπήρχε διαφορά από τις μη διαβητικές.⁶¹ Σε άλλη προοπτική μελέτη με 999 άνδρες και γυναίκες ηλικίας 42-89 ετών, τα άτομα χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες ανάλογα με τη γλυκαιμική κατάσταση: NGT, IGT, DM (κριτήρια WHO 1980).⁴⁴ Τα αποτελέσματα ύστερα από παρακολούθηση τεσσάρων ετών έδειξαν σημαντική μείωση (τετραπλάσια) της νοητικής λειτουργίας (Cognitive Function) όσον αφορά στη λεκτική ευχέρεια μόνο στις γυναίκες, ενώ στους άνδρες δεν επηρεάστηκε η λεκτική ευχέρεια.⁶² Συμπερασματικά, από τις παραπάνω μελέτες καταδεικνύεται η ετερογένεια που υπάρχει στα άτομα με ΣΔ τύπου 2 στην τρίτη ηλικία, λόγω διαφορετικής διάρκειας του ΣΔ και διαφορετικού κινδύνου θανάτου κατά φύλο.^{10,54,56,57} Επομένως τα ευρήματα αυτών των μελετών μπορούν να αξιοποιηθούν στην αντιμετώπιση των υπερήλικων διαβητικών και στον σχεδιασμό των θεραπευτικών στόχων.

Το ΥΜΚΥΚ είναι μία από τις πιο συχνές οξείες και επικίνδυνες για τη ζωή των ηλικιωμένων διαβητικών επιπλοκή και αποτελεί το 5-15% των εισαγωγών με διαβητικό κώμα,⁵² ενώ η διαβητική κετοξέωση είναι πιο σπάνια σε υπερήλικες διαβητικούς και μπορεί να εμφανιστεί σε καταστάσεις αυξημένων αναγκών ινσουλίνης -έμφραγμα μυοκαρδίου, λοιμώξεις, κατάγματα, κ.ά. Το ΥΜΚΥΚ χαρακτηρίζεται από σημαντική υπεργλυκαιμία (συνήθως >600 mg/dl) και μεγάλη αύξηση της ωσμωτικής πίεσης (συνήθως πάνω από 330 mOsm/Kg H₂O), χωρίς να υφίσταται ιδιαίτερη κέτωση (κετόνες <3+). Εκδηλώνεται συνήθως ύστερα από καταστάσεις στρες λόγω αυξημένων αναγκών σε ινσουλίνη, όπως αναφέρθηκε πιο πάνω.⁵² Η πιθανή αιτιολογία είναι ότι τα ηλικιωμένα άτομα, επειδή έχουν συχνά μειωμένο το αίσθημα της δίψας, δεν αναπληρώνουν την απώλεια των υγρών, η οποία μπορεί να εμφανιστεί σε καταστάσεις μη ελεγχόμενης υπεργλυκαιμίας λόγω της ωσμωτικής διούρησης, με αποτέλεσμα τη μεγάλη απώλεια ύδατος, νατρίου, καλίου, αφυδάτωση και υπόταση.⁵² Η απώλεια καλίου σε συνδυασμό με την τοξική δράση της γλυκόζης στο Β κύτταρο (glucose toxicity) προκαλούν απευθείας ελάττωση της έκκρισης ινσου-

λίνης από το πάγκρεας. Αυτό οδηγεί σε παραπέρα επιδείνωση της υπεργλυκαιμίας και, τέλος, στην εμφάνιση υπερωσμωτικής κατάστασης και κώματος. Οι άμεσοι κίνδυνοι από το ΥΜΚΥΚ είναι οι λοιμώξεις εξαιτίας της μειωμένης ικανότητας των φαγοκυττάρων, η υπόταση λόγω της βαριάς αφυδάτωσης και οι καρδιακές αρρυθμίες λόγω των σημαντικών ηλεκτρολυτικών διαταραχών και κυρίως της βαριάς υποκαλιαιμίας (ιδίως σε υπερήλικες που παίρνουν διουρητικά). Το κάλιο στον ορό μπορεί να είναι αυξημένο, φυσιολογικό ή μειωμένο. Πάντως, τα ολικά αποθέματα καλίου είναι μειωμένα εκτός εάν συνυπάρχει νεφρική ανεπάρκεια, ενώ το νάτριο είναι συνήθως αυξημένο, αλλά μπορεί να είναι και φυσιολογικό ή χαμηλό.⁵² Άλλες επιπλοκές του είναι τα θρομβωτικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια. Ο θάνατος είναι ένα πιθανό ενδεχόμενο στα βαριάς μορφής ΥΜΚΥΚ.⁵² Τα ποσοστά θνητότητας του ΥΜΚΥΚ διαφέρουν από μελέτη σε μελέτη από 50%,⁵² που ήταν το μεγαλύτερο σε παλιές αναφορές, μέχρι και το ελάχιστο 17%.⁶⁴ Οι μεγάλες διαφορές στα αναφερόμενα ποσοστά θνητότητας (17%-50%) του ΥΜΚΥΚ οφείλονται στα διαφορετικά κριτήρια διάγνωσης και στις διαφορετικές ηλικίες που περιελήφθηκαν στις μελέτες.⁶³ Σήμερα τα ποσοστά θνητότητας του ΥΜΚΥΚ υπολογίζονται περίπου στο 15% και της διαβητικής κετοξέωσης <5% με προοδευτική αύξηση αυτών με την ηλικία και τη συνύπαρξη επιπλοκών-όπως η υπόταση κατά τη νοσηλεία κ.ά.^{64,65}

Θεραπευτική προσέγγιση υπερηλικών με σακχαρώδη διαβήτη.

Οι στόχοι θεραπείας του ΣΔ παραμένουν η πρόληψη των διαβητικών επιπλοκών και η βελτίωση της ποιότητας ζωής.^{1,14} Η αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης, της δυσλιπιδαιμίας, των συναισθηματικών διαταραχών, αν υπάρχουν, και των γηριατρικών συνδρόμων, αποτελούν πρώτη προτεραιότητα για τα άτομα της τρίτης ηλικίας που έχουν διαβήτη. Υπάρχουν, όμως, πολλά ερωτηματικά για το πόσο ρεαλιστικοί και εφαρμόσιμοι είναι οι στόχοι στα άτομα της τρίτης ηλικίας.¹⁸ Οι στόχοι θεραπείας, όσον αφορά τα επίπεδα γλυκόζης αίματος που πρέπει να επιδιώκονται, καθώς και ο σχεδιασμός του κατάλληλου θεραπευτικού σχήματος, πρέπει να εξατομικεύονται με βάση τη γενική κατάσταση και το προσδόκιμο επιβίωσης του ασθενούς.^{1,14} Πρόσφατα δημοσιεύθηκε με ομοφωνία ένας αλγόριθμος της Αμερικανικής και Ευρωπαϊκής Διαβητολογικής Εταιρίας (ADA and EASD consensus statement), για την αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας στον ΣΔ τύπου 2, χωρίς να γίνεται αναφορά ιδιαίτερα στα επιδιωκόμενα όρια γλυκαιμικού στόχου στα άτομα της τρίτης ηλικίας.⁶⁶ Ωστόσο, επειδή δεν υπάρχουν μελέτες που να

πίνακας 11.3 Παράγοντες που επηρεάζουν τη ρύθμιση του σακχαρώδη διαβήτη στην τρίτη ηλικία^{14, 68, 72}

1. Διαταραχές αισθήσεων: ελάττωση όρασης, μεταβολές γεύσης(κυρίως γλυκού πικρού)
2. Δυσκολίες στην προετοιμασία και κατανάλωση των γευμάτων: τρόμος άνω άκρων, αρθρίτιδα, οδοντικά προβλήματα, μεταβολές της αναγνώρισης της πείνας και της δίψας.
3. Μεταβολές(μείωση) της ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας
4. Επιπτώσεις άλλων νοσημάτων: οξέων(λοιμώξεις), χρονίων: συστηματικά νοσήματα, νεοπλάσματα,
5. Πολυφαρμακία: φάρμακα με διαβητογόνο δράση, οινόπνευμα
6. Μειωμένη σωματική δραστηριότητα
7. Γηριατρικά σύνδρομα: κατάθλιψη, διαταραχές μνήμης, άνοια, νόσος Alzheimer, ακράτεια ούρων, χρόνιος πόνος(νευροπαθητικός), πτώσεις
8. Κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες: ανεπαρκής εκπαίδευση στον διαβήτη, πτωχή διατροφή, μοναχική διαβίωση, έλλειψη υπηρεσιών υγείας, οικονομικά προβλήματα, φτώχεια.

αποδεικνύουν όφελος από τον μακροχρόνιο αυστηρό γλυκαιμικό έλεγχο σε άτομα >65 ετών, η ADA⁶⁷ υιοθετεί τις κατευθυντήριες οδηγίες της American Geriatric Society (AGS),⁶⁸ η οποία εφαρμόζοντας την αρχή της «ιατρικής βασισμένης σε αποδείξεις» (evidence base medicine) δημοσίευσε κατευθυντήριες οδηγίες και συστάσεις για τη βελτίωση της φροντίδας των ηλικιωμένων ατόμων με ΣΔ τύπου 2. Η AGS χρησιμοποιεί τον όρο: Quality of evidence: Level I, II, III, για την ποιότητα του επιπέδου της απόδειξης, που εξαρτάται από τα ποιοτικά χαρακτηριστικά της μελέτης (I:τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη, II: καλά σχεδιασμένη χωρίς τυχαίοποίηση, III: κλινική εμπειρία) και τον όρο: Strength of Evidence:A, B, C, D, E για τη δύναμη της απόδειξης, όσον αφορά στην ισχύ εφαρμογής της σύστασης (Recommendation).

Ο αλγόριθμος για την επίτευξη των γλυκαιμικών στόχων σε άτομα με ΣΔ τύπου 2 μπορεί να χρησιμοποιηθεί και σε εκείνους τους υπερηλικές που κατά τα άλλα είναι υγιείς.⁶⁶ Ωστόσο, επειδή στο μεγαλύτερο ποσοστό συνυπάρχει των υπερηλικών και πλήθος άλλων νοσημάτων, πριν από τον καθορισμό οποιωνδήποτε στόχων, είναι απαραίτητη η λεπτομερής εκτίμηση της κατάστασης της υγείας του ασθενούς και της αποδοχής ή απόρριψης του προτεινόμενου θεραπευτικού σχήματος.^{1,19,68-71}

Εκτίμηση της κατάστασης της υγείας και του προσδόκιμου επιβίωσης του ασθενή

Η πρώτη βασική αρχή της θεραπευτικής προσέγγισης υπερηλικών διαβητικών είναι η εκτίμηση της κατάστασης της υγείας και του προσδόκιμου επιβίωσης του ασθενούς.^{14,18,68} Αυτό μπορεί να γίνει:

1) με τη λήψη ενός καλού ιστορικού, όπου πρέπει να δίνεται σημασία στις ιδιαιτερότητες του τρόπου ζωής του ατόμου και να καταγράφονται όλες οι πληροφο-

ρίες που δίνονται από τους συγγενείς και φίλους σε ιατρικά δελτία, τα οποία πρέπει να τηρούνται απαραίτητως, και

2) με τη φυσική-κλινική εξέταση του ασθενούς, στην οποία πρέπει να γίνεται πλήρης εκτίμηση των πνευματικών ικανοτήτων, της λειτουργικής κατάστασης του μυοσκελετικού συστήματος, καθώς και της λειτουργίας των διαφόρων οργάνων.^{14,18,68} Στον πίνακα 11.3 συνοψίζονται όλοι οι παράγοντες οι οποίοι συνοδεύουν συχνά τους υπερηλικές διαβητικούς και μπορούν να επηρεάσουν τη ρύθμιση του ΣΔ.

Η έκπτωση των διαφόρων νοητικών και οργανικών λειτουργιών σε συνδυασμό με τα διάφορα ψυχοκοινωνικά και οικονομικά προβλήματα που έχουν συχνά οι υπερηλικές μεταβάλλουν την ικανότητα του ατόμου στην εκτέλεση διαφόρων τεχνικών που απαιτούν επιδεξιότητα, όπως η αυτοπαρακολούθηση της γλυκόζης αίματος, η προετοιμασία των γευμάτων, οι ενέσεις ινσουλίνης, η αντιμετώπιση της υπογλυκαιμίας, καθώς και η αφομοίωση καινούριων πληροφοριών, και αυτό έχει ως αποτέλεσμα τον πτωχό γλυκαιμικό έλεγχο.^{11,12,61,62,72,73} Περισσότεροι από 20% των υπερηλικών διαβητικών μπορούν να εμφανίσουν συναίσθηματικές διαταραχές σε κάποια χρονική στιγμή.¹⁴ Αυτό συμβαίνει πιθανώς από τη μοναξιά, το αίσθημα ανασφάλειας και πολλές φορές από τα οικονομικά και κοινωνικά προβλήματα που έχουν συχνά οι ηλικιωμένοι.⁷² Η απώλεια του/της συντρόφου ή κάποιου στενού φίλου μπορεί να οδηγήσει δευτεροπαθώς σε κατάθλιψη, αδιαφορία και μη τήρηση της δίαιτας, καθώς και σε μη συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή και πολύ συχνά σε ανορεξία.^{70,71} Αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση συχνών και βαριών υπογλυκαιμικών επεισοδίων, αν δεν μειωθεί η δοσολογία των λαμβανόμενων φαρμάκων.⁶⁸ Ο βαθμός αντίληψης και λειτουργίας της μνήμης (cognitive function) μειώνεται περίπου στο 10 % των ατόμων ηλικίας άνω των

65 ετών¹⁴ και πολύ περισσότερο σε υπερήλικες με ΣΔ στους οποίους μπορεί να εκδηλωθούν πιο συχνά οι προχωρημένες μορφές ανεπάρκειας των γνωσιακών λειτουργιών (cognitive function deficits), που είναι η άνοια και η νόσος του Alzheimer.^{11,12,61,62} Αυτά τα άτομα έχουν μειωμένο το αίσθημα της πείνας και της δίψας, κάτι που μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια βάρους και αφυδάτωση, αν δεν δοθεί η ανάλογη προσοχή. Τα κοινωνικά προβλήματα πολλές φορές παίζουν σημαντικό ρόλο στην επιλογή και εφαρμογή του κατάλληλου θεραπευτικού σχήματος στα ηλικιωμένα άτομα.⁷⁰ Η μοναχική διαβίωση και η εγκατάλειψη, πολλές φορές, των υπερηλικών από τις οικογένειές τους καθιστά δύσκολη την αντιμετώπιση των προβλημάτων τους.¹⁹

Η ελαττωμένη όραση είναι συχνή στους υπερήλικες διαβητικούς, κάτι που μπορεί να συμβεί είτε ως συνέπεια της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας⁵⁸ είτε από την παρουσία άλλων οφθαλμικών παθήσεων, όπως ο γεροντικός καταρράκτης, η εκφύλιση του οπτικού νεύρου και το γλαύκωμα της ανοικτής γωνίας, οι οποίες απαντούν σε διπλάσια περίπου συχνότητα σε υπερήλικες διαβητικούς απ' ό,τι σε μη διαβητικά άτομα της ίδιας ηλικίας.¹⁴ Επομένως σε κάθε υπερήλικα διαβητικό πρέπει να εκτιμάται από την αρχή η οπτική οξύτητα, διότι αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για την εκπαίδευση και την αυτοεξυπηρέτηση του ασθενούς -αυτοπαρακολούθηση γλυκόζης αίματος, διαίτα, λήψη φαρμάκων, κ.ά.

Ο τρόμος και η αρθρίτιδα των άνω άκρων καθώς και τα συχνά οδοντικά και γαστρεντερικά προβλήματα -μειωμένη κινητικότητα και απορρόφηση τροφών από τον γαστρεντερικό σωλήνα, δυσκοιλιότητα -που υπάρχουν στους υπερήλικες μπορούν επίσης να δυσκολέψουν το άτομο στην εφαρμογή σωστής διαίτας και διατροφής.¹⁴

Η νεφρική και ηπατική λειτουργία μειώνονται με την πρόοδο της ηλικίας, ακόμη και χωρίς την ύπαρξη νεφρικής, ηπατικής ή καρδιαγγειακής νόσου,⁷⁴ οπότε μεταβάλλεται η φαρμακοκινητική στα ηλικιωμένα άτομα με ΣΔ.⁷⁵ Η κάθαρση κρεατινίνης μειώνεται φυσιολογικά κατά 50% περίπου σε άτομα ηλικίας > 70 ετών, ενώ ο νεφρικός ουδός της γλυκόζης μπορεί να ξεπεράσει κατά πολύ τα 180 mg/dl.¹⁴ Εκτός, όμως, από την επίδραση του διαβήτη και του γήρατος στη νεφρική λειτουργία των υπερηλικών διαβητικών, τα άτομα αυτά βρίσκονται σε κίνδυνο για ανάπτυξη νεφρικής ανεπάρκειας και από άλλες αιτίες όπως η προχωρημένη αρτηριοσκλήρωση, η αρτηριακή υπέρταση ή υπόταση, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η λήψη νεφροτοξικών φαρμάκων (π.χ. μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη), οι συχνές λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος και ο καρκίνος.¹⁴ Η ηπατική λειτουργία επίσης μειώνεται με την πρόοδο της ηλικίας. Η

αδρανοποίηση της ινσουλίνης και των περισσότερων αντιδιαβητικών φαρμάκων γίνεται κυρίως στο ήπαρ.⁷⁵ Επομένως σε όλους τους υπερήλικες που παίρνουν αντιδιαβητικά φάρμακα πρέπει να γίνεται τακτικός έλεγχος της νεφρικής και της ηπατικής λειτουργίας και να αναπροσαρμόζονται οι δοσολογίες των φαρμάκων ή χορηγείται ινσουλίνη σε κατάλληλη δοσολογία.

Η παρουσία πολλών οξέων και χρόνιων νοσημάτων και οι αλληλεπιδράσεις των φαρμάκων εξαιτίας της πολυφαρμακίας που υπάρχει συχνά στους υπερήλικες διαβητικούς^{76,78} και των φαρμακοκινητικών μεταβολών που συμβαίνουν λόγω της γήρανσης, μπορούν να επιπλέξουν το διαβητικό σύνδρομο στα άτομα αυτά.⁷⁴ Η χρόνια αρθρίτιδα, για παράδειγμα πιθανόν να απαιτήσει τη χορήγηση κορτιζόνης ή/και άλλων φαρμάκων με διαβητογόνο δράση. Η συχνή εμφάνιση νεοπλασμάτων στους υπερήλικες μπορεί να επιδεινώσει τον σακχαρώδη διαβήτη κάνοντας τον έλεγχο πιο δύσκολο, οπότε θα απαιτηθούν μεγαλύτερες δόσεις αντιδιαβητικών φαρμάκων. Η αρτηριακή υπέρταση, η οποία είναι συχνή στους υπερήλικες διαβητικούς (50-80%),^{10,14,77} και τα καρδιαγγειακά νοσήματα υποχρεώνουν τους ασθενείς στη λήψη διουρητικών ή/και βαναστολέων που ως γνωστόν έχουν διαβητογόνο δράση, προκαλούν μείωση της έκκρισης ινσουλίνης, διαταραχές των λιπιδίων και επομένως επιδείνωση του διαβητικού συνδρόμου.^{73,74}

Η έλλειψη σωματικής άσκησης και κινητικότητας που υπάρχει στα ηλικιωμένα άτομα^{29,49,50} μπορεί να οδηγήσει σε μείωση της ευαισθησίας των κυττάρων στόχων στη δράση της ινσουλίνης. Αυτό έχει ως συνέπεια να απαιτείται χορήγηση περισσότερων φαρμάκων (αντιδιαβητικά δισκία, ινσουλίνη) για τη ρύθμιση του διαβήτη.

Σχεδιασμός στόχων - Θεραπευτικού σχήματος

Μετά την εκτίμηση όλων των προαναφερθέντων παραγόντων, το επόμενο βήμα είναι ο σχεδιασμός των στόχων και του κατάλληλου θεραπευτικού σχήματος. Τα όρια του γλυκαιμικού ελέγχου στα ηλικιωμένα άτομα πρέπει να είναι εξατομικευμένα. Στους ηλικιωμένους χωρίς άλλα προβλήματα υγείας και με καλή γενική κατάσταση, τα επίπεδα της HbA1c πρέπει να είναι 7% ή χαμηλότερα,⁶⁸ ενώ σε υπερήλικες με χαμηλό προσδόκιμο επιβίωσης (<5 χρόνια) λόγω συνύπαρξης διαφόρων χρόνιων νοσημάτων (ΣΝ, ΑΥ, και άλλα) και με κακή γενική κατάσταση, ο κύριος στόχος είναι η βελτίωση της ποιότητας ζωής, δηλαδή η εξάλειψη των συμπτωμάτων του διαβήτη, όπως είναι η πολυουρία, η πολυδιψία, η απώλεια βάρους, η αφυδάτωση, κάτι που επιτυγχάνεται με την εξάλειψη της γλυκοζουρίας και με στόχο HbA1c <8% (ένδειξη IIIB).⁶⁸

Τα μέσα θεραπείας, διαίτα, σωματική άσκηση, αντι-διαβητικά δισκία, ινσουλίνη και η εκπαίδευση των υπερηλίκων με ΣΔ, είναι τα ίδια που χρησιμοποιούνται σε όλα τα άτομα με ΣΔ τύπου 2,⁶⁶ αλλά με αρκετές τροποποιήσεις.^{1,14,18,67,68} Η εφαρμογή των μέσων θεραπείας του διαβήτη στους υπερηλίκους ακολουθεί την ίδια διαδοχική σειρά με τους νεότερους τύπου 2 διαβητικούς, με την ανάλογη προσαρμογή του θεραπευτικού μέσου στις ανάγκες και ιδιαιτερότητες του κάθε ατόμου.^{66,67,68}

Αλλαγές του τρόπου ζωής. Η διαίτα ή, καλύτερα, η σωστή διατροφή αποτελεί ένα από τα κύρια μέσα τόσο στην πρόληψη όσο και στη θεραπεία του ΣΔ τύπου 2.^{68,78,79} Με τις διαιτητικές παρεμβάσεις μειώνεται το σωματικό βάρος σε υπέρβαρα και παχύσαρκα άτομα, επιτυγχάνεται μείωση των επιπέδων γλυκόζης, των λιπιδίων και της αρτηριακής πίεσης με αποτέλεσμα την πρόληψη ή καθυστέρηση των επιπλοκών του ΣΔ και ιδιαίτερα των καρδιαγγειακών.^{68,78} Η παχυσαρκία (BMI>30 kg/m²), δεν είναι τόσο συχνή σε υπερηλίκους διαβητικούς συγκριτικά με τύπου 2 διαβητικούς μέσης ηλικίας.^{79,80} Σε κάθε περίπτωση, όμως, παχυσαρκίας εφαρμόζεται ολιγοθερμιδική διαίτα, ενώ τα άτομα κανονικού βάρους λαμβάνουν ισοθερμιδική διαίτα, αφού υπολογιστούν οι ημερήσιες θερμιδικές ανάγκες τους.^{81,82} Είναι γνωστό ότι το ολικό ποσό των θερμίδων που χρειάζεται ένα άτομο έχει σχέση με το είδος της εργασίας, την ηλικία και το φύλο.⁸¹ Οι υπερηλίκους γενικώς έχουν ανάγκη λιγότερων θερμίδων, λόγω του μειωμένου βασικού μεταβολισμού και της έλλειψης σωματικής δραστηριότητας και κινητικότητας.^{83,84} Υπολογίζεται ότι τα ηλικιωμένα άτομα έχουν ανάγκη περίπου 25 Kcal/Kg επιθυμητού σωματικού βάρους.⁸³ Η κατανομή όσον αφορά στα ποσοστά των θερμίδων σε υδατάνθρακες (Υ), πρωτεΐνες (Π) και λίπος (Λ) είναι η ίδια με εκείνη που συνιστάται και στους νεότερους, τύπου 2 διαβητικούς (Υ: 50-60 %, Λ: 30 %, Π: 20 %).^{81,83}

Σε μεγάλο αριθμό υπερηλίκων λόγω μειωμένης όρεξης ή/και πτωχών διαιτητικών συνηθειών, υπάρχει μειωμένη πρόσληψη τροφής και ιδιαίτερα πρωτεϊνών.^{83,84} Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με τις φυσιολογικές μεταβολές που επέρχονται με την πρόοδο της ηλικίας στον γαστρεντερικό σωλήνα -μείωση της απορρόφησης των θρεπτικών συστατικών και βιταμινών -έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση στερητικών καταστάσεων και έλλειψη ορισμένων βιταμινών (βιταμίνης C, πυριδοξίνης, φυλλικού οξέος και βιταμίνης B12), καθώς και έλλειψη ορισμένων μετάλλων (ασβεστίου, μαγνησίου, σιδήρου κ.ά.).⁸³ Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στις διαιτητικές συστάσεις προς τους υπερηλίκους διαβητικούς.

Συμπληρώματα βιταμινών και ιχνοστοιχείων χορη-

γούνται στους υπερηλίκους διαβητικούς μόνο σε περιόδους αυξημένων αναγκών, όπως λοιμώξεων κ.ά.⁸³ Η χορήγηση συμπληρωμάτων βιταμινών και ιχνοστοιχείων για πρόληψη των λοιμώξεων στους υπερηλίκους φαίνεται ότι δεν προσφέρει κανένα όφελος.⁸⁵ Το NaCl (άλας) πρέπει να χορηγείται σε μικρές ποσότητες, επειδή η αρτηριακή υπέρταση και οι νεφρικές παθήσεις είναι συχνές στα άτομα αυτά.⁸³

Η λήψη φυτικών ινών συνιστάται και στους υπερηλίκους διαβητικούς, διότι επιβραδύνουν την απορρόφηση της γλυκόζης και έτσι αποφεύγονται οι μεταγευματικές αιχμές της, αλλά ασκούν και ευνοϊκή επίδραση στα λιπίδια του αίματος, μειώνοντας την LDL-CHOL.^{86,87} Το οινόπνευμα επιτρέπεται σε μικρές ποσότητες και πρέπει να υπολογίζεται στο σύνολο του ποσού των προσλαμβανόμενων θερμίδων ημερησίως.⁸⁴ Γενικώς η εφαρμογή μίας διαίτας στα πρότυπα της μεσογειακής διατροφής μπορεί να αυξήσει την επιβίωση των ατόμων της τρίτης ηλικίας, όπως έδειξε η ευρωπαϊκή πολυκεντρική προοπτική μελέτη των εννέα χωρών για τον καρκίνο και τη διατροφή, στην οποία συμμετείχε και η χώρα μας (EPIC study).⁸⁸

Το διαιτολόγιο επίσης πρέπει να είναι πάντα εξατομικευμένο και προσαρμοσμένο στις ιδιαίτερες ανάγκες του ασθενούς και να λαμβάνουμε υπόψη την παρουσία και άλλων συγχρόνων νοσημάτων και χρόνιων διαβητικών επιπλοκών, όπως η διαβητική νεφροπάθεια, η αρτηριακή υπέρταση, η νόσος των στεφανιαίων αρτηριών, η καρδιακή ανεπάρκεια, η δυσλιπιδαιμία κ. ά., οπότε η διαίτα πρέπει να τροποποιείται αναλόγως, ενώ παράλληλα πρέπει να υπάρχει κατανόηση στις προσωπικές προτιμήσεις φαγητών του ασθενούς.¹⁴ Τέλος, η εφαρμογή της διαίτας στους υπερηλίκους διαβητικούς είναι δύσκολη και πολλές φορές αποτυγχάνει λόγω μη συμμόρφωσης των ηλικιωμένων στα προτεινόμενα από τον γιατρό διαιτητικά προγράμματα.⁷⁰ Οι παράγοντες που συνήθως επηρεάζουν τη συμμόρφωση των υπερηλίκων διαβητικών στη διαίτα είναι κυρίως η μη αποδοχή από τον ασθενή της αλλαγής των ατομικών και κοινωνικών προτύπων διατροφής τα οποία αποκτήθηκαν στα 65 και πλέον χρόνια της ζωής του και τα συχνά οικονομικά προβλήματα.¹⁴

Η σωματική άσκηση πρέπει να εφαρμόζεται ως ένα απαραίτητο συμπλήρωμα στα διάφορα θεραπευτικά σχήματα των υπερηλίκων διαβητικών, όπως και σε όλες τις άλλες ηλικίες.¹ Η βελτίωση της ανοχής γλυκόζης, η αύξηση της χρησιμοποίησης θερμίδων και η μείωση του βάρους, καθώς και η ευνοϊκή τροποποίηση του λιποπρωτεϊνικού προφίλ (μείωση της LDL χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων και αύξηση της HDL χοληστερόλης) είναι μερικά από τα πιο σημαντικά οφέλη της σωματικής άσκησης σε άτομα με ΣΔ τύπου

2.^{68,89-91} Για να αποδώσει όμως αυτούς τους καρπούς ένα πρόγραμμα ΣΑ σε υπερηλικες διαβητικούς, πρέπει να έχει ορισμένα χαρακτηριστικά. Κατά τον Bruce, το 70-80 % των υπερηλικών θα μπορούσε να επιτύχει τον μέγιστο καρδιακό ρυθμό με μέτρια άσκηση (ελαφρό τροχάδην, γρήγορο βάδισμα, ανέβασμα σκάλας, περιποίηση κήπου). Μερικοί όμως συγγραφείς υποστηρίζουν ότι οι υπερηλικες άνω των 75 ετών πρέπει να αποφεύγουν προγράμματα αερόβιας άσκησης και αντί αυτής προτείνουν το απλό βάδισμα, διάρκειας 20-30 λεπτών ημερησίως, το οποίο πρέπει να επαναλαμβάνεται 3-5 φορές την εβδομάδα.⁹¹ Δεν πρέπει όμως να ξεχνάμε ότι η άσκηση είναι ένα φυσικό στρες και προτού ξεκινήσει οποιοδήποτε πρόγραμμα άσκησης πρέπει να εκτιμάται η βιολογική και λειτουργική κατάσταση του ηλικιωμένου,⁹² καθώς και ο αποκλεισμός ορισμένων χρόνιων σοβαρών διαβητικών επιπλοκών (διαβητική νεφροπάθεια με εκσεσημασμένη πρωτεϊνουρία, παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια και νευροπάθεια των κάτω άκρων, οι οποίες μπορεί να επιδεινωθούν από μία πολύ έντονη σωματική άσκηση.⁹³ Οι Willey και Fiatarone δέχονται τα ευεργετικά αποτελέσματα της αερόβιας άσκησης τόσο στην πρόληψη όσο και στη θεραπεία του ΣΔ τύπου 2, ωστόσο για τις περιπτώσεις εκείνες που δεν μπορεί να εφαρμοστεί (προχωρημένη ηλικία, βαριά παχυσαρκία και άλλες συνοδοί καταστάσεις), προτείνουν προγράμματα που να περιέχουν ασκήσεις προοδευτικής αύξησης της έντασης των μυών (Progressive Resistance Training) και άρσης βαρών και εφόσον αποκλειστούν ορισμένες παθολογικές καταστάσεις -όπως το οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, η ασταθής στηθάγχη, τα ανευρύσματα της αορτής κ.ά.⁹⁴ Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της AGS, οι αλλαγές του τρόπου ζωής με την εφαρμογή κατάλληλης διατροφής και σωματικής άσκησης θεωρούνται από τα πιο βασικά μέσα για την αντιμετώπιση του ΣΔ τύπου 2 και στους ηλικιωμένους (IIA).⁶⁸

Αντιδιαβητικά δισκία. Τα αντιδιαβητικά δισκία που κυκλοφορούν σήμερα και μπορούν να χρησιμοποιηθούν με όλες τις σχετικές ενδείξεις και αντενδείξεις και για τους υπερηλικες διαβητικούς είναι: τα ινσουλινοεκκριτικά [σουλφονουλουρίες (SU)], τα μη σουλφονουλουρικά ινσουλινοεκκριτικά ή μεγλιτινίδες (NSUS), τα μη ινσουλινοεκκριτικά [μετφορμίνη(Bi), θειαζολιδινεδιόνες (TZDs) και οι αναστολείς της α-γλυκοσιδάσης (AGIs)].⁹⁵⁻⁹⁷ Σε ανασκόπηση του Incucchi βρέθηκε ότι η αποτελεσματικότητα στη μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης δεν διαφέρει μεταξύ των τριών μεγάλων κατηγοριών (SU, BI, TZDs), οι οποίες μειώνουν την HbA1c 1-2 μονάδες μέτρησης.⁹⁵ Από τις μεγλιτινίδες η ρεπαγλινίδη είναι ισχυρότερη της νατεγλινίδης ως μονοθεραπεία, ενώ οι αναστολείς

της α-γλυκοσιδάσης έχουν πολύ μικρή αποτελεσματικότητα. Μερικοί συγγραφείς συνιστούσαν παλαιότερα τη χορήγηση μόνο σουλφονουλουριών (SU) και την αποφυγή των διγουανιδών (BIG) σε άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών, καθώς και σε εκείνα με ηπατική, νεφρική και καρδιακή ανεπάρκεια, για να μην εμφανιστεί γαλακτική οξέωση.^{1,14} Σύμφωνα όμως με τις συστάσεις της ADA και EASD,⁶⁶ η ηλικία > 65 ετών από μόνη της δεν αποτελεί αντένδειξη για τη χρήση μετφορμίνης και επομένως μπορεί η μετφορμίνη να αποτελεί την πρώτη επιλογή μαζί με τα μέτρα παρέμβασης στον τρόπο ζωής (δίαιτα και άσκηση), με την προϋπόθεση ότι δεν υφίσταται νεφρική ανεπάρκεια (κρεατινίνη ορού για άνδρες >1,4 και για τις γυναίκες > 1,3 mg/dl). Στα άτομα ηλικίας >80 ετών, λόγω μείωσης της μυϊκής μάζας, πρέπει να χρησιμοποιείται η κάθαρση κρεατινίνης και όχι η κρεατινίνη ορού ως κριτήριο επιλογής της μετφορμίνης (IIIb),⁶⁷ και να υπάρχει καλή καρδιακή και ηπατική λειτουργία.⁹⁵

Τα κριτήρια για την επιλογή της κατάλληλης SU για κάθε ηλικιωμένο άτομο με ΣΔ τύπου 2 είναι κυρίως η διάρκεια δράσης και ο τρόπος μεταβολισμού και απέκκρισης του φαρμάκου.^{1,95,96}

Γενικώς πρέπει να προτιμώνται οι SU με μικρή διάρκεια δράσης και να αποφεύγονται εκείνες με μεγάλη διάρκεια, για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου εμφάνισης υπογλυκαιμικών επεισοδίων.⁹⁶ Από τις SU χρησιμοποιούνται οι 2ης γενιάς, οι οποίες έχουν λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες. Από τις SU 2ης γενιάς η γλιπιζίδη έχει διάρκεια δράσης 10-18 ώρες και προτείνεται από πολλούς συγγραφείς ως φάρμακο εκλογής σε ηλικιωμένους διαβητικούς με νεφρική ανεπάρκεια για δύο λόγους: πρώτον, για τη μικρή διάρκεια δράσης και, δεύτερον, επειδή το φάρμακο μεταβολίζεται εξ ολοκλήρου στο ήπαρ σε αδρανείς μεταβολικές ουσίες.^{1,14} Από τις υπόλοιπες SU της 2ης γενιάς η γλιμεπιρίδη και η γλικλαζίδη έχουν τον ίδιο συνολικό χρόνο δράσης (12-24) και μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν σε υπερηλικες διαβητικούς. Προσοχή χρειάζεται στη χορήγηση της γλιβενκλαμίδης, επειδή τα μεταβολικά της παράγωγα είναι δραστικά. Η χλωροπροπαμίδη (1ης γενιάς SU) έχει τη μεγαλύτερη διάρκεια δράσης (60 ώρες) και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών, λόγω των συχνών και σοβαρών υπογλυκαιμικών επεισοδίων που μπορούν να εμφανιστούν στα άτομα αυτά (IIA), αλλά ήδη σχεδόν έχει παύσει να κυκλοφορεί.⁶⁸ Σε μικρή μείωση της νεφρικής λειτουργίας μπορεί να χρησιμοποιηθεί η ρεπαγλινίδη με συχνή παρακολούθηση της πορείας της νεφρικής λειτουργίας και της ρύθμισης της γλυκαιμίας.

Η υπογλυκαιμία είναι ο πιο σοβαρός κίνδυνος από

τη χρήση των SU σε υπερήλικες διαβητικούς, η οποία είναι δοσοεξαρτώμενη.¹⁴ Τα πιο συχνά αίτια υπογλυκαιμίας σε άτομα που κάνουν χρήση SU είναι η μεγάλη ηλικία, το ιστορικό προηγούμενου ΑΕΕ και οι διαταραχές μνήμης (πιθανή υπερβολική λήψη δισκίων), η μειωμένη πρόσληψη τροφής ή διάρροια και οι αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα.^{96,97} Πάντως μία από τις συχνές αιτίες υπογλυκαιμίας σε υπερήλικες διαβητικούς που παίρνουν SU είναι η ανορεξία, η οποία οφείλεται κυρίως σε κατάθλιψη ή και σε άλλες συναισθηματικές διαταραχές, που είναι συχνές στα άτομα αυτά.^{11,61,62,72} Η υπογλυκαιμία γίνεται λιγότερο ανεκτή από τους υπερήλικες σε σχέση με τα νεότερα άτομα και απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή σε ηλικιωμένους με καρδιαγγειακά νοσήματα.¹ Τα συχνά υπογλυκαιμικά επεισόδια έχουν ενοχοποιηθεί επίσης για την εμφάνιση μειωμένης εγκεφαλικής λειτουργίας η οποία παρατηρείται πιο συχνά σε διαβητικούς υπερήλικες παρά σε φυσιολογικά άτομα της ίδιας ηλικίας.^{68,73}

Για να μειωθούν στο ελάχιστο οι πιθανότητες εμφάνισης υπογλυκαιμίας, εκτός των δύο προαναφερόμενων βασικών κριτηρίων για την επιλογή της κατάλληλης SU, πρέπει να τηρηθεί και η εξής βασική αρχή, τουλάχιστον στα άτομα που δεν έχουν έντονα συμπτώματα και σημαντική υπεργλυκαιμία: η έναρξη θεραπείας πρέπει πάντα να γίνεται με την ελάχιστη δόση και να αυξάνεται προοδευτικά κάθε 7-14 ημέρες, μέχρι να επιτευχθεί ο θεραπευτικός στόχος.⁹⁵ Άλλο μειονέκτημα των SU είναι η αύξηση του βάρους. Επειδή τα υπογλυκαιμικά επεισόδια είναι λιγότερα με τις μεγλιτινίδες, λίγο περισσότερα με τη ρεπαγλινίδη επομένως οι ουσίες αυτές μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε υπερήλικες. Η αύξηση του βάρους με τη χρήση τους είναι μικρότερη από ό,τι με τις SU, αλλά το μειονέκτημα αυτών των φαρμάκων είναι οι πολλές ημερήσιες δόσεις και η μη συμμόρφωση των υπερηλικών στην τακτική λήψη.⁹⁵ Η μετφορμίνη γίνεται συνήθως καλά ανεκτή, αλλά για την αποφυγή γαστρεντερικών ενοχλημάτων συνιστάται η προοδευτική τιτλοποίηση κάθε 14 ημέρες και η λήψη μετά τα γεύματα.⁹⁵⁻⁹⁷

Οι γλυκαιμικοί στόχοι ρύθμισης επιτυγχάνονται στο 85 % των ασθενών που παίρνουν SU, όταν τα φάρμακα αυτά χρησιμοποιηθούν κατάλληλα. Τα αίτια που μπορούν να οδηγήσουν τη θεραπεία σε αποτυχία στα άτομα με ΣΔ τύπου 2 που κάνουν χρήση SU είναι η μη συμμόρφωση του ασθενούς στην καθημερινή λήψη των δισκίων,⁷¹ η ύπαρξη υπερβολικής παχυσαρκίας και η δευτεροπαθής αστοχία των σουλφονουριών (ΔΑΣ).⁹⁸⁻¹⁰⁰ Οι αναστολείς της α-γλυκοσιδάσης μπορούν να χρησιμοποιηθούν επικουρικά μαζί με μία από τις κύριες κατηγορίες, ωστόσο όμως λόγω των πολλών γαστρεντερικών ενοχλημάτων ένα μεγάλο ποσοστό

της τάξης του 25-45% των ασθενών διακόπτουν τη λήψη αυτού του φαρμάκου.^{66,95-97} Η τελευταία από τις κύριες κατηγορίες αντιδιαβητικών δισκίων, οι TZDs, μπορούν να χρησιμοποιηθούν στους υπερήλικες, εφόσον αποκλειστεί η ηπατική δυσλειτουργία (αυξημένα ηπατικά ένζυμα > δύομισι φορές των τιμών αναφοράς του εργαστηρίου), η καρδιακή ανεπάρκεια (στάδιο I κατά NYHA) και η νεφρική ανεπάρκεια.⁹⁵⁻⁹⁷ Οι πιο σημαντικές παρενέργειες αυτών των φαρμάκων είναι η αύξηση του σωματικού βάρους (περίπου 3,6 Kg), η κατακράτηση υγρών και το οίδημα.⁹⁵ Το μειονέκτημα αυτών των φαρμάκων είναι το πολύ υψηλό κόστος έναντι της μετφορμίνης.

Μια άλλη κατηγορία αντιδιαβητικών φαρμάκων που κυκλοφόρησε πρόσφατα είναι το ανάλογο το προσομοιάζον στη γλυκαγόνη -1 (GLP-1), το οποίο ανήκει σε μία ομάδα γαστρεντερικών ορμονών, τις ινκρετίνες, και οι αναστολείς του ενζύμου διπεπτιδυλ-πεπτιδάσης-IV(DPP-IV) το οποίο διασπά το (GLP-1).¹⁰¹ Το GLP-1 το οποίο παράγεται από τα L κύτταρα του λεπτού εντέρου διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης παρουσία γλυκόζης, αφού συνδεθεί με τους υποδοχείς GLP-1 του Β κυττάρου του παγκρέατος.^{66,101} Τα επίπεδα της GLP-1 βρέθηκαν μειωμένα στα άτομα με ΣΔ τύπου 2. Το συνθετικό ανάλογο του GLP-1, η exenadide-4 (Byetta), και οι αναστολείς της DPP-IV (Januvia) έχουν κυκλοφορήσει και έχουν ένδειξη για συμπληρωματική θεραπεία στον ΣΔ τύπου 2 σε συνδυασμό με μετφορμίνη ή TZDs όταν υπάρχει αντένδειξη στη χρήση μετφορμίνης.¹⁰¹

Ινσουλίνη. Η ινσουλίνη αποτελεί την πιο παλιά θεραπεία για την οποία υπάρχει τη μεγαλύτερη κλινική εμπειρία.⁶⁶ Παλαιότερα, η εισαγωγή ινσουλινοθεραπείας σε άτομα με ΣΔ τύπου 2 είχε ένδειξη μετά την αποτυχία των παρεμβάσεων στον τρόπο ζωής με τη δίαιτα και την άσκηση και τη μέγιστη δόση των αντιδιαβητικών δισκίων.¹⁴ Σήμερα, η εισαγωγή ινσουλίνης στα άτομα με ΣΔ τύπου 2, μπορεί να γίνει νωρίτερα και σε ορισμένες περιπτώσεις αμέσως μετά την αποτυχία της αλλαγής του τρόπου ζωής και της μετφορμίνης, αν κρίνει ο θεράπων ιατρός.⁶⁶

Τα σχήματα ινσουλινοθεραπείας σε υπερήλικες πρέπει να είναι εξατομικευμένα και προσαρμοσμένα στις ανάγκες του ηλικιωμένου ατόμου και στους θεραπευτικούς στόχους.¹⁴ Μερικοί¹⁰² προτείνουν τα μείγματα ταχείας και μέσης δράσης ινσουλίνης ως τα πλέον κατάλληλα και αποτελεσματικά σε υπερήλικες με καλή γενική κατάσταση και ικανότητα αυτοπαρακολούθησης του σακχάρου αίματος. Αντιθέτως, σε ηλικιωμένους με σοβαρά οργανικά προβλήματα – μειωμένη όραση, τρόμο άνω άκρων ή και μεγάλη έκπτωση των γνωσιακών λειτουργιών (διαταραχές μνήμης και

αντίληψης) όπου οι γλυκαιμικοί στόχοι είναι πιο χαλαροί, ενδείκνυται η χορήγηση μίας ένεσης ινσουλίνης ανθρώπινου τύπου με μακρά δράση¹⁰³ ή αναλόγου ινσουλίνης με μακρά δράση (Glargine), η οποία έχει το ίδιο γλυκαιμικό αποτέλεσμα με την NPH σε μία ή δύο ενέσεις, αλλά με λιγότερες νυκτερινές υπογλυκαιμίες και λιγότερη αύξηση του σωματικού βάρους.¹⁰⁴ Ο Cucinota και συν. το 1988¹⁰⁵ εφάρμοσαν σχήμα βασικής ινσουλίνης με σουλφονουλουρία σε άτομα που είχαν χαρακτηριστεί ως έχοντα δευτεροπαθή αστοχία σουλφονουλουριών (ΔΑΣ). Το αποτέλεσμα της μελέτης έδειξε σημαντική αύξηση του C πεπτιδίου και οδήγησε τους ερευνητές στο συμπέρασμα ότι πολλοί ασθενείς θεωρούνται ότι έχουν ΔΑΣ λόγω έλλειψης συγκεκριμένων και γενικών αποδεκτών κριτηρίων. Έτσι, με βάση αυτά τα ευρήματα σήμερα έχει καθιερωθεί η έναρξη θεραπείας με ινσουλίνη σε ΣΔ τύπου 2 να γίνεται κατά κανόνα με την προσθήκη ως βασικής ινσουλίνης κάποιο ανάλογο η NPH, στα αντιδιαβητικά δισκία που ήδη λαμβάνει ο ασθενής, με προτιμότερο το συνδυασμό αναλόγου ινσουλίνης (Glargine) μακράς δράσης με μετφορμίνη.¹⁰⁶ Ο Janka και συν.¹⁰⁷ συνέκριναν τον συνδυασμό glargine+γλιμεπιρίδη+μετφορμίνη έναντι δύο ενέσεων ημερησίων μείγματος ινσουλίνης NPH+Regular (70/30) σε άτομα με ΣΔ τύπου 2 κατά την έναρξη ινσουλινοθεραπείας. Το αποτέλεσμα έδειξε καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο στον συνδυασμό glargine+γλιμεπιρίδη+μετφορμίνη. Γενικώς, η χρήση ινσουλίνης σε άτομα μεγάλης ηλικίας πρέπει να ενθαρρύνεται από τους θεράποντες γιατρούς, διότι τα ευεργετικά αποτελέσματα της ινσουλινοθεραπείας είναι σημαντικά (καλύτερες δυνάμεις και βελτίωση της ποιότητας ζωής), παρά τους πιθανούς κινδύνους υπογλυκαιμίας.¹⁰⁸ Σε μελέτη των Καραμήτσου και συν. αναφέρθηκε ότι το μεγαλύτερο ποσοστό (60%), των ατόμων ηλικίας >65 ετών με ΣΔ που παρακολουθείται από το Διαβητολογικό Κέντρο του Ιπποκράτειου Περιφερειακού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης κάνει χρήση ινσουλίνης.¹⁰⁹

Η συμμόρφωση των υπερηλικών διαβητικών στη λήψη ινσουλίνης είναι καλύτερη από την τήρηση δίαιτας και τη λήψη δισκίων.⁷¹ Ωστόσο, όμως, για την καλύτερη συμμόρφωση των ηλικιωμένων διαβητικών στην ινσουλινοθεραπεία και τον περιορισμό στο ελάχιστο των υπογλυκαιμικών επεισοδίων, απαιτείται η στενή συνεργασία του ασθενούς και των ατόμων του περιβάλλοντός του με τον γιατρό, καθώς και η εκπαίδευσή τους στα θέματα του διαβήτη.

Εκπαίδευση. Για την επιτυχή έκβαση οποιουδήποτε από τα προηγούμενα θεραπευτικά σχήματα απαιτείται σωστή και συνεχής εκπαίδευση του ασθενούς, του περιβάλλοντός του, καθώς και όλων των μελών που

προσφέρουν υπηρεσίες υγείας για τη φροντίδα των ηλικιωμένων με ΣΔ.⁶⁸ Η σημασία της εκπαίδευσης των διαβητικών σε θέματα που αφορούν στη ρύθμιση του ΣΔ ήταν γνωστή από την πρώτη εποχή εφαρμογής της ινσουλινοθεραπείας.⁸⁹ Υπερήλικες με καλή όραση και ικανοποιητικό επίπεδο νοητικών λειτουργιών μπορούν να εκπαιδευτούν σε θέματα διαίτας, αυτοπαρακολούθησης του σακχάρου αίματος, σε τεχνικές ενέσεων ινσουλίνης και σε οποιοδήποτε θέμα που αφορά στη ρύθμιση του διαβήτη. Προβλήματα υπάρχουν στην εκπαίδευση των υπερηλικών με μειωμένη όραση ή και έκπτωση των νοητικών λειτουργιών, όπου υπάρχει δυσκολία αφομοίωσης καινούριων πληροφοριών.⁶⁸ Στις κατηγορίες αυτές των ηλικιωμένων διαβητικών σημαντική βοήθεια μπορεί να προσφέρει η επισκέπτρια αδελφή-θεσμός που ακόμη υπολειτουργεί στη χώρα μας- καθώς και οι κοινωνικοί λειτουργοί και ο ψυχίατρος. Πάντως η εκπαίδευση των υπερηλικών διαβητικών μπορεί να αποδώσει εξίσου καλά αποτελέσματα με εκείνα των νεότερων σε ηλικία διαβητικών, όταν γίνεται σωστά και μεθοδικά από ειδικά εκπαιδευμένο άτομο.^{68,110}

Κατευθυντήριες οδηγίες της Αμερικανικής Γeronτολογικής Εταιρίας (AGS) για τη βελτίωση της φροντίδας των ηλικιωμένων ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη⁶⁸

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της AGS, οι θεραπευτικοί στόχοι στα ηλικιωμένα άτομα για πρόληψη των διαβητικών επιπλοκών πρέπει να καθορίζονται κυρίως από το προσδόκιμο επιβίωσης, γιατί σύμφωνα με μελέτες, για να φανεί το όφελος του γλυκαιμικού ελέγχου, για πρόληψη των μικροαγγειακών επιπλοκών, απαιτείται ένα χρονικό διάστημα τουλάχιστον 8 ετών, ενώ μόλις 2-3 χρόνια είναι αρκετά για να φανεί το όφελος από τον έλεγχο της ΑΠ και των λιπιδίων. Απαραίτητες παρεμβάσεις για πρόληψη των καρδιαγγειακών επιπλοκών είναι:

Ασπιρίνη. Η χορήγηση ασπιρίνης θεωρείται αναγκαία σε ηλικιωμένους με ΣΔ σε δόσεις από 81-325 mg ημερησίως, εκτός εάν υπάρχουν αντενδείξεις (σύγχρονη λήψη αντιπηκτικών και άλλες αντενδείξεις) (IB).

Κάπνισμα. Στους ηλικιωμένους με ΣΔ πρέπει να συνιστάται η διακοπή του καπνίσματος και να χρησιμοποιούνται, αν χρειαστεί, και φαρμακευτικά μέσα (IIA).

Αρτηριακή υπέρταση. Στα ηλικιωμένα άτομα με ΣΔ και ΑΥ που παίρνουν αντιυπερτασικά φάρμακα, ο στόχος για τα όρια της ΑΠ πρέπει να είναι <140/90, εφόσον γίνονται ανεκτά (IA). Επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι μειώνοντας την ΑΠ <130/80 είναι πιθανό να υπάρχει επιπλέον όφελος (IIA).

• Επειδή τα ηλικιωμένα άτομα ενδέχεται να μην ανέχονται τη μείωση της ΑΠ, η μείωσή της πρέπει να γίνε-

ται προοδευτικά για την αποφυγή επιπλοκών (III A).

- Στα άτομα με συστολική ΑΠ 140-160 πρέπει να χορηγείται φαρμακευτική αγωγή και να γίνονται παρεμβάσεις με στόχο τη μείωση της ΑΠ εντός τριμήνου, ενώ όταν η Συστολική ΑΠ είναι >160 εντός μηνός (III B).

- Στους ηλικιωμένους με ΣΔ που λαμβάνουν αΜΕΑ ή ΑΤ1 αποκλειστές, πρέπει να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία και τα επίπεδα καλίου στον ορό μία ή δύο εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας, σε κάθε αύξηση της δόσης και τουλάχιστον μία φορά ετησίως (III A).

- Στους ηλικιωμένους με ΣΔ που παίρνουν κάποιο θειαζιδικό διουρητικό ή διουρητικό της αγκύλης, πρέπει να ελέγχονται οι ηλεκτρολύτες μέσα σε μία έως δύο εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας ή σε κάθε αύξηση της δόσης και τουλάχιστον μία φορά ετησίως (III A).

Λιπίδια. Στα ηλικιωμένα άτομα με ΣΔ που έχουν δυσλιπιδαιμία, πρέπει να γίνεται προσπάθεια διόρθωσης των διαταραχών των λιπιδίων τους, αν κάτι τέτοιο είναι εφικτό, αφού γίνει γενική εκτίμηση της κατάστασης της υγείας τους (I A).

Όταν τα όρια της LDL είναι < 100 mg/dl, συνιστάται παρακολούθηση ανά διαιτία, αν είναι μεταξύ 100-129 συνιστώνται υγιεινοδιαιτητικά μέτρα και επανέλεγχος τουλάχιστον μετά ένα έτος και αν εντός 6 μηνών δεν επιτευχθεί η μείωση της LDL < 100mg/dl, τότε χορηγείται φαρμακευτική αγωγή, ενώ στις περιπτώσεις που η LDL είναι άνω των 130mg/dl, χορηγείται κατευθείαν φαρμακευτική αγωγή, παράλληλα με τα υγιεινοδιαιτητικά μέτρα (III B).

Γηριατρικά σύνδρομα.

- **Κατάθλιψη.** Οι ηλικιωμένοι με ΣΔ πάσχουν συχνά από μείζονα κατάθλιψη και πρέπει να γίνεται ανίχνευση της κατάθλιψης στην αρχική εκτίμηση και σε κάθε περίοδο επιδείνωσης της γενικής κατάστασης (II A). Σε αρχική διάγνωση της κατάθλιψης συνιστάται παραπομπή σε Ψυχίατρο εντός δύο εβδομάδων (III B), αλλά επί υποτροπής υπό θεραπεία άμεση παραπομπή (I A).

- **Πολυφαρμακία.** Τα ηλικιωμένα άτομα με ΣΔ πρέπει να διατηρούν μία ενημερωμένη λίστα όλων των φαρμάκων για να γίνεται έλεγχος από τον θεράποντα γιατρό (II A) και συσχέτιση ορισμένων εκδηλώσεων (κατάθλιψη, υπνηλία, συχνές πτώσεις, γνωσιακή ανεπάρκεια, ακράτεια ούρων) με τη λήψη φαρμάκων (II A).

- **Γνωσιακή ανεπάρκεια (Cognitive Impairment).** Εκτίμηση του επιπέδου της γνωσιακής λειτουργίας με τα διάφορα τεστ (MMSE) στην αρχική επίσκεψη και σε κάθε περίπτωση επιδείνωσης της γενικής κατάστασης, όπως είναι π.χ. η δυσκολία για αυτοφροντίδα (III A).

- **Ακράτεια ούρων.** Οι ηλικιωμένοι με ΣΔ πρέπει να

ελέγχονται για ακράτεια ούρων κατά τη διάρκεια της ετήσιας εξέτασης (III A) και η ακράτεια να αντιμετωπίζεται, εφόσον οι αιτίες της είναι θεραπεύσιμες (III B).

- **Σοβαρές πτώσεις.** Οι ηλικιωμένοι με ΣΔ πρέπει να ερωτώνται για πτώσεις και εφόσον διαπιστωθεί ότι υπάρχουν τέτοια επεισόδια να εξεταστεί η δυνατότητα εξάλειψης της αιτίας τους (π.χ. φάρμακα ηρεμιστικά, αντιυπερτασικά, περιβαλλοντικοί παράγοντες) (III B).

- **Πόνος.** Οι ηλικιωμένοι ασθενείς με ΣΔ πρέπει να ελέγχονται στην αρχική εκτίμηση για την ύπαρξη χρόνιου πόνου, όπως ο νευροπαθητικός πόνος και να χορηγείται η κατάλληλη αγωγή (III A).

Εκπαίδευση σε θέματα που αφορούν τον ΣΔ

- **Υπογλυκαιμία-Υπεργλυκαιμία.** Ενημέρωση του ίδιου του πάσχοντος, της οικογένειάς του και των άλλων προσώπων που προσφέρουν φροντίδα για τα συμπτώματα και τους τρόπους αντιμετώπισης της υπογλυκαιμίας-υπεργλυκαιμίας, αλλά και για τους πιθανούς παράγοντες που συμβάλλουν στην εμφάνιση των δύο καταστάσεων (I A).

- Συνεχής εκπαίδευση και έλεγχος της τεχνικής για τον **αυτοέλεγχο της γλυκόζης** αίματος SMBG (III B).

- Η προτροπή για **τακτική άσκηση** κατάλληλη για τις ανάγκες του ατόμου, η εφαρμογή σωστών οδηγιών **διατροφής** και η ενημέρωση για τα σημαντικά οφέλη (καλύτερος γλυκαιμικός έλεγχος, μείωση ΑΠ, μείωση λιπιδίων) από την αλλαγή του τρόπου ζωής, αποτελούν τις πιο βασικές προτεραιότητες για την αντιμετώπιση του ΣΔ τύπου 2 στα ηλικιωμένα άτομα (I A).

- **Φάρμακα.** Ενημέρωση για κάθε καινούριο φάρμακο, για τον σκοπό χορήγησής του, τον τρόπο λήψης, για τις συνήθειες παρενέργειες και τις αλληλεπιδράσεις με τα άλλα φάρμακα και τα συνοδά νοσήματα που έχει ο ηλικιωμένος με ΣΔ (III A).

- **Φροντίδα ποδιών.** Εκπαίδευση του ίδιου του ασθενούς ή της οικογένειάς του, εφόσον ο ηλικιωμένος λόγω προβλημάτων -όπως μειωμένη όραση, γνωσιακή και κινητική ανεπάρκεια- δεν μπορεί να πληροφορηθεί για τον κίνδυνο εμφάνισης ελκών στα κάτω άκρα ή/και ακρωτηριασμών. Πρέπει να γίνεται περιοδικός έλεγχος της ικανότητας εφαρμογής των οδηγιών σχετικά με τη φροντίδα των ποδιών (I B).

Παρακολούθηση

- **Γλυκαιμικός έλεγχος.** Στα άτομα που δεν επιτεύχθηκε ο στόχος, ο έλεγχος πρέπει να γίνεται σε μικρότερα του εξαμήνου διαστήματα, ενώ σε εκείνα που επιτεύχθηκε και είναι σταθερός για μερικά χρόνια συνιστάται παρακολούθηση κάθε 12 μήνες (III B).

- **Αυτοπαρακολούθηση της γλυκόζης αίματος** για τα άτομα με λειτουργική και γνωσιακή επάρκεια (III B).

• **Οφθαλμοσκόπηση** κατά τη διάγνωση του ΣΔ και μία φορά ετησίως (IB).

-Έλεγχος της **μικρολευκωματινουρίας** κατά τη διάγνωση και μία φορά ετησίως (IIIA).

Συμπεράσματα

Ο πληθυσμός της χώρας μας, όπως και των άλλων Δυτικών κοινωνιών γηράσκει διαρκώς, με αποτέλεσμα την αύξηση του επιπολασμού του σακχαρώδη διαβήτη στον γενικό πληθυσμό και ιδιαίτερως στις μεγάλες ηλικίες.

Ο τακτικός έλεγχος των ηλικιωμένων και η έγκαιρη διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο εμφάνισης διαβητικών επιπλοκών και κυρίως την αυξημένη θνησιμότητα από τα καρδιαγγειακά επεισόδια.

Οι υπερήλικες με σακχαρώδη διαβήτη αποτελούν μία ετερογενή ομάδα με πολλαπλά προβλήματα υγείας, τόσο οργανικά όσο και κοινωνικά και ψυχιατρικά, οπότε η αντιμετώπισή τους απαιτεί ιδιαίτερους χειρισμούς από τους θεράποντες γιατρούς, αλλά και τη συνεργασία όλων των ατόμων και φορέων που προσφέρουν υπηρεσίες υγείας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Peters AL, Davidson MB. Aging and Diabetes. In Alberti KGMM, Defronzo RA, Keen Zimmet P (Eds) *International textbook of diabetes mellitus*. Willey 1992;1103-128.
- Kilverti A, Fitzgerald MG, Wrigt AD, Nattras M. Clinical characteristics and aetiological classification of insulin-dependent diabetes in the elderly. *Quart J Med* 1986;New series 60 No 233:865-873.
- Πετρίδου Ε. Σκαλκίδης Γ. Τριχόπουλος Δ. Δημογραφικές εξελίξεις και υγειονομικές επιπτώσεις στην Ευρώπη του 1990. *Ιατρική* 1990, 58: 353-358.
- Γρηγοριάδου Α. Πηγαδάς Α. Δαρδαβέσης Θ. Κατσουγιανόπουλος Β. Ωρίμανση και γήρανση του Ελληνικού πληθυσμού. *Ελληνική Ιατρική* 1991;57:126-132.
- Μπένος Α. Κατσουγιανόπουλος Β. Οι ροπές γεννητικότητας στην Ελλάδα. *Ελληνική Ιατρική* 1992;58:192-197.
- Croxson, SCM, Burden AC M, Bodington M, Botha JL. The Prevalence of Diabetes in Elderly People. *Diabetic Med* 1990;8:28-31.
- Harris MI, Hadden WC, Knowler WC, Bennett PH. Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance and plasma glucose levels in U.S. Population aged 20-74 Yr. *Diabetes* 1987;36:523-534.
- Harris MI, Flegal KM, Cowie CC, Eberhardt MS. Prevalence of Diabetes, Impaired Fasting Glucose, and Impaired Glucose Tolerance in U.S. Adults(NHANES III 1988-1994). *Diabetes Care* 1998;21:518-524.
- McBean MA, Gilberton DT, Shuling LI, Collins AJ. Differences in Diabetes Prevalence, Incidence, and Mortality Among the Elderly of Four Racial/Ethnic Groups: Whites, Blacks, Hispanics, and Asians. *Diabetes Care* 2004;27:2317-2324.
- Selvin E, Coresh J, Brancati FL. The Burden and Treatment of Diabetes in Elderly Individuals in the U.S. *Diabetes Care* 2006;29:2415-2419.
- Arvanitakis Z, Roberts SW, Bientias JL, Evans DA, Bennet DA. Diabetes Mellitus and Risk of Alzheimer Disease. *Arch Neurol* 2004;61:661-666.
- Feil D, Weinreb J, Sultzer D. Psychiatric Disorders and Psychiatric Medication Use In Elderly Persons with Diabetes. *Clinical Care and Aging* 2006;14:39-47.
- Zillich AJ, Garg J, Basu S, Bakris GL, Carter BL. Thiazide Diuretics, Potassium, and the Development of Diabetes: A Quantitative Review. *Hypertension* 2006;48:219-224.
- Lipson LG. Diabetes in the elderly. Diagnosis, pathogenesis and therapy. *Am J Med* 1986, 80(suppl 5A) 10-21.
- Gregg EW, Engelgau MM, Narayan V. Complications of diabetes in elderly people. *BMJ* 2002;325:916-917.
- Barnett KN, McMurdo MET, Ogston SA, Morris AD, Evans JMM. Mortality in people diagnosed with type 2 diabetes at an older age: a systematic review. *Age and Ageing* 2006;35:463-468.
- McGuire LC, Ford ES, and Ajani UA. The impact of cognitive functioning on mortality and the development of functional disability in older adults with diabetes: the second longitudinal study on aging. *BMC Geriatrics* 2006;6:8.
- Minaker KL. What Diabetologist should know about elderly patients. *Diabetes Care* 1990;13 (suppl 2):34-46.
- Ανθιμίδης Γ. Αντιμετώπιση του Σακχαρώδη Διαβήτη στην τρίτη ηλικία. *Ελλην Διαβητ Χρονικά* 1994;2:93-106.
- Wilson PWF, Anderson KM, Kannel WB. Epidemiology of Diabetes Mellitus in the elderly. (The Framingham Study). *Am J Med* 1986, 80(suppl 5A):3-9.
- WHO Study Group. Diabetes Mellitus. Technical Report Series 727. Geneva: WHO, 1985.
- Katsilampros N. World prevalence and incidence of diabetes mellitus with emphasis on some Greek Studies. *Mediographia* 1989;11(suppl 1):16-19.
- Christacopoulos PD, Karamanos BG. The prevalence of diabetes mellitus Epidemiological studies in Greece. *Mediographia* 1989;9 (suppl 1):44-46.

- 24 Papazoglou N, Manes C, Chatzimitrofanous P, et al. The epidemiological of diabetes mellitus in the elderly in Northern Greece : a population study. *Diabetic Medicine* 1995;12:397-400.
- 25 Παπάζογλου Ν. Μανές Χ. Γκιρτζής Ι. Χριστακίδης Δ. Νικολαΐδης Ι, Κίτσιος Χ. Στάθης Β. Σουλής Κ. Γκότσης Ν. Επιδημιολογία σακχαρώδη διαβήτη στην Ελλάδα. II Νομός Έβρου. *Ελλην Διαβητ Χρονικά* 1993;6:134-140.
- 26 Παπάζογλου Ν. Μανές Χ. Μηλαράκης Δ. Σάτσογλου Α. Σουλής Κ. Καραγιάννης Δ. Γκουτκίδου Σ. Βούκιας Μ. Επιδημιολογία σακχαρώδη διαβήτη στην Ελλάδα. III. Νομός Κιλκίς. *Ελλην Διαβητ Χρονικά* 1993;6:141-145.
- 27 Παπάζογλου Ν. Σκαραγκάς Γ. Χατζηπέτρου Α. Μάρας Π. Παπαδέλη Ε. Κοντογιάννης Ι. Καλογερούδης Γ. Χαμαλίδου Α. Επιδημιολογία σακχαρώδη διαβήτη στην Ελλάδα. IV. Νομός Ημαθίας. *Ελλην Διαβητ Χρονικά* 1994;1:41-44.
- 28 Spence JC. Some observations on sugar tolerance, with special reference to variations on found at different ages. *Quart J Med* 1921;14:314-326.
- 29 Davidson MB. The effect of aging on carbohydrate metabolism. A review of the English Literature and a practical approach to the diagnosis of diabetes mellitus in the elderly. *Metabolism* 1979;28:688-705.
- 30 Jackson RA, Haa MI, Roshania RD, Bushra MS, Disilvio L, Jaspan JB. Influence of Aging on Hepatic and Peripheral Glucose Metabolism in Humans. *Diabetes* 1988;36:119-129.
- 31 Gumbriner B, Polonsky KS, Beltz WF, Wallace P, Brechtel G. Effects of aging on insulin secretion. *Diabetes* 1989;38:1549-1556.
- 32 Meneilly GS, Ryan AS, Veldhuis JD, Elachi D. Increased Disorderlines of Basal Insulin Release, Attenuated Insulin Secretory Burst Mass, and Reduced Ultradian Rythmicity of Insulin Secretion in Older Individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:4088-4093.
- 33 Fink RI, Kolterman OG, Crifin S, Olefsky JM. Mechanisms of insulin resistance in aging. *J Clin Invest* 1983;71:1523-1535.
- 34 Fülöp T, Nagy JT, Worum I, Foriw G, Mudrik, Varka P, Udvardy M. Glucose intolerance and insulin resistance with aging. Studies on insulin receptors and post receptors events. *Arch Gerontol Geriatric* 1987;6:107-115.
- 35 Chen M, Bergman RN, Porte D. Insulin resistance with aging and b-cell dysfunction in aging. The importance of dietary carbohydrate. *Clin Endocrinol Metab* 1988;67:951-957.
- 36 Donath MY, Gross DJ, Cerasi E, Kaiser N. Hyperglycemia-Induced b-Cell Apoptosis in Pancreatic Islets of Psammomys obesus During Development of Diabetes. *Diabetes* 1999;48:738-744.
- 37 Elahi D, Muller DC. Carbohydrate metabolism in the elderly. *European Journal of Clinical Nutrition* 2000;54:(Suppl 3):S112-S120.
- 38 Kim J, Choi S, Kong B, Oh SS. Insulin Secretion and Sensitivity during Oral Glucose Tolerance Test in Korean Lean Elderly Women. *J Korean Med Sci* 2001;16:592-597.
- 39 Basu R, Breda E, Oberg AL, et al. Mechanisms of the Age-Associated Deterioration in Glucose Tolerance. *Diabetes* 2003;52:1738-1748.
- 40 Donath MY, Ehses JA, Maedler K et al. Mechanisms of β -Cell Death in Type 2 Diabetes. *Diabetes* 2005;54(Suppl 2): S108-S113.
- 41 Maedler K, Schumann DM, Schulthess F et al. Aging Correlates With Decreased β -Cell Proliferative Capacity and Enhanced Sensitivity to Apoptosis. *Diabetes* 2006;55:2455-2462.
- 42 Basu R, Man CD, Campioni M et al. Effects of Age and Sex on Postprandial Glucose Metabolism. *Diabetes* 2006;55:2001-2014.
- 43 American Diabetes Association. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-1197.
- 44 Alberti KGMM, Zimmet PZ for the WHO. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Provisional Report of a WHO Consultation 1998. *Diabet Med* 1998;15:539-553.
- 45 Meneilly GS. Pathophysiology of Diabetes in the Elderly. In Diabetes in old Age. Second Edition. Edition. Edited by A. J. Sinclair and P.Finucane, 2001 John Wiley & Sons Ltd, page:17-23.
- 46 Mykkanen L,Laakso M, Uusitupa M, Pyorala K. Prevalence of Diabetes and Impaired Glucose Tolerance in Elderly Subjects and Their Association With Obesity and Family History of Diabetes. *Diabetes Care* 1990;13:1099-1105.
- 47 Gootbaster BH, Krishnaswami S, Resnick H et al. Association Between Regional Adipose Tissue Distribution and both type 2 Diabetes and Impaired Glucose Tolerance in Elderly Men and Women. *Diabetes Care* 2003;26:372-379.
- 48 Raccet SB, Evans EM, Weis EP, Hagberg G, Hollozy JO. Abdominal Adiposity is a Stronger Predictor of Insulin Resistance Than Fitness Among 50-95 Years Olds. *Diabetes Care* 2006;29:673-678.
- 49 Tonino RP, Effect of physical training on the insulin resistance of aging. *Am J Physiol* 1989;256:352-356.
- 50 O'Leary VB, Marchetti CM, Krishnan RK, Stetzer BP, Conzalez F, and Kirwan JP. Exercise-induced reversal of insulin resistance in obese elderly is associated with reduced visceral fat. *J Appl Physiol* 2006;100:1584-1589.
- 51 Short KR, Vittone JL, Bigelow ML, Proctor DN et al. Impact of Aerobic Exercise Training of Age-Related Changes in Insulin Sensitivity and Muscle Oxidative Capacity. *Diabetes* 2003;52:1888-1896.

- 52 Greene DA. Acute and chronic complications of diabetes mellitus in older patients. *Am J Med* 1986;80:(suppl 5A) 39-53.
- 53 Mugeo M, Zoppini G, Brun E, Bonora e, Verlato G. Mortality and its Predictors in Type 2 Diabetes. In Diabetes in old Age. Second Edition. Edited by A. J. Sinclair and P.Finucane, John Wiley & Sons Ltd, 2001:104-117.
- 54 Olson T, Viitanen M, Asplund K, Eriksson S, Hagg E. Prognosis after stroke in diabetic patients. A controlled prospective study. *Diabetologia* 1990;33:244-249.
- 55 Tan HH, McAlpine RR, James P et al. Diagnosis of Type 2 Diabetes at an Older Age. *Diabetes Care* 2004;27:2797-2799.
- 56 Diabetes Control and Complications Trials(DCCT) Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *NEJM* 1993;329:977-986.
- 57 UK Prospective Diabetes Study(UKPADS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with Type 2 diabetes. *Lancet* 1998;352:837-853.
- 58 Klein R, Klein BEK, Moss SE. The Wisconsin Epidemiological study II; Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age of diagnosis is less than thirty years. *Archives of Ophthalmology* 1984;102:520-526.
- 59 Ellis PA, Cairns HS. Renal impairment in elderly patients with hypertension and diabetes. *Q J Med* 2001;94:261-265.
- 60 Soensen L, Yue DK. Screening and Treatment Strategies for Diabetes Complications in the Elderly. In Diabetes in old Age. Second Edition. Edited by A. J. Sinclair and P.Finucane, John Wiley & Sons Ltd, 2001:41-49.
- 61 Logroscino G, Kang JH, Grodstein F. Prospective study of type 2 diabetes and cognitive decline in women aged 70-81 years. *BMJ* 2004;328:548-553.
- 62 Kanaya AM, Barret-Connor E, Gidelgorin G, Yaffe k. Change in Cognitive Function by Glucose Tolerance Status in Older Adults. *Arch Intern Med* 2004;164:1327-1333.
- 63 Καραμήτσος ΔΘ. Το Υπερωσμωτικό μη κετονικό υπεργλυκαιμικό κώμα. Σε: *Διαβητολογία: Θεωρία και πρακτική στην αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη*, Ιατρικές εκδόσεις Σιώκης 2000;198-202.
- 64 Pinies JA, Cairo G, Gaztambide s, Vasquez JA. Course and prognosis of 132 patients with diabetic non ketotic hyperosmolar state. *Diabete Metab* 1994;20:43-48.
- 65 American Diabetes Assotiation.Hyperglycemic crises in Diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:S94-S102.
- 66 Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the initiation and Adjustment of Therapy. *Diabetes Care* 2006;29:1963-1972.
- 67 American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2007. *Diabetes Care* 2007; suppl 1,30: S4-S40.
- 68 Brown AF, Mangione CM, Saliba D, Sarkisian CA. Guidelines for improving the care of the older person with diabetes mellitus. *J Am Geriatric Soc* 2003;51:S265-S280.
- 69 Μούγιας Α. Οδηγός για τη νόσο Alzheimer και των άλλων μορφών άνοιας, Εκδόσεις Mendor. Ν. Ιωνία Αττικής 2003:63-100
- 70 Καραμήτσος Δ, Μπακατσέλος Σ, Τιμοσιδης Μ, Ανθιμίδης Γ. Η συμμόρφωση στη διαίτα ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου ΙΙ. *Ελλην Διαβητ Χρονικά* 1991;4: 43-46.
- 71 Τιμοσιδης Μ, Μπακατσέλος Σ, Ανθιμίδης Γ, Καραμήτσος Δ. Συμμόρφωση ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου ΙΙ στη φαρμακευτική αγωγή. *Ελλην Διαβητ Χρονικά* 1990;1:63-66.
- 72 Holvey SM. Psychosocial Aspects in the care of elderly diabetic patients. *Am J Med* 1986;80(suppl 5A):61-63.
- 73 Munshi M, Grande L, Ayew M, et al. Cognitive Dysfunction is Associated With Poor Diabetes Control in Older Adults. *Diabetes Care* 2006;29:1794-1799.
- 74 Vinen CS, Cairns HS. Management and Treatment of Renal Impairment in Elderly Patients with Diabetes. *Clinical Geriatrics* 2003;11:21-33.
- 75 Cohen JL. Pharmacokinetic changes in aging. *Am J Med* 1986;80:(suppl. 5A)31-38.
- 76 Good CB. Polypharmacy in Elderly Patients With Diabetes. *Diabetes spectrum* 2002;15:240-248.
- 77 Hassing LM, Hofer SM, Nilson SE, Berg S, Pedersen N, McClearn G, Johanson B. Comorbid type 2 diabetes mellitus and hypertension exacerbates cognitive decline: evidence from a longitudinal study. *Age and Ageing* 2004;33:355-361.
- 78 American Diabetes Association. Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes-2006. *Diabetes Care* 2006;29:2140-2157.
- 79 Kannel WB, Garrison RJ, Wilson PWF. Obesity and Nutrition in elderly diabetic patients. *Am J Med* 1986;80:(suppl. 5 A)22-30.
- 80 Μπακατσέλος Σ, Καρακόλιος Α, Καλπάκογλου Σ, Πρόγια Ε, Καραμήτσος Δ. Κλινικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά υπερηλικών διαβητικών. *Ελλην Διαβητ Χρονικά* 1988;1:71-74.
- 81 Καραμήτσος Δ, Μπακατσέλος Σ, Πάγκαλος Ε, Παντάλη Μ, Παπαλεξίου Γ. Δίαιτα Διαβητικού. Ποια διαίτα και πώς. *Ελλην Διαβητ Χρονικά* 1989;2:125-145.
- 82 Κατσιλάμπρος Ν. Προβληματισμοί στη διατροφή του

- Διαβητικού. Πού οδηγεί το μέλλον; *Ελλην Διαβητ Χρονικά* 1988;1:96-99.
- 83 Mezitis NHE, Sunyer FX. Dietary management of geriatric diabetes. *Geriatrics* 1989;44:70-81.
- 84 Καραμήτσος ΔΘ. Η διατροφή των υπερηλίκων. Σε *Διαβητολογία: Θεωρία και πρακτική στην αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη*. Ιατρικές εκδόσεις Σιώκης 2000;111-114.
- 85 Kadiki AE, Sutton A. Role of multivitamins and mineral supplements in preventing infections in elderly people: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2005;330:136-142.
- 86 Katsilampros N. Mediterranean-type fibre rich foods for diabetes. Elsevier science publishes BV (Biometical Division) word Book of diabetes in practice 1988;3:110-113.
- 87 Riccardi G, Rivellese A, Mancini M. The Mediterranean diet. *Medigografia* 1987;9 (suppl 1):54-56.
- 88 Trichopoulou A, Orfanos P, Norat T and EPIC study Group. Modified Mediterranean diet and Survival: Epic-elderly prospective cohort study. *BMJ* 2005 ;330:991-997.
- 89 Καραμήτσος Δ. Η άθληση στον διαβητικό ασθενή. *Διαβητολογία: Θεωρία και πρακτική στην αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη*. Ιατρικές εκδόσεις Σιώκης 2000;σελ: 373-376.
- 90 Μανές Χ, Παπάζογλου Ν. Διαβήτης και άσκηση. *Ελλην Διαβητ Χρονικά* 1988; 1:81-87.
- 91 Wheat ME. Exercise in the elderly. *West J Med* 1987;147:477-480.
- 92 Δεληγιάννης Α. Η βιολογική και λειτουργική πληρότητα των διαφόρων συστημάτων ως βασική προϋπόθεση για άσκηση. *Ελληνική Ιατρική* 1990;56,2: 67-75.
- 93 Horton ES, Delvin JT. Exercise and non insulin dependent diabetes mellitus. In Alberti KGMM and Mazze R (eds). *Frontiers of diabetes research current trend in non insulin dependent diabetes mellitus*. Elsevier science publishers BV 1989;271-284.
- 94 Willey K, Fiatarone MA. Battling Insulin Resistance in Elderly Obese People With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1580-1588.
- 95 Inzucchi SE. Oral Antihyperglycemic Therapy for Type 2 Diabetes. *JAMA* 2002;287:360-372.
- 96 Καραμήτσος ΔΘ. Τα αντιδιαβητικά δισκία. Σε *Διαβητολογία: Θεωρία και πρακτική στην αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη*. Ιατρικές εκδόσεις Σιώκης Θεσ/νίκη 2000;σελ: 115-129.
- 97 Τούντας Χ, Παππάς Σ. *Σακχαρώδης Διαβήτης: Θεωρία – Πράξη*. Υπεύθυνος Έκδοσης ΧΔ Τούντας, Αθήνα 2003; σελ: 391-422.
- 98 Krall LP, Bradley R. Secondary Failures in the treatment of diabetes mellitus with Tolbutamide and with phenformin. *Diabetes* 1962;II Suppl:88-93.
- 99 Camerini-Davalos RA, Marbie A. Incidence and causes of secondary failure in treatment with tolbutamide. *JAMA* 1962;181:89-92.
- 100 Καραμήτσος Δ, Ανθιμίδης Γ, Μπακατσέλος Σ, Τιμοσίδης Μ. Κλινικές παρατηρήσεις για τη Δευτεροπαθή Αστοχία των Σουλφονουριών. *Ελλην Διαβητ Χρονικά* 1990;2: 87-91.
- 101 Hinnen D, Nielsen L Waningen A, Kusbner P. Incretin Mimetics and DPP-IV Inhibitors: New Paradigms for the Treatments of Type 2 Diabetes. *JABFM* 2006;19: 612-620.
- 102 Meneilly G, Tessier D. Canadian Diabetes Association. Diabetes in the Elderly. *Clinical Practice Guidelines* 2003;S106-S109.
- 103 Tindall H, Bodansky HJ, Stickland M, Walew JK. A strategy for selection of elderly type 2 Diabetic Patients for insulin therapy, and a comparison of two insulin preparations. *Diabetic Medicine* 1988;5:533-536.
- 104 Rosenstock J, Schwartz SL, Clark CM, Park G, Donley DW, Edwards MB. Basal Insulin Therapy in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:631-636.
- 105 Iavicoli M, Cucinotta Demattia G, Lumetta M, Morsiani M, Pontizoli AE, Pozza G. Blood Glucose Control and insulin secretion improved with combined therapy in type 2 Diabetic Patients with secondary failure to oral hypoglycaemic agents. *Diabetic Medicine* 1988;5:849-855.
- 106 Wulffele MG, Koou A, Lehert P Compination of Insulin and Metformin in the Treatment of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:2133-2140.
- 107 Janka HU, Riddle MC, Kliebe-Frisch C, Schweitzer M, Yki-Jarvinen H. Comparison of Basal Insulin Added to Oral Agent Versus Twice-Daily Premixed Insulin as Initial Insulin Therapy for Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:254-259.
- 108 Elgrably F, Costagliola D, Chawalow AJ, Varence P, Stama G, Tchobroutsky G. Initiation of insulin treatment after 70 years of age: patients status 2 years later. *Diabetic Medicine* 1991;8:773-777.
- 109 Καραμήτσος Δ, Σουγιουλτσόγλου Φ, Πασχαλίδου Ε, Πεχλιβανίδης Α, Πανάγος Χ, Πούρου Ε. Παρατηρήσεις για το σακχαρώδη διαβήτη σε άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών. *Ελλην Διαβητ Χρονικά* 2001;14:81-84.
- 110 Gilden JL, Hendryx M, Casia C, Singh SR. The effectiveness of diabetes education programs for older patients and their spouses. *J Am Geriatr Soc* 1989;37:1023-1030.

Η Άθληση στον Διαβητικό Ασθενή

Δ. Καραμήτσος

12

Η ΑΘΛΗΣΗ ΣΤΟΝ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟ ΑΣΘΕΝΗ

Δ. Καραμήτσος

Η άθληση αποτελεί παράγοντα ψυχικής υγείας και σωματικής ευεξίας. Στην εποχή της μηχανοκίνησης και της αυτοματοποίησης, η σωματική άσκηση μέσω άθλησης αποτελεί τον μοναδικό τρόπο για τη διατήρηση του οργανισμού σε καλή φυσική κατάσταση και την αποφυγή των νοσημάτων που προκαλούνται από την καθιστική ζωή και την παχυσαρκία. Ο σακχαρώδης διαβήτης υπάρχει σε ένα σημαντικό ποσοστό του πληθυσμού και είναι φυσικό επακόλουθο να έχει απασχολήσει την Αθλητιατρική και τη Διαβητολογία το θέμα της άσκησης στον διαβητικό ασθενή.

Ο σακχαρώδης διαβήτης αφορά σε όλες τις ηλικίες και, κατά συνέπεια, το θέμα της άθλησης στον διαβητικό ασθενή δεν είναι δυνατόν να παρουσιαστεί κατά γενικό και ενιαίο τρόπο, αλλά είναι απαραίτητο να διακριθούν τα άτομα σε διάφορα στρώματα ηλικιών και στους δύο βασικούς τύπους σακχαρώδη διαβήτη.

Στοιχεία φυσιολογίας της άσκησης

Στα πρώτα 5-10 λεπτά της άσκησης το γλυκογόνο των μυών αποτελεί την κύρια πηγή ενέργειας. Καθώς η άσκηση συνεχίζεται, αυξάνεται η χρησιμοποίηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων (σχήμα 12.1). Η γλυκόζη χρησιμοποιείται διαρκώς από τον εγκέφαλο, ενώ όσο η άσκηση παρατείνεται δεν χρησιμοποιείται από τους μυς γλυκόζη, αλλά κυρίως τα ελεύθερα λιπαρά οξέα. Η άσκηση προκαλεί μείωση των επιπέδων του μαλονυλ-CoA, γεγονός που ευνοεί την οξειδωση των λιπαρών οξέων.¹ Ο φυσιολογικός άνθρωπος αρχίζει να γίνεται υπογλυκαιμικός μετά την άσκηση 2-3 ωρών, αν δεν αρχίσει να παίρνει υδατάνθρακες.²

Κατά την άσκηση εκκρίνονται οι ορμόνες του στρες, αδρεναλίνη, γλυκαγόνη, κορτιζόλη και αυξητική ορμόνη, οι οποίες ανταγωνίζονται την ινσουλίνη σε διάφορα επίπεδα (πίνακας 12.1).³

Μία ενδιαφέρουσα για το θέμα μας δράση της ινσουλίνης είναι η αναστολή της γλυκονεογένεσης και της γλυκογονόλυσης. Στον φυσιολογικό οργανισμό η δράση αυτή, με την παράλληλη αύξηση της εισόδου και της χρησιμοποίησης της γλυκόζης στους μυς, έχει ως αποτέλεσμα τον έλεγχο της υπεργλυκαιμίας, ενώ η καταστολή της έκκρισης ινσουλίνης, που γίνεται όταν οι τιμές της γλυκόζης στο πλάσμα είναι χαμηλές, διατηρεί μία παροχή γλυκόζης από το ήπαρ στο αίμα και κατά συνέπεια στον εγκέφαλο, ο οποίος χρησιμοποιεί για τις καύσεις του αποκλειστικά γλυκόζη (σχήμα 12.2).

Κατά τη διάρκεια της μυϊκής άσκησης, η αδρεναλίνη που εκκρίνεται σε αυξημένους ρυθμούς προκαλεί μία μικρή ελάττωση της έκκρισης ινσουλίνης μέσω της διέγερσης των α-υποδοχέων, ενώ ταυτοχρόνως, λόγω της μυϊκής άσκησης, αυξάνεται η δραστηριότητα της ινσουλίνης στους μυς.⁴ Η αύξηση της δραστηριότητας της ινσουλίνης οφείλεται στο ότι με την αύξηση της κυκλοφορίας στους μυς προσφέρεται περισσότερη ινσουλίνη στον μυϊκό ιστό και αυξάνονται οι μεταφορείς γλυκόζης στα μυϊκά κύτταρα (GLUT-4) (πιθανώς λόγω της μυϊκής συστολής, κατά την οποία γίνεται μετακίνησή τους προς την κυτταρική μεμβράνη).⁵⁻⁸ Έτσι έχουμε το απαραίτητο αποτέλεσμα της δράσης της ινσουλίνης στους μυς ακόμη και με μικρές πυκνότητες της στο αίμα. Όταν υπάρχουν, όμως, μεγάλες πυκνότητες ινσουλίνης στο αίμα, όπως συχνά μπορεί να συμβεί στους διαβητικούς που κάνουν ινσουλινοθεραπεία, είναι πιθανό με την άσκηση να δημιουργείται υπογλυκαιμία (σχήμα 12.3).

πίνακας 12.1 Δράσεις της ινσουλίνης και των αντιρροπιστικών της ορμονών.

	Γλυκονεογένεση	Κετογένεση	Χρησιμοποίηση γλυκόζης	Λιπόλυση
Ινσουλίνη	↓	↓	↑	↓
Γλυκαγόνη	↑	↑	—	—
Αδρεναλίνη	↑	↑	↓	↑
Κορτιζόλη	↑	↑	↓	↑
Αυξητική ορμ.	—	↑	↓	↑

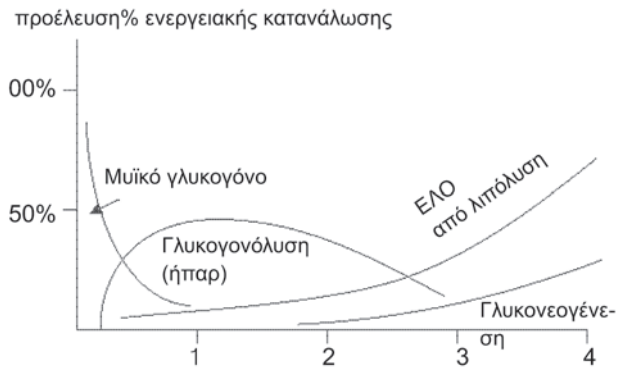
Κλινικές επιδράσεις της άσκησης

Η καθημερινή άσκηση μπορεί να παρατείνει επί μακρόν την ύφεση του διαβήτη, που είναι ένα φαινόμενο το οποίο παρατηρείται μετά τους πρώτους δύο μήνες από την έναρξη της ινσουλινοθεραπείας.⁹

Ενδιαφέρουσα είναι η διαπίστωση ότι οι διαβητικοί με ΣΔ τύπου 1 που αθλούνται παθαίνουν σε μικρότερη συχνότητα χρόνιες διαβητικές επιπλοκές, απ' ό,τι οι διαβητικοί που κάνουν καθιστική ζωή.¹⁰

Ενώ, όμως, η συνηθέστερη επίπτωση της άσκησης που προκαλεί η ινσουλινοθεραπεία στον διαβητικό, είναι η υπογλυκαιμία, υπάρχει και το ενδεχόμενο της επιδείνωσης της μεταβολικής κατάστασης με μεγαλύτερη υπεργλυκαιμία και κετογένεση που παρουσιάζουν οι διαβητικοί, όταν δεν έχουν αρκετή ινσουλίνη στο αίμα τους στη διάρκεια της άσκησης. Στις περιπτώσεις αυτές οι αντιρροπιστικές ορμόνες (της ινσουλίνης) που εκκρίνονται κατά τη διάρκεια της μυϊκής άσκησης υπερισχύουν της ινσουλίνης, με αποτέλεσμα την υπεργλυκαιμία και την κετογένεση.¹¹ Επιδείνωση της μεταβολικής κατάστασης με κέτωση δημιουργείται και σε παρατεταμένη επίπονη άσκηση, αν δεν προσλαμβάνονται τακτικά υδατάνθρακες. Όμως και αν ακόμη προληφθεί η κέτωση, δύσκολα αποφεύγεται η υπεργλυκαιμία.¹² Με πολλή εκπαίδευση προς τούτο είναι δυνατόν να ασχοληθούν οι διαβητικοί ακόμη και με αγώνες μακράς απόστασης, π.χ. μαραθώνιο δρόμο.¹³ Κάτι τέτοιο όμως δεν το συνιστούμε, λόγω των κινδύνων για σοβαρή υπογλυκαιμία.

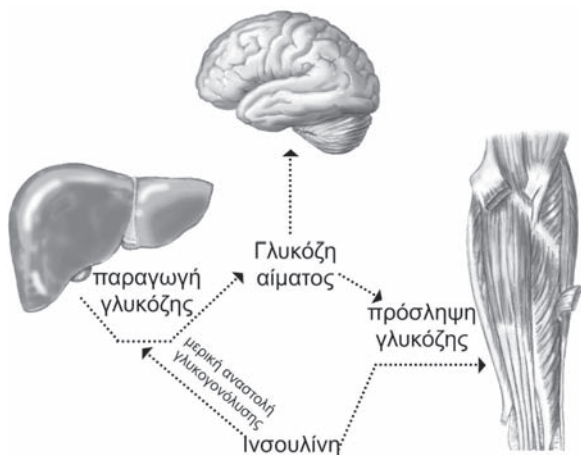
Οι διαβητικοί με μη ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη χαρακτηρίζονται από παχυσαρκία στο 80% και από αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης.¹⁴ Η παχυσαρκία είναι μία αιτία αντίστασης στην ινσουλίνη και η



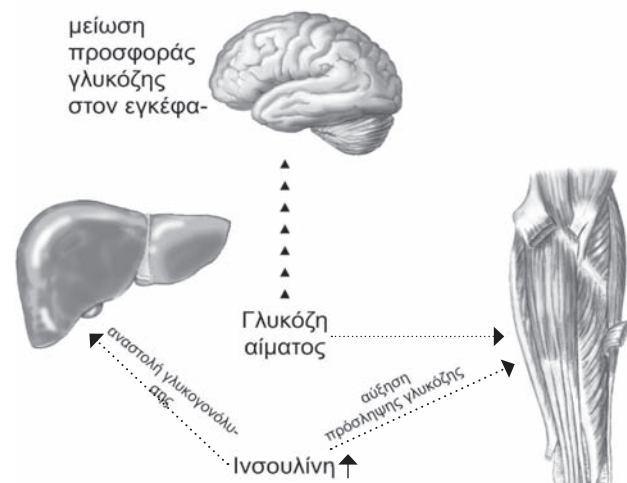
σχήμα 12.1 Χρόνος εφοδιασμού με γλυκόζη και λιπαρά οξέα των μυών στη διάρκεια έντονης μυϊκής άσκησης. Στο διάγραμμα δεν περιλαμβάνονται τα κετονοσώματα και τα αμινοξέα πλευρικών αλύσεων.

αντίσταση στην ινσουλίνη αυξάνεται με την καθιστική ζωή. Εκτός του ότι η άσκηση βοηθά στην καλύτερη ρύθμιση του διαβήτη, φαίνεται ότι έχει σημαντική επίδραση στην πρόληψη εμφάνισης του διαβήτη τύπου 2 σε επιρρεπή άτομα.¹⁵⁻¹⁷ Η αερόβια άσκηση, ακόμη και αν δεν οδηγήσει σε σημαντική απώλεια βάρους, βελτιώνει τη μεταβολική εικόνα του ατόμου και ασκεί αντιφλεγμονώδη δράση σε άτομα που έχουν ΣΔ τύπου 2.¹⁸ Το τελευταίο είναι πιθανώς επωφελές, δεδομένου ότι οι παράγοντες φλεγμονής βρίσκονται αυξημένοι σε άτομα με ΣΔ τύπου 2 που υποβάλλονται σε ινσουλινοθεραπεία, όπως έδειξε και διδακτορική διατριβή που είχα την ευκαιρία να επιβλέψω.¹⁹ Είναι ευνόητο πως ορθολογικά οδηγούμαστε στα συμπεράσματα που ακολουθούν:

- α) Η άσκηση δεν αποτελεί μέσο ρύθμισης του ΣΔ τύπου 1, όπως πολλοί νομίζουν από παρανόηση ή βα-



σχήμα 12.2 Απεικονίζεται η δράση της ινσουλίνης σε φυσιολογική κατάσταση και με το άτομο σε συνθήκες ηρεμίας. Η γλυκόζη στο αίμα διατηρείται σταθερή για την παροχή αίματος στον εγκέφαλο, λόγω της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης.



σχήμα 12.3 Απεικονίζεται η δράση της περίσσειας ινσουλίνης σε διαβητικό ασθενή που ασκείται. Η γλυκόζη στο αίμα δεν διατηρείται για μεγάλο διάστημα σταθερή για την παροχή αίματος στον εγκέφαλο, γιατί η ινσουλίνη αναστέλλει τη γλυκογονόλυση και την προσφορά γλυκόζης στο πλάσμα από τα αποθέματα του ηπατικού γλυκογόνου.

σιζόμενοι σε παλαιότερες αντιλήψεις. Χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή για να μη δημιουργηθούν ανεπιθύμητες καταστάσεις ως συνέπεια της άσκησης. Όταν οι διαβητικοί τύπου 1 ασκούνται, πρέπει να ακολουθούν ταυτοχρόνως ιατρικές οδηγίες και να εφαρμόζουν τακτική αυτοπαρακολούθηση του σακχάρου στο αίμα τους.

β) Η άσκηση αποτελεί μέσο ρύθμισης του ΣΔ τύπου 2, γιατί μειώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη, που είναι ένα από τα αίτια της υπεργλυκαιμίας σε αυτούς τους ασθενείς.^{20,21} Το δυσάρεστο είναι ότι λίγοι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 είναι σε θέση ή έχουν τη διάθεση να ακολουθήσουν ένα μακροχρόνιο πρόγραμμα άσκησης.

Θέματα ασφάλειας της άσκησης στους διαβητικούς

ΣΔ τύπου 1, ινσουλινοεξαρτώμενου διαβήτη

Στους νεαρούς διαβητικούς υπό ινσουλινοθεραπεία δίδονται κατάλληλες οδηγίες, ώστε η άσκηση να μη γίνεται σε κατάσταση μεταβολικής απορρυθμίσιας, γιατί θα την επιδεινώσει. Επίσης είναι σημαντικό να δοθούν οδηγίες, ώστε να μη γίνεται η άσκηση πρόξενος υπογλυκαιμιών.²² Οι υπογλυκαιμίες αποφεύγονται με δύο τρόπους:²²⁻²³

α) Σε περίπτωση περιοδικής, κατά αραιά διαστήματα, άσκησης με την επιπλέον λήψη τροφής (20-40 g υδατάνθρακες) πριν από την άθληση. Η άσκηση είναι σκόπιμο να μην είναι παρατεταμένη (όχι πάνω από 90 λεπτά της ώρας).

β) Σε περίπτωση τακτικής άσκησης (καθημερινής ή 3-4 φορές την εβδομάδα) μειώνουμε τη δόση της ινσουλίνης σε ποσοστό 20% περίπου. Οι μειώσεις των δόσεων, όπως σε κάθε περίπτωση ισχύει, χρειάζονται εξατομικευση. Σε τακτική, σχεδόν καθημερινή άσκηση, που κάνουν οι διαβητικοί αθλητές, μειώνονται οι δόσεις της ινσουλίνης κατά 40-50%. Ο αυτοέλεγχος του σακχάρου με δοκιμαστικές ταινίες και μικρές συσκευές βοηθά στον σκοπό αυτό.

Οι νεαροί ασθενείς και το οικογενειακό τους περιβάλλον ενημερώνονται ότι η άσκηση ευαισθητοποιεί τον οργανισμό στην ινσουλίνη και ότι η επίδραση της διαρκεί 6-12 ώρες. Επομένως, ιδίως ύστερα από έντονη και παρατεταμένη άσκηση, είναι πιθανό, αν δεν ληφθούν τα κατάλληλα μέτρα (μείωση βραδινής δόσης ινσουλίνης 20-30% και επιπλέον υδατάνθρακες προ του ύπνου) να έχουμε νυκτερινή υπογλυκαιμία. Για την πρόληψη της νυκτερινής υπογλυκαιμίας καλό είναι να γίνεται μέτρηση γλυκόζης αίματος πριν από τον ύπνο. Τιμές κάτω από 140 mg/dl εγκυμονούν κίνδυνο υπογλυκαιμίας τη νύχτα. Γενικώς είναι καλύτερα να αποφεύγεται η άσκηση αργά το βράδυ, γιατί τότε η νυκτερινή υπογλυκαιμία δύσκολα αποφεύγεται.²⁴⁻²⁵ Η

ένεση στον μηρό καλό είναι να αποφεύγεται πριν από την άσκηση, γιατί η απορρόφηση της ινσουλίνης επιταχύνεται ιδιαίτερα.²⁶

Επειδή δεν μπορεί να αποκλείεται η εκδήλωση υπογλυκαιμίας στη διάρκεια της άθλησης, είναι σκόπιμο να αποφεύγουν οι διαβητικοί τις ακροβατικού τύπου ασκήσεις, αναρριχήσεις και καταδύσεις. Επίσης, δεν είναι ιδιαίτερα ευνοϊκή άσκηση στη ρύθμιση του διαβήτη και ενέχει κάποιους κινδύνους η ενασχόληση με μεγάλα βάρη, γι' αυτό και δεν την ενθαρρύνουμε.

Πρέπει να ενημερώνονται οι νεαροί διαβητικοί που αθλούνται για το ενδεχόμενο της ανάπτυξης μυκήτων (πόδι αθλητή) στις μεσοδακτύλιες πτυχές των ποδιών τους, τον τρόπο πρόληψης και την άμεση αντιμετώπιση. Το τελευταίο είναι απαραίτητο, γιατί με τη λύση της συνέχειας του δέρματος μπορεί να αναπτυχθούν σοβαρές φλεγμονές.²⁷⁻²⁸

ΣΔ τύπου 2, μη ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης

Οι διαβητικοί αυτής της κατηγορίας, αναλόγως της φάσης στην οποία ευρίσκονται από την άποψη της φυσικής εξέλιξης της νόσου τους, μπορεί να κάνουν θεραπεία μόνο με διαίτα ή να παίρνουν υπογλυκαιμικά φάρμακα ή ινσουλίνη. Η ηλικία τους συνήθως είναι μεγαλύτερη των πενήντα ετών. Τα πιθανά ωφέληματα από την άσκηση διαβητικών τύπου 2 είναι ο καλύτερος γλυκαιμικός έλεγχος, η απώλεια περιττού βάρους, πιθανά καρδιαγγειακά ωφέληματα και βελτίωση της ψυχολογικής τους κατάστασης.

Οι οδηγίες και οι κατευθύνσεις που αφορούν στους διαβητικούς τύπου 2 σε σχέση με την άθληση έχουν ως εξής:

Εκτίμηση γενικής υγείας. Αυτή γίνεται με τη γενική παθολογική και καρδιολογική εξέταση που περιλαμβάνει ΗΚΓ απλό και ύστερα από κόπωση. Αποκλείονται από πρόγραμμα άσκησης οι διαβητικοί που εμφανίζουν ειδικά προβλήματα (πίνακας 12.2)

Κατάλληλοι τύποι άσκησης είναι η κολύμβηση, η ποδηλασία και το ελαφρό τρέξιμο. Οι ασκήσεις αυτού του τύπου δεν περιέχουν αυξημένο κίνδυνο κακώσεων και υπερβολικής καρδιακής επιβάρυνσης. Αν υπάρχουν αντενδείξεις για συγκεκριμένο πρόγραμμα άσκησης, συνιστούμε βάδισμα προοδευτικά αυξανόμενης απόστασης.

Η προθέρμανση δεν πρέπει να λησμονείται. Συνιστάται για προθέρμανση ελαφρό τροχάδην 5-10 λεπτά.

Η ένταση της άσκησης δεν πρέπει να είναι μεγάλη.

Συνιστάται ο ακόλουθος κανόνας:

ΕΝΤΑΣΗ ΑΣΚΗΣΗΣ: 50-70% της VO₂ max

Συστολική αρτηριακή πίεση = ή <180 mmHg

Καρδιακός ρυθμός (HR) HR <50% μέγιστης αύξησης

Η μέγιστη προσπάθεια προκύπτει από τον τύπο:

πίνακας 12.2 Αντενδείξεις για συμμετοχή σε προγράμματα άσκησης διαβητικών.

- Υπέρταση
- Νευροπάθεια
- Αμφιβληστροειδοπάθεια
- Νεφροπάθεια
- Σοβαρή καρδιοπάθεια, ασταθής στηθάγχη, σιωπηλή ισχαιμία

ΜΕΓΙΣΤΗ ΠΡΟΣΠΑΘΕΙΑ: $HR_{max} - HR_{rest}/2 + HR_{rest}$
(Η HR_{max} βρίσκεται πρακτικά και με τον απλό τύπο:
 $HR_{max} = 220 - \text{έτη ηλικίας}$

HR_{rest} = οι σφύξεις/ min σε ηρεμία)

Η διάρκεια της άσκησης μειώνεται όσο αυξάνεται η ηλικία. Κατά μέσον όρο δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 45 λεπτά για άτομα άνω των 45 ετών.

Η συχνότητα της άσκησης, για να έχει αξία, πρέπει να είναι τουλάχιστον τρεις φορές την εβδομάδα.

Βαθμιαία διακοπή. Η άσκηση δεν πρέπει να σταματά απότομα, αλλά να γίνεται βαθμιαία διακοπή με βάδιση λίγων λεπτών.

Ειδικές προφυλάξεις. Οι ειδικές προφυλάξεις, που απαιτούνται κατά την άθληση διαβητικών, συνοψίζονται στα εξής:

1. Χρήση κατάλληλων και άνετων παπουτσιών.
2. Αποφυγή άσκησης σε παγωνιά ή σε καύσωνα.
3. Αποφυγή άσκησης όταν υπάρχει μεταβολική απορρύθμιση.
4. Απαραίτητη διατήρηση καλής ενυδάτωσης.
5. Αυτοέλεγχος γλυκόζης, ιδίως στους ινσουλινοθεραπευόμενους.
6. Επισκόπηση-περιποίηση των ποδιών πριν και μετά την άσκηση.
7. Προσαρμογή μονάδων ινσουλίνης.
8. Πρόσληψη επιπλέον υδατανθράκων.
9. Επιλογή κατάλληλης ώρας (αποφυγή άσκησης προ του γεύματος).
10. Γενικός κανόνας: η εξατομίκευση των οδηγιών.

Οι συνθήκες που συμβάλλουν στην τήρηση του προγράμματος άσκησης των διαβητικών συνοψίζονται στα παρακάτω:

1. Η άσκηση πρέπει να είναι ευχάριστη.
2. Χρειάζεται ενθάρρυνση από την οικογένεια.
3. Η ώρα της άσκησης πρέπει να είναι βολική.
4. Να τίθενται ρεαλιστικοί στόχοι. Οι διαβητικοί μεσήλικες δεν πάνε για πρωταθλητισμό.
5. Να επισημαίνονται οι αντικειμενικές ενδείξεις της βελτίωσης που προκύπτει από την άθληση.

Συμπερασματικά, μπορούμε να πούμε ότι παρόλο που η άσκηση δεν αποτελεί μέσο ρύθμισης του ΣΔ τύπου 1, σε αντίθεση με τον ΣΔ τύπου 2, δεν είναι σωστό και να την αποκλείουμε. Βοηθά ιδιαίτερα στη

διατήρηση καλής ψυχολογίας του νεαρό διαβητικό. Χρειάζεται όμως κατάλληλη εκπαίδευση του νεαρού ασθενούς για να αποφεύγονται υπογλυκαιμίες και απορρυθμίσεις. Παρατεταμένη άσκηση, καθώς και άσκηση σε συνθήκες μεταβολικής απορρύθμισης, πρέπει να αποφεύγονται.

Η άσκηση αποτελεί τεκμηριωμένα μέσο ρύθμισης του ΣΔ τύπου 2, χρειάζονται όμως ειδικά μέτρα και προφυλάξεις, δεδομένης της μεγάλης συχνότητας της στεφανιαίας νόσου στους ασθενείς αυτούς. Τέλος, τονίζεται ότι τα οφέλη από την άσκηση στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 είναι πολλαπλά και περιλαμβάνουν μεταβολική βελτίωση, βοήθεια για απώλεια βάρους, καρδιαγγειακή βελτίωση, αύξηση της αυτοεκτίμησης και σωματική και ψυχική ευεξία. Το γρήγορο βάδισμα για μία ώρα την ημέρα, πλέον του αναγκαίου, είναι η κατάλληλη άσκηση για τον ασθενή με ΣΔ τύπου 2 που είναι σε ηλικία μεγαλύτερη των 60 ετών. Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση μελετών των επιδράσεων της άσκησης στον οργανισμό αναφέρονται ευνοϊκές επιδράσεις της άσκησης στην καρδιακή ανεπάρκεια και στον ΣΔ τύπου 2. Επιπλέον, η άσκηση θεωρείται ότι βελτιώνει την ποιότητα ζωής και οδηγεί γενικώς σε καλύτερη φυσική κατάσταση.^{28,29}

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Winder WW, Arogasami J, Barton RJ, Elayan IM, Vehrs PR. Muscle malonyl-CoA decreases during exercise. *J Appl Physiol* 1989;67:2230-2233.
- 2 Felig P, Cherif A, Minagawa A, Wahren J. Hypoglycemia du-ring prolonged exercise in normal man. *N Engl J Med* 1982;306:895-900.
- 3 Galbo H. The hormonal response to exercise. *Diab Metab Rev* 1986;1:385-408.
- 4 Bonen A, Tan MH, Clune P, Kirby RL. Effects of exercise on insulin binding to human muscle. *Am J Physiol* 1985;248: E403-E408.
- 5 Houmard JA, Egan PC, Neuffer PD, Friedman JE, Wheeler WS, et al. Elevated skeletal muscle glucose transporter levels in exercise-trained middle aged men. *Am J Physiol* 1991;261:E437-E443.
- 6 Wallberg-Henriksson H, Holloszy JO. Contraction activity increases glucose uptake by muscle in severely diabetic rats. *J Appl Physiol* 1984;57:1045-1049.
- 7 Ebeling P, Bourey R, Koranyi L et al. Mechanism of enhanced insulin sensitivity in athletes. Increased blood flow, muscle glucose transport protein (GLUT-4) concentration and glyco-gen synthase activity. *J Clin Invest* 1993;92:1623-1631.

- 8 Dela R, Ploug T, Handberg A, Petersen LN, Larsen JJ et al. Physiol training increases muscle GLUT-4 protein and mRNA in patients with NIDDM. *Diabetes* 1994;43:862-865.
- 9 Koivisto VA, Leirisalo-Repo M, Ebeling P et al. Seven years of remission in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 1993;16:990-995.
- 10 Kriska Am, LaPorte RE, Patrick SL, Kuller LH, Orchard TJ. The association of physical activity and diabetic complications in individuals with insulin-dependent diabetes mellitus: the Epidemiology of Diabetes Complications Study. *J Clin Epidemiol* 1991;44:1207-1217.
- 11 Wasserman DH, Vranic M. Exercise and diabetes. In Albeti KGMM and Krall LP, eds, *The diabetes annual/3*. Amsterdam-New York-Oxford, Elsevier 1987:527-559.
- 12 Mitchell TH, Abraham G, Schiffrin A, Leiter LA, Marliss E. Hyperglycemia after intense exercise in IDDM subjects during continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Care* 1988;11:311-317.
- 13 Meinders AE, Willekens FLA, Heere LP. Metabolic and hormonal changes in IDDM during long-distance run. *Diabetes Care* 1988;11:1-7.
- 14 DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. *Diabetes reviews* 1997;5:177-269.
- 15 Frisch RE, Wyshak G, Albright TE, Albright NL, Schiff I. Lower prevalence of diabetes in former college athletes compared with nonathletes. *Diabetes* 1986;35:1101-1105.
- 16 Helmrich SP, Ragland DR, Leung RW, Paffenbarger RS. Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1991;325:147-152.
- 17 Manson JE, Rimm EB, Stampfer MJ et al. Physical activity and incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *Lancet* 1991;338:774-778.
- 18 Kadoglou NP, Iliadis F, Angelopoulou N, Perrea D, Liapis CD, Alevizos M. The anti-inflammatory effects of exercise training in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007;14:837-843.
- 19 Mavridis G, Souliou E, Diza E, Symeonidis G, Pastore F, Vassiliou AM, Karamitsos D. Inflammatory cytokines in insulin-treated patients with type 2 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2007;18:471-476.
- 20 Koivisto VA, DeFronzo RA. Exercise in the treatment of type 2 diabetes. *Acta Endocrinol* 1984;262:107-111.
- 21 DeFronzo RA, Sherwin RS, Kraemer N. Effect of physical training on insulin action in obesity. *Diabetes* 1987;36:1379-1385.
- 22 Sane T, Helve E, Pelkonen R, Koivisto VA. The adjustment of diet and insulin dose during long-term endurance exercise in Type 1 (insulin-dependent) diabetic men. *Diabetologia* 1988;31:35-40.
- 23 Position Statement. Diabetes mellitus and exercise. *Diabetes Care* 1990;13:804-805.
- 24 Diabetes Care. Exercise and NIDDM. Technical review. *Diabetes Care* 1990;13:785-789.
- 25 Koivisto VA, Felig P. Effects of leg exercise on insulin absorption in diabetic patients. *N Engl J Med* 1978;298:77-83.
- 26 Dorchy H, Poortmans J. Sports and diabetes in children and adolescents. *Ann Pediatr (Paris)* 1991;38:217-23.
- 27 Burnham JM. Exercise is medicine: health benefits of regular physical activity. *J La State Med Soc* 1998;150:319-323.
- 28 Karmisholt K, Gøtzsche PC. Physical activity for secondary prevention of disease. Systematic reviews of randomised clinical trials. *Dan Med Bull* 2005;52:90-94.
- 29 O'Corman DJ, Krook A. Exercise and the treatment of diabetes and obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008;37:887-903.



Ο Διαβητικός Ασθενής στο Χειρουργείο

13.1 ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ

Δ. Καραμήτσος

13.2 ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ ΥΠΟ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΣΕ ΔΙΑΒΗΤΙΚΑ ΑΤΟΜΑ

Κ. Αναστασιάδης, Δ. Καραμήτσος

13

13.1

ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ

Δ. Καραμήτσος

Ένας στους δύο διαβητικούς ασθενείς υποβάλλεται σε μία τουλάχιστον εγχείρηση στη ζωή του και ένας στους επτά ασθενείς που μπαίνουν στο χειρουργείο είναι διαβητικός.¹ Στις περισσότερες περιπτώσεις πρόκειται για προγραμματισμένες επεμβάσεις και σπανιότερα για επείγουσες. Τα τελευταία 25 χρόνια, με την ώθηση που δόθηκε στις παρακάμψεις των στεφανιαίων και των περιφερικών αγγείων των κάτω άκρων, αυξήθηκε ο αριθμός των διαβητικών που υποβάλλονται σε εγχειρήσεις.²⁻⁵

Στις ΗΠΑ εγχειρήσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα σε διαβητικούς αφορούν στο 11,3% των εγχειρήσεων, ενώ στους μη διαβητικούς μόνο στο 4,3%.⁶

Επίσης αυξήθηκε ο αριθμός των διαβητικών που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση νεφρού, αλλά και παγκρέατος.⁷ Οι διαβητικοί υποβάλλονται συχνότερα και σε εγχειρήσεις στους οφθαλμούς, λόγω καταρράκτη και θολώσεων από αιμορραγίες στο υαλοειδές. Γενικώς μπορούμε να πούμε ότι οι διαβητικοί χειρουργούνται όχι μόνο για τις αιτίες που χειρουργούνται οι λοιποί ασθενείς, αλλά λόγω των επιδράσεων των χρόνιων διαβητικών επιπλοκών και της συχνότερης αθηρωμάτωσης.

Το μεταβολικό στρες της εγχείρησης

Η εγχείρηση αυτή καθαυτή είναι ένα ισχυρό μεταβολικό στρες που οφείλεται στην αυξημένη έκκριση των ορμονών του στρες, δηλαδή των κατεχολαμινών, της ACTH, της κορτιζόλης, της αυξητικής ορμόνης και της γλυκαγόνης. Επίσης εκκρίνονται βαζοπρεσίνη, προλακτίνη, αγγειοτενσίνη και αλδοστερόνη, οι οποίες δεν έχουν ιδιαίτερη επίδραση στη γλυκαιμία.⁸ Σε φυσιολογικά άτομα η έκκριση της ινσουλίνης ελαφρώς καταστέλλεται από την επίδραση των κατεχολαμινών μέσω των α-υποδοχέων. Η αυξημένη έκκριση των ορμονών του στρες παρατηρείται στη διάρκεια της εγχείρησης και για λίγες ημέρες ύστερα από αυτήν, με αποτέλεσμα υπεργλυκαιμία και καταβολισμό πρωτεϊνών.^{9,10}

Εκτός από τις παραπάνω ορμόνες, φαίνεται ότι στις

καταβολικές επιδράσεις της εγχείρησης συμμετέχουν κυτοκίνες και ο παράγοντας που προκαλεί πρωτεϊνόλυση (Proteolysis-Inducing Factor).¹⁰⁻¹²

Στις επεμβάσεις για μεταμόσχευση οργάνων επιπρόσθετη υπεργλυκαιμική δράση προκαλείται από τις μεγάλες δόσεις κορτιζόνης που χρησιμοποιούνται και που χορηγούνται συνήθως από την προηγούμενη ημέρα.

Από τις επιδράσεις των ορμονών του στρες προκαλείται ηπατική γλυκογονόλυση και γλυκονεογένεση, που προκαλούνται εξάλλου και από τη στέρση τροφής την οποία υφίσταται ο ασθενής για αρκετές ώρες πριν από την εγχείρηση. Στη γλυκονεογένεση η αδρεναλίνη, η κορτιζόλη και η γλυκαγόνη δρουν συνεργικά, ώστε να μην μπορεί να δράσει ανασταλτικά η αυξημένη γλυκόζη του πλάσματος, που από μόνη της ασκεί ανασταλτική δράση στην ηπατική παραγωγή γλυκόζης.¹³ Εκτός, όμως, από την ηπατική παραγωγή γλυκόζης, δημιουργείται και περιφερική αντίσταση των ιστών στη δράση της ινσουλίνης, πιθανότατα λόγω των αυξημένων επιπέδων αδρεναλίνης και κορτιζόλης. Γλυκογονόλυση δημιουργείται επίσης στους μύς, με παράλληλη αύξηση της αναερόβιας γλυκόλυσης. Το αποτέλεσμα είναι η αύξηση του γαλακτικού οξέος στο πλάσμα, το οποίο προσφέρεται για γλυκονεογένεση στο ήπαρ, συμμετέχοντας σε έναν φαύλο κύκλο που προσφέρει συνεχώς γλυκόζη στην περιφέρεια. Μετεγχειρητικώς παρατηρείται αρνητικό ισοζύγιο αζώτου.

Σε φυσιολογικά άτομα παρατηρείται, μάλλον, μειωμένη λιπόλυση και κετογένεση στη διάρκεια εγχειρήσεων.¹⁴ Στους διαβητικούς, όμως, αν η ινσουλίνη δεν είναι επαρκής, είναι πιθανό να δημιουργηθεί κετογένεση. Η κετογένεση μαζί με σημαντική υπεργλυκαιμία θα συμβούν σίγουρα σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1, αν μείνουν στη διάρκεια εγχείρησης χωρίς ινσουλίνη.^{15,16} Στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 η κετογένεση δεν είναι τόσο άμεση, αλλά μπορεί να παρατηρηθεί υπεργλυκαιμία, αφυδάτωση και σε μικρότερο βαθμό υπερκαταβολισμός.¹⁵

Εκτός από τις ορμόνες, και η νευρική διέγερση παίζει σημαντικό ρόλο στην υπεργλυκαιμία και τον υπερκαταβολισμό που δημιουργείται στις εγχειρήσεις. Σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, ακόμη και σε μικρές επεμβάσεις, παρατηρείται αύξηση της γλυκόζης στο πλάσμα

πίνακας 13.1 Προβλήματα που προκαλεί η μεταβολική απορρύθμιση στις εγχειρήσεις διαβητικών.

- Αυξημένη νοσηρότητα
- Καθυστέρηση επούλωσης
- Μειωμένη απάντηση στη λοίμωξη
- Αυξημένο καταβολισμό πρωτεϊνών
- Ηλεκτρολυτικές διαταραχές

μετεγχειρητικώς.¹⁷

Όλα τα παραπάνω εκτεθέντα αυξάνουν την ανάγκη για σωστή αντιμετώπιση των χειρουργούμενων ασθενών από διαβητολογική άποψη.

Προϋποθέσεις για την εγχείρηση

Για να γίνει μια εγχείρηση σε διαβητικό απαιτούνται:

- Καλά ρυθμισμένος διαβήτης.
- Προεγχειρητική φροντίδα και παρακολούθηση.
- Θερμιδική κάλυψη και ηλεκτρολύτες.
- Πρόληψη κατακλίσεων.
- Πρόληψη και αντιμετώπιση λοιμώξεων.

Πολλά από τα παραπάνω ισχύουν προκειμένου να γίνει μία εγχείρηση, δίνεται όμως μεγαλύτερη έμφαση όταν πρόκειται για διαβητικό άρρωστο.^{18,15}

Δεν πρέπει να λησμονείται ότι ο διαβητικός είναι προτιμότερο να μπαίνει πρώτος στον κατάλογο του χειρουργείου, γιατί έτσι έχει λιγότερο προεγχειρητικό στρες και καλύτερη διαβητολογική παρακολούθηση.

Η ειδική φροντίδα και παρακολούθηση των διαβητικών στις χειρουργικές επεμβάσεις είναι απαραίτητη, γιατί μόνο έτσι αποφεύγεται η μεταβολική απορρύθμιση, η οποία, δυνητικά, είναι υπεύθυνη για πολλά προβλήματα (πίνακας 13.1).^{19,20}

Με την κατάλληλη ινσουλινοθεραπεία και παρακολούθηση τα παραπάνω προβλήματα αποφεύγονται και δεν είναι συχνότερα απ' ό,τι στους μη διαβητικούς αρρώστους.

Ωστόσο, αν ο ασθενής είναι παχύσαρκος διαβητικός τύπου 2, ηλικίας άνω των 65 ετών, παρουσιάζει αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα που οφείλονται σε προϋπάρχουσα νόσο, συνήθως των στεφανιαίων, ή σε αναπνευστικά προβλήματα που επιδεινώνονται μετεγχειρητικά. Ιδιαίτερη φροντίδα πρέπει να καταβληθεί για την πρόληψη γάγγραινας εκ κατακλίσεως στους γλουτούς και στις πτέρνες.

Σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 μακράς διάρκειας υπάρχουν ειδικά προβλήματα, οφειλόμενα στη νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Συγκεκριμένα έχει περιγραφεί καρδιοαναπνευστική ανακοπή κατά τη γενική αναισθησία ή αμέσως ύστερα από αυτή.²¹⁻²³

Η νευροπάθεια του ΦΝΣ προκαλεί μερικές φορές άτονη ουροδόχο κύστη, που αποκαλύπτεται με επί-

σχεση ούρων μετά την εγχείρηση, αν δεν έχει γίνει προσεκτική προεγχειρητική εξέταση. Τέλος, μία άλλη περίπτωση που απαιτεί προσοχή είναι η απώλεια των προειδοποιητικών συμπτωμάτων της υπογλυκαιμίας, που συνεπάγεται νευρογλυκοπενίες χωρίς προειδοποίηση. Πάντως, αν απομονωθούν οι παράγοντες που ως επιπλοκές του διαβήτη ή συμπαρομαρτούντα νοσήματα επιβαρύνουν την πρόγνωση των χειρουργικών επεμβάσεων, η απευθείας επιβαρυντική επίδραση του ρυθμισμένου διαβήτη είναι ασήμαντη.⁸

Επίδραση αναισθησίας

Το στρες της αναισθησίας είναι μικρότερο από το stress της εγχείρησης. Ωστόσο και μόνο από την επίδραση της αναισθησίας παρατηρούνται: (α) υπεργλυκαιμία, (β) αντίσταση στην ινσουλίνη, (γ) μειωμένη ανοχή γλυκόζης, (δ) αύξηση του γαλακτικού οξέος και (ε) κετοναίμια.²⁴ Από τα αναισθητικά η θειοπεντόνη έχει σαφώς υπεργλυκαιμική δράση. Τα νεότερα αναισθητικά, όπως είναι το αλοθάνιο και το ευφλουράνιο, έχουν μικρή μεταβολική επίδραση. Τέλος, η επισκληρίδια αναισθησία προκαλεί γενικώς μικρότερη επιβάρυνση και αναστέλλει και την αναμενόμενη μεταβολική απάντηση στη χειρουργική επέμβαση, άρα όπου είναι δυνατόν πρέπει να προτιμάται.²⁵

Η επισκληρίδια αναισθησία μπορεί να προκαλέσει υπογλυκαιμία, γι' αυτό σε ινσουλινοθεραπευόμενους ασθενείς πρέπει απαραίτητα να χορηγείται και γλυκόζη.²⁶ Επίσης από μεγάλες δόσεις λιγνοκαϊνης έχουν περιγραφεί περιπτώσεις υπογλυκαιμίας.²⁷ Η επισκληρίδια αναισθησία καλό είναι να αποφεύγεται, όταν οι ασθενείς έχουν νευροπάθεια του ΦΝΣ, γιατί συχνό πρόβλημα που προκαλεί είναι η υπόταση.²⁸

Ένα σπάνιο πρόβλημα των διαβητικών είναι η δυσκολία στη διασωλήνωση εξαιτίας μιας μειωμένης κινητικότητας στην ατλαντοϊνιακή άρθρωση.²⁹

Στις εγχειρήσεις καταρράκτη οι ασθενείς δέχονται μικρότερο μεταβολικό στρες, όταν κάνουν τοπική αναισθησία παρά με τη γενική νάρκωση, οπότε συνιστάται η προτίμηση τοπικής αναισθησίας για καταρράκτη.³⁰

Τέλος, ας υπενθυμίσουμε ότι δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται στους διαβητικούς διαλύματα γαλακτικού νατρίου (π.χ. Ringer's Lactate), γιατί το γαλακτικό μεταβολίζεται σε γλυκόζη και προκαλεί μεγαλύτερη υπεργλυκαιμία, αλλά μπορεί και να επιδεινώσει, υπό ειδικές συνθήκες, τη γαλακτική οξέωση.³¹

Μεγάλες επεμβάσεις

Προγραμματισμένες εγχειρήσεις

ΣΔ Τύπου 1 και ΣΔ τύπου 2 σε ινσουλινοθεραπεία

Προεγχειρητική ετοιμασία: Μερικοί διαβητολόγοι ζητούν να εισάγονται οι ασθενείς στο νοσοκομείο τρεις ή και περισσότερες ημέρες πριν από την εγχείρηση.^{32,33}

Θα θέλαμε να αντικρούσουμε αυτή την τακτική, γιατί σύμφωνα με την εμπειρία μας μία καθυστέρηση τριών ή περισσότερων ημερών στη χειρουργική κλινική του νοσοκομείου απορρυθμίζει αρκετά συχνά τον διαβήτη και αυξάνει το κόστος νοσηλείας. Την αποφυγή νοσηλείας αρκετών ημερών πριν από προγραμματισμένο χειρουργείο προτείνουν και άλλοι συγγραφείς που υποστηρίζουν την εισαγωγή σε νοσοκομείο ένα - δύο 24ωρα πριν από την ημέρα της προγραμματισμένης επέμβασης, ενώ η ρύθμιση του ΣΔ πρέπει να είναι ικανοποιητική πριν από την εισαγωγή των ασθενών στο νοσοκομείο.^{28,34}

Είναι καλύτερα για τον άρρωστο να εισάγεται στο νοσοκομείο προετοιμασμένος και ρυθμισμένος 24 ώρες πριν από την επέμβαση, αν είναι δυνατόν. Στο πλαίσιο του προεγχειρητικού ελέγχου δεν πρέπει να ξεχνούμε να ελέγχουμε το ΦΝΣ του κυκλοφορικού με την απλή δοκιμασία της αναπνευστικής φλεβοκομβικής αρρυθμίας, των μεταβολών της αρτηριακής πίεσης και των σφύξεων κατά την ανόρθωση από την ύπτια θέση, δεδομένου ότι ειδική προσοχή χρειάζεται σε ασθενείς με νευροπάθεια. Στο ΗΚΓ πρέπει να μετρηθεί το QT διάστημα, γιατί έχει περιγραφεί καρδιοαναπνευστική ανακοπή στη φάση της ανάνηψης από τη νάρκωση σε άτομα με παράταση του QT.³⁵ Ένα πλήρες εργαστηριακό προφίλ είναι απαραίτητο και είναι φυσικό ο αναισθησιολόγος να είναι ενήμερος της νεφρικής λειτουργίας του αρρώστου. Συχνές εξετάσεις αίματος μπορούν να γίνουν με τη χρήση δοκιμαστικών ταινιών και μικροσυσκευών μέτρησης του σακχάρου. Ο ασθενής πρέπει να έχει ελεγχόμενο διαβήτη και φυσιολογικούς ηλεκτρολύτες. Αν ο διαβητικός ασθενής δεν έχει καλή ρύθμιση, προτιμούμε το ευέλικτο σχήμα τριών ενέσεων ινσουλίνης ταχείας δράσης πριν από τα γεύματα και NPH ινσουλίνης προ του ύπνου.

Διεγχειρητική παρακολούθηση: Η χρησιμοποίηση των μικρών μετρητών σακχάρου (σακχαρόμετρα) στο χειρουργείο προσφέρει ανεκτίμητη βοήθεια. Έτσι έχει πάψει να υφίσταται η παλιά φοβία των αναισθησιολόγων για την υπογλυκαιμία υπό νάρκωση. Πολλά σχήματα έχουν προταθεί για την αντιμετώπιση του ΣΔ κατά τη διάρκεια των εγχειρήσεων. Στο σημείο αυτό πρέπει να αναφερθεί ότι σχεδόν κάθε διαβητολόγος ακολουθεί το δικό του σχήμα και ότι όλα αυτά τα σχήματα εργάζονται συνήθως πολύ καλά κάτω από τις ακόλουθες συνθήκες: εντατική παρακολούθηση του ασθενούς, συχνές εξετάσεις αίματος με δοκιμαστικές ταινίες και προσαρμογή των δόσεων ινσουλίνης, αναλόγως των αποτελεσμάτων.

Δεν υπάρχουν πραγματικές διαφορές στον έλεγχο του μεταβολισμού μεταξύ της μεθόδου χορήγησης της ινσουλίνης υποδορίως αφενός και ενδοφλεβίως αφετέρου. Στην εγχείρηση, όμως, φαίνεται ότι ο ευέλικτος χαρακτήρας του σχήματος *in* χορήγησης της ινσουλίνης δίνει καλύτερα αποτελέσματα απ' ό,τι τα σχήματα υποδόριας χορήγησης.^{36,37} Γι' αυτούς τους λόγους προτιμούμε να χρησιμοποιούμε τη συνεχή ενδοφλέβια χορήγηση ινσουλίνης παράλληλα με χορήγηση δεξτρόζης 5%. Για τη χορήγηση της ινσουλίνης μπορεί να χρησιμοποιηθεί αντλία ή, εξίσου αποτελεσματικά, μπορεί να τοποθετηθεί η ινσουλίνη σε φιάλη χλωριούχου νατρίου μικρού όγκου, π.χ. 250 ή 500 cc. Αν η ινσουλίνη και η δεξτρόζη βρίσκονται σε διαφορετικές φιάλες, μπορεί να ρυθμίζεται ο ρυθμός χορήγησης ινσουλίνης-δεξτρόζης, αναλόγως των αποτελεσμάτων των μετρήσεων γλυκόζης του αίματος.

Αναφέρεται επίσης στη βιβλιογραφία και ένα σχήμα χορήγησης γλυκόζης, καλίου και ινσουλίνης που εγχέονται μέσω της ίδιας φιάλης. Σε 1.000 cc διαλύματος 10% γλυκόζης προστίθενται 20 mΜol καλίου και 20 u ινσουλίνης ταχείας δράσης και το διάλυμα αυτό χορηγείται σε ρυθμό 100 cc/h. Η πυκνότητα της ινσουλίνης μπορεί να αυξηθεί σε 32 u/L, αν απαιτείται.³⁸ Το σχήμα αυτό μπορεί να χρησιμοποιηθεί και στη διάρκεια του τοκετού.³⁹ Κατά τη γνώμη του συγγραφέα, στην περίπτωση τοκετού σε γυναίκα με ΣΔ τύπου 1, η ινσουλίνη πρέπει να τοποθετείται σε διαφορετικό ορό ή σε αντλία, ώστε να γίνεται ευκολότερα η τιτλοποίηση της δόσης.

Στη διάρκεια των χειρουργικών επεμβάσεων ο σκοπός μας είναι να αποφεύγουμε εξίσου την υπογλυκαιμία και την υπεργλυκαιμία. Τιμές γλυκόζης αίματος 100-200 mg/dl θεωρούνται απολύτως παραδεκτές. Εξάλλου σε τιμές γλυκόζης κάτω των 200 mg διατηρείται φυσιολογική η λειτουργία της φαγοκυττάρωσης και της επούλωσης.^{40,41} Δεν πρέπει να ξεχνούμε να προσθέτουμε χλωριούχο κάλιο στα ενδοφλεβίως χορηγούμενα υγρά και να δίνουμε παράλληλα χλωριούχο νάτριο.

Η δόση εκκίνησης της ινσουλίνης μπορεί να είναι 2-3 u/h. Αυτό σημαίνει 15-25 u ινσουλίνης για ένα λίτρο γλυκόζης 5% κατά τη διάρκεια 8 ωρών. Πολλοί προτιμούν να χορηγούν την ινσουλίνη μέσα στη φιάλη του διαλύματος γλυκόζης 5% ή 10%. Στις περιπτώσεις αυτές αρχίζει κανείς με 15-25 u/L ή 30-35 u/L αναλόγως της πυκνότητας της γλυκόζης και της τιμής του σακχάρου στο αίμα.

Ένα σημείο που έχει υπερτονιστεί είναι οι απώλειες της ινσουλίνης που οφείλονται στην προσκόλλησή της στο τοίχωμα των φιαλών. Ακόμη και με απώλεια 30%, το 70% του συνόλου που χορηγείται ενεργεί όπως

πρέπει. Τα αποτελέσματα των εξετάσεων του αίματος δείχνουν ότι η ινσουλίνη που χορηγείται δρα. Πάντως προτιμούμε να τοποθετούμε την ινσουλίνη σε μικρή φιάλη, στην οποία οι απώλειες είναι μικρότερες. Προσοχή χρειάζεται στον ρυθμό χορήγησης της γλυκόζης. Αυτός δεν πρέπει να είναι πολύ ταχύς, γιατί σε αντίθετη περίπτωση η υπεργλυκαιμία είναι αναπόφευκτη. Η χορήγηση της ινσουλίνης χωριστά από τη γλυκόζη έχει κερδίσει γενικώς έδαφος έναντι της χορήγησής τους σε μία φιάλη ορού, γεγονός που φάνηκε και σε μελέτη μέσω ερωτηματολογίου που διενεργήθηκε στην Οξφόρδη.⁴²

Μετεγχειρητική παρακολούθηση: Η χορήγηση γλυκόζης-ινσουλίνης και επιπλέον χλωριούχου καλίου και χλωριούχου νατρίου συνεχίζεται μετεγχειρητικά μέχρι την ώρα του πρώτου γεύματος κατά την επανασίτιση. Στο διάστημα αυτό η γλυκόζη του αίματος εξετάζεται τουλάχιστον τρεις φορές το 24ωρο ή και περισσότερο. Η συχνότητα των εξετάσεων αίματος εξαρτάται και από τη βαρύτητα της επέμβασης. Έτσι μερικές φορές είναι απαραίτητο να αυξηθεί η συχνότητα των εξετάσεων του αίματος. Σε επεμβάσεις που γίνονται στην κοιλιά, τα πρώτα γεύματα είναι ελαφρά και γι' αυτό οι πρώτες δόσεις ινσουλίνης υποδορίως πρέπει να είναι προσεκτικές. Η ενδοφλέβια έγχυση ινσουλίνης διακόπτεται μισή ώρα μετά την πρώτη υποδόρια ένεση ινσουλίνης. Μερικοί προτιμούν να σταματούν την ενδοφλέβια ένεση ινσουλίνης κατά τη στιγμή της έναρξης της υποδόριας χορήγησης, θεωρώντας αυτή την τακτική ασφαλέστερη.

Τύπος 2 διαβήτη μη ινσουλινοθεραπευόμενος

Προεγχειρητική προετοιμασία: Οι περισσότεροι διαβητικοί τύπου 2 παίρνουν σουλφονουλιδες ή διγουανίδες. Οι άρρωστοι αυτοί θα χρειαστούν ινσουλίνη στη διάρκεια της εγχείρησης και λίγο μετά από αυτήν. Επομένως, σχεδόν πάντοτε, προτιμούμε να χορηγούμε ινσουλίνη σε αυτούς τους αρρώστους ήδη προεγχειρητικώς. Οι σουλφονουλιδες και οι διγουανίδες διακόπτονται 2-3 ημέρες πριν από την εγχείρηση.⁴³ Προτιμούμε ανθρώπινου τύπου ινσουλίνη, όπως και σε κάθε περίπτωση προσωρινής ινσουλινοθεραπείας, για να αποφύγουμε αλλεργία στην ινσουλίνη στο μέλλον. Στην Ελλάδα σήμερα κυκλοφορεί μόνο ανθρώπινου τύπου ινσουλίνη και ανάλογα ινσουλίνης και έχει διακοπή η κυκλοφορία ζωικής προέλευσης ινσουλινών. Μπορούμε να διακρίνουμε δύο κατηγορίες ασθενών από την άποψη της ρύθμισης του διαβήτη.

α) Ασθενείς με παραδεκτή ρύθμιση: Οι σουλφονουλιδες μακράς διάρκειας και οι διγουανίδες διακόπτονται 2-3 ημέρες πριν από την εγχείρηση και χορηγείται ινσουλίνη βραχείας διάρκειας δράσης

προεγχειρητικώς, αν οι ασθενείς ήδη νοσηλεύονται, ή χορηγείται σχήμα δύο ενέσεων ταχείας και ενδιάμεσης διάρκειας ινσουλίνης, εφόσον οι ασθενείς είναι εκτός νοσοκομείου.

Κατά τη διάρκεια της εγχείρησης και μετά από αυτήν, αν είναι απαραίτητη η χορήγηση υγρών iv, συνήθιζουμε να βάζουμε την ινσουλίνη σε δόσεις 15-20 u/L στα διαλύματα της δεξτρόζης 5% μαζί με κάλιο και υπέρτονο διάλυμα χλωριούχου νατρίου, 15% σε ποσότητα 2-3 amp/L. Οι δόσεις αυτές είναι συνήθως επαρκείς. Η ποσότητα της ινσουλίνης που απαιτείται εκτιμάται από πριν, με κριτήριο τη διάρκεια του διαβήτη, την παχυσαρκία και το μέγεθος του χειρουργικού στρες. Αν χρειαστεί, η δόση της ινσουλίνης αυξάνεται ή και τοποθετείται σε ξεχωριστό σύστημα χορήγησης για ευκολότερη εξατομίκευση.

β) Ασθενείς με πτωχή ρύθμιση ή πρωτοδιαγνωσθέντες διαβητικοί: Αν ο ασθενής δεν έχει καλή ρύθμιση, είναι προτιμότερο να αρχίσουμε ινσουλίνη προεγχειρητικώς με δύο ενέσεις μείγματος ταχείας δράσης ινσουλίνης και NPH ινσουλίνης μέχρι να ρυθμιστεί ο διαβήτης ικανοποιητικά (σάκχαρο νηστείας κάτω από 140 mg/dl) ή να δώσουμε ταχείας δράσης ινσουλίνη σε τέσσερις δόσεις. Αν η ανάγκη της χειρουργικής επέμβασης είναι επείγουσα, χορηγούμε την ινσουλίνη iv σε στάγδην έγχυση και σε δόση 2-4 u/L. Αν υπάρχει μεγάλη υπεργλυκαιμία με μέτρια ή σοβαρή κέτωση, χορηγούνται δόσεις διαβητικής κετοξέωσης και τα ανάλογα υγρά.

Ειδική φροντίδα απαιτείται για τους ασθενείς που κάνουν αγγειογραφία. Πρέπει να είναι καλά ενυδατωμένοι πριν και μετά την αγγειογραφία, για να μη συμβεί οξεία νεφρική ανεπάρκεια.

Αντιμετώπιση κατά την εγχείρηση: Εφαρμόζουμε την ίδια τακτική κατά τη διάρκεια της εγχείρησης που ακολουθούμε και στον διαβήτη τύπου 1.

Μετεγχειρητική παρακολούθηση: Το σάκχαρο του αίματος πρέπει να ελέγχεται 3-4 φορές το 24ωρο κάθε ημέρα. Η ινσουλίνη χορηγείται μαζί με τα διαλύματα γλυκόζης και καλίου. Η προεγχειρητική θεραπεία του ΣΔ ξαναρχίζει με τη χορήγηση του πρώτου γεύματος. Αρκετά συχνά χρειάζεται να συνεχίσουμε την ινσουλίνη και μετά την επέμβαση, γιατί ο διαβήτης δεν ήταν καλά ρυθμισμένος χωρίς την ινσουλίνη πριν από την επέμβαση.

Ανάγκες σε ινσουλίνη στη διάρκεια της εγχείρησης

Καλά ρυθμιζόμενοι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 μπορεί να χειρουργηθούν για μικρές ή μέτριες βαρύτητας επεμβάσεις, χωρίς να παίρνουν γλυκόζη και ινσουλίνη σύμφωνα με σχετική εργασία.⁴⁴

Ασθενείς που υποβάλλονται σε μεγάλες επεμβάσεις και είναι παχύσαρκοι ή εμπύρετοι χρειάζονται μεγαλύτερες δόσεις ινσουλίνης απ' ό,τι ασθενείς με κανονικό βάρος ή απύρετοι.⁴⁵

Μεγάλες δόσεις ινσουλίνης απαιτούνται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις⁴⁶ (βλ. επόμενο κεφάλαιο).

Οι χορηγούμενες κατεχολαμίνες αυξάνουν ακόμη περισσότερο τις ανάγκες σε ινσουλίνη, με αποτέλεσμα την αύξηση της γλυκόζης και την περιφερική αντίσταση των ιστών στην ινσουλίνη. Επιπροσθέτως, οι κατεχολαμίνες αυξάνουν και το γαλακτικό οξύ, το οποίο μπορεί να φτάσει ακόμη και σε επίπεδα γαλακτικής οξέωσης.⁴⁷

Σε μία εργασία των Peters και Kerner υπολογίστηκαν οι μονάδες ινσουλίνης που απαιτήθηκαν ανά χορηγηθέν g γλυκόζης και βρέθηκαν τα εξής ενδιαφέροντα:

Δόση ινσουλίνης/ g γλυκόζης:

0,25-0,40 u σε άτομα κανονικού βάρους.

0,4-0,8 u σε παχυσαρκία, ηπατική νόσο, θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή σηπτική κατάσταση.

0,8-1,2 u σε εγχείρηση με εξωσωματική κυκλοφορία.⁴⁸

Η ρύθμιση του ΣΔ πριν από την εγχείρηση, όπως εκτιμάται με το κριτήριο της HbA1c, φάνηκε να προκαθορίζει κατά το πλείστον και τη ρύθμιση της γλυκαιμίας στην περιεγχειρητική περίοδο.^{48,49} Αυτό έχει ίσως σχέση και με τις ενδογενείς δυσκολίες ρύθμισης του διαβήτη. Γενικώς μπορεί να λεχθεί ότι συχνές εξετάσεις αίματος και προσαρμογές των δόσεων της ινσουλίνης που χορηγείται σε συνεχή στάγδην έγχυση iv, αναλόγως των αποτελεσμάτων των μετρήσεων, είναι η καλύτερη μέθοδος για να έχουμε τη γλυκόζη του αίματος σε άριστη ρύθμιση.⁵⁰

Επείγουσες επεμβάσεις

Στην περίπτωση μιας επείγουσας κατάστασης, στην οποία υπάρχει συνήθως μεταβολική απορρύθμιση, πρέπει να ληφθούν υπόψη τα ακόλουθα:

1. Η ινσουλίνη χρειάζεται να δοθεί σε υψηλότερες δόσεις iv σε συνεχή έγχυση, π.χ. 4 u/L. Αν υπάρχει κετοξέωση, χορηγούμε δόσεις 8-16 u/L.

2. Χορηγείται αρχικώς φυσιολογικός ορός. Γλυκόζη με κάλιο προστίθενται αργότερα. Μπορεί να χρειάζονται μεγαλύτερες δόσεις καλίου από το συνηθισμένο, αν έχει προηγηθεί περίοδος απορρύθμισης.

3. Αν ο ασθενής είναι καλά ενυδατωμένος, όχι σοβαρά κετωτικός και χωρίς ηλεκτρολυτικές διαταραχές, μπορεί να αρχίσει αμέσως η επέμβαση.

Μετεγχειρητικώς, αν ο ασθενής είναι εμπύρετος, αναμένουμε αυξημένες απαιτήσεις σε ινσουλίνη. Η ινσουλίνη μπορεί να δοθεί σε iv έγχυση και σε δόσεις

προσαρμοσμένες στις συχνές εξετάσεις του αίματος. Μπορεί να απαιτηθούν και δόσεις ανάλογες των χορηγούμενων στη διαβητική κετοξέωση. Καθώς η κατάσταση του αρρώστου θα βελτιώνεται, οι απαιτήσεις σε ινσουλίνη μειώνονται.⁵¹

Μικρές επεμβάσεις

Μικρές επεμβάσεις σε ινσουλινοθεραπευόμενους διαβητικούς μπορεί να γίνουν, χωρίς ιδιαίτερη μεταβολή της συνηθισμένης αγωγής, εφόσον θα έχουν μικρή διάρκεια και δεν αναστέλλουν τη σίτιση από το στόμα. Διαφορετικά χορηγείται ενδοφλεβίως γλυκόζη και ινσουλίνη σε συνεχή έγχυση, που έχει αποδειχθεί ότι ως σχήμα πλεονεκτεί.³⁶

Ακόμη πιο εύκολα είναι τα πράγματα προκειμένου για μικρές επεμβάσεις σε μη ινσουλινοθεραπευόμενους αρρώστους. Τις περισσότερες φορές δεν χρειάζεται μεταβολή της τρέχουσας θεραπευτικής αγωγής τους. Πολλές φορές, όμως, η εγχείρηση είναι η αιτία για να διαπιστωθεί ατελής ρύθμιση του διαβήτη, οπότε και αποτελεί την αφορμή για να αρχίσει η ινσουλινοθεραπεία προεγχειρητικώς, αλλά και με προοπτική να συνεχιστεί. Η χρονική διάρκεια του ΣΔ τύπου 2 είναι μία παράμετρος που πρέπει να υπολογίζεται, γιατί καθορίζει τον βαθμό της απάντησης των ιστών στις ορμονικές και νευρικές επιδράσεις του χειρουργικού στρες που είναι ανάλογη της εφεδρείας ενδογενούς έκκρισης ινσουλίνης.

Μετεγχειρητικές λοιμώξεις

Στους χειρουργούμενους διαβητικούς ασθενείς είναι συχνότερες οι λοιμώξεις του χειρουργικού τραύματος απ' ό,τι στους μη διαβητικούς, σύμφωνα με πολλές δημοσιεύσεις.⁵²⁻⁵⁵ Μυκητιάσεις και λοιμώξεις με νοκάρδια είναι επίσης συχνές σε διαβητικούς μετεγχειρητικώς.^{56,57} Σοβαρής μορφής γάγγραινα, προσομοιάζουσα στη γάγγραινα Fournier, μπορεί να παρουσιαστεί κατόπιν επεμβάσεων στα γεννητικά όργανα σε διαβητικούς ασθενείς.⁵⁸ Η νεκρωτική περιτονίτιδα (φλεγμονώδης νέκρωση περιτονίας) είναι μία σοβαρή μετεγχειρητική επιπλοκή σε διαβητικούς που, αν δεν αντιμετωπιστεί με εντατική αντιβίωση και ινσουλίνη iv, μπορεί να οδηγήσει σε σηπτική καταπληξία.⁵⁹ Σε δική μας εργασία υπήρχε μικρή διαφορά στη συχνότητα των μετεγχειρητικών λοιμώξεων, που όμως δεν ήταν στατιστικά σημαντική, πιθανώς λόγω του γενικώς μικρού αριθμού των λοιμώξεων που συνέβησαν.⁶⁰

Η καλή ρύθμιση του διαβήτη συμβάλλει στην καλή λειτουργία των ουδετερόφιλων πολυμορφοκυττάρων.⁶¹ Η καλή μετεγχειρητική ρύθμιση του διαβήτη ελαττώνει τη συχνότητα των λοιμώξεων.⁶² Απαιτείται προς τούτο επίτευξη τιμών γλυκόζης αίματος κάτω

των 200 mg/dl.⁶³ Κλασικό παράδειγμα είναι η λοίμωξη του χειρουργικού τραύματος και η οστεομυελίτιδα του στέρνου. Οι λοιμώξεις αυτές είναι συχνές στους διαβητικούς, αλλά η συχνότητά τους μειώνεται με τη χρήση σχήματος συνεχούς iv έγχυσης ινσουλίνης στη διάρκεια της εγχείρησης και μετεγχειρητικώς.⁶⁴⁻⁶⁶ Έτσι η περιεγχειρητική ρύθμιση του διαβήτη σε επίπεδα γλυκόζης <200 mg/dl βρέθηκε ότι μειώνει τις μετεγχειρητικές λοιμώξεις.⁶⁷

Συμπερασματικά μπορούμε να πούμε ότι η αποτελεσματική ινσουλινοθεραπεία ελαττώνει τις μετεγχειρητικές επιπλοκές από διαπυήσεις χειρουργικού τραύματος και διάσπαση ραμμάτων.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Root HF. Preoperative care of the diabetic patient. *Postgrad Med* 1966;40:439-444.
- 2 Johnson WD, Pedraza PM, Kayser KL. Coronary artery surgery in diabetics: 261 consecutive patients followed four to seven years. *Am Heart J* 1982;104:823-827.
- 3 Salomon NW, Page US, Okies JE et al. Diabetes mellitus and coronary artery bypass. short-term and long-term prognosis. *J Thorac Cardiovasc* 1983;85:264-271.
- 4 Akbari CM, LoGerfo FW. Diabetes and peripheral vascular disease. *J Vasc Surg* 1999;30:373-384.
- 5 Feinglass J, Brown JL, LoSasso A, Sohn MW, Manheim LM, Shah SJ, Pearce WH. Rates of lower-extremity amputation and arterial reconstruction in the United States, 1979 to 1996. *Am J Public Health* 1999;89:1222-1227.
- 6 Sinnock P. Hospital utilization for diabetes. In: Harrison MI, Hamman RF, eds, Diabetes in America (National Diabetes Group), NIH Publication 85-1468, US Department of Health and Human Services, Washington, DC. 1985;XXVI: I-II.
- 7 Sutherland DE, Gores PF, Farney AC et al. Evolution of kidney, pancreas, and islet transplantation for patients with diabetes at the University of Minnesota. *Am J Surg* 1993;166:456-491.
- 8 Elliot MJ, Alberti KGMM. Carbohydrates metabolism-effects of preoperative starvation and trauma. *Clin Anaesthesiol* 1983;1:527-550.
- 9 Hultman E. Carbohydrate metabolism normally and under trauma. *Nord Med* 1971;18(85):330-346.
- 10 Frayn KN. Hormonal control of metabolism in trauma and sepsis. *Clin Endocrinol (Oxford)* 1986;24:577-599.
- 11 Dinarello CA, Clowes GHA, Gordon AH et al. Cleavage of human interleukin 1: isolation of a peptide fragment from plasma of febrile humans and activated monocytes. *J Immunol* 1984;133:1332-1338.
- 12 Davis SC, Wass JA, Ross RJ, Cotterill AM, Buchanan CR, Coulson VJ, Holly JM. The induction of a specific protease for insulin-like growth factor binding protein-3 in the circulation during severe illness. *J Endocrinol* 1991;130:469-473.
- 13 Nagasaka S, Tokuyama K, Kusaka I et al. Endogenous glucose production and glucose effectiveness in type 2 diabetic subjects derived from stable-labeled minimal model approach. *Diabetes* 1999;48:1054-1060.
- 14 Foster KJ, Alberti KGMM, Binder C et al. Lipid metabolites and nitrogen balance after abdominal surgery in man. *Br J Surg* 1979;66:242-645.
- 15 Alberti KGMM, Thomas DJB. The management of diabetes during surgery. *Br J Anaesth* 1979;51:693-710.
- 16 Walts LF, Miller J, Davidson MB, Brown J. Perioperative management of diabetes mellitus. *Anesthesiology* 1981;55:104-109.
- 17 Thompson J, Husband DJ, Thai AC, Alberti KGMM. Metabolic changes in the non-insulin-dependent diabetic undergoing mirror surgery: effect of glucose-insulin-potassium infusion. *Br J Surg* 1986;73:301-304.
- 18 Wheelock FC, Gibbons GW, Marble A. Surgery in diabetes. In: Marble A, Krall LP, Bradley RF et al eds, Joslin's Diabetes Mellitus, 12th Edit, Lea and Febiger, Philadelphia 1985;712-731.
- 19 Mc Marry JE Jr. Wound healing with diabetes mellitus: Better glucose control for better wound healing in diabetes. *Surg Clin N Amer* 1984;74:769-778.
- 20 Elliott M, Alberti KGMM. The hormonal and metabolic response to surgery and trauma. In: Kleinberger G, Deutsch E, eds, New Aspects of Clinical Nutrition. Karger Basel 1983;247-270.
- 21 Page MMcB, Watkins PJ. Cardiorespiratory arrest and diabetic autonomic neuropathy. *Lancet* 1978;i:14-16.
- 22 Kageyama S, Sasoh F, Taniguchi I, Homma I, Saito H, Isogai Y. Cardiorespiratory arrest in a patient with advanced diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Res Clin Pract* 1985;1:243-246.
- 23 Jawad F. Diabetic neuropathy. *J PMA J Pak Med Assoc* 1988; 38:123-125.
- 24 Kehler H. The stress response to anaesthesia and surgery: Release mechanisms and modifying factors. *Clin Anaesthesiol* 1984;2:315-339.
- 25 Rao MV, Chari P, Malhotra SK, Dash RJ. Role of epidural analgesia on endocrine & metabolic responses to Surgery. *Indian J Med Res* 1990;92:13-16.
- 26 Romano E, Gullo A. Hypoglycaemic coma following epidural analgesia. *Anaesthesia* 1980;35:1084-1086.
- 27 Janda A, Salem C. Hypoglykämie durch lidocain-überdosierung. *Reg Anaesth* 1980;9:88-90.
- 28 Alberti KGMM, Marshal SM. Diabetes and surgery. In:

- Alber-ti KGMM & Krall LP, Diabetes Annual, Elsevier Science Publishers, Amsterdam, Oxford 1988:248-271.
- 29 Salzarulo HH, Taylor LA. Diabetic 'stiff joint syndrome' as a cause of difficult endotracheal intubation. *Anesthesiology* 1986;64:366-368.
- 30 Barker JP, Robinson PN, Vafidis GC, Burrin JM, Sapsed-Byrne S, Hall GM. Metabolic control of non-insulin-dependent diabetic patients undergoing cataract surgery: comparison of local and general anaesthesia. *Br J Anaesth* 1995;74:500-505.
- 31 Thomas DJB, Alberti KGMM. Hyperglycaemic effects of Hartmann's solution during surgery in patients with maturity onset diabetes. *Br J Anaesth* 1978;50:185-188.
- 32 Sussman KE, Kolterman OG. Surgery in the patient with diabetes. In: Rifkin H, Raskin P, eds, Diabetes Mellitus, (American Diabetes Association, New York) 1981;5:225-234.
- 33 Wheelock FC, Gibbons GW, Marble A. Surgery in diabetes. In: Marble A, Krall LP, Bradley RF et al, eds, Joslin's Diabetes Mellitus, 12th edit. Lea and Febiger, Philadelphia PA 1985;712-731.
- 34 Alberti KGMM. Diabetes and Surgery. In: Porte D and Serwin RS, eds, Ellenberg and Rifkin's Diabetes mellitus, 5th ed 1997;975-885.
- 35 Reissell E, Yli-Hankala A, Orko R, Lindgren L. Sudden cardiorespiratory arrest after renal transplantation in a patient with diabetic autonomic neuropathy and prolonged QT interval. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994;38:406-408.
- 36 Christiansen CL, Schurizek BA, Malling B et al. Insulin treatment of the insulin-dependent diabetic patient undergoing minor surgery. Continuous intravenous infusion versus subcutaneous administration. *Anaesthesia* 1988;43:533-537.
- 37 Bowen DJ, Nanckievill ML, Proctor EA, Norman J. Peri-operative management of insulin-dependent diabetic patients. Use of continuous intravenous infusion of insulin-glucose-potassium solution. *Anaesthesia* 1982;37:852-855.
- 38 Husband DJ, Thai AC, Alberti KGMM. Management of diabetes during surgery with glucose-insulin-potassium infusion. *Diabetes Met* 1986;3:69-74.
- 39 Bowen DJ, Nanckievill ML, Norman J. Insulin-dependent diabetic patients during surgery and labour. Use of continuous intravenous insulin-glucose-potassium infusions. *Anaesthesia* 1984;39:407-411.
- 40 Wilson RM, Reeves WG. Neutrophil phagocytosis and killing in insulin-dependent diabetes. *Clin Exp Immunol* 1986;63:478-484.
- 41 McMurry JF. Wound healing with diabetes mellitus. *Surg Clin North Am* 1984;64:769-778.
- 42 Eldridge AJ, Sear JW. Peri-operative management of diabetic patients. Any changes for the better since 1985? *Anaesthesia* 1996;51:45-51.
- 43 Peters A, Kerner W. Perioperative management of the diabetic patient. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1995;103:213-218.
- 44 Raucoles-Aime M, Labib Y, Levrant J, Gastaud P, Dolisi C, Grimaud D. Use of iv insulin in well-controlled non-insulin-dependent diabetics undergoing major surgery. *Br J Anaesth* 1996;76:198-202.
- 45 Raucoles-Aime M, Roussel LJ, Rossi D, Gastaud P, Dolisi C, Grimaud D. Effect of severity of surgery on metabolic control and insulin requirements in insulin-dependent diabetic patients. *Br J Anaesth* 1995;74:231-233.
- 46 Gill GV, Sherif IH, Alberti KG. Management of diabetes during open heart surgery. *Br J Surg* 1981;68:171-172.
- 47 Caruso M, Orszulak TA, Miles JM. Lactic acidosis and insulin resistance associated with epinephrine administration in a patient with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1987;147:1422-1424.
- 48 Peters A, Kerner W. Perioperative management of the diabetic patient. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1995;103:213-218.
- 49 McKnight CK, Elliott M, Pearson DT et al. Continuous monitoring of blood glucose concentration during open-heart surgery. *Br J Anaesth* 1985;57:595-597.
- 50 Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL, Starr A. Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. *Ann Thorac Surg* 1999;67:352-360. (discussion 360-362).
- 51 Jaspers CA, Elte JW, Olthof G. Perioperative diabetes regulation with the help of a standard protocol. *Neth J Med* 1994;44:122-130.
- 52 Schmitz S, Dick HB, Krummenauer F, Pfeiffer N. Endophthalmitis in cataract surgery: results of a German survey. *Ophthalmology* 1999;106:1869-1877.
- 53 Shields PL, Tang H, Neuberger JM, Gunson BK, McMaster P, Pirenne J. Poor outcome in patients with diabetes mellitus undergoing liver transplantation. *Transplantation* 1999;27(68):530-535.
- 54 Rigamonti D, Liem L, Sampath P et al. Spinal epidural abscess: contemporary trends in etiology, evaluation, and management. *Surg Neurol* 1999;52:189-196.
- 55 Treiman GS, Treiman RL, Foran RF et al. The influence of diabetes mellitus on the risk of abdominal aortic surgery. *Am Surg* 1994;60:436-440.
- 56 Wenger PN, Brown JM, McNeil MM, Jarvis WR. Nocardia farcinica sternotomy site infections in patients following open heart surgery. *J Infect Dis* 1998;178:1539-1543.
- 57 Benedetti E, Gruessner AC, Troppmann C et al.

Intra-abdominal fungal infections after pancreatic transplantation: incidence, treatment, and outcome. *J Am Coll Surg* 1966;183:307-316

- 58 Benckekroun A, Lachkar A, Bjjou Y et al. Gangrene of the external genital organs. A propos of 55 cases. *J Urol (Paris)* 1997;103:27-31.
- 59 Suner IJ, Meldrum ML, Johnson TE, Tse DT. Necrotizing fasciitis after cosmetic blepharoplasty. *Am J Ophthalmol* 1999;128:367-368.
- 60 Σάτσογλου Α, Μπακατσέλος Σ, Κούρτογλου Γ, Ταμπακούδης Π, Μπίλλη Ε, Καραμήτσος Δ. Διαβήτης και χειρουργικές επεμβάσεις. Διαβητολογική αντιμετώπιση. *Ελλ Διαβ Χρον* 1992;5:59-62.
- 61 Rassias AJ, Marrin CA, Arruda J, Whalen PK, Beach M, Yeager MP. Insulin infusion improves neutrophil function in diabetic cardiac surgery patients. *Anesth Analg* 1999;88:1011-1016.
- 62 Pomposelli JJ, Baxter JK, Babineau TJ, Pomfret EA, Driscoll DF, Forse RA et al. Early postoperative glucose control predicts nosocomial infection rate in diabetic patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1998;22:77-81.
- 63 Golden SH, Peart-Vigilance C, Kao WH, Brancati FL. Perioperative glycemic control and the risk of infectious complications in a cohort of adults with diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:1408-1414.
- 64 Baskett RJ, MacDougall CE, Ross DB. Is mediastinitis a preventable complication? A 10-year review. *Ann Thorac Surg* 1999;67:462-465.
- 65 Borger MA, Rao V, Weisel RD et al. Deep sternal wound infection: risk factors and outcomes. *Ann Thorac Surg* 1998;65:1050-1056.
- 66 Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL, Starr A. Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. *Ann Thorac Surg* 1999;67:352-60;discussion 360-362.
- 67 Golden SH, Peart-Vigilance C, Linda Kao WH, Brancati FL. Perioperative glycemic control and the risk of infectious complications in a cohort of adults with diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:1408-1414.

13.2

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΕΠΕΜΒΑΣΕΙΣ ΥΠΟ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΣΕ ΔΙΑΒΗΤΙΚΑ ΑΤΟΜΑ

Κ. Αναστασιάδης, Δ.Καραμήτσος

Η μεγαλύτερη συχνότητα της νόσου των στεφανιαίων αρτηριών στα διαβητικά άτομα έχει ως συνέπεια σημαντικό ποσοστό των υποβαλλόμενων σε αορτοστεφανιαία παράκαμψη ασθενών (ΑΣΠ) να είναι διαβητικοί. Ένα ποσοστό 15-37% του συνόλου των ασθενών που υποβάλλονται στις μέρες μας σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις υπό εξωσωματική κυκλοφορία είναι διαβητικοί.¹⁻⁵ Στις περιπτώσεις αυτές, εκτός από τις επιδράσεις των ορμονών του στρες το οποίο προκαλείται από την εισαγωγή στην αναισθησία και το χειρουργείο αυτό καθαυτό, η εφαρμογή της εξωσωματικής κυκλοφορίας συμβάλλει επιπλέον στην αναστολή έκκρισης ινσουλίνης με τελικό αποτέλεσμα την υπεργλυκαιμία και την υπερωσμωτικότητα του πλάσματος.⁶ Συγκεκριμένα, στη φάση της συστηματικής υποθερμίας υπάρχει μεγαλύτερη αντίσταση των ιστών στη δράση της ινσουλίνης, η οποία και αυξάνεται ιδιαίτερος στη φάση της επαναθέρμανσης. Ακόμη, η χρήση υποθερμίας αναστέλλει παροδικά την ηπατική παραγωγή γλυκόζης, η οποία επαναρχίζει κατά τη φάση της επαναθέρμανσης.^{7,8} Η χορήγηση ινοτρόπων φαρμάκων (κατεχολαμινών) αμέσως μετά την εγχείρηση σε ασθενείς με χαμηλή καρδιακή παροχή, προκαλεί υπερβολική αντίσταση στην ινσουλίνη, με αποτέλεσμα να προκύπτει η ανάγκη υπερβολικά μεγάλων δόσεων ινσουλίνης για τη ρύθμιση της γλυκαιμίας (μέχρι 20 u/h). Συνέπεια της κατάστασης αυτής είναι η αύξηση της ήδη υπάρχουσας, λόγω της χαμηλής καρδιακής παροχής, μεταβολικής οξέωσης, με επακόλουθο την αδυναμία δράσης των ινοτρόπων φαρμάκων στο χαμηλό pH που δημιουργείται. Οι ανάγκες σε ινσουλίνη αυξάνονται επιπλέον και λόγω της απορρόφησης της από τη μεμβράνη του οξυγονωτή του μηχανήματος της εξωσωματικής κυκλοφορίας, λόγω των σουλφουδρυλικών ομάδων που υπάρχουν στο μόριό της.^{9,10} Η παλαιότερη τεχνική της χρήσης διαλυμάτων γλυκόζης ως μέσου πλήρωσης (priming) των κυκλωμάτων της εξωσωματικής κυκλοφορίας είναι προτιμότερο να αποφεύγεται, καθώς προκαλεί μεγάλη υπεργλυκαιμία.^{11,12} Η σταθεροποίηση της καρδιαγγειακής κατάστασης του ασθενούς μετεγχειρητικώς συνήθως συνοδεύεται από ελάττωση των αναγκών σε ινσουλίνη. Επιπροσθέτως, μεγάλη σημασία έχει στους διαβητικούς ασθενείς, περιεγχειρητικώς, η ρύθμιση των ηλεκτρολυτικών διαταραχών που πιθανότατα συνυπάρχουν ή δημιουργούνται. Γενικώς, ένας πτωχά ρυθμισμένος διαβητικός

ασθενής παρουσιάζει ένδεια καλίου και μαγνησίου, η οποία γίνεται εντονότερη αν χορηγηθεί ινσουλίνη, χωρίς παράλληλη χορήγηση ηλεκτρολυτών, οπότε δημιουργούνται μετεγχειρητικές συνθήκες πρόκλησης σοβαρών αρρυθμιών.¹³ Ακόμη, η ένδεια σε μαγνήσιο συμβάλλει στην αυξημένη αντίσταση των ιστών στην ινσουλίνη.¹⁴

Στο ισχαιμικό μυοκάρδιο έχουν καταγραφεί διάφορες βλαπτικές επιδράσεις. Έτσι, υπάρχει η επίδραση των ελεύθερων λιπαρών οξέων, η οποία προκαλείται από την αυξημένη κατανάλωση οξυγόνου, την αύξηση των ελεύθερων ριζών οξυγόνου αλλά και την παρεμπόδιση της χρησιμοποίησης της γλυκόζης του αίματος. Όλα αυτά προκαλούν ελαττωμένη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου και αυξημένη αρρυθμογένεση.¹⁵ Ο έλεγχος της υπεργλυκαιμίας με τη χορήγηση ινσουλίνης βελτιώνει τη χρησιμοποίηση της γλυκόζης από το μυοκάρδιο και προσφέρει την απαιτούμενη ενέργεια για την ανάρρωση του μυοκαρδίου από την επιρροή της διεγχειρητικής μυοκαρδιακής ισχαιμίας. Ακόμη, η ινσουλίνη διεγείρει τη δράση της πυρουβικής δεϋδρογονάσης βελτιώνοντας έτσι τον αερόβιο μεταβολισμό του ισχαιμικού μυοκαρδίου που έχει επαναιματωθεί.^{16,17} Γενικότερα, ο λεπτομερής έλεγχος της υπεργλυκαιμίας σε έναν διαβητικό ασθενή που υποβάλλεται σε καρδιοχειρουργική επέμβαση αποτελεί βασικής σημασίας ζήτημα για την πρόγνωση της επέμβασης. Οι τιμές του σακχάρου αίματος του ασθενούς την ημέρα του χειρουργείου και των πρώτων δύο μετεγχειρητικών ημερών αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες εγχειρητικής θνητότητας¹⁸ σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ΑΣΠ. Επίσης, έχει καταγραφεί ότι μία αύξηση κατά 1 mmol/L (18 mg/dL) του σακχάρου την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα συνοδεύεται από 17% αυξημένη μετεγχειρητική νοσηρότητα.¹⁹

Για τους παραπάνω λόγους επιβάλλεται, προκειμένου για τον ασθενή που υποβάλλεται σε καρδιοχειρουργική επέμβαση, να διατηρηθούν περιεγχειρητικώς τα επίπεδα της γλυκόζης του αίματος μεταξύ 90-180 mg/dl (5-10 mmol/L). Όταν η επέμβαση είναι προγραμματισμένη, ο περιεγχειρητικός χειρισμός των ασθενών είναι ευκολότερος. Οι ινσουλινοθεραπευόμενοι διαβητικοί πρέπει να λάβουν την κανονική τους δόση ινσουλίνης το βράδυ πριν από την ημέρα του χειρουργείου. Η μείωση της δόσης της ινσουλίνης του ασθενούς το προηγούμενο βράδυ για τον φόβο υπογλυκαιμίας στην εγχείρηση δεν συνιστάται, καθώς έχει συνήθως ως αποτέλεσμα την αύξηση της γλυκόζης αίματος το επόμενο πρωί. Εξάλλου, με τον συχνό έλεγχο της γλυκόζης στο χειρουργείο με τις μικρές συσκευές (σακχαρόμετρα) η υπογλυκαιμία προλαμβάνεται. Κατά τη διάρκεια της εγχείρησης χρησιμοποιείται

μόνο ταχείας δράσης ανθρώπινου τύπου ινσουλίνη, που πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως με αντλία σε συνεχή στάγδην έγχυση, καθώς η απορρόφηση της ινσουλίνης υποδοριώς δεν είναι αξιόπιστη, ιδιαιτέρως στις συνθήκες μιας μεγάλης επέμβασης.²⁰ Η διαλείπουσα ενδοφλέβια 'bolus' χορήγηση δεν συνιστάται, δεδομένου ότι ο ασθενής δεν σιτίζεται, και με τις μεγάλες δόσεις έχουμε περισσότερο μεγάλες διακυμάνσεις παρά σταθερή γλυκόζη αίματος.²¹ Με την ωσμωτική διούρηση που προκαλεί η υπεργλυκαιμία (αν δεν προληφθεί), αλλά και από τη δράση των κατεχολαμινών στα κύτταρα, υπάρχει συχνά τάση για υποκαλιαιμία. Η τεχνική της 'bolus' ενδοφλέβιας χορήγησης ινσουλίνης μειονεκτεί και για το ότι μπορεί να οδηγήσει σε απότομη ελάττωση του, ήδη ελαττωμένου, καλίου αίματος του ασθενούς, γεγονός που αυξάνει δυνητικά την εμφάνιση επικίνδυνων καρδιακών αρρυθμιών.²²

Το πρωί της ημέρας του χειρουργείου δεν πρέπει να χορηγείται ινσουλίνη υποδοριώς, εκτός αν ο χρονικός προγραμματισμός της εγχείρησης είναι τέτοιος που ο ασθενής μπορεί να φάει πρωινό (γενικό κανόνα αποτελεί ο προγραμματισμός των διαβητικών στα πρώτα πρωινά χειρουργεία). Συνήθως τοποθετείται ορός γλυκόζης 5% (150cc/ u/h) και χορηγείται παράλληλα ινσουλίνη ταχείας δράση με αντλία. Τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα πρέπει να μετρώνται κάθε μισή ή μία ώρα και επιβάλλεται αλλαγή της δόσης της ινσουλίνης, αν βρεθούν τιμές γλυκόζης πλάσματος εκτός του αποδεκτού εύρους των 90-180 mg/dl. Δόσεις ινσουλίνης 4-6 u/h είναι ο κανόνας στη διάρκεια της εγχείρησης. Σε παχύσαρκα άτομα και σε επεμβάσεις με επιπλοκές οι δόσεις που απαιτούνται για να ελέγχονται τα επίπεδα σακχάρου αίματος είναι ακόμη και 10u/h. Οι μη ινσουλινοθεραπευόμενοι ασθενείς σχεδόν πάντα χρειάζονται επίσης ινσουλίνη κατά την περιεγχειρητική περίοδο. Αν, όμως, προεγχειρητικώς η τιμή της γλυκόζης του πλάσματος βρίσκεται σε αποδεκτά επίπεδα, τότε η ινσουλίνη μπορεί να αρχίσει με την έναρξη του χειρουργείου.²³

Η αρχική ωριαία δόση χορήγησης ινσουλίνης στους μη ινσουλινοθεραπευόμενους διαβητικούς συνήθως είναι 2-3 u (βασική ωριαία ανάγκη ινσουλίνης), με ωριαία επανεκτίμηση για τη διατήρηση της στάθμης της <200mg/dl.⁶ Αν η τιμή της γλυκόζης είναι ανώτερη των 300 mg/dl, όπως π.χ. σε επείγουσες επεμβάσεις, ο ρυθμός χορήγησης αρχίζει με 0,1 u/Kg βάρους σώματος/u/h, που προσφέρει 5-10 u/h.²⁴ Στους ινσουλινοθεραπευόμενους ασθενείς πρέπει να προστίθεται στην αρχική ωριαία δοσολογία και η ημερήσια δοσολογία ινσουλίνης διαιρεμένη δια του 24. Με επαρκή χορήγηση ινσουλίνης η αναμενόμενη ελάττωση στη γλυκόζη του αίματος πρέπει να είναι 60-120 mg/dl/h.

Με ικανοποιητική ενυδάτωση και καλή κυκλοφορία, μέρος της περίσσειας του σακχάρου του αίματος μπορεί να αποβληθεί μέσω των νεφρών. Αν η δόση ινσουλίνης που χορηγείται δεν προκαλέσει σαφή ελάττωση της γλυκόζης του αίματος, τότε η ωριαία χορήγηση ινσουλίνης πρέπει να διπλασιαστεί. Αντιθέτως, αν η τιμή της γλυκόζης του πλάσματος ελαττώνεται πολύ, τότε η χορήγηση ινσουλίνης πρέπει να ελαττωθεί κατά 1-2 u/h.

Κατά τη μετεγχειρητική περίοδο στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) πρέπει να συνεχίζεται η συνεχής ενδοφλέβια χορήγηση ινσουλίνης, ενώ η ρύθμιση της ωριαίας δοσολογίας γίνεται αναλόγως των επιπέδων του σακχάρου αίματος ανά δίωρο.^{6,24,25} Η τακτική αυτή πρέπει να ακολουθείται τόσο στους ινσουλινοθεραπευόμενους όσο και στους μη ινσουλινοθεραπευόμενους ασθενείς, μέχρι την απώτερη μετεγχειρητική περίοδο, οπότε αρχίζει και η κανονική σίτιση του ασθενούς (συνήθως τη δεύτερη μετεγχειρητική ημέρα). Μετεγχειρητικώς, τόσο στη ΜΕΘ όσο και στους κοινούς θαλάμους, πρέπει να γίνεται η μέτρηση του σακχάρου αίματος του ασθενούς, το ελάχιστον, τέσσερις φορές το 24ωρο (πριν από τα κύρια γεύματα και προ του ύπνου) ή και συχνότερα.

Πριν από τη χορήγηση εξιτηρίου διακόπτεται το παραπάνω θεραπευτικό σχήμα και ο ασθενής επιστρέφει στο σχήμα που ακολουθούσε προεγχειρητικώς, εφόσον με αυτό είχε καλή ρύθμιση. Σε αυτή τη φάση ενδέχεται να απαιτηθούν περισσότερες μονάδες ινσουλίνης το 24ωρο, μέχρι να επανέλθει ο ασθενής σε κανονική δραστηριότητα. Σε διαφορετική περίπτωση συνιστάται ένα πιο ευέλικτο σχήμα θεραπείας, π.χ. τρεις ή τέσσερις ενέσεις ινσουλίνης το 24ωρο.²⁶ Σε περιπτώσεις εκδήλωσης μετεγχειρητικής λοίμωξης, η ρύθμιση του διαβήτη γίνεται δύσκολη και απαιτείται ιδιαίτερη φροντίδα. Σε τέτοιες περιπτώσεις είναι αποτελεσματικό το σχήμα συνεχούς ενδοφλέβιας έγχυσης ινσουλίνης (3-5 u/h) σε συνδυασμό με δόσεις 15-20 u ταχείας ινσουλίνης υποδορίως 20 λεπτά πριν από τα τρία κύρια γεύματα.

Η συνεχής ενδοφλέβια έγχυση ινσουλίνης στη ρύθμιση του σακχάρου των διαβητικών ασθενών που υποβάλλονται σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της εγχειρητικής θνητότητας¹⁸ και της μετεγχειρητικής νοσηρότητας, και ιδίως την ελάττωση του κινδύνου επιμόλυνσης του τραύματος του στέρνου.²¹ Με το "Πρωτόκολλο Portland CII", που είχε στόχο γλυκόζη πλάσματος < 200mg/dl, μειώθηκε σημαντικά (κατά 2,5 φορές) ο κίνδυνος εν τω βάθει επιμόλυνσης του τραύματος του στέρνου στην ομάδα με ενδοφλέβια συνεχή χορήγηση ινσουλίνης. Σε αυτή τη μελέτη οι συγγραφείς πέτυχαν επίπεδα σακχάρου < 200mg/dl σε 85% των ασθενών με συνεχή

χορήγηση ινσουλίνης ενδοφλεβίως, έναντι 47% των ασθενών, με χρήση αλγορίθμου χορήγησης ινσουλίνης υποδορίως.²⁷

Οι περισσότεροι ερευνητές θεωρούν ότι ο σακχαρώδης διαβήτης είναι υπεύθυνος για αυξημένη μετεγχειρητική νοσηρότητα σε καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις και ιδιαιτέρως σε επεμβάσεις ΑΣΠ, όπως από νευρολογικές επιπλοκές,^{6,20,23,28,29,30} νεφρολογικές επιπλοκές,^{23,31} επαναδιανοίξεις, αυξημένη ανάγκη για μετάγγιση αίματος,²³ αρρυθμίες, αναπνευστική ανεπάρκεια, χρήση ενδοαρτικού ασκού,³² επιμόλυνση του χειρουργικού τραύματος.^{21,30,33,34} Ως προς τις μετεγχειρητικές λοιμώξεις, φαίνεται ότι ακόμη και η βραχύχρονη υπεργλυκαιμία μπορεί να καταστείλει το ανοσοποιητικό σύστημα, μέσω μη ενζυματικής γλυκοζυλίωσης της κυκλοφορούμενης ανοσοσφαιρίνης.³⁵ Επίσης, η υπεργλυκαιμία μπορεί να προκαλέσει ελαττωμένη χημειοταξία και μειωμένη φαγοκυτταρική ικανότητα.³⁶ Η γλυκοζυλίωση των πρωτεϊνών στους διαβητικούς σχετίζεται με αυξημένη δραστηριότητα της κολλαγενάσης και ελαττωμένη περιεκτικότητα του τραύματος σε κολλαγόνο, με αποτέλεσμα καθυστέρηση στην επούλωση των χειρουργικών τραυμάτων.³⁷ Αντιθέτως, η συνεχής ενδοφλέβια χορήγηση ινσουλίνης βελτιώνει κατά πολύ την ελαττωμένη φαγοκυτταρική ικανότητα των πολυμορφοπύρηνων λευκοκυττάρων των διαβητικών και βελτιώνει την άμυνα απέναντι στις μετεγχειρητικές λοιμώξεις.^{27,38} Γενικώς, ο σακχαρώδης διαβήτης έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα μετεγχειρητικής επιμόλυνσης του χειρουργικού τραύματος, η οποία εμφανίζεται σε συχνότητα 2-5 φορές μεγαλύτερη απ' ό,τι στους μη διαβητικούς ασθενείς.³⁹ Η μέση τιμή του σακχάρου τις πρώτες δύο μετεγχειρητικές ημέρες μετά τις επεμβάσεις ανοικτής καρδιάς, όπως αναφέρθηκε, αποτελεί τον ισχυρότερο παράγοντα επιμόλυνσης του τραύματος του στέρνου. Έτσι, επίπεδα σακχάρου μεγαλύτερα από 200mg/dl στις δύο πρώτες μετεγχειρητικές ημέρες διαπιστώθηκε ότι σχετίζονται με αυξημένη συχνότητα επιμόλυνσης του τραύματος του στέρνου.⁴⁰ Ακόμη, ο συνδυασμός διαβήτη και παχυσαρκίας φαίνεται ότι συνδέεται με αυξημένη μετεγχειρητική νοσηρότητα, ιδιαιτέρως λοιμώξεων των χειρουργικών τραυμάτων.^{27,41,42} Μερικοί συγγραφείς υποστηρίζουν ότι ο ΣΔ δεν αποτελεί προγνωστικό παράγοντα επιπλοκών του τραύματος του στέρνου, σε αντίθεση με την παχυσαρκία και συγκεκριμένα σε BMI > 27 Kg/m² που θεωρούν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα λοιμώξεων μετά ΑΣΠ.⁴³ Όμως η πλειονότητα των ασθενών με ΣΔ τύπου 2 είναι παχύσαρκα άτομα.

Όσον αφορά, τη διάρκεια νοσηλείας, οι διαβητικοί ασθενείς έχουν μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας στη

ΜΕΘ μετά ΑΣΠ σε σχέση με τους μη διαβητικούς και γενικώς έχουν ανάγκη για χρήση περισσότερων υπηρεσιών (ιατρικών και νοσηλευτικών) του νοσοκομείου.^{23,44}

Αναλύοντας τις κατηγορίες των διαβητικών ασθενών, φαίνεται ότι η παρατεταμένη παραμονή στο νοσοκομείο ισχύει για τους ινσουλινοθεραπευόμενους διαβητικούς, οι οποίοι έχουν μεγαλύτερο συνολικό διάστημα νοσηλείας, σε σχέση με τους μη ινσουλινοθεραπευόμενους διαβητικούς και τους μη διαβητικούς ασθενείς. Αντιθέτως, οι μη ινσουλινοθεραπευόμενοι διαβητικοί δεν έχουν διαφορά στη διάρκεια και το κόστος νοσηλείας σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς.^{45,46}

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Zerr KJ, Furnary AP, Grunkemeier GL, Bookin S, Kanhere V, Starr A. Glucose control lowers the risk of wound infection in diabetics after open heart operations. *Ann Thorac Surg* 1997;63:356-361.
- Thourani VH, Weintraub WS, Stein B, et al. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1999;67:1045-1052.
- Lindvall B, Brorsson B, Herlitz J, Albertsson P, Werko L. Comparison of diabetic and non-diabetic patients referred for coronary angiography. *Int J Cardiol* 1999;70:33-42.
- Guvener M, Pasaoglu I, Demircin M, Oc M. Perioperative hyperglycemia is a strong correlate of postoperative infection in type II diabetic patients after coronary artery bypass grafting. *Endocr J* 2002;49:531-537.
- Bucerius J, Gummert JF, Walther T, et al. Impact of diabetes mellitus on cardiac surgery outcome. *Thorac Cardiovasc Surg* 2003;51:11-16.
- Douglas PS. Gender and heart disease. *Hosp Pract* 1990;25:8-11.
- Kuntschen FR, Galletti PM, Hahn C. Glucose-insulin interactions during cardiopulmonary bypass. Hypothermia versus normothermia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;91:451-459.
- Halter JB, Pflug AE. Relationship of impaired insulin secretion during surgical stress to anesthesia and to catecholamine release. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;51:1093-1098.
- Mandelbaum I, Morgan DR. Effect of extracorporeal circulation upon insulin. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1968;55:526-534.
- Frater RWM, Oka J, Kadish A. Diabetes and coronary artery surgery. *Mt Sinai J Med* 1982;49:237-240.
- Stephens JW, Krause AH, Peterson CA, et al. The effects of glucose priming solutions in diabetic patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1995;59:1259-1260.
- Crock PA, Ley CJ, Martin IK, Alford FP, Best JD. Hormonal and metabolic changes during hypothermic coronary artery bypass surgery in diabetic and non-diabetic subjects. *Diabet Med* 1988;5:47-52.
- Alberti KGMM, Hockaday TDR. Diabetic coma: a reappraisal after five years. *Clin Endocrinol Metab* 1977;6:421-455.
- Nagase N. Hypertension and serum Mg in the patients with diabetes and coronary heart disease. *Hypertens Res* 1996;19(Suppl):S65-S68.
- Opie LH. Effects of regional ischemia on metabolism of glucose and fatty acids. Relative rates of aerobic and anaerobic energy production during myocardial infarction and comparison with effects of anoxia. *Circ Res* 1976;38(Suppl):I52-I74.
- Rao V, Merante F, Weisel RD, et al. Insulin stimulates pyruvate dehydrogenase and protects human ventricular cardiomyocytes from simulated ischemia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;116:485-494.
- Lazar HL, Chipkin S, Philippides G, Bao Y, Apstein C. Glucose-insulin-potassium solutions improve outcomes in diabetics who have coronary artery operations. *Ann Thorac Surg* 2000;70:145-150.
- Furnary AP, Gao G, Grunkemeier GL, et al. Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:1007-1021.
- McAlister FA, Man J, Bistriz L, Amad H, Tandon P. Diabetes and coronary artery bypass surgery: an examination of perioperative glycemic control and outcomes. *Diabetes Care* 2003;26:1518-1524.
- Bojar RM. Hyperglycemia, fluid management, renal and metabolic problems. In Bojar: Manual of perioperative care in cardiac and thoracic surgery. 2nd Ed. Boston, Blackwell 1994:253-254.
- Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL, Starr A. Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic after cardiac surgical procedures. *Ann Thorac Surg* 1999;67:352-360.
- Hoogwerf BJ, Sheeler LR, Licata AA. Endocrine management of the open heart surgical patient. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1991;3:75-80.
- Grebenik CR. Perioperative care and recovery. In Pillai R, Wright J: Surgery for ischaemic heart disease. 1st Ed. Oxford, Oxford University Press 1999: 124-125.
- Wendler O, Hennen B, Markwirth T, Nikoloudakis N, Graeter T, Schafers HJ. Complete arterial revascularization

- in the diabetic patient - early postoperative results. *J Cardiovasc Surg* 2001;49:5-9.
- 25 Lyttle BW, Blackstone EH, Loop FD, et al. Two internal thoracic artery grafts are better than one. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:855-872.
- 26 Καραμήτσος Δ.Θ. Σύγχρονα σχήματα και μέθοδοι ινσουλινοθεραπείας. Εις Δ.Θ.Καραμήτσου, (εκδ.) *Διαβητολογία*, Ιατρικές εκδόσεις Σιώκη, Θεσσαλονίκη 2000:150-163.
- 27 Rassias AJ, Marrin CAS, Arruda J, Whalen PK, Beach M, Yeager MP. Insulin infusion improves neutrophil function in diabetic cardiac surgery patients. *Anesth Analg* 1999;88:1011-1016.
- 28 Stein B, Weintraub WS, Gebhart SP, et al. Influence of diabetes on early and late outcome after transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1995;91:979-989.
- 29 John R, Choudhri AF, Weinberg AD, et al. Multicenter review of preoperative risk factors for stroke after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2000;69:30-35.
- 30 Kuan P, Berstein SB, Ellestad MH. Coronary artery bypass morbidity. *J Am Coll Cardiol* 1994;3:1391-1397.
- 31 Conolon PJ, Stafford-Smith M, White WD, et al. Acute renal failure following cardiac surgery. *Nephrol Dialysis Transplant* 1999;14:1158-1162.
- 32 Fietsam R, Bassett J, Glover JL. Complications of coronary artery surgery in diabetic patients. *Am Surg* 1991;57:551-557.
- 33 Farrington M, Fenn WA, Phillips I. Study of cardiothoracic wound infection at St Thomas' Hospital. *Br J Surg* 1985;72:759-762.
- 34 Zacharias AZ, Habib RH. Factors predisposing to median sternotomy complications. *Chest* 1996;110:1173-1178.
- 35 Black CT, Hennessey PJ, Andrassy RJ. Short-term hyperglycemia depresses immunity through nonenzymatic glycosylation of circulating immunoglobulin. *J Trauma* 1990;30:830-832.
- 36 Rayfield EJ, Ault MJ, Keusch GT, et al. Infection and diabetes: the case for glucose control. *Am J Med* 1982;72:439-450.
- 37 Hennessey PJ, Ford EG, Black CT, Andrassy RJ. Would collagenase activity correlates directly with collagen glycosylation in diabetic rats. *J Pediatric Surg* 1990;25:75-78.
- 38 Sajja LR, Kulshreth P, Yarlagadda RB. Continuous intravenous insulin infusion reduces infections in diabetics after CABG. *Ann Thorac Surg* 2000;69:667-668.
- 39 Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL, Starr A. Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. *Ann Thorac Surg* 1999;67:352-360.
- 40 Zerr KJ, Furnary AP, Grunkemeier GL, Booking S, Kanhere V, Starr A. Glucose control lowers the risk of wound infection in diabetics after open heart operations. *Ann Thorac Surg* 1997;63:356-361.
- 41 Cadaleta D, Risucci DA, Nelson RL, et al. Effects of morbid obesity and diabetes mellitus on risk of coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1992;70:1613-1614.
- 42 Lilienfeld DE, Vlahov D, Tenney JH, McLaughlin JS. Obesity and diabetes as risk factors for postoperative wound infections after cardiac surgery. *Am J Infect Control* 1988;16:3-6.
- 43 Gansera B, Gunzinger R, Angelis, et al. End of the millenium-end of the single thoracic artery graft? Two thoracic arteries-standard for the next millenium? Early clinical results and analysis of risk factors in 1,487 patients with bilateral internal thoracic artery grafts. *Thorac Cardiovasc Surg* 2001;49:10-15.
- 44 Estrada CA, Young JA, Nifong LW, Chitwood WR Jr. Outcomes and perioperative hyperglycemia in patients with or without diabetes mellitus undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2003;75:1392-1399.
- 45 Stewart RD, Lahey SJ, Levitsky S, Sanchez C, Campos CT. Clinical and economic impact of diabetes following coronary artery bypass. *J Surg Res* 1998;76:124-130.
- 46 Lazar HL, Fitzgerald C, Gross S, Heeren T, Aldea GS, Shemin RJ. Determinants of length of stay after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 1995;92 (Suppl II): II20-II24.

Σακχαρώδης Διαβήτης και Λοιμώξεις

14.1 ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΣΕ ΔΙΑΒΗΤΙΚΑ ΑΤΟΜΑ

Δ. Καραμήτσος

14.2 ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑΣ

Σ. Γεώργα, Γ. Άρσος

14.3 ΟΣΤΕΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑ ΣΤΟ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟ ΠΟΔΙ

Δ. Καραμήτσος

14

14.1

ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΣΕ ΔΙΑΒΗΤΙΚΑ ΑΤΟΜΑ

Δ. Καραμήτσος

Ο ρυθμιζόμενος ΣΔ δεν συνοδεύεται από αυξημένη συχνότητα λοιμώξεων, ενώ οι αρρυθμιστοι ασθενείς έχουν περισσότερες πιθανότητες να ταλαιπωρηθούν από επίμονες λοιμώξεις.^{1,2} Οι λοιμώξεις απορρυθμίζουν τον διαβήτη και ο απορρυθμισμένος διαβήτης ευνοεί τις λοιμώξεις. Δημιουργείται έτσι ένας φαύλος κύκλος που εξηγεί την ιδιαίτερη βαρύτητα μερικών λοιμώξεων και τη δυσμενή έκβασή τους. Οι λοιμώξεις στους διαβητικούς ασθενείς χαρακτηρίζονται γενικώς από μεγαλύτερη βαρύτητα και προκαλούν αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα.

Παράγοντες που έχουν σχέση με τον ΣΔ και ευνοούν τις λοιμώξεις είναι η αφυδάτωση, η κακή θρέψη, η κετοξέωση, η ισχαιμία και η νευροπάθεια.³ Στον μη ρυθμιζόμενο διαβήτη παρατηρείται υπολειπόμενη λειτουργικότητα των λευκοκυττάρων που εκφράζεται με έκπτωση στις λειτουργίες της χημειοσταξίας, της φαγοκυττάρωσης και της μικροβιοκτόνου δραστηριότητας.⁴⁻⁷ Οι παραπάνω λειτουργίες έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζονται δυσμενώς από την υπεργλυκαιμία.^{8,9} Η εξουδετέρωση των μικροοργανισμών εισβολέων από το κύτταρο γίνεται και με την ελευθέρωση τοξικών ελεύθερων ριζών οξυγόνου, υπεροξειδίων και υπεροξειδίου του υδρογόνου. Η αντίδραση παραγωγής υπεροξειδίου του υδρογόνου είναι μειωμένη στον διαβήτη. Αυτή η μείωση σχετίζεται με την ελάττωση της ικανότητας για ενδοκυττάρια εξουδετέρωση μικροοργανισμών και μάλιστα σταφυλοκόκκων και Candida. Στο κεφάλαιο της νευροπάθειας έχει περιγραφεί πως κατά την παραγωγή σορβιτόλης καταναλώνεται το NADPH, οπότε προσφέρεται λίγο από το τελευταίο για την παραγωγή υπεροξειδίου του υδρογόνου (σχήμα 14.1).

Μεταβολή της σχέσης T4/T8 λεμφοκύτταρα έχει περιγραφεί σε διαβητικούς ασθενείς.¹⁰ Επιπλέον, σε μη ρυθμιζόμενο διαβήτη παρατηρείται καταστολή της αντίδρασης υπερευαισθησίας επιβραδυνόμενου τύπου και του σχηματισμού κοκκιδώματος.¹¹ Άλλος παράγοντας που πιθανώς είναι υπεύθυνος για την αυξημένη

βαρύτητα των λοιμώξεων στους διαβητικούς είναι η μικροαγγειοπάθεια.¹²

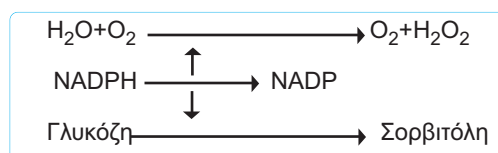
Μερικά είδη λοιμώξεων, που θα περιγραφούν στη συνέχεια, είναι συχνότερα στους διαβητικούς ή είναι θανατηφόρα σε σημαντικό ποσοστό και γι' αυτό η έγκαιρη αναγνώριση και θεραπεία τους έχει μεγάλη σημασία. Εξάλλου, ορισμένες λοιμώξεις, όπως π.χ. η κακοήθης εξωτερική ωτίτιδα και η μυκορμύκωση, παρατηρούνται σχεδόν αποκλειστικά σε διαβητικούς ή σε ασθενείς με AIDS. Θα αναφερθούν τα είδη αυτά των λοιμώξεων, καθώς και οι λοιμώξεις που κατά τον έναν ή άλλο τρόπο σχετίζονται με τον διαβήτη και χρειάζονται ειδική μνεία.

Απορρύθμιση του ΣΔ από τις λοιμώξεις

Ο ΣΔ απορρυθμίζεται από τις σοβαρές λοιμώξεις στη διάρκεια των οποίων εμφανίζεται πυρετός. Η αύξηση της γλυκόζης στο αίμα προκαλείται από την κινητοποίηση των ορμονών του στρες: κατεχολαμίνες, κορτιζόλη, γλυκαγόνη και αυξητική ορμόνη. Οι ορμόνες αυτές συμβάλλουν στην αύξηση της γλυκονεογένεσης, αλλά και στην αντίσταση στην ινσουλίνη, που παρατηρείται κυρίως στον μυϊκό ιστό και κατά δεύτερο λόγο στο ήπαρ.¹³ Ο υποκείμενος μηχανισμός της αντίστασης στην ινσουλίνη περιλαμβάνει, πιθανότατα, ιντερλευκίνες και τον παράγοντα νέκρωσης των όγκων, που προκαλούν μείωση της δραστηριότητας της ινσουλίνης, γιατί αναστέλλουν τη δραστηριότητα της τυροσινικής κινάσης του υποδοχέα της ινσουλίνης.¹⁴

Λοιμώξεις και μύκητες

Οι λοιμώξεις από μύκητες είναι συχνότερες στο δέρμα των διαβητικών. Όταν ο διαβήτης είναι αρρυθμιστος,



σχήμα 14.1 Η κατανάλωση του NADPH κατά τη μετατροπή της γλυκόζης σε σορβιτόλη, σε συνθήκες μεγάλης υπεργλυκαιμίας, στερεί ποσότητες NADPH απαραίτητες στην παραγωγή υπεροξειδίου του υδρογόνου, που χρησιμεύει στην εξουδετέρωση μικροοργανισμών ενδοκυττάρως.

η συχνότητα των λοιμώξεων από *Candida* αυξάνεται. Επίσης αναφέρεται αυξημένη συχνότητα και άλλων μυκητιασικών λοιμώξεων, όπως η κρυπτοκόκκωση, η ιστοπλάσμωση, η κοκκιδιομυκητίαση και η βλαστομύκωση. Σε νοσηλευόμενους διαβητικούς, οι λοιμώξεις από *Candida* είναι αρκετά συχνές. Σε μελέτη της συχνότητας ανεύρεσης θετικών αιμοκαλλιιεργιών για μύκητες της οικογένειας *Candida* βρέθηκε ότι το 11% των θετικών καλλιιεργιών αφορούσε σε διαβητικούς.¹⁵

Αν υπάρχει σοβαρή μυκητιασική λοίμωξη, χορηγείται φλουκοναζόλη για 10-14 ημέρες. Πρέπει να σημειωθεί εδώ ότι η φλουκοναζόλη έχει ηπατοτοξικότητα και επηρεάζει τη δράση άλλων φαρμάκων, όπως τα δικουμαρικά αντιπηκτικά και οι σουλφονουλορίες.

Ρινοεγκεφαλική μυκορμύκωση

Είναι μια σπάνια λοίμωξη από μύκητες (*Rhizopus* και *Absidia*) που, στο 25% του συνόλου των περιπτώσεων, συμβαίνει σε διαβητικούς ασθενείς.¹⁶ Οι διαβητικοί που προσβάλλονται συνήθως βρίσκονται σε κετοξέωση. Οι ασθενείς εμφανίζουν αιφνίδιο περικογχικό και περιρρινικό πόνο, σκληρία και μεταβολή του χρώματος του δέρματος, αιμορραγική έκκριση από τη μύτη, μονόπλευρη κεφαλαλγία, οίδημα των βλεφάρων και δακρύρροια. Οι ρινικές κόγχες ισχαιμούν και εμφανίζουν γαγγραινώδη όψη.¹⁷ Συχνά εμφανίζεται θρομβοφλεβίτιδα της έσω σφαγίτιδας φλέβας, που εκδηλώνεται με πόνο στον τράχηλο. Παρατηρούνται παραλύσεις των κρανιακών νεύρων II, III, IV, V, σπασμοί, ημιπάρεση και κωματώδης κατάσταση, λόγω επέκτασης της φλεγμονής στις μήνιγγες. Σε πολύ μεγάλο ποσοστό συμβαίνει απώλεια της όρασης.¹⁸ Σε πολύ προχωρημένη φάση και οι απλές ακτινογραφίες δείχνουν την καταστροφή των προσβεβλημένων οστών του προσωπικού κρανίου.¹⁷

Η μυκορμύκωση μπορεί να προσβάλει και τους πνεύμονες προκαλώντας ανθιστάμενη στη συνήθη θεραπεία πνευμονία. Στους ασθενείς με πνευμονική προσβολή, που δεν απαντούν ικανοποιητικά στη θεραπεία, μπορεί να γίνει λοβεκτομή.¹⁹ Μία άλλη εστία προσβολής από μυκορμύκωση είναι ο νεφρός. Αντιμετωπίζεται με νεφρεκτομή.²⁰

Η διάγνωση μυκορμύκωσης τίθεται από τη χαρακτηριστική κλινική εικόνα και επιβεβαιώνεται με αξονική ή με μαγνητική τομογραφία. Η νόσος χωρίς ειδική θεραπεία είναι θανατηφόρος. Αναφέρεται θνητότητα έως 60%,¹⁶ ενώ κατ' άλλους είναι 74%.²¹ Με ειδική θεραπεία (αμφοτερικίνη Β *in se* δόση 1 έως 1,5 mg/Kg/ημερησίως σε συνολική δόση 2 έως 4 g) μπορεί να επιζήσουν περισσότεροι ασθενείς (50%-85%) με μόνιμες όμως υπολειμματικές βλάβες άλλοτε άλλου βαθμού. Ο έλεγχος της υπεργλυκαιμίας με ινσουλίνη στάγδην

in se, σε εξατομικευμένες δόσεις, είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την καλή έκβαση. Έχει εφαρμοστεί, επίσης με ευνοϊκά αποτελέσματα θεραπεία με υπερβαρικό οξυγόνο.²² Η δερματική μορφή μυκορμύκωσης έχει καλύτερη πρόγνωση από τη γενικευμένη μορφή με προσβολή οργάνων, λόγω της ταχύτερης διάγνωσης και της ευκολίας του χειρουργικού καθαρισμού.

Κοινές μυκητιασικές λοιμώξεις των ουροφόρων οδών

Ο διαβήτης υπάρχει ως υπόστρωμα σε μεγάλο ποσοστό λοιμώξεων των ουροφόρων οδών από μύκητες. Τα είδη των μυκήτων που ανευρίσκονται είναι η *Torulopsis Clabrata* και η *Candida Albicans*. Στα ούρα ασθενών που φέρουν καθετήρα, συχνά, βρίσκονται μύκητες, η ανεύρεσή τους όμως δεν σημαίνει σημαντική λοίμωξη. Σε μη καθετηριασμένους ασθενείς, αριθμός αποικιών μυκήτων > 10.000/ml συνηγορεί υπέρ σημαντική, μυκητιασική, λοίμωξης. Σημαντικός προδιαθεσικός παράγοντας για την ανάπτυξη μυκήτων στο ουροποιητικό σύστημα είναι η ύπαρξη γλυκοζουρίας. Η μυκητίαση της κύστης θεραπεύεται με ενδοκυστική χορήγηση αμφοτερικίνης Β. Η μυκητιασική πυελονεφρίτιδα αντιμετωπίζεται με συνδυασμένη χρήση αμφοτερικίνης Β και φλουοροσιτίνης. Η θεραπεία διαρκεί 2-4 εβδομάδες.

Βακτηριακές λοιμώξεις

Φυματίωση

Η φυματίωση παλαιότερα ήταν συχνότερη στους διαβητικούς, οι οποίοι και αποτελούσαν μεγάλο ποσοστό των νοσηλευόμενων στα санаторία ασθενών. Σήμερα αυτό δεν μπορεί να υποστηριχθεί. Από το 1958 έως το 1962 στη Joslin Clinic διαγνώστηκε φυματίωση μόνο σε 0,12% των διαβητικών ασθενών. Σε χώρες, όμως, με χαμηλό βιοτικό επίπεδο και άσχημες συνθήκες διαβίωσης, το ποσοστό των διαβητικών ασθενών που εμφανίζουν φυματίωση είναι αυξημένο. Για παράδειγμα, ο ΣΔ είναι τέσσερις φορές συχνότερος μεταξύ φυματικών ασθενών στην Τανζανία, έναντι της συχνότητάς του σε υγιή πληθυσμό.²³ Επιπλέον αυξημένη συχνότητα ΣΔ και φυματίωσης (odd ratio 2,95) εμφανίζουν οι ισπανικής καταγωγής Αμερικανοί.²⁴ Φαίνεται ότι ο μη ρυθμιζόμενος διαβήτης προδιαθέτει σε αναζωπύρωση της φυματίωσης. Πολλοί συνιστούν σε διαβητικά άτομα να παίρνουν ισονιαζίδη για έναν χρόνο, εφόσον διαπιστώνεται θετικοποίηση της δερμοαντίδρασης Mantoux.

Η αντιμετώπιση της φυματίωσης σε διαβητικούς ασθενείς περιλαμβάνει χορήγηση τεσσάρων αντιφυματικών φαρμάκων (ριφαμπικίνη, ισονιαζίδη, πυραζιναμίδη και εθαμπουτόλη) για δύο μήνες και άλλους

τέσσερις μήνες ισονιαζίδη και ριφαμπικίνη. Ας σημειωθεί ότι η ριφαμπικίνη αυξάνει τη δραστηριότητα των ενζύμων που εξουδετερώνουν τις σουλφονουλουρίες. Στην πράξη σπανίως τίθεται τέτοιο θέμα, δεδομένου ότι στους ασθενείς με διαβήτη και φυματίωση εφαρμόζουμε ινσουλινοθεραπεία.

Μικροβιακή πνευμονία

Η πνευμονία στους διαβητικούς οφείλεται συχνότερα σε Gram αρνητικά μικρόβια ή σταφυλόκοκκο. Στις περιπτώσεις αυτές η θνητότητα φτάνει το 40%. Σε 25% των περιπτώσεων θανατηφόρου έκβασης διαβητικής κετοξέωσης, το αίτιο είναι πνευμονία. Πάντως, ο διαβήτης δεν προδιαθέτει γενικώς σε πνευμονία. Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια έχουν ταυτοποιηθεί 95 διαφορετικοί τύποι ασυνήθιστα λοιμογόνου πνευμοκοκκικής λοίμωξης, οι οποίοι συμβαίνουν σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, αλλά και σε διαβητικούς.²⁵ Ιδιαίτερης βαρύτητας πνευμονία μπορεί να παρατηρηθεί και σε εξωνοσοκομειακές λοιμώξεις, που εμφανίζονται σε εξασθενημένους ασθενείς και διαβητικούς.²⁶ Τα στελέχη αυτά είναι προς το παρόν ευαίσθητα στη βανκομυκίνη και στις τρίτες γενεάς φλουοροκινιλόνες.

Λοιμώξεις ουροφόρων οδών

Οι διαβητικές γυναίκες παρουσιάζουν 2-4 φορές μεγαλύτερη συχνότητα μικροβιουρίας, συγκριτικά με τις μη διαβητικές. Στους διαβητικούς άντρες, όμως, δεν παρατηρείται αυξημένη συχνότητα μικροβιουρίας. Πάντως, οι διαβητικοί ασθενείς με ασυμπτωματική μικροβιουρία πρέπει να αντιμετωπίζονται. Στις περισσότερες περιπτώσεις η μικροβιουρία είναι ασυμπτωματική και δεν υπάρχει ικανοποιητική τεκμηρίωση για το αν θα πρέπει να θεραπεύεται η ασυμπτωματική μικροβιουρία.

Οι νοσοκομειακές λοιμώξεις των ουροφόρων οδών είναι επίσης συχνότερες στους διαβητικούς ασθενείς. Όταν αναπτύσσεται λοίμωξη στο ουροποιητικό σύστημα διαβητικών ατόμων, χαρακτηρίζεται από ιδιαίτερη βαρύτητα και παίρνει συχνά ειδικούς χαρακτήρες όπως:

α) Οξεία θηλαία νέκρωση (οξεία νεκρωτική θηλίτιδα). Οι ασθενείς εμφανίζουν πόνο στη νεφρική χώρα, ρίγος, πυρετό και πόνο στην κοιλιά. Στο 15% των περιπτώσεων αναπτύσσεται οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Οι θηλές νεκρώνονται και αποβάλλονται στα ούρα. Η θηλαία νέκρωση φαίνεται ότι δημιουργείται από τον συνδυασμό λοίμωξης και ισχαιμίας. Το αίμα ρέει αργά προς την άκρη των νεφρικών θηλών, λόγω της αυξημένης γλοιότητας, που είναι αποτέλεσμα των φυσιολογικών αυξημένων ωσμωτικών πιέσεων στην περιοχή, οι οποίες αυξάνουν ακόμη περισσότερο από την

αφυδάτωση. Επιπλέον, το οίδημα που προκαλεί η λοίμωξη του διάμεσου χώρου συμπιέζει τα λεπτά αγγεία του μυελού, με αποτέλεσμα μεγαλύτερη ισχαιμία. Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα δεν πρέπει να χορηγούνται σε λοιμώξεις του νεφρού, γιατί προκαλούν αγγειοσυσπασση μέσω αναστολής σύνθεσης αγγειοδιασταλτικών προσταγλανδινών και οδηγούν σε θηλαία νέκρωση.

Συνηθέστερο μικροβιακό αίτιο είναι το κολοβακτηρίδιο.²⁷ Η διάγνωση τίθεται με την απεικόνιση χαρακτηριστικών εικόνων στην ανιούσα πυελογραφία (η οποία είναι μέθοδος εκλογής), αλλά και στο υπερηχογράφημα και την αξονική τομογραφία. Μερικές φορές είναι δυνατόν να αποκαλυφθούν τμήματα νεφρικών θηλών στα αποβαλλόμενα ούρα, αν τα διηθήσουμε μέσα από γάζα.

Η θεραπεία απαιτεί παρεντερική αντιβίωση με τα κατάλληλα αντιβιοτικά και στάγδην iv έγχυση ινσουλίνης σε εξατομικευμένες δόσεις. Σε περιπτώσεις που αντιμετωπίσαμε απαιτήθηκαν δόσεις ινσουλίνης που χορηγούνται σε κετοξέωση (6 u/h)

β) Εμφυσηματική πυελονεφρίτιδα. Είναι μία νεκρωτική φλεγμονή που χαρακτηρίζεται από την παρουσία αέρα μέσα στον νεφρό ή γύρω από αυτόν. Στο 90% των περιπτώσεων συνυπάρχει σακχαρώδης διαβήτης.²⁸

Στις μισές περιπτώσεις ψηλαφάται νεφρική διόγκωση και πάντοτε υπάρχουν πυρετός και πόνος στη νεφρική χώρα. Συχνότερο αίτιο είναι το κολοβακτηρίδιο (50%) και ακολουθούν σε συχνότητα διάφορα Gram αρνητικά βακτηρίδια (κλεμψιέλα, αερομπάκτηρ, πρωτεΐς) ή και μύκητες.^{29,30} Δεν διαπιστώνονται ως αίτια κλωστηρίδια. Οι αυξημένες πυκνότητες γλυκόζης στο αίμα αποτελούν το υπόστρωμα για ζυμώσεις και παραγωγή αέρα, που αποτελείται από υδρογόνο και διοξείδιο του άνθρακα.²⁸ Η λοίμωξη εισβάλλει με ρίγος, πυρετό, ναυτία, έμετο, πόνο στη νεφρική χώρα, λήθαργο και συγχυτική κατάσταση. Ο σακχαρώδης διαβήτης στις περισσότερες περιπτώσεις είναι σοβαρά απορρυθμισμένος και οι ανάγκες σε ινσουλίνη είναι αυξημένες. Η δυσκολία ελέγχου της λοίμωξης πρέπει να δημιουργεί την υποψία για σοβαρή εμφυσηματική πυελονεφρίτιδα. Μπορεί να συνυπάρχει θηλαία νέκρωση. Η επιβεβαίωση της διάγνωσης γίνεται με αξονική τομογραφία, που απεικονίζει τη συλλογή αέρα στον νεφρό και τους γύρω ιστούς.³¹ Μερικές φορές μπορεί να έχουμε και αμφοτερόπλευρη προσβολή των νεφρών.²⁹ Η καλύτερη αντιμετώπιση της κατάστασης αυτής είναι ο συνδυασμός εγχείρησης και αντιβίωσης, που δίνει επιβίωση 67%, ενώ με συντηρητική μόνο αντιμετώπιση η επιβίωση είναι 30%.^{32,33} Η ρύθμιση του διαβήτη γίνεται όπως στην οξεία θηλαία νέκρωση.

γ) Εμφυσηματική κυστίτιδα. Είναι ανάλογη φλεγμονή της ουροδόχου κύστης που υποχωρεί, όμως, με κατάλληλη αντιβίωση. Τα συμπτώματά της είναι δυσουρία, συχνουρία, αιματουρία, πνευματουρία. Στην κυστεοσκόπηση φαίνονται υποβλεννογόνιες φυσαλλίδες. Στην ακτινογραφία φαίνεται η συλλογή αέρα στην ουροδόχο κύστη.²⁸

δ) Περινεφρικό απόστημα. Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί το υπόστρωμα στο 1/3 των περιπτώσεων περινεφρικού αποστήματος. Η εισβολή είναι ύπουλη και τα συμπτώματα πόνου και πυρετού επιδεινώνονται προοδευτικά. Αν σε ασθενή με ουρολοίμωξη τα συμπτώματα εξακολουθούν περισσότερο από πέντε ημέρες παρά τη θεραπεία, πρέπει να τίθεται η υπόνοια περινεφρικού αποστήματος, δεδομένου ότι μόνο στο 10% των περιπτώσεων οξείας πυελονεφρίτιδας τα συμπτώματα παρατείνονται πέραν των πέντε ημερών. Η συμπτωματολογία είναι παρόμοια με τη συμπτωματολογία της πυελονεφρίτιδας. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται ακτινολογικώς, με τη χρήση υπερήχων ή αξονικής τομογραφίας. Η θεραπεία συνίσταται σε χειρουργική παροχέτευση του αποστήματος και αντιβίωση. Η ρύθμιση του διαβήτη απαιτεί εντατική ινσουλινοθεραπεία με *in* στάγδην ινσουλίνη. Η θνητότητα φτάνει το 23%.³⁰

Εμφυσηματική χολοκυστίτιδα

Η εμφυσηματική χολοκυστίτιδα είναι μικτή λοίμωξη, προκαλούμενη από αερόβια και αναερόβια μικρόβια. Χαρακτηρίζεται από συλλογή αέρα μέσα και γύρω από τη χοληδόχο κύστη. Το 1/3 των περιπτώσεων εμφανίζεται σε διαβητικούς και, ανεξήγητα, τα 2/3 των ασθενών που προσβάλλονται είναι άνδρες.³⁴ Οι ασθενείς είναι σε βαρύτερη γενική κατάσταση απ' ό,τι σε μια συνηθισμένη χολοκυστίτιδα, έχουν υψηλό πυρετό και μεγάλη λευκοκυττάρωση. Η ψηλάφηση της χοληδόχου μπορεί να αποκαλύψει κριγμό, λόγω της συλλογής αέρα.¹²

Τα μικρόβια που είναι υπεύθυνα γι' αυτή τη μορφή χολοκυστίτιδας είναι κολοβακτηρίδια, σταφυλόκοκκοι, στρεπτόκοκκοι και ψευδομονάδα.³⁵ Η εμφυσηματική χολοκυστίτιδα εξελίσσεται συχνά (74%) σε γάγγραινα. Διάτρηση της χοληδόχου κύστης συμβαίνει στο 20% των περιπτώσεων.

Η διάγνωση τίθεται με την αποκάλυψη της συλλογής αέρα στην περιοχή της χοληδόχου, που φαίνεται και στην απλή ακτινογραφία. Επειδή οι διαβητικοί έχουν ειδική προδιάθεση προς την εμφυσηματική χολοκυστίτιδα, είναι σκόπιμο, όταν εμφανίζουν εικόνα οξείας χολοκυστίτιδας, να υποβάλλονται καθημερινά επί τέσσερις ημέρες, σε απλή ακτινογραφία δεξιού υποχονδρίου για ανίχνευση πιθανής συλλογής αέρα. Στο πρώτο 48ωρο ο αέρας βρίσκεται μέσα στη χοληδόχο

κύστη, ενώ στο δεύτερο επεκτείνεται και στον γύρω χώρο.¹

Στην παθογένεια της ανάπτυξης εμφυσηματικής χολοκυστίτιδας ενοχοποιείται η ισχαιμία από στένωση των αρτηριολίων της χοληδόχου κύστης, αλλά δεν υπάρχουν αποδείξεις περι αυτού.³⁶

Η θεραπεία συνίσταται σε πρώιμη εγχείρηση και αντιβίωση, με συνδυασμό αντιβιοτικών δραστικών έναντι αερόβιων και αναερόβιων μικροβίων. Η ινσουλινοθεραπεία εφαρμόζεται, όπως προαναφέρθηκε, στις λοιμώξεις του νεφρού. Η θνητότητα της νόσου είναι 15% και κατά έναν άλλο υπολογισμό είναι τριπλάσια της κοινής χολοκυστίτιδας.³⁴

Κακοήθης εξωτερική ωτίτιδα

Πρόκειται για εξαιρετικά βαριά, επίμονη και επικίνδυνη μορφή εξωτερικής ωτίτιδας που συμβαίνει σχεδόν αποκλειστικώς στους διαβητικούς και σε ασθενείς με ανοσοανεπάρκεια.³⁷ Οφείλεται συνήθως σε ψευδομονάδα και η θεραπεία της είναι ιδιαιτέρως δύσκολη. Η φλεγμονή διαβρώνει τον χόνδρο του ακουστικού πόρου και την περιοχή της μαστοειδούς και διεισδύει τελικώς βαθύτερα προκαλώντας σημαντικές βλάβες.³⁸ Οι ασθενείς εμφανίζουν έντονο πόνο στο αυτί, οίδημα και έκκριση πύου. Σημεία γενικής φλεγμονής υπάρχουν συνήθως σε ήπιο βαθμό.³⁹ Στο 50% των περιπτώσεων προκαλείται παράλυση του προσωπικού νεύρου. Παραλύσεις άλλων κρανιακών νεύρων μπορεί να συμβούν και είναι αποτέλεσμα βαθύτερης διείσδυσης της φλεγμονής στα οστά του κρανίου. Επίσης, είναι δυνατόν να προκληθεί μηνιγγίτιδα ή θρόμβωση του σιγμοειδούς κόλπου. Η θνητότητα φτάνει στο 20% των περιπτώσεων.³⁷

Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με αξονική ή με μαγνητική τομογραφία. Η θεραπεία περιλαμβάνει παρατεταμένη αντιβίωση με αντιψευδομοναδικά αντιβιοτικά. Μεταξύ αυτών, ιδιαιτέρως αποτελεσματική έχει φανεί η σιπροφλοξασίνη 40 και ο συνδυασμός αμινογλυκοσιδών με β-λακτάμες.⁴¹ Στο 50% των περιπτώσεων απαιτείται χειρουργικός καθαρισμός και παροχέτευση. Η ρύθμιση του διαβήτη με εντατική ινσουλινοθεραπεία είναι απαραίτητη. Υποτροπές συμβαίνουν στο 25% των περιπτώσεων.

Λοιμώξεις του δέρματος

Στο δέρμα των διαβητικών βρίσκονται σταφυλόκοκκοι, πολύ συχνότερα απ' ό,τι σε μη διαβητικά άτομα. Παλαιότερα οι λοιμώξεις από σταφυλόκοκκο ή στρεπτόκοκκο είχαν ως αποτέλεσμα αυξημένη συχνότητα εμφάνισης δοθηνώσεων ή ερυσιπέλατος στους διαβητικούς. Σήμερα αυτό δεν παρατηρείται, πιθανώς γιατί έχει μεταβληθεί η χλωρίδα από τη χρήση των αντι-

βιοτικών, έχουν βελτιωθεί οι συνθήκες και, ίσως, επειδή το ποσοστό των παραμελημένων και αρρυθμιστων διαβητικών έχει ελαττωθεί σημαντικά. Η θνητότητα της σταφυλοκοκκικής σηψαιμίας στους διαβητικούς φτάνει το 70% σε σύγκριση με το 17% που αναφέρεται για πληθυσμό μη διαβητικών ατόμων.³⁵

Από τις διάφορες λοιμώξεις του δέρματος, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι νεκρωτικές φλεγμονές στις οποίες οι διαβητικοί εμφανίζουν προδιάθεση, πιθανώς λόγω τοπικών διαταραχών της αιμάτωσης και υποξίας.

Νεκρωτική κυτταρίτιδα. Πρόκειται για λοίμωξη του δέρματος που περιλαμβάνει την επιδερμίδα και τον υποδόριο ιστό. Η φλεγμονή φαίνεται χαρακτηριστικά από το ερύθημα του δέρματος, τη θερμότητα και την επώδυνη ψηλάφηση. Αρχίζει ύπουλα με τη μορφή φλεγμονής του υποδόριου ιστού, που αργεί να υποχωρήσει στην τοπική θεραπεία ή στην *per os* λήψη αντιβιοτικών. Η κατάσταση του ασθενούς επιδεινώνεται βαθμιαία, εμφανίζεται υψηλός πυρετός, κακουχία και λευκοκυττάρωση. Ο διαβήτης απορρυθμίζεται και προκαλείται ακόμη και κετοξέωση. Οι καλλιέργειες, που είναι σκόπιμο να λαμβάνονται μέσα στο χειρουργείο, στη διάρκεια ευρέος χειρουργικού καθαρισμού, αποκαλύπτουν λοίμωξη από χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο και στρεπτόκοκκο β-αιμολυτικό της ομάδας Α. Στο 50% των περιπτώσεων οι μικροοργανισμοί αναπτύσσονται και σε αιμοκαλλιέργειες.

Η θεραπεία περιλαμβάνει έντονη παρεντερική αντιβίωση (αμινογλυκοσίδη και γλινταμυκίνη) και εκτεταμένο χειρουργικό καθαρισμό. Η αντιβίωση πρέπει να παρατείνεται τουλάχιστον για 2-3 εβδομάδες. Η ρύθμιση γίνεται, όπως σε όλες τις σοβαρές λοιμώξεις, με εξατομίκευση και *in stághen* ινσουλίνη.

Φλεγμονώδης νέκρωση περιτονίας (νεκρωτική περιτονίτιδα). Εκτός από τις παραπάνω περιπτώσεις, υπάρχει και η οντότητα της φλεγμονώδους νεκρωτικής περιτονίτιδος, η οποία εκδηλώνεται συχνά ύστερα από ασήμαντη λύση της συνέχειας του δέρματος και οφείλεται άλλοτε σε έναν μόνο μικροοργανισμό που μπορεί να είναι βακτηριοειδής *fragilis*, στρεπτόκοκκος της ομάδας Α, χρυσίζων σταφυλόκοκκος, εντεροβακτηριοειδή, Gram αρνητικά αναερόβια βακτηρίδια,⁴² και άλλοτε σε πολλά είδη μικροβίων. Η λοίμωξη μπορεί να μεταφέρεται στο δέρμα και αιματογενώς από απομακρυσμένη εστία (εικόνα 14.1.1).⁴³

Η φλεγμονή αυτή εκδηλώνεται αρχικώς με λίγα τοπικά σημεία που θυμίζουν απλή κυτταρίτιδα. Υπάρχει τοπική σκληρία, οίδημα και ερυθρότητα. Στη συνέχεια εμφανίζεται μεγαλύτερη τάση στο δέρμα και σκοτεινέρυθη χροιά. Μπορεί να εμφανιστούν αιμορραγικές φυσαλλίδες και το δέρμα να πάρει όψη φλοιού πορ-



εικόνα 14.1.1 Φλεγμονώδης νέκρωση περιτονίας.

τοκαλιού. Υπάρχει ισχυρός πόνος, που πρέπει να θέσει την υπόνοια της ορθής διάγνωσης. Τελικώς εμφανίζεται υποδόριο εμφύσημα (25%) και μικρές εξελκώσεις από τις οποίες εξέρχεται παχύρρευστο σκοτεινέρυθρο πύον. Αν το δέρμα νεκρωθεί, η περιοχή της φλεγμονής αναισθητοποιείται.⁴³ Η ακτινογραφία συνήθως δείχνει τη συλλογή αέρα στον υποδόριο ιστό.⁴⁴ Η φλεγμονώδης νέκρωση περιτονίας είναι ιδιαίτερος βαριά λοίμωξη. Σηπτικό ή τοξικό shock εγκαθίσταται μέσα σε 24 ώρες, όταν υπάρχει φλεγμονώδης νέκρωση της περιτονίας. Εκδηλώνεται με ανθεκτική υπόταση, παραλήρημα, ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια. Ερυθροδερμία ή οστρακοειδές εξάνθημα προαναγγέλλουν την εγκατάσταση του στρεπτοκοκκικού σηπτικού shock. Στο 75% των περιπτώσεων το δέρμα γαγγραινοποιείται, οπότε απαιτείται χειρουργική παροχέτευση και αφαίρεση νεκρωμάτων. Η αντιβίωση πρέπει να είναι ισχυρή (αμινογλυκοσίδη και γλινταμυκίνη) και να χορηγείται παρεντερικώς. Η ρύθμιση του διαβήτη απαιτεί συνεχή *in έγχυση* ινσουλίνης σε δόση >3-4 u/h. Η θνητότητα είναι μεγάλη, αν δεν εφαρμοστεί εντατική θεραπεία.

Γάγγραινα Fournier. Ο ΣΔ αποτελεί συχνά το υπόστρωμα για γάγγραινα Fournier, η οποία είναι μια νεκρωτική περιτονίτιδα του περινέου και των γεννητικών οργάνων. Στην αντιμετώπισή της απαιτείται βαθύς χειρουργικός καθαρισμός, κυστεοστομία, αντιβίωση ευρέος φάσματος και εντατική ινσουλινοθεραπεία. Η ινσουλίνη χορηγείται σε συνεχή *in έγχυση* σε δόσεις τουλάχιστον 3-4 u/h. Υπάρχει σε σημαντικό ποσοστό θνητότητα.⁴⁵

Λοιμώξεις στα χέρια των διαβητικών

Οι λοιμώξεις στα χέρια από κόκκους Gram+ είναι πιο συχνές σε διαβητικούς. Στο 1/3 των λοιμώξεων των χεριών, οι ασθενείς είναι διαβητικοί. Οι σοβαρότερες λοιμώξεις συμβαίνουν στα χέρια των νεφροπαθών



εικόνα 14.1.2 Άτονο έλκος με φλεγμονή και ενδεχομένως οστεομυελίτιδα.

διαβητικών που κάνουν αιμοκάθαρση. Gram αρνητικά μικρόβια και μικτές λοιμώξεις αφορούν, επίσης, συχνότερα σε διαβητικούς. Ο χειρουργικός καθαρισμός πρέπει να είναι ευρύς και η τομή να εκτείνεται σε όλη την έκταση της ερυθρότητας του δέρματος. Στα χέρια των νεφροπαθών είναι πιθανό να απαιτηθεί ακρωτηριασμός δακτύλων.⁴⁶

Λοιμώξεις στα πόδια των διαβητικών

Οι λοιμώξεις των ποδιών των διαβητικών είναι η συχνότερη αιτία ανάγκης νοσηλείας διαβητικών ασθενών σε νοσοκομείο⁴⁷ και ο μέσος χρόνος νοσηλείας στις ΗΠΑ είναι 22 ημέρες.⁴⁸ Για τα άτονα έλκη των ποδιών των διαβητικών έχει ήδη γίνει λόγος σε άλλο κεφάλαιο. Εδώ απλώς υπογραμμίζεται ότι η εμφάνιση φλεγμονωδών φαινομένων γύρω από ένα άτονο έλκος, που δεν υποχωρούν με απλή αντιβίωση, αποτελεί ένδειξη βαθύτερης φλεγμονής, και ενδεχομένως προσβολής, του οστού (εικόνα 14.1.2). Η μαγνητική τομογραφία είναι πολύ χρήσιμη στη διερεύνηση πιθανής οστεομυελίτιδας.⁴⁹ Υπάρχει πάντα, όμως, η δυσχέρεια διάγνωσης οστεομυελίτιδας, όταν υπάρχει αρθροπάθεια Charcot, οπότε καταφεύγουμε σε μεθόδους πυρηνικής ιατρικής (βλ. Κεφ.14.1.3). Τα σχετικά με τις νεκρωτικές φλεγμονές έχουν επίσης περιγραφεί προηγουμένως. Οι καλλιέργειες πρέπει να λαμβάνονται από τα βαθύτερα σημεία που μπορεί να υπάρχει πύον και όχι από την επιφάνεια της φλεγμονώδους περιοχής. Το υλικό που λαμβάνεται πρέπει να καλλιεργείται αεροβίως και αναεροβίως, αλλά και σε θρεπτικά υλικά για μύκητες.⁵⁰ Ακίνητοποίηση, ρύθμιση του διαβήτη με ινσουλίνη, ακόμη και με σχήμα που θυμίζει αγωγή κε-



εικόνα 14.1.3 Σπονδυλοδισκίτιδα με οστεομυελίτιδα των δύο γειτονικών σπονδύλων σε διαβητική γυναίκα με έντονα ριζικά φαινόμενα και παραπάρεση.

τοξέωσης, και χορήγηση του κατάλληλου αντιβιοτικού απαιτούνται σε περιπτώσεις που η λοίμωξη προκαλεί πυρετό ή τοξική κατάσταση.

Η εκτίμηση της αιματικής παροχής σε επίμονα επιμολυσμένα έλκη είναι απαραίτητη, γιατί η πτωχή αιμάτωση είναι ένας σοβαρός παράγοντας για κακή έκβαση. Η αγγειογραφία, αν απαιτείται, πρέπει να γίνεται με συνθήκες καλής ενυδάτωσης και όχι μεγάλης υπεργλυκαιμίας. Η πρακτική είναι να χορηγείται αμέσως μετά την αγγειογραφία μανιτόλη και φουροσεμίδη. Η οξεία νεφρική ανεπάρκεια μετά χορήγηση σκιαστικών είναι συχνότερη, όταν υπάρχει αφυδάτωση, προϋπάρχουσα αζωθαιμία και μέτρια καρδιακή ανεπάρκεια.^{51,52} Η λήψη ακετυλοκυστεΐνης και ανταγωνιστών των διούλων ασβεστίου φαίνεται ότι δρα προστατευτικά.⁵³

Οστεομυελίτιδα

Οστεομυελίτιδα μπορεί να συμβεί με μετάδοση της φλεγμονής στα οστά, μέσω της φλεγμονής άτονου έλκους. Η καταπολέμηση της φλεγμονής σε τέτοιες περιπτώσεις είναι δύσκολη, γιατί το έλκος υποτροπιάζει συχνά και γιατί η χρονική διάρκεια της αντιβίωσης πρέπει να είναι μεγάλη (μέχρι και έναν χρόνο). Έτσι ο τοπικός περιορισμένος ακρωτηριασμός είναι μια συχνή επιλογή.

Στους διαβητικούς περιγράφεται αυξημένη συχνότητα οστεομυελίτιδας της σπονδυλικής στήλης. Από δημοσίευση 33 περιπτώσεων οστεομυελίτιδας της σπονδυλικής στήλης, οι 7 αφορούσαν σε διαβητικούς.⁵⁴ Η λοίμωξη είναι αιματογενής και η εστία της υπάρχει ή προϋπήρξε σε άλλο σημείο του σώματος.⁵⁵ Σε δικές μας περιπτώσεις είχαν προηγηθεί δοθιήνας και ουρολοίμωξη (εικόνα 14.1.3).

Ο ΣΔ αποτελεί παράγοντα κινδύνου για λοίμωξη, ύστερα από εγχείρηση στη σπονδυλική στήλη.⁵⁶ Η

οστεομυελίτιδα του στέρνου είναι μία συχνή επιπλοκή που συμβαίνει ύστερα από στερνοτομή για καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις.⁵⁷ Στην περίπτωση προσβολής σπονδύλων είναι απαραίτητη η χειρουργική παροχέτευση. Στις περιπτώσεις προσβολής οστών του άκρου ποδός εφαρμόζει συχνά τοπικός ακρωτηριασμός. Η αντιβίωση πρέπει να είναι ισχυρή και να χορηγείται παρεντερικώς, αν υπάρχει πυρετός ή συνοδός κυτταρίτιδα.

Λόγω της μεγάλης σοβαρότητας και συχνότητας της οστεομυελίτιδας στα πόδια των διαβητικών ατόμων, έχουν προστεθεί τα Κεφάλαια 14.2 και 14.3

Λοιμώξεις από κλωστηρίδια

Οι διαβητικοί σχετικά σπάνια, αλλά σχεδόν αποκλειστικά μόνο αυτοί, όταν πάσχουν από καρκίνο εντέρου μπορεί να εμφανίσουν λοίμωξη από το κλωστηρίδιο της σήψης (*Clostridium septicum*). Ο καρκίνος αφορά στο δεξιό ήμισυ του εντέρου. Η θεραπεία περιλαμβάνει χειρουργικούς καθαρισμούς, αντιβίωση και εγχείρηση για αφαίρεση του καρκινώματος του παχέος εντέρου, όπου και η εστία των μικροβίων. Η αναφερόμενη θνητότητα φτάνει το 80%.⁵⁸

Ίώσεις

Συνηθισμένες ιώσεις που διατρέχουν χωρίς πυρετό δεν αποτελούν πρόβλημα στον ασθενή με ΣΔ. Αν η ίωση είναι εμπύρετη, κατά κανόνα απορρυθμίζει τον μεταβολισμό και διαπιστώνονται υψηλές τιμές σακχάρου στο αίμα, οπότε απαιτούνται υψηλότερες δόσεις ινσουλίνης για τον έλεγχο του διαβήτη. Σε περιπτώσεις, όμως, που έχουμε ανορεξία, δεν παρατηρείται οπωσδήποτε αύξηση των αναγκών σε ινσουλίνη. Αν η ίωση συνοδεύεται από εμέτους, είναι σκόπιμο να γίνεται εισαγωγή σε νοσοκομείο για χορήγηση υγρών παρεντερικώς. Σε αυτές τις περιπτώσεις η ινσουλίνη χορηγείται σε συνεχή ενδοφλέβια έγχυση σε δόσεις 2-4 u/h έως ότου είναι δυνατή η από του στόματος σίτιση, οπότε χορηγείται ταχείας δράσης ινσουλίνη υποδορίως σε κάθε γεύμα και βραδεία ή ενδιάμεσης διάρκειας ινσουλίνη πρό του ύπνου. Στις απορρυθμίσεις του διαβήτη δεν χρησιμοποιούμε ταχείας δράσης ανάλογα ινσουλίνης.

Οι ίδιες αρχές θεραπείας εφαρμόζονται και στις βακτηριακές λοιμώξεις.

Ηπατίτιδα

Η ηπατίτιδα Β είναι ίσως συχνότερη στους διαβητικούς σε περιοχές που ενδημεί. Οι διαβητικοί ασθενείς δεν αντιδρούν πάντα με αντισωματική παραγωγή στο εμβόλιο της ηπατίτιδας, γι' αυτό και απαιτείται επιβεβαίωση ότι ο εμβολιασμός απέδωσε.⁵⁹

Η ηπατίτιδα C είναι συχνότερη στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2. Σε σχετική εργασία βρέθηκε ότι μεταξύ 1.151 ασθενών με κίρρωση ήπατος από ηπατίτιδα C 23,6% ήταν διαβητικοί, ενώ μεταξύ 181 ασθενών με κίρρωση από ηπατίτιδα Β οι διαβητικοί ήταν μόνο 9,4%.⁶⁰ Σε ανάλογη εργασία στην Αίγυπτο μεταξύ 591 ασθενών με ηπατική ανεπάρκεια θετικών για ηπατίτιδα C, 25,4% ήταν διαβητικοί, ενώ μεταξύ 223 αρνητικών για ηπατίτιδα C ασθενών οι διαβητικοί ήταν 11,2%.⁶¹ Σε εργασία που έγινε στη Νίκαια του Πειραιά βρέθηκε μεταξύ 423 διαβητικών ασθενών μικρό ποσοστό (1,65%) με αντισώματα έναντι του ιού της ηπατίτιδας C. Οι συγγραφείς θεωρούν ότι απαιτείται μελέτη με μεγαλύτερο αριθμό περιπτώσεων για την εξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων.⁶²

Ας σημειωθεί εδώ, σε σχέση με τη θεραπεία της ηπατίτιδας, ότι η ιντερφερόνη απορρυθμίζει τον διαβήτη και αυξάνει τις ανάγκες του οργανισμού σε ινσουλίνη. Σπανίως μπορεί να προκληθεί αυτοανοσοποιητικός διαβήτης από την ιντερφερόνη⁶³ (βλ. Κεφ. 3.1 Αιτιολογία - Παθογένεια του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Johnson JE. Infection and diabetes. In: Ellenberh M, Rifkin H, editors. *Diabetes mellitus: theory and practice*. New York, McGraw-Hill Inc 1970;734-745.
- 2 Rayfield EJ, Ault MJ, Keusch GT et al. Infection and diabetes: the case for glucose control. *Am J Med* 1982;72:439-450.
- 3 Moutschen MP, Scheen AJ, Lefebvre PJ. Impaired immune response in diabetes mellitus. Analysis of the factors and mechanisms involved. Relevance to the increased susceptibility of diabetic patients to specific infections. *Diabetes Metab* 1992;18:187-201.
- 4 Brayton RG, Stokes PE, Schwartz MS et al. Effect of alcohol and various diseases on leukocyte mobilization, phagocytosis, and intracellular bacterial killing. *N Engl J Med* 1970;282:123-128.
- 5 Mowat AG, Baum J. Chemotaxis of polymorphonuclear leukocytes from patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1971;284:621-627.
- 6 Nolan CM, Beaty HN, Bagdate JD. Further characterization of the impaired bacteriocidal function of granulocytes in patients with poorly controlled diabetes. *Diabetes* 1978;27: 889-894.
- 7 Liu BF, Miyata S, Kojima H et al. Low phagocytic activity of resident peritoneal macrophages in diabetic mice: relevance to the formation of advanced glycation end products. *Diabetes* 1999;48:2074-2082.
- 8 Wilson RM, Reeves WG. Neutrophil function in diabetes.

- In: Natrass M, ed, Recent Advances in Diabetes, Vol. 2, Edinburgh, Churchill Livingstone, 1986;127-139.
- 9 Marhoffer W, Stein M, Maeser E, Federlin K. Impairment of polymorphonuclear leucocyte function and metabolic control of diabetes. *Diabetes Care* 1992;15:256-260.
 - 10 Fontana G, Lapolla A, Sanzari M et al. An immunological evaluation of type II diabetic patients with periodontal disease. *J Diabetes Complications* 1999;13:23-30.
 - 11 Diepersloot RJ, Bouter KP, Beyer WE, Hoekstra JB, Masurel N. Humoral immune response and delayed type hypersensitivity to influenza vaccine in patients with diabetes mellitus. *Diabetologia* 1987;30:397-401.
 - 12 Adams MB, Johnson CP, Roza AM. Diabetic complications and the surgeon. *Cur Probl in Surg* 1996;XXIII, 229-298.
 - 13 Virkamäki A, Puhakainen I, Koivisto VA, Vuorinen-Markkola H, Yki-Järvinen H. Mechanisms of hepatic and peripheral insulin resistance during acute infections in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:673-679.
 - 14 Hotamisligil GS. The role of TNF α and TNF receptors in obesity and insulin resistance. *J Intern Med* 1999;245:621-625.
 - 15 Kao AS, Brandt ME, Pruitt WR et al. The epidemiology of candidemia in two united states cities: results of a population-based active surveillance. *Clin Infect Dis* 1999;29:1164-1170.
 - 16 Blitzer A, Lawson W. Patient survival factors in paranasal sinus mucormycosis. *Laryngoscope* 1980;90:635-646.
 - 17 Sugar AM. Mucormycosis. *Clin Infect Dis* 1992;14:S126-129.
 - 18 Pellsbury HC, Fischer ND. Rhinocerebral mucormycosis. *Arch Otolaryngol* 1977;103:600-604.
 - 19 Tedder M, Spratt JA, Anstadt MP, Hegde SS, Tedder SD, Lowe JE. Pulmonary mucormycosis: results of medical and surgical therapy. *Ann Thorac Surg* 1994;57:1044-1050.
 - 20 Michaeli J, Mogel P, Pelberg S et al. Emphysematous pyelonephritis. *J Urol* 1984;131:203-207.
 - 21 Williams CJ. Mucormycosis of the Genitourinary Tract. *Infect Urol* 1997;10:178-182.
 - 22 Giitter MF, Henderson LT, Afsari KK, Serebrakian AA, Alway C, Cianci P. Adjunctive hyperbaric oxygen therapy in the treatment of rhinocerebral mucormycosis. *Infect Med* 1996;13:130-136.
 - 23 Mugusi F, Swai AB, Alberti KG, McLarty DG. Increased prevalence of diabetes mellitus in patients with pulmonary tuberculosis in Tanzania. *Tubercle* 1990;71:271-276.
 - 24 Pablos-Mendez A, Blustein J, Knirsch CA. The role of diabetes mellitus in the higher prevalence of tuberculosis among Hispanics. *Am J Public Health* 1997;87:574-579.
 - 25 Taylor SN, Sanders CV. Unusual manifestations of invasive pneumococcal infection. *Am J Med* 1999;107(1A):125-275.
 - 26 Ewig S, Torres A. Severe community-acquired pneumonia. *Clin Chest Med* 1999;20:575-587.
 - 27 Michaili J, Mogle P, Perlberg S et al. Emphysematous pyelonephritis. *J Urol* 1984;131:203-208.
 - 28 Monga M, Smith R. Emphysematous pyelonephritis and cystitis. *Infect Urol* 1996;9:102-105.
 - 29 Zabbo A, Montie JE, Popowniak KL et al. Bilateral emphysematous pyelonephritis. *Urology* 1985;25:293-296.
 - 30 Seidenfeld SM, Lemaistre CF, Setiawan H et al. Emphysematous pyelonephritis caused by *Candida tropicalis*. *J Infect Dis* 1982;146:569.
 - 31 Bohlman ME, Sweren BS, Khazan R et al. Emphysematous pyelitis and emphysematous pyelonephritis characterized by computerized tomography. *South Med J* 1991;84:1438-1443.
 - 32 Klein FA, Smith MJV, Vick CW III et al. Emphysematous pyelonephritis: diagnosis and treatment. *South Med J* 1986; 79:41-46.
 - 33 Patel NP, Lavengood RW, Fernandes M, Ward JN, Walzak MP. Gas-forming infections in genitourinary tract. *Urology* 1992;39:341-345.
 - 34 Mentzer RM, Jr, Golden GT, Chandler JG et al. A comparative appraisal of emphysematous cholecystitis. *Am J Surg* 1980;129:10-15.
 - 35 Wheat LJ. Infection and diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1980;3:187-197.
 - 36 May RE, Strong R. Acute emphysematous cholecystitis. *Br J Surg* 1971;58:453-458.
 - 37 Rubin J, Yu VL. Malignant external otitis: insights into pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, and therapy. *Am J Med* 1988;85:391-398.
 - 38 Gleckman RA, Czachor JS. Managing diabetes-related infections in the elderly. *Geriatrics* 1989;44:37-46.
 - 39 Doroghazi RM, Madol JB, Hyslop NE et al. Invasive external otitis: report of 21 cases and review of the literature. *Am J Med* 1981;71:603-614.
 - 40 Lang R, Goshen S, Kitzes-Cohen R et al. Successful treatment of malignant external otitis with oral ciprofloxacin: report of experience with 23 patients. *J Infect Dis* 1990;161:537-540.
 - 41 Pedersen HB, Rosborg J. Necrotizing external otitis: amino-glycoside and beta-lactam antibiotic treatment combined with surgical treatment. *Clin Otolaryngol* 1997;22:271-274.
 - 42 McHenry CR, Brandt CP, Piotrowski JJ, Jacobs DG, Malangoni MA. Idiopathic necrotizing fasciitis: recognition, incidence and outcome of therapy. *Am Surg* 1994;60:490-494.
 - 43 Brogan TV, Nizet V. A clinical approach to differentiating necrotizing fasciitis from simple cellulitis. *Infect Med* 1997;14:734-738.
 - 44 Stone JJ, Martin JD, Jr. Synergistic necrotizing cellulitis. *Ann Surg* 1972;175:702-711.
 - 45 Sanchez Mazzaferri F, Fadil Iturralde JL, Provenzal O et al. Fournier's gangrene. Our experience over 10 years. A review of the literature. *Arch Esp Urol* 1999;52:721-727.

- 46 Gunther SF, Gunther SB. Diabetic hand infections. *Hand Clin* 1998;14:647-656.
- 47 Nolan CM, Beaty HN, Bagdade JD. Further characterization of the impaired bacteriocidal function of granulocytes in patients with poorly controlled diabetes. *Diabetes* 1978;27:889-894.
- 48 Wheat LJ, Allen SD, Henry M et al. Diabetic foot infections, bacteriologic analysis. *Arch Intern Med* 1986;146:1935-1940.
- 49 Durham JR, Lukens ML, Campanini DS, Wright JG, Smead WL. Impact of magnetic resonance imaging on the management of diabetic foot infections. *Am J Surg* 1991;162:150-153.
- 50 Grayson ML, Gibbons GW, Habershaw GM et al. Use of ampicillin/sulbactam versus imipenem/cilastatin in the treatment of limb-threatening foot infections in diabetic patients. *Clin Infect Dis* 1994;18:683-693.
- 51 Berkseth RO, Kjellstrand CM. Radiologic contrast induced nephropathy. *Med Clin North Am* 1984;68:351-371.
- 52 Taliercio CP, Vlietstra RE, Fisher LD, Burnett JC. Risks for renal dysfunction with cardiac angiography. *Ann Int Med* 1986;104:501-504.
- 53 Rodicio JL, Morales JM, Ruiopé LM. Calcium antagonists and the kidney. *Nephrol Dial Transplant* 1990;5:81-86.
- 54 Arnold PM, Baek PN, Bernardi RJ, Luck EA, Larson SJ. Surgical management of nontuberculous thoracic and lumbar vertebral osteomyelitis: report of 33 cases. *Surgical Neurol* 1997;47:551-561.
- 55 Baldwin N, Scott AR, Heller SR, O'Donoghue D, Tattersall RB. Vertebral and paravertebral sepsis in diabetes: an easily missed cause of backache. *Diabet Med* 1985;2:395-397.
- 56 Wimmer C, Gluch H, Franzreb M, Ogon M. Predisposing factors for infection in spine surgery: a survey of 850 spinal procedures. *J Spinal Disord* 1998;11:124-128.
- 57 Borger MA, Rao V, Weisel RD et al. Deep sternal wound infection: risk factors and outcomes. *Ann Thorac Surg* 1998; 65:1050-1056.
- 58 Kudsk KA. Occult gastrointestinal malignancies producing metastatic clostridium septicum infections in diabetic patients. *Surgery* 1992;112:765-774.
- 59 Bouter KP, Diepersloot RJA, Wismans FHJ et al. Humoral immune response to a yeast-derived hepatitis B vaccine in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1992;9:66-69.
- 60 Caronia S, Taylor K, Pagliaro L, Carr C, Palazzo U, Petrik J, O'Rahilly S, Shore S, Tom BD, Alexander GJ. Further evidence for an association between non-insulin-dependent diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1999;30:1059-1063.
- 61 El-Zayadi AR, Selim OE, Hamdy H, Dabbous H, Ahdy A, Moniem SA. Association of chronic hepatitis C infection and diabetes mellitus. *Trop Gastroenterol* 1998;19:141-144.
- 62 Sotiropoulos A, Peppas TA, Skliros E, Apostolou O, Kotsini

V, Pappas SI. Low prevalence of hepatitis C virus infection in Greek diabetic patients. *Diabet Med* 1999;16:250-252.

- 63 Beales PE, Pozzilli P. Caution is required with interferon alpha as a potential treatment for type 1 diabetes. *Diabetologia* 1999;42:385

14.2

ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑΣ

Σ. Γεώργια, Γ. Άρσος

Η διάγνωση της οστεομυελίτιδας σε διαβητικούς ασθενείς είναι συχνά δύσκολη, ιδίως όταν υπάρχει ήδη οστική παθολογία, δεδομένου ότι η βιοψία οστού δεν αποτελεί συνηθισμένη πρακτική και οι συνήθεις εργαστηριακές εξετάσεις συχνά δεν είναι απολύτως διαγνωστικές.^{1,2} Ως εκ τούτου, η απεικόνιση είναι απαραίτητη για την έγκαιρη και ορθή διάγνωση. Παρακάτω θα περιγραφούν οι διάφορες απεικονιστικές μέθοδοι που έχουν εφαρμοστεί στη διάγνωση της οστεομυελίτιδας με ιδιαίτερη έμφαση σε αυτήν του νευροπαθητικού ποδιού.

➤ Ακτινολογικές μέθοδοι

Απλή ακτινογραφία

Η απλή ακτινογραφία αποτελεί συνήθως την πρώτη απεικονιστική προσέγγιση στις περιπτώσεις οστεομυελίτιδας. Στα κλασικά ευρήματα περιλαμβάνονται η περιοριστική αντίδραση, η αφαλάτωση του οστού και οι λυτικές βλάβες, ενώ είναι δυνατόν να παρατηρηθεί και δημιουργία οστικών απολυμάτων.³ Τα παραπάνω μπορούν να συνδυάζονται με την παρουσία οίδηματος των μαλακών μορίων ή, σπανιότερα, με την ύπαρξη αέρα στα μαλακά μόρια. Εκτός του οίδηματος των μαλακών μορίων που συνήθως εμφανίζεται πρώιμως, ως και 48 ώρες από την έναρξη της νόσου, τα διαγνωστικά ευρήματα εμφανίζονται καθυστερημένα, μέχρι 2-3 εβδομάδες από την έναρξη των συμπτωμάτων.^{2,4}

Η παρουσία των παραπάνω ευρημάτων είναι διαγνωστική οστεομυελίτιδας σε ακέραιο δομικά οστό, δεν συμβαίνει όμως το ίδιο όταν προϋπάρχουν οστικές αλλοιώσεις. Έτσι, η διάγνωση οστεομυελίτιδας είναι ιδιαίτερα δύσκολη σε ασθενείς με νευροπαθητική οστεοαρθροπάθεια του Charcot, η οποία εμφανίζεται ακτινολογικά με μικτές βλάβες, λυτικές και σκληρυντικές.⁵ Επιπροσθέτως, η απλή ακτινογραφία δεν επιτρέπει τη διάγνωση ενεργού νόσου σε έδαφος χρόνιας οστεομυελίτιδας και στις περιπτώσεις αυτές ο συνδυασμός με άλλες απεικονιστικές μεθόδους κρίνεται απαραίτητος.⁶ Η ευαισθησία της απλής ακτινογρα-

φίας, για τη διάγνωση της οστεομυελίτιδας, σε μελέτη ανασκόπησης, ανεξαρτήτως του εξεταζόμενου πληθυσμού, κυμαινόταν από 28% έως 94%, με μέση τιμή 56%, ενώ η ειδικότητά της από 3% έως 92%, με μέση τιμή 68%.⁷ Ειδικότερα, σε ανασκόπηση 17 μελετών, σε σύνολο 363 διαβητικών ασθενών, η μέση ευαισθησία και ειδικότητα της απλής ακτινογραφίας στη διάγνωση της οστεομυελίτιδας ήταν 54% και 80% αντιστοίχως.⁸

Ανεξαρτήτως της διαγνωστικής ακρίβειας της μεθόδου, είναι κοινώς παραδεκτό ότι η απλή ακτινογραφία πρέπει να αποτελεί την πρώτη απεικονιστική εξέταση σε ασθενείς με πιθανή οστεομυελίτιδα, διότι, ακόμη και αν δεν συμβάλλει στη διάγνωση, μπορεί τουλάχιστον να απεικονίσει υποκείμενη οστική παθολογία και να διευκολύνει την ερμηνεία άλλων μεθόδων, ενώ είναι χρήσιμη και στην εκτίμηση μεταβολών σε μελλοντικές ακτινογραφίες.^{1,9}

Υπερηχοτομογραφία

Η υπερηχοτομογραφία μπορεί να είναι χρήσιμη στην έγκαιρη διάγνωση της οξείας οστεομυελίτιδας σε βρέφη και παιδιά, στα οποία πιθανώς να ελαττώνει και τη συχνότητα συμπληρωματικών απεικονιστικών εξετάσεων.⁷ Σε αυτές τις ηλικίες είναι συχνή η προσβολή γειτονικής άρθρωσης και στο υπερηχογράφημα μπορούν να απεικονιστούν ενδοαρθρικές συλλογές υγρού ή σχηματισμός υποπεριοστικών αποστημάτων.^{10,11} Τα παραπάνω ευρήματα, μάλιστα, προηγούνται των υπόλοιπων ακτινολογικών ευρημάτων κατά αρκετές ημέρες.⁴

Η υπερηχοτομογραφία θεωρείται επίσης χρήσιμη μέθοδος για να κατευθύνει βιοψία με βελόνη.^{1,11} Η μέθοδος δεν έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως στη διάγνωση της οστεομυελίτιδας στο διαβητικό πόδι. Σε μία μελέτη επί διαβητικών ατόμων, η υψηλής διακριτικής ικανότητας υπερηχοτομογραφία παρουσίαζε μεγαλύτερη ευαισθησία από την απλή ακτινογραφία και παρόμοια ευαισθησία και ειδικότητα με το σπινθηρογράφημα των οστών.¹²

Υπολογιστική αξονική τομογραφία (CT)

Πριν από την ευρεία εφαρμογή της μαγνητικής τομογραφίας (MRI), η υπολογιστική αξονική τομογραφία (CT) αποτελούσε χρήσιμη, σε περιπτώσεις αρνητικής ακτινογραφίας, εξέταση για τη διάγνωση της οστεομυελίτιδας σε ασθενείς με ένδειξη εντοπισμένης οστικής λοίμωξης.⁹ Η CT έχει υψηλή διακριτική ικανότητα, παρέχει ακριβείς ανατομικές πληροφορίες και έχει φανεί χρήσιμη στην εκτίμηση της έκτασης της λοίμωξης σε ασθενείς με οστεομυελίτιδα, ιδιαίτερα στην πελματιαία επιφάνεια του ποδιού, ώστε να καθοριστεί η καταλληλότερη θέση για χειρουργική αφαίρεση των

νεκρωμένων ιστών ή για ακρωτηριασμό.¹³

Η CT μπορεί να απεικονίσει παθολογικά ευρήματα νωρίτερα από την απλή ακτινογραφία, έχει όμως υψηλότερο κόστος.¹ Η CT θεωρείται ότι υπερέχει της MRI στην απεικόνιση της φλοιικής καταστροφής, του περιοστικού σχηματισμού νέου οστού, της ενδομυελικής παρουσίας αέρα και του εντοπισμού απολύματος, ευρήματα που μπορεί να μην είναι έκδηλα στην MRI.^{6,n} Από την άλλη πλευρά, η διάκριση μεταξύ διαπύησης, αντιδραστικού κοκκιωματώδους ιστού, οιδήματος και ίνωσης δεν μπορεί να γίνει με ακρίβεια με την αξονική τομογραφία.¹ Στην απεικόνιση αποστημάτων στα μαλακά μόρια ή συριγγίων η MRI υπερτερεί, αν και η χορήγηση σκιαγραφικής ουσίας βοηθά στην απεικόνισή τους και στη CT. Η αξονική τομογραφία μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη διενέργεια κατευθυνόμενης βιοψίας με βελόνη και επιπλέον θεωρείται χρήσιμη μέθοδος στην απεικόνιση της σπονδυλικής οστεομυελίτιδας, όταν δεν μπορεί να γίνει MRI.⁷

Μαγνητική τομογραφία (MRI)

Η απεικόνιση με την τεχνική του μαγνητικού συντονισμού (MRI) χρησιμοποιείται ευρέως τα τελευταία χρόνια στην εκτίμηση φλεγμονών των οστών και των μαλακών μορίων. Η μέθοδος υπερέχει της CT στη διάκριση της φλεγμονής των μαλακών μορίων από την οστική λοίμωξη, ενώ στα πλεονεκτήματά της περιλαμβάνεται η πολυεπίπεδη απεικόνιση και η απουσία των τεχνικών σφαλμάτων από το οστό (beam-hardening artifacts).² Η MRI, επειδή απεικονίζει πρώιμως το οίδημα του μυελού των οστών, θεωρείται χρήσιμη μέθοδος για την πρώιμη ανίχνευση της οστεομυελίτιδας, ενώ είναι χρήσιμη και στον καθορισμό της έκτασης της λοίμωξης και στον σχεδιασμό της χειρουργικής θεραπείας.^{15,16} Όπως και οι προαναφερθείσες ακτινολογικές εξετάσεις, μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για να κατευθύνει την αναρρόφηση με βελόνη ή λήψη βιοψίας από τη λοιμώδη εστία.¹⁴

Η οξεία οστεομυελίτιδα χαρακτηρίζεται από μεταβολή της σύστασης του μυελού των οστών - αύξηση του ενδομυελικού ύδατος - λόγω οιδήματος, εξιδρώματος και υπεραιμίας.⁶ Ο προσβεβλημένος μυελός εμφανίζει χαμηλής έντασης σήμα στην T1 ακολουθία και υψηλής έντασης σήμα στην T2 ακολουθία ή τις STIR (short time inversion recovery) εικόνες.¹⁷ Ωστόσο, τα παραπάνω ευρήματα δεν είναι ειδικά οστεομυελίτιδας, καθώς παρατηρούνται σε κάθε αιτιολογία οίδημα του μυελού των οστών και επομένως μπορούν επίσης να παρατηρηθούν σε μη-φλεγμονώδεις καταστάσεις, όπως κατάγματα, κακοήθεις όγκοι, αιμορραγίες, οστεονέκρωση, μετεγχειρητικές μεταβολές των οστών ή σε οστεοαρθροπάθεια.^{14,18}

Σε μελέτη ανασκόπησης, η ευαισθησία και η ειδικότητα της μαγνητικής τομογραφίας στη διάγνωση της οστεομυελίτιδας κυμαίνονταν από 60% ως 100% και από 50% ως 95% αντιστοίχως.⁷ Αντικρουόμενες είναι οι απόψεις για την αξία της MRI στη διάγνωση επιπεπλεγμένων μορφών οστεομυελίτιδας, στις οποίες συμπεριλαμβάνονται και οι λοιμώξεις του διαβητικού ποδιού.¹⁹ Βελτίωση στη διαγνωστική ακρίβεια αναφέρεται γενικώς με τη χρησιμοποίηση STIR ακολουθιών ή γαδολίνιου.¹³ Ωστόσο σε πρόσφατες μελέτες αποδεικνύεται πλέον ότι το γαδολίνιο είναι νεφροτοξικό σε ασθενείς με επιβαρημένη νεφρική λειτουργία, όπως είναι αρκετοί ασθενείς με διαβήτη.^{19,20} Σε ανασκόπηση 17 μελετών, σε σύνολο 183 ασθενών, η μέση ευαισθησία και ειδικότητα της MRI στη διάγνωση της οστεομυελίτιδας στο διαβητικό πόδι, ανεξαρτήτως της θέσης της βλάβης, ήταν 92% και 84% αντιστοίχως.⁸ Ειδικότερα, η MRI φαίνεται ότι παρουσιάζει γενικώς υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα στη διάγνωση της οστεομυελίτιδας στο πρόσθιο τμήμα του ποδιού, καθόσον μπορεί να διακρίνει την οστεομυελίτιδα από τη φλεγμονή των μαλακών ιστών.²¹ Αντιθέτως, η διαγνωστική αξία της μεθόδου ελαττώνεται στο μέσο και οπίσθιο τμήμα του ποδιού, όταν συνυπάρχει νευροπαθητική οστεοαρθροπάθεια, επειδή δεν μπορεί να διαφοροδιαγνώσει το οίδημα του μυελού που οφείλεται στην οστεομυελίτιδα από το οίδημα που υφίσταται λόγω της οστεοαρθροπάθειας.²²

Επίσης η MRI δεν θεωρείται χρήσιμη στην εκτίμηση της απάντησης στη θεραπευτική αγωγή, καθόσον η παρουσία οιδήματος του μυελού των οστών επιμένει ακόμη και μήνες μετά τη θεραπεία.¹ Για την απεικονιστική εκτίμηση του θεραπευτικού αποτελέσματος ή τον καθορισμό της ενεργότητας της νόσου, είναι απαραίτητες οι ραδιονουκλιδικές μέθοδοι.

Ραδιονουκλιδικές μέθοδοι

Η Πυρηνική Ιατρική έχει παραδοσιακά παίξει σημαντικό ρόλο στην απεικόνιση των φλεγμονών και λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων και των οστικών, αφού διαθέτει ποικιλία μη ειδικών και ειδικών ραδιοφαρμάκων και συνδυασμό εξετάσεων αναλόγως του εκάστοτε κλινικού προβλήματος. Η σπινθηρογραφική απεικόνιση βασίζεται στις λειτουργικές μεταβολές των ιστών, με αποτέλεσμα οι ραδιοϊσοτοπικές εξετάσεις να έχουν το πλεονέκτημα της απεικόνισης των φλεγμονωδών εστιών σε πρώιμα στάδια, όταν δεν έχουν γίνει ακόμη εμφανείς οι ανατομικές αλλαγές.²³ Οι μέθοδοι της Πυρηνικής Ιατρικής παρέχουν πολύτιμες πληροφορίες όχι μόνο για την εντόπιση της φλεγμονής/λοιμώξης στο μυοσκελετικό σύστημα, αλλά και για την εκτίμηση της ενεργότητας της νόσου και τον έλεγχο

του θεραπευτικού αποτελέσματος.²⁴ Επίσης πλεονέκτημά τους, συγκριτικά με τις ακτινολογικές μεθόδους με χρήση σκιαγραφικών ουσιών, είναι η απουσία επιβάρυνσης της νεφρικής λειτουργίας.

Σπινθηρογράφημα οστών

Το σπινθηρογράφημα οστών τριών φάσεων με φωσφορικές ενώσεις επισημασμένες με τεχνητό χρησιμοποιείται από ετών για την ανίχνευση οστικών φλεγμονών. Το συνθετικότερα χρησιμοποιούμενο ραδιοφάρμακο είναι το ^{99m}Tc-Μεθυλο-διφωσφονικό (methylene-diphosphonate –medronate- MDP), το οποίο παρουσιάζει την ταχύτερη αιματική κάθαρση. Η οστική πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου γίνεται στην επιφάνεια του οστού, με ενσωμάτωσή του στο σύμπλοκο μεταλλικής ουσίας – κρυστάλλου υδροξυαπατίτη. Η πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου στη θέση της βλάβης εξαρτάται από την αιματική ροή και την οστεοβλαστική δραστηριότητα.²⁵

Στην οστεομυελίτιδα, το σπινθηρογράφημα θετικοποιείται πρωίμως τις πρώτες 24-48 ώρες από την έναρξη των συμπτωμάτων, γεγονός που επιτρέπει την έγκαιρη διάγνωση.²⁶ Τυπικά σπινθηρογραφικά ευρήματα της οστεομυελίτιδας θεωρούνται η εστιακή ή διάχυτα αυξημένη αρτηριακή ροή κατά τη δυναμική φάση της μελέτης, η εστιακή υπεραϊμία στις εικόνες της αιματικής δεξαμενής και η αντίστοιχη εστιακά αυξημένη οστεοβλαστική δραστηριότητα στις καθυστερημένες λήψεις.²⁷ Η τριάδα αυτή των παθολογικών ευρημάτων θεωρείται διαγνωστική οστεομυελίτιδας σε απουσία προϋπάρχουσας οστικής παθολογίας.² Το σπινθηρογράφημα οστών τριών φάσεων θεωρείται επίσης γενικώς χρήσιμη μέθοδος στη διάκριση της οστεομυελίτιδας από την κυτταρίτιδα, εφόσον στην κυτταρίτιδα αυξημένη συγκέντρωση του ραδιοφαρμάκου παρατηρείται μόνο στις δυο πρώτες φάσεις της μελέτης, σε αντίθεση με την οστεομυελίτιδα.⁷

Ωστόσο, παρόμοια με την οστεομυελίτιδα ευρήματα μπορούν να παρατηρηθούν και σε άλλες παθολογικές καταστάσεις που σχετίζονται με αυξημένη αιμάτωση και οστικό μεταβολισμό, οπότε ελαττώνεται η διαγνωστική ακρίβεια της μεθόδου. Στις περισσότερες μελέτες η ευαισθησία της μεθόδου είναι υψηλή.²⁸ Σε απουσία προηγούμενων παθολογικών καταστάσεων των οστών, τόσο η ευαισθησία όσο και η ειδικότητα της μεθόδου είναι της τάξης του 90%. Σε ανασκόπηση 13 μελετών σε σύνολο 983 ασθενών με ακέραια οστά, το σπινθηρογράφημα των οστών παρουσίαζε μέση ευαισθησία 88% και μέση ειδικότητα 92%.² Άλλη μελέτη (ανασκόπηση) αναφέρει σχετικά χαμηλότερη ειδικότητα της τάξης του 60-70%.²⁴

Η έλλειψη ειδικότητας του σπινθηρογραφήματος

οστών τριών φάσεων στη διάγνωση της οστεομυελίτιδας είναι εμφανής και αποτελεί σημαντικό πρόβλημα στις επιπεπλεγμένες περιπτώσεις οστεομυελίτιδας, όπως σε ασθενείς με προηγηθείσες επεμβάσεις, ενδαρθρικές προσθέσεις ή τοποθετήσεις ήλων, κακώσεις, ή στο νευροπαθητικό διαβητικό πόδι, καταστάσεις, δηλαδή, όπου συνηθέστερα πλέον τίθεται το ερώτημα ύπαρξης ή απουσίας οστεομυελίτιδας στην κλινική πράξη.²⁹ Σε ανασκόπηση 19 μελετών σε σύνολο 800 ασθενών με προϋπάρχουσες αλλοιώσεις των οστών, η μέση ευαισθησία της μεθόδου στη διάγνωση συνυπάρχουσας οστεομυελίτιδας ήταν υψηλή (93%), η μέση ειδικότητα όμως ήταν χαμηλή, 34%.²

Ειδικότερα στο διαβητικό πόδι, έχει βρεθεί ότι η συχνή συνύπαρξη φλεγμονών των μαλακών μορίων που χρονίζουν ή νευροπαθητικών αρθρώσεων, μπορεί να οδηγήσει σε ψευδώς θετικά αποτελέσματα και μεγάλη ελάττωση της ειδικότητας του σπινθηρογραφήματος οστών τριών φάσεων στη διάγνωση της οστεομυελίτιδας.^{14, 26, 27} Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση, σε σύνολο 719 θέσεων διαβητικού ποδιού, η μέση ευαισθησία και ειδικότητα της μεθόδου στη διάγνωση της οστεομυελίτιδας ήταν 90,3% και 46,4% αντιστοίχως.²² Η ακρίβεια της μεθόδου φαίνεται να εξαρτάται σημαντικά από τη συχνότητα της νευροπαθητικής οστεοαρθροπάθειας και τη θέση της βλάβης. Η ειδικότητα και ακρίβεια της μεθόδου είναι χαμηλότερες στο μέσο και οπίσθιο τμήμα του ποδιού, θέσεις όπου απαντάται συχνότερα η νευροπαθητική οστεοαρθροπάθεια.¹⁴

Έχει υποστηριχθεί ότι η προσθήκη της 4ης φάσης (λήψεις 24 ωρών) αυξάνει την ειδικότητα της μεθόδου και μπορεί να βοηθήσει στη διάγνωση επιπεπλεγμένων μορφών οστεομυελίτιδας.³⁰ Ωστόσο, αύξηση της συγκέντρωσης του ιχνηθέτη κατά την 4η φάση του σπινθηρογραφήματος των οστών δεν αποτελεί χαρακτηριστικό μόνο της οστεομυελίτιδας, αλλά έχει επίσης παρατηρηθεί σε κατάγματα, όγκους, εκφυλιστικές αλλοιώσεις και σε νευροπαθητική οστεοαρθροπάθεια, καταστάσεις στις οποίες η 4η φάση της μελέτης είναι διαγνωστικά λιγότερο χρήσιμη.²⁹

Παρά την ελαττωμένη ειδικότητά του σε επιπεπλεγμένες καταστάσεις, το σπινθηρογράφημα των οστών θεωρείται από τους περισσότερους συγγραφείς χρήσιμο ως εξέταση διαλογής στις περιπτώσεις πιθανής οστεομυελίτιδας λόγω της υψηλής ευαισθησίας του στην ανίχνευση της οστεοβλαστικής αντίδρασης. Στα πλεονεκτήματα της μεθόδου συμπεριλαμβάνεται η πρώιμη ανίχνευση των βλαβών, σε σχέση με τις ακτινολογικές μεθόδους, και η δυνατότητα ολοσωματικού ελέγχου με σχετικά μικρή δόση ακτινοβολίας στον ασθενή.³¹ Επίσης είναι εξέταση χαμηλού σχετικά κόστους, δεν απαιτεί προετοιμασία του ασθενούς και

ολοκληρώνεται σχετικά γρήγορα.^{2,28} Το μεγάλο πλεονέκτημα της μεθόδου έγκειται στο γεγονός ότι το αρνητικό αποτέλεσμα αποκλείει πρακτικά την οστεομυελίτιδα.²⁷ Ωστόσο, οι περισσότεροι συγγραφείς συμφωνούν ότι για την ακριβή διάγνωση της οστεομυελίτιδας σε επιπεπλεγμένες περιπτώσεις, όπως σε διαβητικούς ασθενείς, το σπινθηρογράφημα των οστών τριών φάσεων συνήθως δεν επαρκεί και προτείνεται ο συνδυασμός του με άλλη ειδικότερη εξέταση, όπως σπινθηρογράφημα με επισημασμένα λευκά αιμοσφαίρια ή γάλλιο, αναλόγως του κλινικού προβλήματος.⁷ Ειδικότερα για την διάγνωση της οστεομυελίτιδας σε έδαφος αρθροπάθειας Charcot, το σπινθηρογράφημα των οστών είναι προβλέψιμο ψευδώς θετικό και δεν ενδείκνυται ως η ραδιονουκλιδική εξέταση πρώτης εκλογής. Στις παραπάνω περιπτώσεις θα πρέπει να προηγείται το σπινθηρογράφημα με επισημασμένα λευκά αιμοσφαίρια.

Τέλος, το σπινθηρογράφημα των οστών δεν είναι χρήσιμη μέθοδος για την παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου και την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της αντιβιοτικής ή χειρουργικής θεραπείας, διότι οι μεταβολές είναι πολύ βραδείες.²¹ Η αυξημένη πρόσληψη των διφωσφονικών μπορεί να επιμένει για μήνες ή και χρόνια μετά την αποκατάσταση ενός κατάγματος ή την αποθεραπεία της οστεομυελίτιδας.²⁸ Στην παρακολούθηση της πορείας της νόσου και την αξιολόγηση των μεταβολών μετά τη θεραπεία, χρήσιμες θεωρούνται εξετάσεις με ειδικότερα ραδιοφάρμακα.¹

Σπινθηρογράφημα με γάλλιο (⁶⁷Ga-citrate)

Το κιτρικό γάλλιο-67, μέχρι την ανάπτυξη μεθόδων επισήμανση των λευκών αιμοσφαιρίων, ήταν το κύριο ραδιοφάρμακο για απεικόνιση φλεγμονών.³² Η ευαισθησία της μεθόδου στη διάγνωση της οξείας οστεομυελίτιδας είναι υψηλή, της τάξης του 80-85%. Ωστόσο, δεν αποτελεί εξέταση ειδική για οστική λοίμωξη, εφόσον αυξημένη συγκέντρωση γαλλίου μπορεί να παρατηρηθεί σε θέσεις αυξημένου οστικού μεταβολισμού και επί απουσίας φλεγμονής ή λοίμωξης. Η ειδικότητα της μεθόδου παρουσιάζει ευρεία διακύμανση στις διάφορες μελέτες, με μέση τιμή 68%.⁷ Σήμερα, ο συνδυασμός του σπινθηρογραφήματος οστών με το σπινθηρογράφημα με γάλλιο θεωρείται χρήσιμη διαγνωστική ραδιονουκλιδική μέθοδος σε περιπτώσεις σπονδυλικής οστεομυελίτιδας, χρόνιας οστεομυελίτιδας και φλεγμονών ορθοπεδικών προσθέσεων.^{24,33,34} Για τη διάγνωση της οστεομυελίτιδας στο διαβητικό πόδι, το σπινθηρογράφημα με γάλλιο δεν θεωρείται χρήσιμο, λόγω του μεγάλου αριθμού ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων στις περιπτώσεις νευροπαθητικής

οστεοαρθροπάθειας που επιπλέκονται με λοίμωξη, γι' αυτό έχει εγκαταλειφθεί στην κλινική πράξη.

Σπινθηρογράφημα με αυτόλογα *in vitro* επισημασμένα λευκά αιμοσφαίρια

Η εφαρμογή στην κλινική πράξη της απεικόνισης με *in vitro* επισημασμένα αυτόλογα λευκά αιμοσφαίρια αποτέλεσε σημαντική εξέλιξη στο πεδίο της απεικόνισης των φλεγμονών και λοιμώξεων. Η απεικόνιση με *in vitro* επισημασμένα με ^{111}In ή $^{99\text{m}}\text{Tc}$, αυτόλογα λευκά αιμοσφαίρια παραμένει μέχρι σήμερα, παρά την πληθώρα των αναπτυσσόμενων ραδιοφαρμάκων, μέθοδος εκλογής της Πυρηνικής Ιατρικής για την απεικόνιση των εστιών φλεγμονής και λοίμωξης στις περισσότερες κλινικές καταστάσεις.²⁴ Η μέθοδος εφαρμόζεται ευρέως και στην απεικόνιση της οστεομυελίτιδας σε επιπελεγμένες περιπτώσεις.⁷

Είναι γνωστό ότι τα λευκά αιμοσφαίρια αποτελούν το κύριο κυτταρικό στοιχείο της φλεγμονώδους απάντησης των ιστών σε έναν βλαπτικό παράγοντα. Σε περίπτωση φλεγμονής ή λοίμωξης, η μετανάστευση των ουδετερόφιλων λευκοκυττάρων στη θέση της βλάβης μέσω της δράσης χημειοτακτικών παραγόντων είναι ταχεία, εντός 30-40 λεπτών από τη διέγερσή τους.^{25,35} Η απεικόνιση με *in vitro* επισημασμένα λευκά αιμοσφαίρια παρουσιάζει υψηλή ειδικότητα στη διάγνωση της φλεγμονής. Η εξέταση είναι ειδική στην ανίχνευση λευκοκυτταρικής διήθησης, αλλά δεν διαχωρίζει την άσηπτη από τη σηπτική φλεγμονή (μικρότερη, συνήθως, συγκέντρωση λευκοκυττάρων παρατηρείται και σε άσηπτες φλεγμονώδεις καταστάσεις).²⁴

Επισήμανση των λευκών αιμοσφαιρίων με *in vitro*.

Για περισσότερες από τρεις δεκαετίες η *in vitro* επισήμανση των λευκών αιμοσφαιρίων γίνονταν με ^{111}In -oxine.³⁶ Όμως, τα μη ιδεώδη φυσικά χαρακτηριστικά του (παραγωγή σε κύκλοτρο, εκπομπή μέσης ενέργειας γ-ακτινοβολίας, μεγάλος φυσικός χρόνος υποδιπλασιασμού) με αποτέλεσμα υψηλό κόστος, σχετικά πτωχή ποιότητα απεικόνισης και υψηλή ολοσωματική δόση ακτινοβολίας στον εξεταζόμενο, οδήγησαν σε ανάπτυξη της επισήμανσης των λευκών αιμοσφαιρίων με $^{99\text{m}}\text{Tc}$.^{37, 38}

Έτσι, μετά την εισαγωγή της μεθόδου επισήμανσης των λευκών αιμοσφαιρίων με $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO, η τελευταία αντικατέστησε σε μεγάλη κλίμακα την παλαιότερη μέθοδο με ^{111}In -oxine, ώστε σήμερα είναι γενικά περιορισμένες οι κλινικές καταστάσεις στις οποίες προτιμάται η σήμανση των λευκών αιμοσφαιρίων με ^{111}In -oxine, όπως οι φλεγμονές των νεφρών, της ουροδόχου και χοληδόχου κύστης, η χρόνια οστεομυελίτιδα και γενικώς χρόνιες φλεγμονές.²⁵

Επισήμανση των λευκών αιμοσφαιρίων με $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO

Το 99-μετασταθερό τεχνητό ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) είναι το ραδιονουκλίδιο που χρησιμοποιείται στην πλειονότητα των εξετάσεων της Πυρηνικής Ιατρικής, διότι παρουσιάζει βραχύ χρόνο υποδιπλασιασμού (6 ώρες) και εκπομπή γ-ακτινοβολίας με ενέργεια 140 KeV, ιδανική για τις σύγχρονες γ-κάμερες. Επιπλέον, ως προϊόν γεννήτριας είναι ευρέως διαθέσιμο σε κάθε τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής, είναι φθηνό, συνδέεται εύκολα με διάφορα μόρια και δεν εμφανίζει τοξικότητα.

Για την *in vitro* επισήμανση των λευκών αιμοσφαιρίων χρησιμοποιείται $^{99\text{m}}\text{Tc}$ συνδεδεμένο με μια λιπόφιλη αμίνη, την hexamethylpropylene amine oxime (HMPAO).³⁷ Η σήμανση βασίζεται στη λιποφιλικότητα του HMPAO, η οποία επιτρέπει στο $^{99\text{m}}\text{Tc}$ να εισέλθει στα λευκοκύτταρα, τα οποία έχουν προηγουμένως διαχωριστεί από τα υπόλοιπα κύτταρα του αίματος. Έτσι, το σύμπλοκο $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO διασχίζει ταχύως, με παθητική διάχυση, την κυτταρική μεμβράνη των λευκών αιμοσφαιρίων, εν συνεχεία μετατρέπεται ενδοκυτταρίως σε υδρόφιλο και παγιδεύεται στον κυτταρικό πυρήνα και τα μιτοχόνδρια.³⁶

Η απεικόνιση με επισημασμένα με $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO λευκά αιμοσφαίρια έχει χρησιμοποιηθεί επιτυχώς σε ποικίλες παθολογικές καταστάσεις, μεταξύ των οποίων σε οστικές φλεγμονές, λοιμώξεις μαλακών μορίων, αγγειακές φλεγμονές και φλεγμονές αγγειακών μοσχευμάτων, καθώς και σε περιπτώσεις φλεγμονώδους νόσου του εντέρου.³⁸ Η μέθοδος θεωρείται ιδιαίτερα χρήσιμη στη διάγνωση της οξείας οστεομυελίτιδας, κυρίως όταν αυτή αφορά σε μικρές ανατομικές περιοχές όπως στο πόδι.³⁸

Τέλος, το σπινθηρογράφημα με επισημασμένα λευκά αιμοσφαίρια θεωρείται η καταλληλότερη μέθοδος για την εκτίμηση της απάντησης στη θεραπεία. Έχει βρεθεί ότι τα παθολογικά ευρήματα επανέρχονται στο φυσιολογικό σε 2 έως 8 εβδομάδες από την έναρξη της κατάλληλης αντιβιοτικής αγωγής.^{2,39,27}

Απεικόνιση της οστεομυελίτιδας με *in vitro* επισημασμένα λευκά αιμοσφαίρια

Η απεικόνιση με *in vitro* επισημασμένα λευκά αιμοσφαίρια θεωρείται πολύ χρήσιμη μέθοδος στη διάγνωση της οστεομυελίτιδας, διότι τα επισημασμένα λευκά αιμοσφαίρια συγκεντρώνονται σε περιοχές αυξημένης οστεοβλαστικής δραστηριότητας μόνο εφόσον υπάρχει φλεγμονή ή λοίμωξη.² Για την ακριβέστερη διάγνωση της οστεομυελίτιδας σε περιπτώσεις όπου προϋπάρχουν δομικές μεταβολές των οστών ή φλεγμονές των μαλακών μορίων, ο συνδυασμός ρα-

διονουκλιδικών μελετών πλεονεκτεί έναντι του απλού σπινθηρογραφήματος με επισημασμένα λευκά αιμοσφαίρια.⁴⁰ Έτσι, για αύξηση της εντοπιστικής ακρίβειας, τα ευρήματα του σπινθηρογραφήματος με επισημασμένα λευκά αιμοσφαίρια ερμηνεύονται συγκριτικά με εκείνα του σπινθηρογραφήματος των οστών. Η μελέτη θεωρείται θετική για ύπαρξη οστεομυελίτιδας, όταν υπάρχει αυξημένη εστιακή συγκέντρωση επισημασμένων λευκών αιμοσφαιρίων σε θέση αυξημένης οστεοβλαστικής δραστηριότητας στο σπινθηρογράφημα των οστών.²⁹

Οι μελέτες με επισημασμένα λευκά αιμοσφαίρια χαρακτηρίζονται γενικώς από υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα (της τάξης του 90%) στη διάγνωση της οστεομυελίτιδας στον περιφερικό σκελετό και θεωρούνται ιδιαίτερως χρήσιμες για αποκλεισμό της λοίμωξης σε περιπτώσεις προϋπάρχουσας οστικής παθολογίας, όπως συνήθως συμβαίνει στο διαβητικό πόδι.^{7, 41, 42, 43}

Η νεότερη ειδικά μέθοδος των επισημασμένων με ^{99m}Tc-HMPAO λευκών αιμοσφαιρίων έχει ευαισθησία και ειδικότητα στη διάγνωση της οξείας οστεομυελίτιδας ιδιαίτερως υψηλή, 97,7% και 96,8% αντιστοίχως.⁴⁴ Στη χρόνια οστεομυελίτιδα, αντιθέτως, προτιμάται η επισήμανση των λευκών αιμοσφαιρίων με ¹¹¹In-oxine, διότι η σταθερότητα της σύνδεσης επιτρέπει την καθυστερημένη απεικόνιση, η οποία είναι συχνά χρήσιμη λόγω αργής μετανάστευσης των λευκοκυττάρων στη φλεγμονώδη εστία.⁴⁵ Ανεξαρτήτως της μεθόδου επισήμανσης, η ευαισθησία του σπινθηρογραφήματος με επισημασμένα λευκά αιμοσφαίρια στη διάγνωση της οστεομυελίτιδας στη σπονδυλική στήλη είναι περιορισμένη.²⁹ Τέλος, δυσχέρειες στη διάγνωση, λόγω ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων, έχουν περιγραφεί εκτός από τις περιπτώσεις ασθενών με προθέσεις και στο διαβητικό πόδι, σε ρευματικές φλεγμονές, σε έκτοπη οστεοποίηση και σε δρεπανοκυτταρική νόσο.^{30, 46}

Απεικόνιση οστεομυελίτιδας στο διαβητικό πόδι και σπινθηρογράφημα μυελού των οστών

Μελέτες σε ομάδες αμιγώς διαβητικών ασθενών δείχνουν ότι το σπινθηρογράφημα με επισημασμένα, με ^{99m}Tc-HMPAO, λευκά αιμοσφαίρια συμβάλλει καθοριστικά στην διαφοροδιάγνωση των φλεγμονών του διαβητικού ποδιού παρουσιάζοντας ευαισθησία μεγαλύτερη του 90% και ειδικότητα της τάξης του 95%.⁴⁷⁻⁴⁹

Στις περισσότερες, ωστόσο, από τις παραπάνω μελέτες το σημαντικότερο πρόβλημα που αναδύεται είναι η διάκριση της οστεομυελίτιδας από τη νευροπαθητική άρθρωση. Έτσι, ενώ η απουσία συγκέντρωσης λευκών αιμοσφαιρίων από την κλινικά ύποπτη περιοχή θεωρείται ότι αποκλείει ενεργό φλεγμονώδη διεργασία, αυξημένη συγκέντρωση λευκών αιμοσφαιρίων

έχει περιγραφεί και σε μη σχετιζόμενες με λοίμωξη νευροπαθητικές αρθρώσεις, ιδιαιτέρως στις περιπτώσεις όπου η καταστροφή της άρθρωσης είναι ταχέως εξελισσόμενη. Μάλιστα σε μία σχετική μελέτη είχε αναφερθεί ποσοστό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων 31%.⁵⁰ Στις παραπάνω περιπτώσεις απαιτείται συμπληρωματικό σπινθηρογράφημα μυελού των οστών, όπως αναπτύσσεται παρακάτω.

Η διάγνωση της οστικής φλεγμονής σε συνθήκες μεταβολής της φυσιολογικής κατανομής του μυελού των οστών, όπως ύστερα από τραύμα, ακτινοβολήση, μετεγχειρητικώς σε αρθροπλαστικές ή τοποθέτηση ήλων και σε περιπτώσεις αρθροπάθειας Charcot, είναι συχνά δύσκολη με όλες τις προαναφερθείσες μεθόδους (ακτινολογικές και ραδιοϊσοτοπικές).² Στις παραπάνω περιπτώσεις, ο συνδυασμός σπινθηρογραφήματος με επισημασμένα λευκά αιμοσφαίρια και σπινθηρογραφήματος μυελού των οστών με ^{99m}Tc-κolloειδή (συνήθως κolloειδές κασσιτέρου ή θειούχο) θεωρείται σήμερα η καταλληλότερη απεικονιστική διαγνωστική μέθοδος.^{22, 30} Τόσο τα λευκά αιμοσφαίρια όσο και τα κolloειδή συγκεντρώνονται στον αιμοποιητικά ενεργό μυελό των οστών, η λοίμωξη όμως πιστεύεται ότι δρά αντίθετα στους δύο αυτούς παράγοντες, διεγείροντας την πρόσληψη των λευκών αιμοσφαιρίων και καταστέλλοντας την πρόσληψη των κolloειδών από τον μυελό. Έτσι η συνδυασμένη μελέτη θεωρείται θετική για λοίμωξη, όταν τα επισημασμένα λευκά αιμοσφαίρια συγκεντρώνονται σε θέση όπου δεν υπάρχει (ή όπου υπάρχει συγκριτικά μικρότερη) συγκέντρωση κolloειδούς, ενώ η συμφωνία ως προς την τοπογραφική κατανομή και την ένταση της συγκέντρωσης των δύο ραδιοφαρμάκων μαρτυρεί την παρουσία ενεργού μυελού των οστών και όχι λοίμωξης.³⁰

Στο διαβητικό πόδι, ο παραπάνω συνδυασμός εξετάσεων είναι ιδιαίτερα χρήσιμος για τη διάγνωση της οστεομυελίτιδας που αναπτύσσεται σε έδαφος αρθροπάθειας Charcot.⁵¹ Σε ασθενείς με αρθροπάθεια Charcot το σπινθηρογράφημα των οστών τριών φάσεων είναι πάντοτε παθολογικό, ανεξαρτήτως της συνύπαρξης οστεομυελίτιδας και επομένως μπορεί να παρακαμφθεί ως εξέταση πρώτης εκλογής για τη διάγνωση της οστεομυελίτιδας.

Σπινθηρογράφημα με επισημασμένα μονοκλωνικά αντισώματα έναντι των λευκών αιμοσφαιρίων

Τα τελευταία χρόνια, σημαντικό ενδιαφέρον έχει εκδηλωθεί για την *in vivo* επισήμανση των λευκών αιμοσφαιρίων με επισημασμένα με ^{99m}Tc μονοκλωνικά αντισώματα έναντι επιφανειακών αντιγόνων των λευκών. Η ανάδειξη της θέσης της φλεγμονής γίνεται είτε με καθήλωση του αντισώματος στα λευκά αιμοσφαίρια

και εν συνεχεία με μετανάστευση των τελευταίων στη φλεγμονώδη εστία με χημειοτακτικούς μηχανισμούς ή απλώς με μεταφορά του ελεύθερου αντισώματος στη θέση της φλεγμονής, με μη ειδικό μηχανισμό, λόγω της τοπικά αυξημένης αγγειακής διαπερατότητας.⁵² Μεγάλο πλεονέκτημα αποτελεί η απλότητα της τεχνικής, ενώ μειονέκτημα συνιστά η διέγερση παραγωγής HAMA (human anti-mouse antibodies), ειδικά όταν χρησιμοποιείται ολόκληρο το αντίσωμα και μάλιστα με επανειλημμένες χορηγήσεις.

Οι μέθοδοι αυτές φαίνεται να έχουν υψηλή ευαισθησία στη διάγνωση της οστεομυελίτιδας στον περιφερικό σκελετό, η οποία ελαττώνεται σε κεντρικότερες θέσεις (100% στον άκρο πόδα, 85% στα γόνατα, 69% στην περιοχή των ισχίων).⁵³ Η μεταβολή αυτή αποδίδεται σε φυσιολογική πρόσληψη του αντισώματος από τον ενεργό μυελό των οστών στα κεντρικότερα τμήματα του σκελετού, όπως συμβαίνει και με τα *in vitro* επισημασμένα λευκά αιμοσφαίρια, με αποτέλεσμα να μην είναι διακριτές οι εστίες φλεγμονής στις παραπάνω θέσεις. Ψευδώς θετικά αποτελέσματα έχουν επίσης αναφερθεί σε αιματώματα, άσηπτες φλεγμονές και κατάγματα.⁶

Ειδικότερα, το ^{99m}Tc-anti-NCA-90 Fab' κλάσμα αντισώματος (Leukoscan) έχει χρησιμοποιηθεί σε αρκετές μελέτες για την ανίχνευση οστικών φλεγμονών σε ασθενείς με ορθοπεδικές επεμβάσεις, καθώς και σε φλεγμονές διαβητικού ποδιού. Στη μεγαλύτερη, μέχρι σήμερα, μελέτη σε 220 ασθενείς με ορθοπεδικές προσθέσεις και διαβητικά πόδια, η ευαισθησία, ειδικότητα και ακρίβεια της μεθόδου στην ανίχνευση οστικής φλεγμονής σε διαβητικά πόδια ήταν 92%, 75% και 88% αντιστοίχως.⁵⁴ Με καθυστερημένη απεικόνιση 24 ωρών μετά τη χορήγηση, παρατηρήθηκε βελτίωση της ειδικότητας στο διαβητικό πόδι (από 75% σε 85%) με επιμήκυνση όμως της διάρκειας της μελέτης.

Παρά την υψηλή ευαισθησία τους, τα επισημασμένα μονοκλωνικά αντισώματα φαίνεται να υστερούν σε ειδικότητα στη διάγνωση της οστεομυελίτιδας στο διαβητικό πόδι σε σύγκριση με τα *in vitro* επισημασμένα με ^{99m}Tc-HMPAO λευκά αιμοσφαίρια, παρουσιάζοντας ψευδώς θετικά αποτελέσματα σε περιπτώσεις ελλκών.^{54,55,56} Σε μελέτη ποδών 122 διαβητικών ασθενών το σπινθηρογράφημα με επισημασμένα μονοκλωνικά αντισώματα παρουσίαζε ευαισθησία 91% και ειδικότητα 56% στη διάγνωση της οστεομυελίτιδας, έναντι 79% και 67% των *in vitro* επισημασμένων λευκών αιμοσφαιρίων.⁵⁶ Οποσδήποτε, είναι μια απλή και ασφαλής μέθοδος, όταν χρησιμοποιούνται κλάσματα αντισωμάτων, η οποία θα μπορούσε πιθανώς να χρησιμοποιηθεί εναλλακτικά σε κέντρα όπου δεν υπάρχει εμπειρία στην *in vitro* τεχνική σήμανσης των λευκών αιμοσφαιρίων.

Απεικόνιση με ¹⁸F-FDG-PET

Τα τελευταία χρόνια, για την ανίχνευση των εστιών φλεγμονής/λοίμωξης έχει χρησιμοποιηθεί και η απεικόνιση με Ποζιτρονιακή Τομογραφία Εκπομπής (Positron Emission Tomography, PET) με τη χρήση ¹⁸F-fluoro deoxy glucose (¹⁸F-FDG). Η συγκέντρωση της ¹⁸F-FDG στη θέση της φλεγμονής οφείλεται στην πρόσληψή της από τα κοκκιοκύτταρα και τα μακροφάγα που βρίσκονται στη φλεγμονώδη εστία.⁵⁷ Η υβριδική απεικόνιση με PET/CT συνδυάζει ακριβείς ανατομικές και μεταβολικές πληροφορίες και φαίνεται πολλά υποσχόμενη στο πεδίο των επιπεπλεγμένων οστικών λοιμώξεων.²⁸ Στην περίπτωση του διαβητικού ποδιού, η εμπειρία είναι επί του παρόντος περιορισμένη. Σε μελέτη με 14 διαβητικούς ασθενείς βρέθηκε ότι η απεικόνιση με PET/CT είναι κατάλληλη μέθοδος για τη διάγνωση των φλεγμονών του διαβητικού ποδιού επιτρέποντας την ακριβή διαφορική διάγνωση της οστεομυελίτιδας από συνυπάρχουσα φλεγμονή των μαλακών μορίων.⁵⁷

Τέλος, προσφάτως χρησιμοποιήθηκε ¹⁸F-FDG για την *in vitro* επισήμανση λευκών αιμοσφαιρίων και απεικόνιση με PET. Σε μελέτη 21 ασθενών με λοιμώξεις, τρεις εκ των οποίων με διαβητικό πόδι, η διαγνωστική ακρίβεια της μεθόδου ήταν υψηλή (86%), απαιτείται, όμως, η επιβεβαίωση της απόδοσής της σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών.⁵⁸

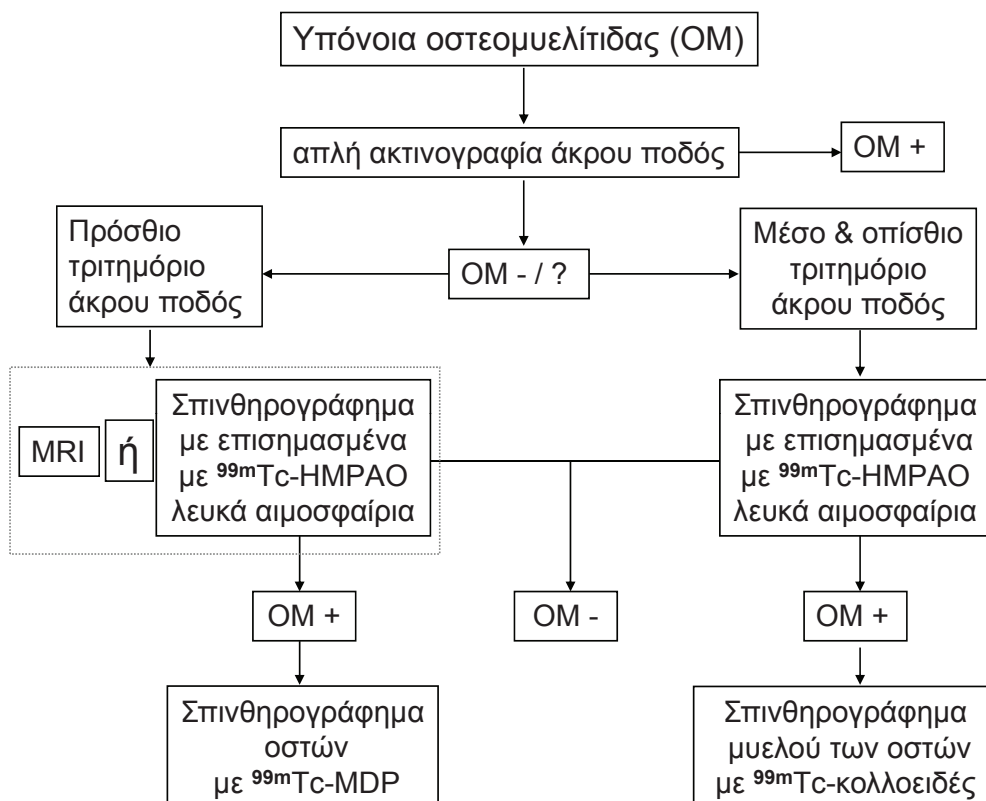
Το βασικό μειονεκτήματα της ¹⁸F-FDG PET και ¹⁸F-FDG PET/CT απεικόνισης, πέρα από την έλλειψη απόλυτης ειδικότητας για ανίχνευση εστιών φλεγμονής/λοίμωξης, είναι η περιορισμένη διαθεσιμότητα και το υψηλό κόστος της μεθόδου. Στις εικόνες 14.2.1, 14.2.2, 14.2.3, 14.2.4 παρουσιάζονται τέσσερις περιπτώσεις ασθενών που ερευνήθηκαν για πιθανή οστεομυελίτιδα.

Συμπέρασμα

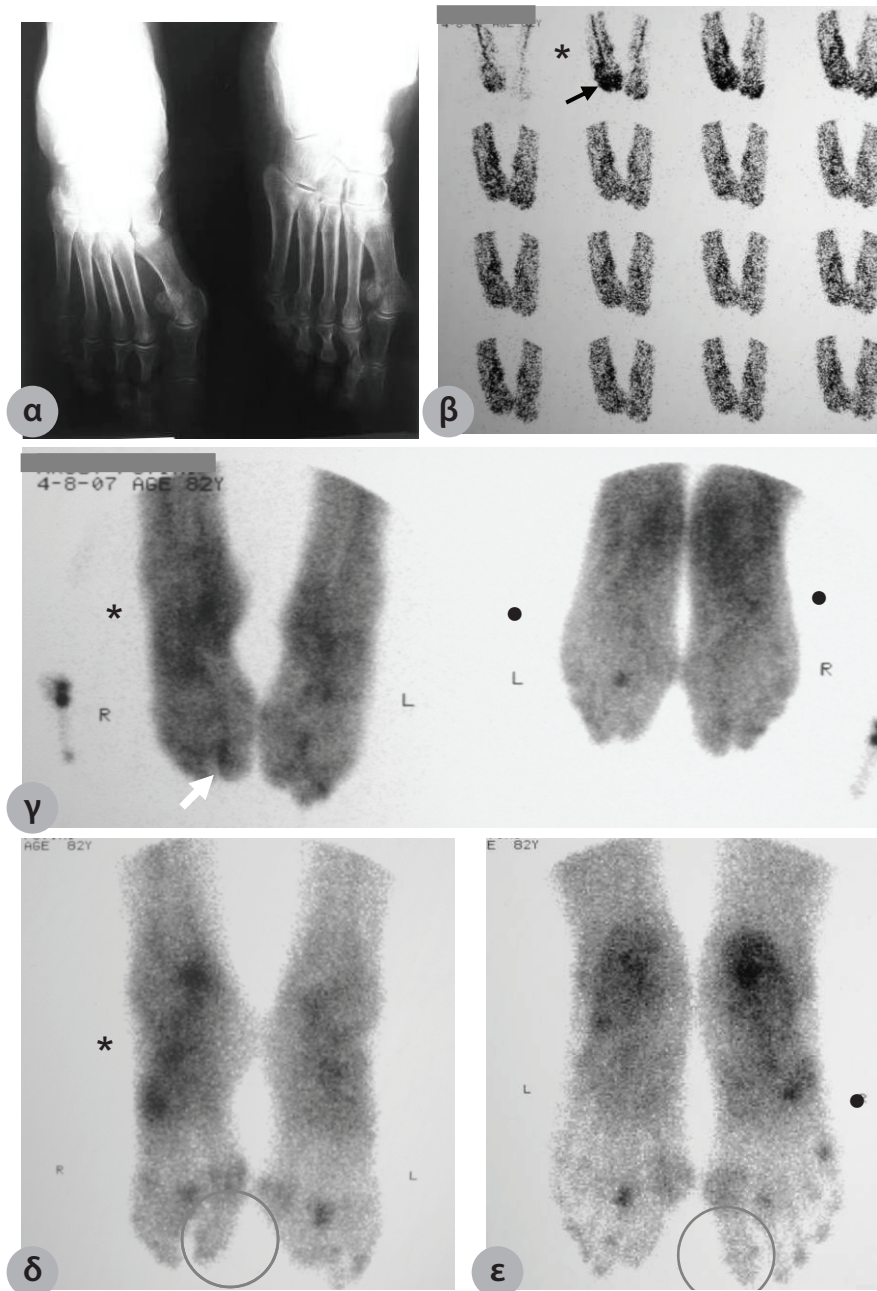
Η πληθώρα των διαθέσιμων μορφολογικών και λειτουργικών απεικονιστικών μεθόδων για τη διάγνωση της οστεομυελίτιδας υποδηλώνει αφενός ότι αυτή εξακολουθεί να αποτελεί σχετικά συχνό πρόβλημα, ιδιαιτέρως μάλιστα σε διαβητικά άτομα, και αφετέρου ότι καμία μέθοδος δεν είναι κατάλληλη για κάλυψη του συνόλου των ενδείξεων. Για την επιλογή της καταλληλότερης, κάθε φορά, μεθόδου πρέπει να συνεκτιμηθούν διάφοροι παράγοντες, όπως η θέση της λοίμωξης, η χρονιότητα της νόσου, η παρουσία προϋπάρχουσας οστικής παθολογίας, καθώς και το κόστος. Η πρώιμη διάγνωση της οστεομυελίτιδας στο επιπεπλεγμένο διαβητικό πόδι παρουσιάζει δυσχέρειες με όλες σχεδόν τις απεικονιστικές μεθόδους και γι' αυτό θεωρείται συχνά απαραίτητος ο συνδυασμός απεικονιστικών εξετάσεων.

Συμπερασματικά, μια λογική διαγνωστική προσέγγιση βασισμένη σε τεχνικές Πυρηνικής Ιατρικής, μπορεί να αρχίζει, μετά την αρχικά αρνητική ή μη διαγνωστική οστεομυελίτιδας απλή ακτινογραφία, από σπινθηρογράφημα με επισημασμένα με ^{99}Tc -HMPAO λευκά αιμοσφαίρια. Η εξέταση αυτή ενέχει ρόλο-κλειδί στη διαγνωστική προσέγγιση των φλεγμονών στο διαβητικό πόδι, διότι το αρνητικό αποτέλεσμα αποκλείει την οστεομυελίτιδα. Σε περιπτώσεις παθολογικής συκέντρωσης λευκών αιμοσφαιρίων στο πρόσθιο τμήμα του άκρου ποδός η έρευνα μπορεί να συμπληρώνεται

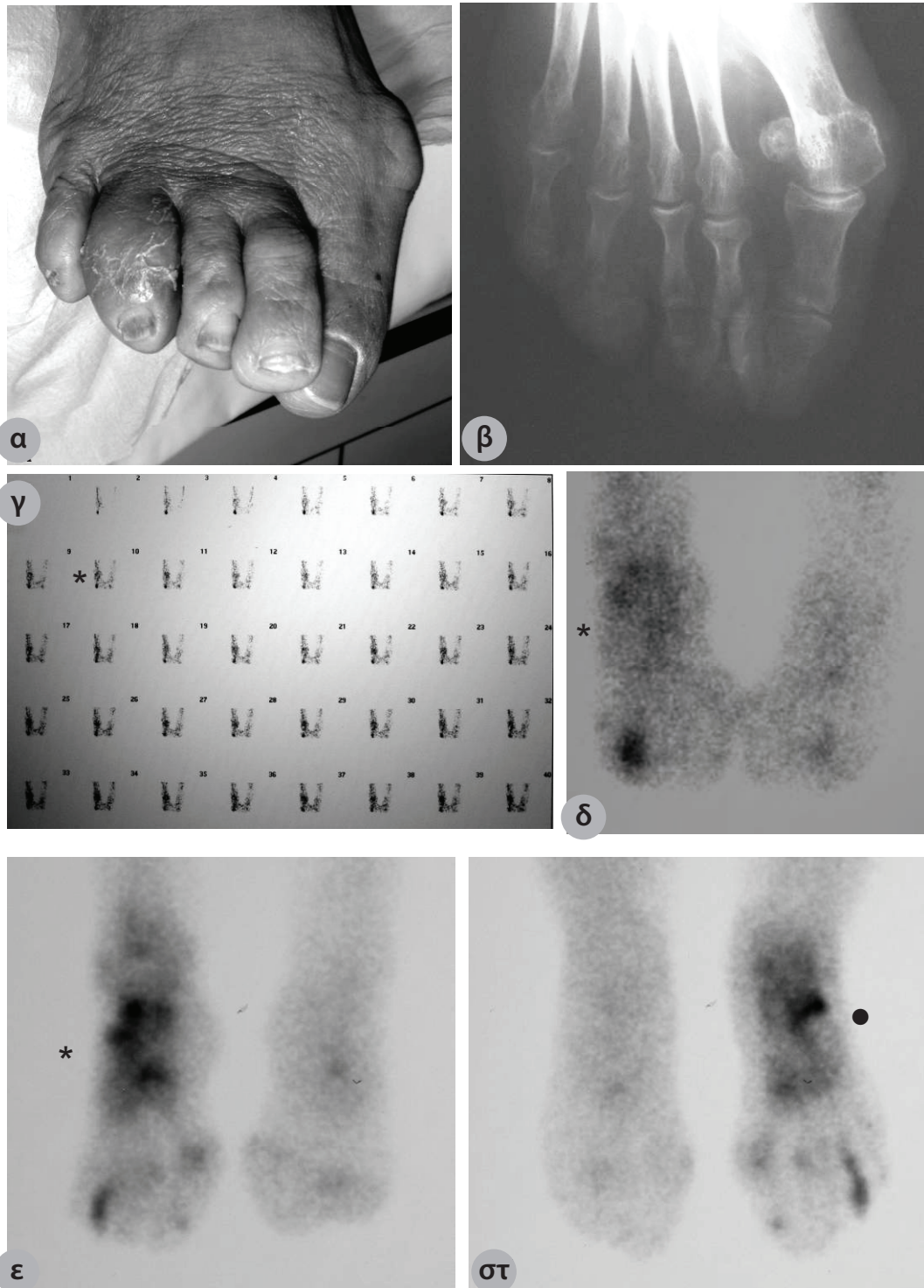
με σπινθηρογράφημα οστών με ^{99}Tc -MDP για καλύτερη τοπογραφική εντόπιση. Αντιθέτως όταν η θέση της λοίμωξης εντοπίζεται στο μέσο ή στο οπίσθιο τριτημόριο του ποδιού, και ιδιαίτερα σε ασθενείς με οστεοαρθροπάθεια Charcot, βέλτιστη επιλογή συνιστά η διενέργεια σπινθηρογραφήματος με επισημασμένα λευκά αιμοσφαίρια, ακολουθούμενο από σπινθηρογράφημα μυελού των οστών με ^{99}Tc -κolloειδές (σχήμα 14.2.1).



σχήμα 14.2.1 Αλγόριθμος απεικονιστής διερεύνησης οστεομυελίτιδας.



εικόνα 14.2.1 Περίπτωση 1 Αποκλεισμός οστεομυελίτιδας με σπινθηρογράφημα οστών. Γυναίκα 82 ετών, με ΣΔ τύπου 2 από 25ετίας και έλκος έσω επιφανείας και φλεγμονή μαλακών μοριών μεγάλου δακτύλου δεξιού άκρου ποδός. Ακτινογραφία δεξιού άκρου ποδός αρνητική για οστεομυελίτιδα (α). Στο σπινθηρογράφημα οστών 3 φάσεων αυξημένη αιματική ροή (β, δυναμική φάση) και διάχυτη και εστιακή υπεραιμία (β, φάση αιματικής δεξαμενής) στην πάσχουσα περιοχή (βέλη). Στις στατικές λήψεις (δ,ε) απουσία παθολογικής οστεοβλαστικής δραστηριότητας στον μεγάλο δάκτυλο του δεξιού ποδιού (σε κύκλο), η οποία πρακτικά αποκλείει την οστεομυελίτιδα. Παθολογικά ευρήματα σε άλλα σημεία, συμβατά με αρθροπάθεια Charcot, ιδίως δεξιά, εξοστώσεις και παθολογική φόρτιση των κεφαλών των μεταταρσίων. Μετά από 3ήμερη I.V. και 10ήμερη P.O. αντιβίωση, ίαση χωρίς υποτροπή σε πεντάμηνη παρακολούθηση. Δεξιό πόδι σε ραχιαία (*) και πελματιαία (•) λήψη αντίστοιχα



εικόνα 14.2.2 Περίπτωση 2. Διάγνωση οστεομυελίτιδας με σπινθηρογράφημα οστών. Γυναίκα 70 ετών με ΣΔ τύπου 2 από 20ετίας, κάκωση δεξιού τάρσου προ 3ετίας και παραμελημένα έλκος και φλεγμονή 4ου δακτύλου δεξιού ποδός από μηνός (α). Ακτινογραφία ύποπτη για οστεομυελίτιδα 4ου δακτύλου (β). Στο σπινθηρογράφημα 3 φάσεων πολύ αυξημένη αιμάτωση του δεξιού άκρου ποδός (γ), εστιακή υπεραιμία του 4ου δακτύλου δεξιά (δ) και στις στατικές λήψεις (ε, στ), αυξημένη οστεοβλαστική δραστηριότητα των φαλάγγων του 4ου δακτύλου του δεξιού άκρου ποδός, ευρήματα τυπικά οστεομυελίτιδας. Εικόνα του δεξιού τάρσου συμβατή με την προηγηθείσα κάκωση. Δεξιό πόδι σε ραχιαία (*) και πελματιαία (●) λήψη αντίστοιχα.



εικόνα 14.2.3 Περίπτωση 3. Διάγνωση οστεομυελίτιδας σε έδαφος επιμολυσμένου έλκους με σπινθηρογράφημα οστών και επισημασμένων λευκών. Γυναίκα 55 ετών με ΣΔ τύπου 2 από 10ετίας, διαβητικούς άκρους πόδες (α) και βαθύ άτονο έλκος (β) διαμέτρου 4 cm στην αριστερή πτέρνα από 3μήνου, με συμπτωματολογία λοίμωξης και απομόνωση ψευδομονάδας στην καλλιέργεια. Απλές ακτινογραφίες του αριστερού άκρου ποδός αρνητικές για οστεομυελίτιδα. Στο σπινθηρογράφημα οστών 3 φάσεων αυξημένη αιμάτωση αριστερού άκρου ποδός (γ, δυναμική φάση), εστιακή υπεραιμία (δ, φάση αιματικής δεξαμενής) και έντονη οστεοβλαστική δραστηριότητα στις στατικές καθυστερημένες λήψεις (ε, στ), συμβατές με οστεομυελίτιδα αριστερής πτέρνας. Τα ευρήματα από τους δακτύλους του δεξιού άκρου ποδός οφείλονται στις παρούσες παραμορφώσεις. Στο σπινθηρογράφημα με επισημασμένα λευκά ζωηρή συγκέντρωση λευκών στην αριστερή πτέρνα και στους περίξ φλεγμαίνοντες μαλακούς ιστούς (ζ, η), επιβεβαιώνει τη διάγνωση. Λήψεις πελματιαίες (γ, ε, ζ) και αριστερές πλάγιες (δ, στ, η).



εικόνα 14.2.4 Περίπτωση 4. Διαφοροδιάγωση οξείας οστεοαρθροπάθειας Charcot από οξεία οστεομυελίτιδα με σπινθηρογράφημα με επισημασμένα λευκά. Γυναίκα 69 ετών με ιστορικό ΣΔ τύπου 2 από 20ετίας, με διογκωμένο, θερμό, ανώδυνο δεξιό πόδι (α). Απλή ακτινογραφία ενδεικτική αρθροπάθειας Charcot χωρίς ευρήματα οστεομυελίτιδας (β), MRI με οίδημα μυελού συμβατό με οστεομυελίτιδα. Στο σπινθηρογράφημα οστών 3 φάσεων αυξημένη αιματική ροή (γ, δυναμική φάση) και υπεραιμία (δ, φάση αιματικής δεξαμενής), ενώ στις καθυστερημένες στατικές λήψεις αυξημένη οστεοβλαστική δραστηριότητα στον δεξιό τάρσο (ε), ευρήματα συμβατά με οστεομυελίτιδα. Στο σπινθηρογράφημα με επισημασμένα λευκά, ήπια, διάχυτη συγκέντρωση στο δεξιό τάρσο η οποία δεν συνηγορεί για οστεομυελίτιδα. Μετά από 4μηνια αποφόρτιση χωρίς χορήγηση αντιβιοτικών, μεγάλη βελτίωση του άκρου. Δεξιό πόδι σε ραχιαία (*) και πελματιαία (•) λήψη αντίστοιχα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Lew DP, Waldvogel FA. *Osteomyelitis*. The Lancet 2004; 364(9431): 369-379.
- 2 Elgazzar AH, Abdel-Dayem HM, Clark JD, Maxon HR : Multimodality imaging of osteomyelitis. *Eur J Nucl Med* 1995; 22 : 1043-106.
- 3 Renton P. In: Sutton D (editor) *Textbook of Radiology and Imaging, 6th ed*, Churchill Livingstone, London 1998, pp: 41-48.
- 4 Waldvogel FA, Medoff G, Swartz MM. Osteomyelitis: a review of clinical features, therapeutic considerations and unusual aspects. *N. Engl J Med* 1979;282:316-322.
- 5 Newman LG: Imaging techniques in the diabetic foot. *Clinics in Podiatric Medicine and Surgery* 1995;12:75-86.
- 6 Becker W : Imaging osteomyelitis and the diabetic foot. *Q J Nucl Med* 1999;43 :9-20.
- 7 Elgazzar AH, Abdel-Dayem HM. Imaging skeletal infections: Evolving considerations. Nuclear Medicine Annual 1999, Freeman LM, Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia ,1999:157-191.
- 8 Wrobel JS, Connolly JE. Making the diagnosis of osteomyelitis. The role of prevalence. *J Am Podiatr Med Assoc* 1998;88:337-343.
- 9 Frykberg RG, Zgonis T, Armstrong DG, et al. Diabetic foot disorders : a clinical practice guideline (2006 revision). *J Foot Ankle Surg* 2006;45:S1-S66.
- 10 Riebel T, Nasir R, Nazarenko O. The value of sonography in the detection of osteomyelitis. *Pediatric Radiology* 1996;26:291-297.
- 11 Abernethy LJ, Lee YC, Cole WG. Ultrasound localization of subperiosteal abscess in children with late acute osteomyelitis. *J Pediatr Orthop* 1993;13:766-768.
- 12 Enderle MD, Pressler H, Coerper S, et al. Correlation of imaging techniques to histopathology in patients with diabetic foot syndrome and clinical suspicion of chronic osteomyelitis. The role of high-resolution ultrasound. *Diabetes Care* 1999;22:294-299.
- 13 Gold RH, Tong DJF, Crim JR, Seeger LL : Imaging the diabetic foot. *Skeletal Radiology* 1995;24:563-571.
- 14 Lee JKT, Sagel SS, Stanley RJ, Heikey JP. *Computed body tomography with MRI correlation*. Lippincott Williams & Wilkins, 3rd edition, Philadelphia, 1998; volume 2: 1438-1440.
- 15 Sella EJ, Grosser DM. Imaging modalities of the diabetic foot. *Clin Podiatr Med Surg* 2003;20:729-740.
- 16 Savnik A, Amris K, Rogind H, et al. MRI of the plantar structures of the foot after falanga torture. *Eur Radiol* 2000;10:1655-1659.
- 17 Graig JG, Amin MB, Wu K et al.: Osteomyelitis of the diabetic foot: MR imaging pathologic correlations. *Radiology* 1997;203:849-855.
- 18 Ahmadi ME, Morrison WB, Carrino JA, et al. Neuropathic arthropathy of the foot with and without superimposed osteomyelitis : MR imaging characteristics. *Radiology* 2006;238:622-631.
- 19 Ergun I, Keven K, Uruc I, et al. The safety of gadolinium in patients with stage 3 and 4 renal failure. *Nephro Dial Transplant* 2006;21:697-700.
- 20 Deo A, Fogel M, Cowper SE. Nephrogenic systemic fibrosis: a population study examining the relationship of disease development to gadolinium exposure. *Clin J Am Soc Nephro* 2007;2:264-267.
- 21 Capriotti G, Chianelli M, Signore A. Nuclear medicine imaging of diabetic foot infection: results of meta-analysis. *Nucl Med Commun* 2006;27:757-764.
- 22 Berendt AR, Lipsky B. Is this bone infected or not? Differentiating neuro-osteoarthropathy from osteomyelitis in the diabetic foot. *Curr Diab Rep* 2004;4:424-429.
- 23 Rennen HJMM, Boerman OC, Oyen WJG, Corstens FHM. Imaging infection/inflammation in the new millenium. *Eur J Nucl Med* 2001;28:241-252.
- 24 Becker W. The contribution of nuclear medicine to the patient with infection. *Eur J Nucl Med* 1995;22:1195-1211.
- 25 Murray I.P.C. Bone scintigraphy: the procedure and interpretation. In: Murray I.P.C, Ell PJ. Nuclear Medicine in clinical diagnosis and treatment Churchill Livingstone, 2nd edition, London 1995; volume 2: 909-934.
- 26 Newman LG: Imaging techniques in the diabetic foot. *Clinics in Podiatric Medicine and Surgery* 1995;12:75-86.
- 27 Palestro CJ, Tomas MB. Scintigraphic evaluation of the diabetic foot. Nuclear Medicine Annual 2000, Freeman LM, Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia ,2000; 143-172.
- 28 Concia E, Prandini N, Massari L, et al. Osteomyelitis: clinical update for practical guidelines. *Nucl Med Commun* 2006;27:645-660.
- 29 Palestro CJ, Torres MA : Radionuclide imaging in orthopedic infections. *Semin Nucl Med* 1997;27:334-345.
- 30 Alazraki N, Dries D, Datz F, et al. Value of a 24-hour image (four-phase bone scan) in assessing osteomyelitis in patients with peripheral vascular disease. *J. Nucl. Med* 1985;26:711-717.
- 31 MIRD Committee Dose Estimate Report No 13: Radiation absorbed dose for technetium-99m-labeled bone imaging agents. *J Nucl Med* 1989;30:1117-1122.
- 32 Lavender JP, Lowe J, Barker JR, et al. Gallium-67 citrate scanning in neoplastic and inflammatory lesions. *Br J Radiol* 1971;44:361-366.
- 33 Palestro CJ, Kim CK, Swyer AJ, et al. Radionuclide diagnosis of vertebral osteomyelitis: Indium - 111-leukocyte and technetium-99m-methylene

- diphosphonate bone scintigraphy. *J Nucl Med* 1991;32:1861-1865.
- 34 Love CH, Palestro CJ. Radionuclide imaging in infection. *J Nucl Med Technol* 2004;32:47-57.
 - 35 Golden DW, Cline MJ. Production, distribution and fate of granulocytes. In : Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, et al (eds) : Hematology 2nd edition, New York, Mc Graw Hill 1977; pp 699-706.
 - 36 Datz FL. Indium-111-labeled leukocytes for detection of infection: current status. *Semin Nucl Med* 1994;26:92-109.
 - 37 Peters AM. The utility of [99mTc] HMPAO-leukocytes for imaging infection. *Semin Nucl Med* 1994;26:110-127.
 - 38 Hughes DK, Sci BA. Nuclear medicine and infection detection: the relative effectiveness of imaging with 111In-oxine-, 99mTc-HMPAO-, and 99mTc-stannous fluoride colloid-labeled leukocytes and with 67Ga-citrate. *J Nucl Med Technol* 2003;31:196-201.
 - 39 Newman LG, Waller J, Palestro CJ, et al. Unsuspected osteomyelitis in diabetic foot ulcers: diagnosis and monitoring by leukocyte scanning with indium 111 oxyquinoline. *JAMA* 1991; 266:1246-1251.
 - 40 Datz FL, Seabold JE, Brown ML, et al. Procedure guideline for technetium-99m exametazine (HMPAO) labeled leukocyte scintigraphy for suspected infection/ inflammation. *J Nucl Med* 1997;38:987-990.
 - 41 El Esper I, Dacquet V, Paillard J, et al. 99Tc -HMPAO-labelled leucocyte scintigraphy in suspected chronic osteomyelitis related to an orthopaedic device: clinical usefulness. *Nucl Med Commun* 1992;13:799-805.
 - 42 Moragas M, Lomena F, Herranz R, et al. 99mTc - HMPAO leucocyte scintigraphy in the diagnosis of bone infection. *Nucl Med Commun* 1991;12:417-427.
 - 43 Devillers A, Moisan A, Jean S, et al.: Technetium-99m hexamethylpropylene amine oxime leukocyte scintigraphy for the diagnosis of bone and joint infections: a retrospective study in 116 patients. *Eur J Nucl Med* 1995;22:302-307.
 - 44 Wolf G, Aigner RM, Schwarz T. Diagnosis of bone infection using 99mTc-HMPAO labelled leukocytes. *Nucl Med Commun* 2001;22:1201-1206.
 - 45 Becker W, Meller J. The role of nuclear medicine in infection and inflammation. *The Lancet Infectious Diseases* 2001;1:326-333.
 - 46 Kim EE, Pjura GA, Lowry PA, et al. Osteomyelitis complicating fracture: pitfalls of 111 In leukocyte scintigraphy. *AJR* 1987;148:927-930.
 - 47 Devillers A, Moisan A, Hennion F et al.: Contribution of technetium-99m hexamethyl propylene amine oxime labeled leukocyte scintigraphy to the diagnosis of diabetic foot infection. *Eur J Nucl Med* 1998;25:132-138.
 - 48 Blume PA, Dey HM, Daley LJ et al. Diagnosis of pedal osteomyelitis with Tc-99mHMPAO labeled leukocytes. *J Foot and Ankle Surgery* 1997;36:120-126.
 - 49 Ünal SN, Birinci H, Baktiroğlu S, Cantez S : Comparison of Tc-99m-Methylene Diphosphonate, Tc-99m Human Immune Globulin and Tc-99m-labeled white blood cell scintigraphy in the diabetic foot. *Clin Nucl Med* 2001;26:1016-1021.
 - 50 Seabold JE, Flickinger FW, Kao SCS et al. Indium-111-leukocyte/Technetium-99m-MDP bone and magnetic resonance imaging: Difficulty of diagnosing osteomyelitis in patients with neuropathic osteoarthropathy. *J Nucl Med* 1990;31:549-556.
 - 51 Palestro CJ, Mehta HH, Patel M et al. : Marrow versus infection in the Charcot joint : Indium-111 leukocyte and Technetium-99m sulfur colloid scintigraphy. *J Nucl Med* 1998;39:346-350.
 - 52 Skehan SJ, White JF, Evans JW, et al. Mechanism of accumulation of 99m Tc-sulesomab in inflammation. *J Nucl Med* 2003;44:11-18.
 - 53 Reuland P, Winker KH, Heuchert T, et al. Detection of infection in postoperative orthopedic patients with technetium-99m labelled monoclonal antibodies against granulocytes. *J Nucl Med* 1991;32:526-531.
 - 54 Rubello D, Cassara D, Maran A, et al. Role of anti-granulocyte Fab Fragment antibody scintigraphy (LeukoScan) in evaluating bone infection: acquisition protocol, interpretation criteria and clinical results. *Nucl Med Commun* 2004;25:39-47.
 - 55 Devillers A, Garin JL, Polard JY, Poirier C et al.: Comparison of Tc-99m-labelled antileukocyte fragment Fab' and Tc-99m-HMPAO leukocyte scintigraphy in the diagnosis of bone and joint infections: a prospective study. *Nucl Med Comm* 2000;21:747-753.
 - 56 Harwood SJ, Valvidia S, Hung GL, et al. Use of Solesomab, a radiolabeled antibody fragment, to detect osteomyelitis in diabetic patients with foot ulcers by leukoscintigraphy. *Clin Infect Dis* 1999; 6:1200-1205.
 - 57 Keidar Z, Militianu D, Melamed E, et al. The diabetic foot: Initial experience with 18 F-FDG PET/CT. *J Nucl Med* 2005;46:444-449.
 - 58 Dumarey N, Egrise D, Blocklet D, et al. Imaging infection with 18 F-FDG-labeled leukocyte PET/CT: Initial experience in 21 patients. *J Nucl Med* 2006;47:625-632.

14.3

ΟΣΤΕΟΜΥΕΛΙΤΙΔΑ ΣΤΟ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟ ΠΟΔΙ**Δ. Καραμήτσος**

Η οστεομυελίτιδα αποτελεί σχετικά συχνή επιπλοκή στους άκρους πόδες των διαβητικών ασθενών. Στα 100 διαβητικά άτομα, τα 15 θα εμφανίσουν κάποτε οστεομυελίτιδα που συνήθως οφείλεται (>90%) σε διείσδυση της λοίμωξης στο οστό από παρακείμενο χρονίζον νευροπαθητικό έλκος.¹ Οι ασθενείς που αναπτύσσουν οστεομυελίτιδα έχουν μακράς διάρκειας σακχαρώδη διαβήτη και νευροπάθεια. Αγγειοπάθεια που προκαλεί ισχαιμία μπορεί να συνυπάρχει, αλλά δεν είναι συνήθως το κυρίαρχο πρόβλημα. Η πτωχή ρύθμιση του διαβήτη προδιαθέτει στη λοίμωξη και στη μειονεκτική αντιμετώπισή της, γιατί προκαλεί μειωμένη ανοσολογική απάντηση.¹ Τα πόδια των διαβητικών είναι ευαίσθητα σε ελκώσεις και λοιμώξεις, οι οποίες καθίστανται σοβαρότερες, ανθεκτικές στη φαρμακευτική θεραπεία και έχουν την τάση να υποτροπιάζουν.²

Η λοίμωξη στο διαβητικό πόδι μπορεί να διακριθεί σε τρεις κατηγορίες:

- στην επιφανειακή ή τοπική λοίμωξη (φλεγμαίνον έλκος),
- στη διάχυτη φλεγμονώδη αντίδραση των μαλακών μορίων (κυτταρίτιδα) και
- στην οστεομυελίτιδα.

Η παρουσία έλκους στους άκρους πόδες των διαβητικών ασθενών δεν σημαίνει κατ' ανάγκη και ύπαρξη οστεομυελίτιδας, ωστόσο η μακροχρόνια παραμονή του έλκους, το μεγάλο βάθος, η μεγάλη έκτασή του και η καθυστέρηση στην επούλωσή του συνηγορούν υπέρ της ανάπτυξης οστεομυελίτιδας.³

Η επούλωση δυσχεραίνεται επιπλέον, αν υπάρχει περιφερική αγγειοπάθεια. Λόγω της μειωμένης αισθητικότητας, συνήθως συμβαίνει καθυστέρηση στην προσέλευση στον γιατρό, οπότε είναι συχνή η εξέλιξη σε χρόνια λοίμωξη. Αν, μάλιστα, υπάρχει νευροπαθητική άρθρωση Charcot, δυσχεραίνεται περαιτέρω η κλινική και απεικονιστική διάγνωση.^{4,5} Η διάκριση της οξείας, κυρίως, αρθροπάθειας Charcot από την οστεομυελίτιδα είναι ιδιαίτερος δύσκολη. Η έγκαιρη ορθή διαφορική διάγνωση συμβάλλει στην αποφυγή επιπλέον επιπλοκών.⁶

Λοιμογόνοι παράγοντες

Οι λοιμώξεις στο διαβητικό πόδι αρχικά έχουν αποκλειστικά ένα μικροβιακό αίτιο, αλλά όταν χρονίζουν είναι πολυμικροβιακές. Τα συνηθέστερα βακτήρια είναι ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος και στρεπτόκοκκοι της ομάδας A αλλά και B. Σε χρονίζουσες φλεγμονές, οι

μικροοργανισμοί που απομονώνονται είναι εκτός από στρεπτοκόκκους, αερόβια Gram αρνητικά βακτήρια και βακτηριοειδή fragilis. Σπανιότερα αίτια οστεομυελίτιδας σε πόδια διαβητικών είναι η Εσερίχια του κόλου, ο πρωτέας mirabilis και η Κλεμπσιέλλα της πνευμονίας. Ανεύρεση ψευδομονάδας πυοκυανικής δεν είναι συχνή, εκτός αν στις συνθήκες που αναπτύχθηκε η λοίμωξη υπήρξε μεγάλη υγρασία. Αν υπάρχει βαθιά λοίμωξη των μαλακών ιστών, μπορεί να αναπτύσσονται αεριογόνα Gram αρνητικά βακτήρια.⁷⁻⁹

Κλινική εικόνα

Οι περισσότεροι διαβητικοί ασθενείς με οστεομυελίτιδα έχουν ένα νευροπαθητικό έλκος στους πόδες, χωρίς έντονα γενικά σημεία και συμπτώματα. Συνήθως δεν υφίσταται πυρετός ή υπάρχει χαμηλή πυρετική κίνηση. Σπανιότερα μπορεί να εμφανιστεί σοβαρή κυτταρίτιδα με υψηλό πυρετό. Συνήθως, όταν ο ασθενής έχει πυρετό, υπάρχουν ποικίλης βαρύτητας τοπικά σημεία φλεγμονής των μαλακών μορίων, όπως ερυθρότητα, θερμότητα, οίδημα και ενδεχομένως διαπύηση με δυσσομία. Τα σημεία φλεγμονής είναι λιγότερο έντονα, όταν το άκρο είναι ισχαιμικό. Ο πόνος δεν αποτελεί αρχικά προέχον σύμπτωμα, παρά τη φλεγμονή, επειδή υπάρχει νευροπάθεια. Η επέκταση της φλεγμονής στο περίοστεο συνήθως μπορεί και προκαλεί αισθητό πόνο. Η εμφάνιση, επομένως, πόνου σε ένα χρονίζον έλκος είναι σημείο που συνηγορεί υπέρ της προσβολής του οστού. Η επίμονη παρουσία των φλεγμονωδών φαινομένων ή η επιδείνωση της συμπτωματολογίας, παρά την αρχική φαρμακευτική αγωγή, πρέπει να εγείρει την υπόνοια συνύπαρξης οστεομυελίτιδας.^{3,7,8}

Διαγνωστική δυσκολία για τη διάγνωση οστεομυελίτιδας υφίσταται αν υπάρχει νευροπαθητική άρθρωση Charcot. Στην οξεία, ιδιαίτερος, αρθροπάθεια Charcot υπάρχουν ήπια σημεία φλεγμονής, τα οποία επίσης υπάρχουν στην οστεομυελίτιδα. Συνήθως δεν υπάρχει πόνος.^{6,10} Η επιβεβαίωση της κλινικής διάγνωσης με τη χρησιμοποίηση απεικονιστικών μεθόδων είναι απαραίτητη, δεδομένου ότι, αν υπάρχει οστεομυελίτιδα, απαιτείται μακροχρόνια φαρμακευτική αγωγή, ή ακόμη και ακρωτηριασμός, ενώ στην άνευ λοίμωξης άρθρωση Charcot συνιστάται μόνο ανάπαυση της άρθρωσης.

Απεικονιστική διάγνωση.

Η τακτική που συνήθως ακολουθούμε είναι, ιδίως όταν η προσέλευση του ασθενούς, είναι καθυστερημένη να γίνεται αρχικά απλή ακτινογραφία με καλή επικέντρωση. Αν δεν είναι η ακτινογραφία διαγνωστική, πρέπει να γίνεται αρχικά σπινθηρογράφημα με επισημασμένα

λευκά με ⁹⁹Tc-HMPO. Σε περιπτώσεις οστεομυελίτιδας στο πρόσθιο τμήμα του άκρου ποδός μπορεί να συμπληρώσουμε την έρευνα με σπινθηρογράφημα οστών με ⁹⁹Tc-MDP για καλύτερη τοπογραφική εντόπιση. Αν πρόκειται για το οπίσθιο τμήμα του ποδιού, όπως συχνά στην οστεοαρθροπάθεια Charcot, κάνουμε πρώτα το σπινθηρογράφημα με επισημασμένα λευκά αιμοσφαίρια και δύο ημέρες μετά το σπινθηρογράφημα του μυελού με ⁹⁹Tc-κolloειδές.

Λοιπές εργαστηριακές εξετάσεις

Λευκοκυττάρωση με πολυμορφοπυρήνωση μπορεί να παρατηρηθεί στους διαβητικούς ασθενείς με φλεγμονές των άκρων ποδών, αν και η αύξηση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων του αίματος δεν είναι συνήθως σημαντική ή ο αριθμός τους μπορεί να είναι φυσιολογικός.¹¹ Η ταχύτητα καθίζησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι συνήθως αυξημένη, όπως και τα επίπεδα της CRP στον ορό του αίματος.³ Ωστόσο, τα παραπάνω δεν αποτελούν ειδικό δείκτη οστικής λοίμωξης, καθώς οι τιμές τους μπορεί να είναι υψηλές λόγω συνύπαρξης άλλων παθολογικών καταστάσεων. Οι περισσότεροι ασθενείς παρουσιάζουν κακή ρύθμιση του ΣΔ, όπως διαπιστώνεται από τις υψηλές τιμές της γλυκόζης πλάσματος και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης.⁸

Η καλλιέργεια μολυσματικού υλικού πρέπει να λαμβάνεται βαθιά από τον πυθμένα του έλκους. Ανευρίσκονται συνήθως κόκκοι αλλά και αερόβια ή αναερόβια βακτήρια σε ποικιλία συνδυασμών.^{3,9} Ωστόσο, συχνά ανευρίσκονται και μη παθογόνοι μικροοργανισμοί που βρίσκονται επιφανειακά στην περιοχή, διαφορετικοί από εκείνους που προκαλούν την οστεομυελίτιδα.¹¹ Καλλιέργειες από την επιφάνεια του έλκους δεν πρέπει να λαμβάνονται, γιατί δεν δίνουν το πραγματικό μικροβιακό αίτιο. Ακριβέστερη μικροβιολογική διάγνωση οστεομυελίτιδας επιτυγχάνεται συνήθως με λήψη βιοψίας και καλλιέργειας από το προσβεβλημένο οστό.

Βιοψία οστού

Η βιοψία οστού, για μικροβιολογική και ιστοπαθολογική εξέταση, είναι η ακριβέστερη διαγνωστική μέθοδος.¹¹ Ωστόσο, η καλλιέργεια από βιοψία, ως επεμβατική μέθοδος, δεν εφαρμόζεται συχνά.¹² Επιπλέον υπάρχει η υπόνοια ότι η ίδια η βιοψία οστού μπορεί να προκαλέσει διασπορά της λοίμωξης από τα μαλακά μόρια στο υποκείμενο οστό, όταν η δειγματοληψία γίνεται μέσω περιοχής εξέλκωσης.¹³ Ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα μπορεί να έχουμε σε περιπτώσεις ασυνεχούς προσβολής του οστού.¹⁴

Στις φάλαγγες των δακτύλων και στα οστά του τάρ-

σού, η αναρρόφηση με βελόνα είναι χρήσιμη, και μπορεί να γίνεται με ακτινολογική καθοδήγηση.¹⁵ Όμως, η περιορισμένη ποσότητα υλικού που λαμβάνεται με τη βελόνα μπορεί να ευθύνεται για αρνητικά αποτελέσματα.¹⁶ Τέλος, ακόμη και με τη λήψη βιοψίας οστού, οι ιστολογικές αλλαγές που παρατηρούνται στη διαβητική οστεοαρθροπάθεια (άρθρωση Charcot) δεν διακρίνονται με ακρίβεια από την οστεομυελίτιδα.¹²

Κατόπιν όσων έχουν αναφερθεί παραπάνω είναι φανερό, γιατί η βιοψία οστού δεν γίνεται ως ρουτίνα για τη διάγνωση της οστεομυελίτιδας στο διαβητικό πόδι, αλλά πρέπει να εκτελείται όταν δεν είναι δυνατή η διάγνωση με τις απεικονιστικές μεθόδους.¹⁷

Θεραπεία επιμολυσμένου έλκους με ή χωρίς οστεομυελίτιδα

Τα άτονα έλκη που πυορροούν πρέπει να αντιμετωπίζονται με χορήγηση αντιβιοτικών. Με βάση το ιστορικό, τη βαρύτητα της φλεγμονής και την ενδεχόμενη οστεομυελίτιδα αποφασίζεται η χορήγηση της κατάλληλης αντιβίωσης. Ιδανικά, αν η πιθανότητα οστεομυελίτιδας είναι μεγάλη, μπορεί να προηγηθεί λήψη υλικού για καλλιέργεια από βαθύτερο σημείο της επιφάνειας του έλκους ή με βιοψία οστού. Αν δεν ληφθεί καλλιέργεια ή μέχρι να βγει το αποτέλεσμα της ευαισθησίας στα αντιβιοτικά, χορηγείται εμπειρική αντιβίωση.¹⁸

Αντιβιοτικά που συνήθως χρησιμοποιούνται είναι αμοξυκιλλίνη με κλαβουλανικό, φλουκλοξακιλλίνη, κεφαλοσπορίνες, κινολόνες, μετρονιδαζόλη και γλινταμυκίνη.

Σε λοιμώξεις μόνο των μαλακών μορίων, αρχικώς μπορεί να δοθεί ένα αντιβιοτικό (μονοθεραπεία), όπως αμοξυκιλλίνη με κλαβουλανικό ή φλουκλοξακιλλίνη ή κεφαλοσπορίνη δεύτερης γενεάς, δεδομένου ότι το συνηθέστερο παθογόνο είναι ο χρυσίζων σταφυλόκοκκος, και κατά δεύτερη πιθανότητα στρεπτόκοκκος. Η διάρκεια της αντιβίωσης πρέπει να είναι τουλάχιστον δύο εβδομάδων. Σε υπόνοια οστεομυελίτιδας πρέπει να χορηγείται κινολόνη (σιπροφλοξασίνη ή μοξιφλοξασίνη) που έχει καλή διεισδυτικότητα στα οστά σε συνδυασμό με ριφαμπικίνη ή γλινταμυκίνη με διάρκεια θεραπείας τριών μηνών τουλάχιστον.¹⁹

Αν η προσέλευση του ασθενούς είναι πολύ καθυστερημένη ή έχει παρέλθει διάστημα πολλών ημερών ενεργού φλεγμονής, προστίθεται πάντοτε αγωγή για αναερόβια (γλινταμυκίνη ή μετρονιδαζόλη). Επίσης υπόνοια για αναερόβια λοίμωξη πρέπει να εγείρεται όταν το πόδι έχει και ισχαιμία.²⁰ Η μετρονιδαζόλη (εξαιρετικά χρήσιμο αντιβιοτικό έναντι του β. fragilis) είναι προτιμότερο να χορηγείται σε μία δόση 1g το 24ωρο.²¹

Σε πολλές περιπτώσεις που δεν απαιτούνται ευρείς χειρουργικοί καθαρισμοί, μπορεί να γίνει αντιμετώπιση εκτός νοσοκομείου με χορήγηση αντιβίωσης από του στόματος, ακινητοποίηση και τοπικές αλλαγές με χρήση αντισηπτικών, τα οποία ελαττώνουν τη διασπορά των βακτηρίων στα πέριξ και μειώνουν τη δυσσομία. Σε δημοσίευση του Embil και συν. επί 94 ασθενών με 117 επεισόδια οστεομυελίτιδας, τα συχνότερα βακτήρια ήταν Gram θετικοί κόκκοι με συχνότερο τον χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο. Υπήρχαν καλλιέργειες με έναν μέχρι και τέσσερις παθογόνους μικροοργανισμούς. Σε σύνολο 93 επεισοδίων οστεομυελίτιδας στα οποία χορηγήθηκαν από του στόματος αντιβιοτικά (με ή χωρίς αρχική χορήγηση ενδοφλεβίως), στα 75 (80%) επιτεύχθηκε πλήρης ύφεση. Η μέση διάρκεια της αντιβιοτικής θεραπείας, όμως, ήταν μεγάλη (40+/- 30 εβδομάδες).²²

Εισαγωγή σε νοσοκομείο απαιτείται για ασθενείς με σημεία σοβαρής λοίμωξης, καθώς και για εκείνους οι οποίοι δεν παρέχουν εχέγγυα ότι θα φροντίσουν σωστά το τοπικό πρόβλημά τους.* Μέσα στο νοσοκομείο, εκτός από λήψη καλλιεργειών, θα γίνει ακινητοποίηση του πάσχοντος μέλους και ενδοφλέβια χορήγηση αντιβιοτικών.²³

Η ενδοφλέβια χορήγηση αντιβιοτικών προτιμάται σε πολλές περιπτώσεις, αν και με τα περισσότερα αντιβιοτικά οι συγκεντρώσεις που επιτυγχάνονται και με την από του στόματος χορήγηση είναι ικανοποιητικές. Με την ενδοφλέβια χορήγηση αντιβιοτικών το παράπλευρο όφελος είναι η ακινητοποίηση του ασθενούς.

Θεραπεία κατευθυνόμενη σε Gram θετικούς κόκκους μπορεί να είναι επαρκής σε ήπιες ή μέτριας βαρύτητας λοιμώξεις και σε ασθενείς που δεν έλαβαν προσφάτως αντιβίωση. Θεραπεία εμπειρική με αντιβιοτικά ευρέος φάσματος απαιτείται για σοβαρές λοιμώξεις εν αναμονή των εργαστηριακών αποτελεσμάτων (μικροοργανισμοί και ευαισθησία τους). Προγενέστερες καλλιέργειες με ανθεκτικούς στη μεθικιλίνη σταφυλοκόκκους ή άλλους μικροοργανισμούς πρέπει να λαμβάνονται υπόψη πριν από την επιλογή της εμπειρικής αντιβίωσης.²⁰ Σε μία μελέτη η χορήγηση μοξιφλοξασίνης (iv ή από του στόματος) φάνηκε εξίσου αποτελεσματική από τη χορήγηση iv πιπερακιλλίνης με ταζομακτάμη +/-αμοξικιλίνης με κλαβουλανικό.²⁴

Σε περιπτώσεις σταφυλοκόκκου ανθεκτικού στη μεθικιλίνη και στη βανκομυκίνη μπορεί να χορηγηθούν

νεότερα αντιβιοτικά όπως η λινεζολίδη, η οποία μπορεί να χορηγηθεί και από του στόματος. Η τριγκεσιλλίνη είναι δραστική έναντι ανθεκτικών σταφυλοκόκκων και εντεροκόκκων των κοπράνων, καθώς και έναντι αναερόβιων μικροοργανισμών.²⁵

Πολλές φορές απαιτείται μακροχρόνια αντιβίωση για την εξάλειψη της φλεγμονής του οστού (τρεις ή και περισσότεροι μήνες) σε συνδυασμό με χειρουργική αφαίρεση των προσβεβλημένων τμημάτων και κατάλληλη τοπική περιποίηση.²⁶

Αν και δεν υπάρχουν απολύτως πειστικές μελέτες, η χρησιμοποίηση υπερβαρικού οξυγόνου έχει φανεί ότι βοηθά σε αρκετές περιπτώσεις, χωρίς να υπάρχουν όμως μεγάλες σχετικές μελέτες.^{27,28}

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Elgazzar AH, Abdel-Dayem HM. Imaging skeletal infections: Evolving considerations. *Nuclear Medicine Annual* 1999;Freeman LM, Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1999:157-191.
- 2 Milgram JW. Osteomyelitis of the foot and ankle associated with diabetes mellitus. *Clin Orthop* 1993;296:50-57.
- 3 Jeffcoate WJ, Harding KG : *Diabetic foot ulcers*.The Lancet 2003;361:1545-1551.
- 4 Becker W : Imaging osteomyelitis and the diabetic foot. *Q J Nucl Med* 1999;43:9-20.
- 5 Gold RH, Tong DJF, Crim JR, Seeger LL : Imaging the diabetic foot. *Skeletal Radiology* 1995;24:563-571.
- 6 Sommer TC, Lee TH. Charcot foot: The diagnostic dilemma. *Am Fam Physician* 2001; 64:1591-1598.
- 7 Lipsky BA. Osteomyelitis of the foot in diabetic patients. *Clin Infect Dis* 1997;25:1318-1326.
- 8 Caballero E, Frykberg RG : Diabetic foot infections. *J Foot and Ankle Surgery* 1998;37:248-255.
- 9 Borrero E, Rossini MJr. Bacteriology of 100 consecutive diabetic foot infections and in vitro susceptibility to ampicillin/sulbactam versus cefoxitin. *Angiology* 1999;357-361.
- 10 Elgazzar AH, Abdel-Dayem HM, Clark JD, Maxon HR: Multimodality imaging of osteomyelitis. *Eur J Nucl Med* 1995;22:1043-1063.
- 11 Armstrong DG, Sariayn M, Lavery LA, et al. Leukocytosis is a poor indicator of acute osteomyelitis of the foot in diabetes mellitus. *J Foot Ankle Surg* 1996;4:280-283.
- 12 Bamberger DM, Daus GP, Gerding DN. Osteomyelitis in

* Είναι απίστευτο το πόσο σοβαρά παραμελημένα έλκη με φλεγμονή έχουμε αντιμετώπισει. Ασθενής με άρθρωση Charcot και έλκη με συνοδό οστεομυελίτιδα ήρθε από καλοκαιρινές διακοπές φορώντας σαγιονάρες με τα έλκη του γεμάτα χύμα και άμμο. Άλλη ασθενής ήρθε από αγροτικές εργασίες με τα πόδια γεμάτα χύματα, ενώ πρόβλημα ελκών με οστεομυελίτιδα είχε παρουσιάσει άλλες δύο φορές και είχε διδαχθεί την αξία της αντισηψίας.

- the feet of diabetic patients: long term results, prognostic factors, and the role of antimicrobial and surgical therapy. *Am J Med* 1987;83:653-660.
- 13 Newman LG: Imaging techniques in the diabetic foot. *Clinics in Podiatric Medicine and Surgery* 1995;12:75-86.
 - 14 Jeffcoate WJ, Lipsky BA. Controversies in diagnosing and managing osteomyelitis of the foot in diabetes. *Clin Infect Dis* 2004;39:S115-122.
 - 15 Lew DP, Waldvogel FA. *Osteomyelitis*. The Lancet 2004;364(9431):369-379.
 - 16 Lipsky BA, Berendt AR, Embil J, de Lalla F. Diagnosing and treating diabetic foot infections. *Diabetes Metab Res Rev* 2004;20(S1):S56-S64.
 - 17 American Diabetes Association. Consensus development conference on diabetic foot wound care, 7-8 April 1999, Boston, Massachusetts. *Diabetes Care* 1999;22:1354-1360.
 - 18 Shank CF, Feibel JB. Osteomyelitis in the diabetic foot: diagnosis and management. *Foot Ankle Clin* 2006;11:775-789.
 - 19 Dworkin R, Modin G, Kunz S, Rich R, Zak O, Sande M. Comparative efficacies of ciprofloxacin, pefloxacin, and vancomycin in combination with rifampin in a rat model of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* chronic osteomyelitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:1014-1016.
 - 20 Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, et al. Infectious Diseases Society of America. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Plast Reconstr Surg*. 2006 Jun;117(7 Suppl):212S-238S.
 - 21 Wang S, Cunha BA, Hamid NS, Amato BM, Feuerman M, Malone B. Metronidazole single versus multiple daily dosing in serious intraabdominal/pelvic and diabetic foot infections. *J Chemother*. 2007;19:410-416.
 - 22 Embil JM, Rose G, Trepman E, Math MC, Duerksen F, Simonsen JN, Nicolle LE. Oral antimicrobial therapy for diabetic foot osteomyelitis. *Foot Ankle Int* 2006;27:771-779.
 - 23 Rao N, Lipsky BA . Optimising antimicrobial therapy in diabetic foot infections. *Drugs* 2007;67:195-214.
 - 24 Lipsky BA, Giordano P, Choudhri S, Song J. Treating diabetic foot infections with sequential intravenous to oral moxifloxacin compared with piperacillin-tazobactam/amoxicillin-clavulanate. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:370-376.
 - 25 Lentino JR, Narita M, Yu VL. New antimicrobial agents as therapy for resistant gram-positive cocci. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2007;27:3-15.
 - 26 Jude EB, Unsworth PF. Optimal treatment of infected diabetic foot ulcers. *Drugs Aging* 2004;21:833-850.
 - 27 Bil bault P, Ba-Faye A, Assemi P, Jaeger A, Schneider F. Spontaneous anaerobic osteomyelitis with necrotizing fasciitis of femur: two reasons for the use of hyperbaric oxygenotherapy. *Ann Fr Anesth Reanim* 2004;23:597-600.
 - 28 Chen CE, Shih ST, Fu TH, Wang JW, Wang CJ. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of chronic refractory osteomyelitis: a preliminary report. *Chang Gung Med J* 2003;26:114-121.

Διαβήτης και Παράγοντες Κινδύνου Αθηρωμάτωσης

15.1 ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Δ. Καραμήτσος

15.2 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ ΣΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Α. Χατζητόλιος, Χ. Σαββόπουλος, Δ. Καραμήτσος

15.3 ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΛΙΠΙΔΙΩΝ - ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΩΝ

Δ. Καραμήτσος

15.4 ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΔΥΣΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΑΙΜΙΕΣ

Δ. Καραμήτσος

15.5 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑΣ ΣΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Β. Άθυρος, Δ. Καραμήτσος

15.6 ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

Δ. Καραμήτσος

15.7 ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΠΝΟΙΑΣ -ΥΠΟΠΝΟΙΑΣ ΥΠΝΟΥ

Ε. Δασκαλοπούλου, Ε. Βλαχογιάννης

15.8 ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΚΑΠΝΙΣΜΑ

Φ. Ηλιάδης, Δ. Καραμήτσος

15

15.1

ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Δ. Καραμήτσος

Η υπέρταση και ο σακχαρώδης διαβήτης συχνά συνυπάρχουν, γεγονός που έχει διαπιστωθεί από πολλά χρόνια. Ωστόσο, θέματα που ακόμη και σήμερα δεν έχουν απολύτως διευκρινιστεί είναι η ακριβής παθογενετική σχέση και η συχνότητα της συνύπαρξης αυτής, η οποία εξάλλου μπορεί να διαφέρει αναλόγως των φυλετικών χαρακτηριστικών και της ηλικίας του μελετώμενου πληθυσμού.

Επιδημιολογία

Σε παλιές βιβλιογραφικές αναφορές η συχνότητα της ανεύρεσης υπέρτασης σε διαβητικό πληθυσμό αναβιβάζεται σε εξαπλάσια από τη συχνότητα της υπέρτασης στον γενικό πληθυσμό.¹ Όμως οι παλαιότερες αυτές αναφορές έπασχαν από έλλειψη συγκρίσιμης ομάδας ελέγχου και, συχνά, δεν έπαιρναν υπόψη τον παράγοντα της ηλικίας, την παχυσαρκία, τη διαβητική νεφροπάθεια και τον τύπο του διαβητη.^{1,2,3} Τέλος, τα κριτήρια χαρακτηρισμού των ατόμων ως υπερτασικών δεν ήταν σταθερά.^{4,5,6} Με την αλλαγή των κριτηρίων για τη διάγνωση (>140/90 mmHg), μεγαλύτερο ποσοστό ατόμων υπάγεται στην κατηγορία των υπερτασικών. Η αρτηριακή υπέρταση είναι παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα, όπως και ο διαβήτης. Οι υπερτασικοί διαβητικοί ασθενείς έχουν επομένως δύο παράγοντες κινδύνου και ενδεχομένως να συνυπάρχουν και άλλοι. Για τον λόγο αυτό η διάγνωση και η θεραπευτική αντιμετώπιση της υπέρτασης στους διαβητικούς ασθενείς έχει μεγάλη πρακτική σημασία.

Σήμερα μπορούμε να πούμε ότι η υπέρταση στους διαβητικούς ασθενείς είναι πράγματι συχνότερη απ' ό,τι στον γενικό πληθυσμό. Πρέπει, όμως, να γίνεται χωριστή αναφορά στον ΣΔ τύπου 1 και 2 και να μην υπολογίζονται μαζί οι νεφροπαθείς διαβητικοί, οι οποίοι πρέπει να αναφέρονται χωριστά.

Η αρτηριακή υπέρταση στον ΣΔ τύπου 1 είναι γενικώς συχνότερη απ' ό,τι στους μη διαβητικούς, αλλά χαρακτηρίζει σχεδόν αποκλειστικά τους ασθενείς που έχουν εμφανίσει διαβητική νεφροπάθεια.^{7,8,9,10,11}

Οι άρρωστοι αυτοί έχουν τόσο συστολική όσο και διαστολική υπέρταση.¹¹ Σε 50% περίπου των ασθενών με ΣΔ τύπου 1 και με διάρκεια νόσου πάνω από 30 χρόνια βρίσκεται υπέρταση που κατά κανόνα συνυπάρχει με διαβητική σπειραματοσκλήρυνση.¹² Αντιθέτως, διαβητικοί που έχουν πάνω από 30 χρόνια ΣΔ τύπου 1 και φυσιολογική νεφρική λειτουργία σπανίως παρουσιάζουν υπέρταση, γεγονός που δείχνει την έλλειψη άλλης παθογενετικής σχέσης πλην της διαβητικής νεφροπάθειας.^{12,13}

Διαφορετική είναι η κατάσταση στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2. Αρκετοί έχουν υπέρταση πριν από τη διάγνωση του ΣΔ και πολλοί εμφανίζουν υπέρταση λίγα χρόνια μετά τον διαβήτη. Η υπέρταση στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 είναι συχνά αμιγώς συστολική¹⁴ και ομοιάζει με τη γεροντική υπέρταση, που οφείλεται στη σκλήρυνση της αορτής.¹⁴ Ο πληθυσμός αυτών των ασθενών χαρακτηρίζεται από παχυσαρκία, συχνά μάλιστα ανδροειδούς τύπου.¹⁵ Ενδιαφέρον είναι ότι η υπέρταση είναι συχνή και στα άτομα που έχουν απλώς παθολογική ανοχή γλυκόζης.¹¹

Για να απαντήσουμε στα ερωτήματα που τίθενται για τη συχνότητα και τα χαρακτηριστικά της αρτηριακής υπέρτασης στον ΣΔ τύπου 2 σε ελληνικό πληθυσμό διαβητικών ατόμων, μελετήσαμε τους ασθενείς του Διαβητολογικού Κέντρου της Β' Προπ. Παθολ. Κλινικής του ΑΠΘ.¹⁶ Από 1.283 φακέλους ατόμων με ΣΔ τύπου 2, αφού αποκλείστηκαν νεφροπαθείς (ασθενείς με λευκωματουρία ή αζωθαιμία) και υπερηλίκες (άνω των 70 ετών), παρέμειναν προς μελέτη 1.005 περιπτώσεις. Με τα τότε ισχύοντα κριτήρια της WHO (>160/95 mmHg σε επανειλημμένες μετρήσεις) χαρακτηρίστηκαν ως υπερτασικοί το 41,2%. Οι γυναίκες ήταν υπερτασικές σε ποσοστό 46,17% και οι άνδρες σε ποσοστό 30,12% (p<0,001).¹⁶ Η WHO αναφέρει, σε πολυεθνική μελέτη της, υπέρταση στους διαβητικούς άνδρες 32% και στις γυναίκες 36%.¹⁷ Η διαφορά μας στο ποσοστό των υπερτασικών γυναικών ίσως οφείλεται στην αυξημένη συχνότητα παχυσαρκίας στις Ελληνίδες και την ηλικία του πληθυσμού που μελετήθηκε. Το βέβαιο πάντως είναι ότι οι διαβητικές γυναίκες έχουν μεγαλύτερη συχνότητα υπέρτασης απ' ό,τι οι διαβητικοί άνδρες.

πίνακας 15.1.1 Λόγοι της αυξημένης συχνότητας της αρτηριακής υπέρτασης στον σακχαρώδη διαβήτη.

1. Συνύπαρξη με διαβητική νεφροπάθεια
2. Σκλήρυνση αορτής
3. Συνύπαρξη με ιδιοπαθή υπέρταση
4. Παχυσαρκία
5. Πιθανολογούμενη ειδική παθογένεια σε σχέση με ΣΔ

Παθογένεια υπέρτασης στον διαβήτη

Στο εύλογο ερώτημα γιατί η υπέρταση είναι συχνή στον σακχαρώδη διαβήτη οι εξηγήσεις είναι πολλές (πίνακας 15.1.1). Υπάρχουν ασθενείς στους οποίους είναι φανερή η αιτία της υπέρτασης, π.χ. σκλήρυνση της αορτής ή διαβητική νεφροπάθεια. Η πιθανότητα ειδικής παθογενετικής σχέσης του διαβήτη με την αρτηριακή υπέρταση, μέσω μεταβολικού μηχανισμού, απασχόλησε ιδιαίτερος τη βιβλιογραφία την εικοσαετία 1980-2000 και θα αναφερθούμε σε αυτήν παρακάτω.

Η έρευνα για τη διερεύνηση της ειδικής παθογένειας της υπέρτασης στους διαβητικούς δεν πρέπει να αφορά σε υπερήλικες και σε αυτούς που έχουν διαβητική νεφροπάθεια. Ο λόγος είναι ότι στους υπερήλικες παρατηρείται κατά κανόνα σκλήρυνση της αορτής, γεγονός που συμβαίνει ακόμη περισσότερο αν υπάρχει διαβήτης, και ότι στη διαβητική νεφροπάθεια δεν χρειαζόμαστε επιπρόσθετη εξήγηση για την υπέρταση. Η αναζήτηση ειδικής παθογένειας της υπέρτασης απαιτείται όταν δεν συμβαίνουν τα παραπάνω και το άτομο δεν πάσχει από ιδιοπαθή υπέρταση. Πώς, όμως, θα είναι βέβαιο σε μία μελέτη ότι τα διαβητικά υπέρτασικά άτομα δεν έχουν και ιδιοπαθή υπέρταση; Αυτό

πίνακας 15.1.2 Παθογένεια υπέρτασης με την εξαίρεση της αμιγούς συστολικής υπέρτασης και της διαβητικής νεφροπάθειας.

1. Σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης μειωμένο αλλά ανεπαρκώς κατεσταλμένο^{18,19}
2. Αύξηση εξωκυττάριου όγκου^{18,19}
3. Ευαισθησία στις κατεχολαμίνες^{20,21}
4. Ευαισθησία στην αγγειοτενσίνη II^{20,21}
5. Ρόλος της αντίστασης στην ινσουλίνη;²²

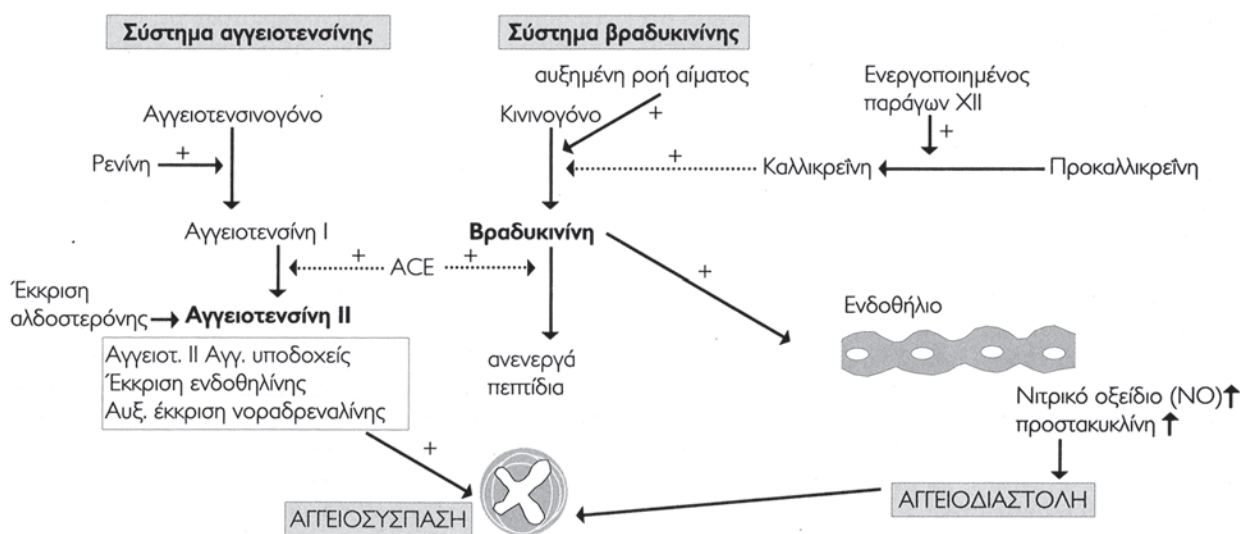
το ερώτημα είναι πολύ δύσκολο να απαντηθεί προς το παρόν.

Τα κύρια σημεία που συζητούνται για την ειδική μεταβολική παθογένεια της υπέρτασης στον ΣΔ τύπου 2 περιέχονται στον πίνακα 15.1.2.

Σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, νάτριο και όγκος πλάσματος

Το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης φαίνεται παραστατικά στο σχήμα 15.1.1. Η αγγειοτενσίνη II δρα αγγειοσυσπαστικά, αλλά και προκαλεί έκκριση αλδοστερόνης, η οποία αυξάνει την παλιρρόφηση του νατρίου στα άπω νεφρικά σωληνάρια.

Στους διαβητικούς έχει περιγραφεί αύξηση του όγκου του πλάσματος η οποία είναι αποτέλεσμα της επίδρασης μέτριας υπεργλυκαιμίας. Η αυξημένη γλυκόζη στο πλάσμα δρα ωσμωτικώς και έλκει H₂O στον ενδοαγγειακό χώρο.^{18,19} Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί αύξηση του ολικού ανταλλάξιμου νατρίου του οργανισμού.^{19,23,24} Τέλος, η διηθούμενη γλυκόζη στους νεφρούς παλλιροφάται στα εγγύς σωληνάρια μαζί με νάτριο και με τον μηχανισμό αυτό, πιθανώς, αυξάνεται το νάτριο στους διαβητικούς.²⁵



σχήμα 15.1.1 Το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης.

πίνακας 15.1.3 Μηχανισμοί που επηρεάζουν την PRA που είναι χαμηλή στους υπερτασικούς διαβητικούς.

1. Επίδραση του αυξημένου όγκου πλάσματος.^{18,21}
2. Μειωμένη σύνθεση-έκκριση ρενίνης λόγω υαλινοποίησης του προσαγωγού αρτηριδίου και καταστροφής των παρασπειραματικών κυττάρων.²⁹
3. Μειωμένη μετατροπή προρενίνης σε ρενίνη.^{30,31}
4. Μειωμένος τόνος του συμπαθητικού ΝΣ λόγω νευροπάθειας ΑΝΣ.
5. Τοπικοί ενδονεφρικοί παράγοντες που είναι συνέπεια της διαβητικής μεταβολικής κατάστασης προκαλούν μειωμένη απαντητικότητα του νεφρού στην αγγιοτενσίνη II. Η ρύθμιση του διαβήτη μειώνει την PRA.³²

Ευνόητο είναι ότι σε υπερβολική υπεργλυκαιμία με σακχαρουρία μπορεί να έχουμε αφυδάτωση, οπότε η αρτηριακή πίεση ενδέχεται να πέσει σε χαμηλότερα επίπεδα. Πάντως μια αύξηση του ολικού ανταλλάξιμου νατρίου κατά 10% χαρακτηρίζει, σύμφωνα με εργασίες, τόσο τους ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 όσο και αυτούς με ΣΔ τύπου 2.²¹ Η δραστηριότητα ρενίνης του πλάσματος (PRA, Plasma Renin Activity) σε αυτούς τους ασθενείς είναι μεν χαμηλή ή φυσιολογική, αλλά φαίνεται ότι είναι ανεπαρκώς κατεσταλμένη για τον αντίστοιχο όγκο πλάσματος και το νάτριο.^{23,24,26-28}

Προς εξήγηση του φαινομένου προσφέρονται πολλές ερμηνείες (πίνακας 15.1.3).

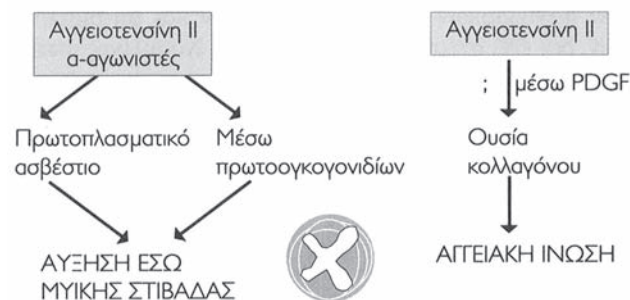
Το βέβαιο είναι ότι με την εξέλιξη του χρόνου η υπέρταση στους διαβητικούς χαρακτηρίζεται από κατακράτηση νατρίου και σχετική καταστολή του συστήματος ρενίνης-αγγιοτενσίνης-αλδοστερόνης. Στις περιπτώσεις αυτές εκδηλώνεται το σύνδρομο του υπορενιναιμικού υποαλδοστερονισμού, ιδίως σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1, που χαρακτηρίζεται από τάση για υπερκαλιαμία.

Αυξημένη ευαισθησία σε αγγειοσυσπαστικές ουσίες

Σε υπερτασικούς διαβητικούς έχει επίσης περιγραφεί αυξημένη ευαισθησία σε αγγειοσυσπαστικές ουσίες, όπως οι κατεχολαμίνες και η αγγιοτενσίνη II. Ωστόσο, αυξημένη απαντητικότητα των αγγείων στην αγγιοτενσίνη II παρατηρήθηκε και σε νορμοτασικούς διαβητικούς.²⁰ Δεδομένου ότι η PRA ήταν παρόμοια στους διαβητικούς, μπορεί η αυξημένη απαντητικότητα να αντανακλά μια γενικευμένη διαταραχή στο σύστημα της αλληλορύθμισης ρενίνης-αγγιοτενσίνης-αλδοστερόνης.

Είναι πιθανόν ορισμένοι διαβητικοί να εμφανίζουν υπέρταση από ευαισθησία σε αγγειοσυσπαστικά ερεθίσματα, μόνο εφόσον οι γονείς τους ήταν υπερτασικοί, δηλαδή, με άλλα λόγια μόνο, όταν έχουν την προδιάθεση για ιδιοπαθή υπέρταση.³³

ΑΓΓΕΙΟΣΥΣΠΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ ΚΑΙ ΑΓΓΕΙΑΚΗ ΑΥΞΗΣΗ



σχήμα 15.1.2 Οι πιθανολογούμενοι μηχανισμοί μέσω των οποίων οι αγγειοσυσπαστικές ουσίες προκαλούν αύξηση των λείων μυϊκών ινών των αγγείων.

Η αυξημένη πρόσληψη χλωριούχου νατρίου αυξάνει την αρτηριακή πίεση στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και την απαντητικότητά τους στη νοραδρεναλίνη, όχι όμως και στην αγγιοτενσίνη II.³⁴

Οι αγγειοσυσπαστικές ουσίες έχουν επίσης αυξητική επίδραση στις λείες μυϊκές ίνες των αρτηριολίων (σχήμα 15.1.2). Οι υπερτροφικές λείες μυϊκές ίνες συμβάλλουν, μέσω αύξησης των περιφερικών αντιστάσεων, στην υπέρταση. Ανάλογη αυξητική δράση έχει περιγραφεί και για την ινσουλίνη στην αορτή του ποντικού. Η δράση αυτή της ινσουλίνης μπορεί να ενταχθεί στις αναβολικές ιδιότητές της.³⁵ Δεν είναι όμως εύκολο να θεωρηθεί ότι η ινσουλίνη που κυκλοφορεί στους διαβητικούς έχει κλινικώς σημαντική αυξητική δράση στα περιφερικά αγγεία, γιατί τότε οι διαβητικοί θα είχαν κυρίως διαστολική υπέρταση. Η ινσουλίνη στα αγγεία έχει αγγειοδιασταλτική δράση, μέσω ενδοθηλιακών παραγόντων (NO).^{36,37}

Η δράση της ινσουλίνης στο μεταβολικό σκέλος, αλλά και στην αγγειοδιαστολή, παρεμποδίζεται, όταν υπάρχουν αυξημένα λιπαρά οξέα στο πλάσμα. Αυτή η παρατήρηση συνδέει τη δυσλιπιδαιμία με την αντίσταση στην ινσουλίνη.³⁸

Παχυσαρκία, αυξημένος τόνος του συμπαθητικού και υπέρταση

Σε 80% των ατόμων με ΣΔ τύπου 2 συνυπάρχει παχυσαρκία. Ποσοστό 82% των ασθενών με ΣΔ τύπου 2 που παρακολουθούμε παρουσίαζε παχυσαρκία.³⁹ Σε όλα τα παχύσαρκα άτομα, είτε έχουν είτε δεν έχουν διαβήτη, υπάρχει αυξημένος τόνος του συμπαθητικού ΝΣ. Στην παχυσαρκία, για να αρδευτούν όλα τα σημεία του σώματος, δημιουργείται, μέσω του αυξημένου τόνου του συμπαθητικού ΝΣ, αύξηση του ΚΛΟΑ και του όγκου του πλάσματος, οπότε αν δεν γίνει ανάλογη μείωση των περιφερικών αντιστάσεων, δημιουργείται αρτηριακή υπέρταση.⁴⁰ Στην παθογένεια της υπέρτα-

σης που δημιουργείται μέσω της παχυσαρκίας συμμετέχει η αυξημένη σωληναριακή παλιρρόφηση του νατρίου, η οποία όμως δεν συνδέεται ευθέως με την υπερινσουλιναιμία, αλλά έχει σχέση με τη διέγερση του συμπαθητικού ΝΣ, και το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης (η συμπαθητική διέγερση αυξάνει την έκκριση ρενίνης). Επίσης μπορεί να παίζουν ρόλο πιθανές μεταβολές στις ενδονεφρικές δυνάμεις που δημιουργούνται από τη συμπίεση του νεφρικού μυελού λόγω της συγκέντρωσης λίπους γύρω από τον νεφρό και από την αύξηση της διάμεσης ουσίας.⁴¹ Η ινσουλίνη χορηγούμενη *in vivo* προκαλεί αύξηση του τόνου του συμπαθητικού ΝΣ.

Η παχυσαρκία συνοδεύεται από σημαντική αγγειοδιαστολή στον νεφρό και αύξηση της GFR. Οι μεταβολές αυτές είναι μια αντισταθμιστική απάντηση στην αυξημένη παλιρρόφηση νατρίου, που γίνεται στα νεφρικά σωληνάκια, ώστε να διατηρηθεί το ισοζύγιο του νατρίου. Ωστόσο, η χρόνια αγγειοδιαστολή στους νεφρούς οδηγεί σε αυξημένες υδροστατικές πιέσεις και στρες στα σπειράματα, οπότε σε συνδυασμό με τη δυσλιπιδαιμία και την υπεργλυκαιμία μπορεί να προκληθεί σπειραματοσκλήρυνση και απώλεια νεφρικής λειτουργίας στα παχύσαρκα άτομα.⁴¹ Αν και η θεωρία της υπερινσουλιναιμίας και της αντίστασης στην ινσουλίνη στην παθογένεια της υπέρτασης έχει συζητηθεί πολύ, υπάρχει και η άποψη, την οποία υποστηρίζει και ο γράφων, ότι η υπέρταση των παχύσαρκων ατόμων, διαβητικών και μη διαβητικών, δεν έχει σχέση με τις όποιες τιμές ινσουλίνης υπάρχουν στο πλάσμα, αλλά είναι αποτέλεσμα της παχυσαρκίας μέσω άλλων μηχανισμών.⁴²

Φαινόμενο της αντιμεταφοράς Na^+/Li^+

Το φαινόμενο της αντιμεταφοράς Na^+/Li^+ μελετήθηκε αρκετά τα τελευταία χρόνια. Οι ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση έχουν αυξημένη αντιμεταφορά Na^+/Li^+ .^{43,44} Τα άτομα που εμφανίζουν διαβητική νεφροπάθεια σε πολύ αρχόμενο στάδιο έχουν μόνο μικρολευκωματινουρία. Τα άτομα όμως που έχουν μικρολευκωματινουρία, έχουν κατά κανόνα ταυτοχρόνως και υπέρταση ή υποκλινική αύξηση της πίεσης.⁴⁵ Επίσης και οι γονείς των ασθενών αυτών έχουν σε αυξημένη συχνότητα ιδιοπαθή υπέρταση.⁴⁶ Σύμφωνα με μία θεωρία, κοινό παθογενετικό υπόστρωμα όλων είναι η αυξημένη αντιμεταφορά Na^+/Li^+ που υπάρχει στους γονείς, στους μικρολευκωματινικούς διαβητικούς και στους υπέρτασιους διαβητικούς με ΣΔ τύπου 1.^{47,48} Η συσχέτιση αυτή φαίνεται παραστατικά στο σχήμα 15.1.3.

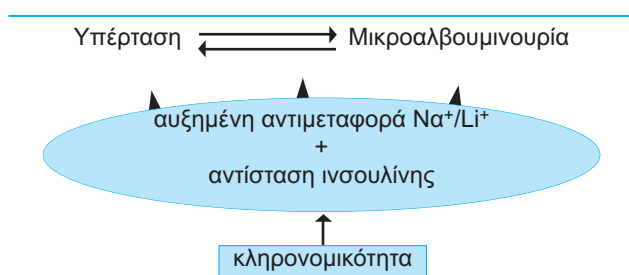
Αυξημένη αντιμεταφορά Na^+/Li^+ υπάρχει και στους νεφροπαθείς διαβητικούς με κλινικώς έκδηλη

νεφροπάθεια.⁴⁷ Δανοί ερευνητές, όμως, δεν επιβεβαίωσαν τα ευρήματα των προηγούμενων ερευνών, όσον αφορά στο κληρονομικό στοιχείο της αυξημένης αντιμεταφοράς Na^+/Li^+ .⁴⁹ Σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 δεν βρέθηκαν διαφορές της αντιμεταφοράς Na^+/Li^+ μεταξύ νορμο- και μικρολευκωματινικών ασθενών.⁵⁰ Ωστόσο και στα πλαίσια της ομάδας EURODIAB βρέθηκε συσχέτιση της υπέρτασης που υπήρχε στους γονείς με τη μικρολευκωματινουρία στους απογόνους τους που είχαν ΣΔ τύπου 2.⁵¹

Άτομα με υπερτροφία της αριστερής κοιλίας βρέθηκε να έχουν αυξημένη αντιμεταφορά Na^+/Li^+ .⁵² Πάντως, η αυξημένη αντιμεταφορά Na^+/Li^+ σχετίζεται σημαντικά με την αντίσταση στην ινσουλίνη, αλλά η υπερινσουλιναιμία δεν φαίνεται να είναι ο μεσολαβητής αυτής της σχέσης σύμφωνα με εργασία στην οποία δεν βρέθηκε συσχέτιση των επιπέδων της ινσουλίνης με την αντιμεταφορά Na^+/Li^+ .⁵³ Είναι, επίσης, ενδιαφέρον ότι η κατακράτηση νατρίου στα νεφρικά σωληνάκια υπό την επίδραση της ινσουλίνης είναι μεγαλύτερη σε άτομα που έχουν προδιάθεση σε ιδιοπαθή υπέρταση (έχοντας δύο γονείς υπέρτασιους).³³ Σύμφωνα με άλλη μελέτη, η αυξημένη αντιμεταφορά $Na^+ Li^+$ σχετίζεται με αύξηση της GFR και του κλάσματος διήθησης, πριν από την έναρξη της διαβητικής νεφροπάθειας, αποτελώντας έτσι έναν πρώιμο δείκτη για επικείμενη νεφροπάθεια.⁵⁴ Κριτική συζήτηση για τη συσχέτιση της αντλίας Na^+/Li^+ με την υπέρταση και τη διαβητική νεφροπάθεια μπορεί να βρει ο ενδιαφερόμενος αναγνώστης στη διδακτορική διατριβή του Γ. Κούρτογλου.⁵⁵

Αντίσταση στην ινσουλίνη και υπέρταση

Ένα ζήτημα που ακόμη ερευνάται είναι ο ρόλος της αντίστασης στην ινσουλίνη και της συνεπακόλουθης υπερινσουλιναιμίας στην παθογένεια της υπέρτασης. Πρώτος ο Welborn και συν.⁵⁶ δημοσίευσε το 1966 παρατηρήσεις του, σύμφωνα με τις οποίες άτομα με ιδιοπαθή υπέρταση είχαν υψηλότερα επίπεδα ινσουλίνης



σχήμα 15.1.3 Η συσχέτιση υπέρτασης και μικρολευκωματινουρίας με την αυξημένη αντιμεταφορά Na^+/Li^+ η οποία φαίνεται να αποτελεί κοινό παρονομαστή.

από ό,τι ο υγιής πληθυσμός. Η υπερινσουλιναιμία αυτή ερμηνεύεται από την ύπαρξη αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης και παραμένει και μετά την αντιυπερτασική αγωγή, άρα δεν πρέπει να είναι αποτέλεσμα της υπέρτασης.⁵⁷ Υπάρχουν μερικά επιδημιολογικά δεδομένα που συνηγορούν υπέρ της συσχέτισης της υπέρτασης με υπερινσουλιναιμία σε μη διαβητικά άτομα.²¹ Είναι περίεργο ότι βρέθηκε συσχέτιση υπέρτασης και υπερινσουλιναιμίας σε Μεξικανούς,⁵⁸ ενώ, παρά την παχυσαρκία τους, είχαν σε μικρότερο ποσοστό υπέρταση από ό,τι ο Καυκάσιος πληθυσμός.⁵⁸ Σε άλλη μελέτη διαπιστώθηκε συσχέτιση της διαστολικής πίεσης με τις τιμές ινσουλίνης, όμως μικρές αυξήσεις της πίεσης σχετίζονται μόνο με πολύ υψηλές τιμές ινσουλίνης.⁵⁹ Τέτοιες τιμές ινσουλίνης στο πλάσμα, όμως, δεν έχει η πλειονότητα των ασθενών.

Από την άλλη πλευρά, υπάρχουν ευρήματα τα οποία δεν συνηγορούν υπέρ της παθογενετικής συμμετοχής της υπερινσουλιναιμίας στην παθογένεια της υπέρτασης. Για παράδειγμα, σε πειραματική διάταξη με σκύλους δεν βρέθηκε συσχέτιση υπερινσουλιναιμίας και υπέρτασης.^{60,61} Επίσης δεν εμφανίζεται υπέρταση στα άτομα που έχουν ινσουλίνωμα, παρά την υπερινσουλιναιμία.⁶² Επιπλέον, ο ρόλος της παχυσαρκίας στη δημιουργία υπέρτασης μπορεί να ασκείται μέσω άλλων μηχανισμών και όχι μέσω ινσουλίνης. Η κατακράτηση νατρίου που προκαλεί η ινσουλίνη στα άπω νεφρικά σωληνάκια δεν είναι δυνατόν να μην προκαλεί αντιρροπιστικούς μηχανισμούς, π.χ. ελάττωση της αλδοστερόνης και αύξηση του κοιλιακού νατριοδιουρητικού πεπτιδίου (ΚΝΠ). Εν προκειμένω έχει παρατηρηθεί ότι το ΚΝΠ είναι αυξημένο στους νορμοτασικούς και στους υπερτασικούς διαβητικούς με ΣΔ τύπου 1 που δεν έχουν νεφροπάθεια και παραμένει αυξημένο, παρά την ινσουλινοθεραπεία.⁶³ Σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 και νεφροπάθεια είναι επίσης αυξημένο το ΚΝΠ σε μια προσπάθεια του οργανισμού να αποβάλει νάτριο.^{64,65} Σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 το ΚΝΠ είναι αυξημένο όταν έχουν μικρολευκωματινουργία, αλλά όχι σε νορμοτασικά νορμολευκωματινουργικά διαβητικά άτομα.⁶⁶ Δημιουργούνται στο σημείο αυτό ερωτηματικά για το κατά πόσο οι ασθενείς που μελετήθηκαν για PRA και Na⁺, σε εργασίες που έγιναν πριν από το 1985, είχαν μικρολευκωματινουργία η οποία δεν προσδιορίστηκε.

Δύο έννοιες που πρέπει να διαχωρίσουμε, συζητώντας την παθογένεια της υπέρτασης σε σχέση με την ινσουλίνη, είναι η υπερινσουλιναιμία και η αντίσταση στην ινσουλίνη. Πολλοί αναφέρονται σε αυτές τις έννοιες αδιακρίτως και ουσιαστικά τις ταυτίζουν.* Φαίνεται όμως πολύ πιο λογικό, όταν υπάρχει ΣΔ, ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη πρέπει να διαχωρίζεται από την υπερινσουλιναιμία. Επιπλέον, είναι γνωστό ότι όσο ο

διαβήτης χειροτερεύει, η έκκριση ινσουλίνης ελαττώνεται. Η αντίσταση στην ινσουλίνη όμως παραμένει ή και αυξάνεται. Επομένως, στον ΣΔ η σχέση αντίστασης στην ινσουλίνη και επιπέδων ινσουλίνης στο πλάσμα δεν είναι σταθερή, ούτε γραμμική.

Κατά της συμμετοχής της ινσουλίνης στην παθογένεια της υπέρτασης είναι και οι παρατηρήσεις σύμφωνα με τις οποίες στο ινσουλίνωμα υπάρχει υπερινσουλιναιμία και αντίσταση ινσουλίνης, χωρίς να υπάρχει υπέρταση, ενώ στο φαιοχρωμοκύτωμα έχουμε υπέρταση και αντίσταση στην ινσουλίνη, χωρίς να υπάρχει παράλληλα υπερινσουλιναιμία.⁶² Εξάλλου η έννοια της υπερινσουλιναιμίας, που είναι αποτέλεσμα της αντίστασης στην ινσουλίνη, είναι ταυτόσημη με τη σχετική αδυναμία της ινσουλίνης να ασκήσει τις φυσιολογικές της επιδράσεις. Επομένως απαραίτητη προϋπόθεση για να εξηγηθεί η υπέρταση από την αντίσταση ινσουλίνης και την συνεπακόλουθη υπερινσουλιναιμία είναι να μη δρα η ινσουλίνη στους μυς, αλλά να δρα στην παλιρρόφηση νατρίου στα νεφρικά σωληνάκια και στην αντλία K⁺/Na⁺.⁶⁸ Αν κάτι τέτοιο πράγματι συμβαίνει, τότε η ινσουλίνη κατακρατά Na⁺ στα νεφρικά σωληνάκια, το Na⁺ αυξάνεται μέσα στα λεία μυϊκά κύτταρα, όπου ανταλλάσσεται με Ca⁺⁺, αυξάνεται το ενδοκυττάριο Ca⁺⁺, και έτσι αυξάνεται η απαντητικότητα των αγγείων στα αγγειοσυσπαστικά ερεθίσματα.⁶⁹

Στο σημείο αυτό είναι χρήσιμο να γίνει η υπενθύμιση του γνωστού κανόνα που αναφέρει ότι κάθε στατιστική συσχέτιση δεν σημαίνει απαραίτητως και αιτιολογική συσχέτιση. Τέλος, δεν υπάρχουν αξιόπιστες εργασίες σε διαβητικούς που να συσχετίζουν την αρτηριακή υπέρταση με τις τιμές ινσουλίνης στο πλάσμα, ενώ υπάρχουν καλές συσχετίσεις με την αντίσταση στην ινσουλίνη.⁷⁰ Οι ασθενείς που έχουν μικρολευκω-

* Ο Reaven έχει διατυπώσει μια θεωρία για την εξήγηση της συνύπαρξης αντίστασης ινσουλίνης-υπερινσουλιναιμίας, υπέρτασης και δυσλιπιδαιμίας. Θεωρεί ότι η υπερινσουλιναιμία αποτελεί την κοινή παθογενετική βάση η οποία προκαλεί δυσλιπιδαιμία και υπέρταση.⁶⁷ Ωστόσο, μένουν πολλά θέματα προς διευκρίνηση, όπως για παράδειγμα γιατί πολλοί διαβητικοί παχύσαρκοι δεν έχουν οπωσδήποτε υπέρταση και δυσλιπιδαιμία. Εξάλλου, η χορήγηση ινσουλίνης σε αρρυθμιστο διαβήτη με υπερτριγλυκεριδαιμία διορθώνει την υπερλιπιδαιμία και δεν προκαλεί υπέρταση. Επιπλέον δεν υπάρχει επαρκής ορισμός του τί είναι υπερινσουλιναιμία. Η ινσουλίνη είναι μια ορμόνη τα επίπεδα της οποίας επηρεάζονται άμεσα από τα επίπεδα της γλυκόζης στο πλάσμα, μόνον εφόσον υπάρχει φυσιολογικός μεταβολισμός. Επομένως, ίδιες τιμές ινσουλίνης στο πλάσμα μεταξύ διαφόρων ατόμων μπορεί να είναι φυσιολογικές ή ανεπαρκείς. Οι τιμές ινσουλίνης ως αριθμός μπορεί να θεωρούνται, με κάποια στατιστικά κριτήρια αυξημένες, αλλά παράλληλα μπορεί να είναι βιολογικά ανεπαρκείς. Σε κάθε περίπτωση που υπάρχει ΣΔ οι τιμές ινσουλίνης είναι βιολογικά ανεπαρκείς. Συνολικότερη παρουσίαση των αμφισβητήσεων για την ορθότητα της θεωρίας του Reaven παρουσιάζεται σε ειδικό κεφάλαιο παρακάτω.

ματινουρία έχουν και αντίσταση στην ινσουλίνη.⁷¹

Στον εκδηλωμένο κλινικώς διαβήτη η αντίσταση στην ινσουλίνη δεν έχει ως αποτέλεσμα την ίδια αύξηση ινσουλίνης σε κάθε διαβητικό άτομο. Επομένως, με τα μέχρι τώρα δεδομένα, δεν μπορεί κανείς να καταλήξει σε οριστικά συμπεράσματα για την πιθανολογούμενη αιτιολογική σχέση υπερινσουλιναιμίας και υπέρτασης. Ακόμη και η αντίσταση στην ινσουλίνη που σχετίζεται με την υπέρταση μπορεί να είναι ένα επιφανιόμενο. Αν η αντίσταση στην ινσουλίνη έχει άμεση αιτιολογική σχέση με την υπέρταση, χωρίς τη μεσολάβηση ενός ρόλου για την υπερινσουλιναιμία, τότε θα μπορούσε να γίνει η υπόθεση ότι η έλλειψη της βιολογικής δράσης της ινσουλίνης οδηγεί σε υπέρταση!

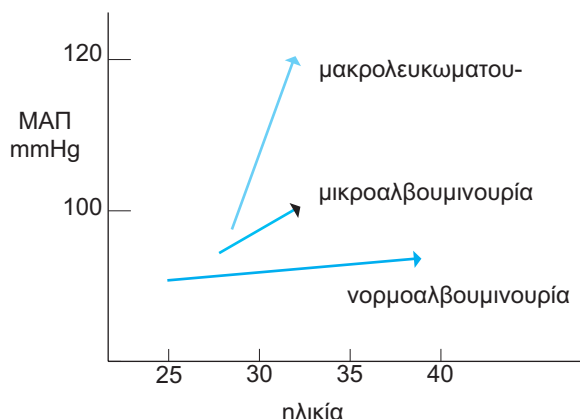
Επιπρόσθετη θεωρητική ερμηνεία που προσφέρεται στη συσχέτιση αντίστασης στην ινσουλίνη και υπέρτασης είναι η εξής: η ικανότητα της αντίστασης στην ινσουλίνη να προκαλεί υπέρταση υφίσταται, πιθανώς, μόνο στα άτομα εκείνα που έχουν κληρονομική προδιάθεση για υπέρταση, που μάλιστα ανιχνεύεται με *in vitro* εξέταση της αντιμεταφοράς Na^+/Li^+ , η οποία βρίσκεται αυξημένη.^{11,72} Επίσης, ενδέχεται μερικοί ασθενείς να απαντούν έντονα στα αγγειοσυσπαστικά ερεθίσματα ή να μη κινητοποιούν μηχανισμούς νατρι-οδιουρητικών και αγγειοδιασταλτικών.¹¹

Σχέση διαβητικής νεφροπάθειας με αρτηριακή υπέρταση

Η συσχέτιση του βαθμού της νεφρικής προσβολής με το ύψος της αρτηριακής υπέρτασης φαίνεται παραστατικά στο σχήμα 15.1.4. Είναι φανερό ότι όσο βαρύτερη είναι η νεφρική προσβολή τόσο περισσότερο αυξάνεται η υπέρταση.⁷³

Η σχέση της υπέρτασης με τη διαβητική νεφροπάθεια δεν είναι όμως μιας κατεύθυνσης. Η νεφροπάθεια προκαλεί υπέρταση, αλλά και η υπέρταση, αν προϋπάρχει, προδιαθέτει σε νεφροπάθεια και την επιδεινώνει, αν έχει ήδη εκδηλωθεί.^{45,73}

Με τα ανωτέρω δεδομένα είναι εύλογη η αιτία διεξαγωγής πολλών μελετών και κλινικών ερευνών παλαιότερα και σήμερα για την επίδραση που έχει η καλή αντιυπερτασική αγωγή στην προστασία από την εμφάνιση νεφροπάθειας και στην προστασία από τη βλαπτική της επίδραση στην ταχύτητα εξέλιξης της διαβητικής σπειραματοσκλήρυνσης προς τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας.⁷⁴⁻⁷⁹ Από τις διάφορες μελέτες προκύπτει ότι με καλή αντιυπερτασική αγωγή, που περιλαμβάνει αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου, η επιδείνωση της πτώσης της σπειραματικής διήθησης (GFR) από 1 ml/min/μήνα μειώνεται στο 0,1 ml/min/μήνα.⁷⁶ Οι περισσότερες μελέτες, όμως, έγιναν κατεξο-



σχήμα 15.1.4 Η εξέλιξη της μέσης αρτηριακής πίεσης ανάλογα με το στάδιο της νεφρικής λειτουργίας σε μακροχρόνια παρακολούθηση. Μικρή τροποποίηση σχήματος που χρησιμοποίησε ο Mogensen και συν.⁴⁵ ΜΑΠ = Μέση Αρτηριακή Πίεση.

χίν σε άτομα με ΣΔ τύπου 1. Στον ΣΔ τύπου 2 επικεντρώθηκε η μελέτη UKPDS, στην οποία φάνηκε ότι το όφελος των ασθενών από την αντιυπερτασική αγωγή είναι σαφές, αλλά και μεγαλύτερο απ' ό,τι προσφέρει η εφικτή, με τα σημερινά μέσα, ρύθμιση της γλυκαιμίας.⁸⁰ Περισσότερα για τη νεφροπροστατευτική δράση της αντιυπερτασικής αγωγής θα βρει ο αναγνώστης στο κεφάλαιο της διαβητικής νεφροπάθειας.

Συσχέτιση υπέρτασης με τη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια

Η συσχέτιση της αρτηριακής υπέρτασης με την εμφάνιση και την πρόοδο της αμφιβληστροειδοπάθειας απασχόλησε αρκετά τη βιβλιογραφία της τελευταίας δεκαετίας.⁸¹⁻⁸⁸ Φαίνεται ότι η συστολική πίεση πάνω από τα 170 mmHg σχετίζεται με την αμφιβληστροειδοπάθεια στον ΣΔ τύπου 2, ιδίως όταν υπάρχει λευκωματινουρία.⁸⁴ Η συστολική υπέρταση και η διάρκεια του διαβήτη σχετίζονται με την εμφάνιση αμφιβληστροειδοπάθειας και μικρολευκωματινουρίας.⁸⁹ Στον ΣΔ τύπου 1 η υπέρταση επιδεινώνει την αμφιβληστροειδοπάθεια, όταν επίσης συνυπάρχει νεφροπάθεια.⁸⁶ Η συσχέτιση στον διαβήτη τύπου 1 είναι θετική και με τη διαστολική πίεση.⁸¹ Δεδομένου ότι η αμφιβληστροειδοπάθεια συνήθως προηγείται της νεφροπάθειας, είναι σκόπιμο να αντιμετωπίζεται η αρτηριακή υπέρταση στους ασθενείς που έχουν αμφιβληστροειδοπάθεια και για τον λόγο της προστασίας από νεφροπάθεια. Εξάλλου, έχει βρεθεί ότι υψηλές πιέσεις αυξάνουν τον κίνδυνο επιδείνωσης των βλαβών, διότι αυξάνουν τη διαρροή πλάσματος από τα τριχοειδή του αμφιβληστροειδούς.⁸⁷ Η πρόγνωση της παραγωγικής μορφής αμφιβληστροειδοπάθειας σε διαβητικούς τύπου 2 γίνεται δυσμενέστερη, όταν υπάρχει συστολική υπέρταση.⁸⁸

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Adams S. A study of the blood pressure of patients with diabetes mellitus. *Am J Med Sci* 1929;177:195-201.
- 2 Major SG. Blood pressure in diabetes mellitus: a statistical study. *Arch Intern Med* 1929;44:797-812.
- 3 Root HF, Sharkey TP. Arteriosclerosis and hypertension in diabetes. *Ann Intern Med* 1936;9:873-882.
- 4 Fuller JH, Stevens LK. Epidemiology of hypertension in diabetic patients and implication of treatment. *Diabetes Care* 1991;14:8-12.
- 5 Jarrett RJ. Hypertension in diabetic patients and differences between insulin dependent diabetes mellitus. *Am J Kidney Dis* 1989;3:14-16.
- 6 Drury PL, Tarn AC. Are the WHO criteria for hypertension appropriate in young insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* 1985;2:79-82.
- 7 Feldt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Mathiesen ER. Hypertension in diabetes as related to nephropathy. Early blood pressure changes. *Hypertension* 1985;7(suppl 2):18-20.
- 8 Mathiesen ER, Oxenboll B, Johansen K, Svendsen PAA, Deckert T. Incipient nephropathy in type 1 (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1984;26:406-410.
- 9 Christensen CK, Mogensen CE. The course of incipient diabetic nephropathy. Studies of albumin excretion and blood pressure. *Diabetic Medicine* 1985;2:97-102.
- 10 Wiseman M, Viberti GC, Mackintosh D, Jarrett RJ, Keen H. Glycaemia, arterial pressure and microalbuminuria in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1984;26: 401-405.
- 11 Simonson DC. Etiology and prevalence of hypertension in diabetic patients. *Diabetes Care* 1988;11(suppl):821-827.
- 12 Christlieb AR, Warram JH, Krolewski AS et al. Hypertension: the major risk factor in juvenile-onset insulin-dependent diabetics. *Diabetes* 1981;30(suppl 2):90-96.
- 13 Deckert T, Felt-Rasmussen B, Borch-Johnsen K, Jensen T, Kofoed-Enevoldsen A. Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. *Diabetologia* 1989;32: 219-226.
- 14 Christlieb AR. The hypertension of diabetes. *Diabetes Care* 1982;5:50-58.
- 15 Larsson BO. Types of diabetes and obesity. Defining the risk. *The J Diab compl* 1990;4:57-58.
- 16 Καραμήτσος Δ, Μπακατσέλος Σ, Κλεισιάρης Β, Παπαλεξίου Γ, Ζαμπουλής Χ. Η συχνότητα της αρτηριακής υπέρτασης σε μη ινσουλινοεξαρτώμενους ασθενείς διαβητολογικών ιατρείων. *Ελλ Διαβ Χρον* 1989;2:40-44.
- 17 World Health Organization. Vascular disease in diabetics. Report of WHO multinational study of vascular disease in diabetes. Geneva, World Health Org 1982:1-93.
- 18 Christlieb AR. Renin, angiotensin and norepinephrine in alloxan diabetes. *Diabetes* 1974;23:962-970.
- 19 Christlieb AR, Assal JP, Katsilambros N, Williams GH, Ko-zak GP, Suzuki T. Plasma renin activity and blood volume in uncontrolled diabetes: Ketoacidosis, a state of secondary al-dosteronism. *Diabetes* 1975;24:190-193.
- 20 Weidmann P, Beretta-Piccoli C, Trost BN. Pressor factors and responsiveness in hypertension accompanying diabetes mellitus. *Hypertension* 1985;7(suppl 2):33-42.
- 21 Weidmann P, Ferrari P. Central role of sodium in hypertension in diabetic subjects. *Diabetes Care* 1991;14:220-232.
- 22 Reaven GM. Relationship between insulin resistance and hypertension. *Diabetes Care* 1991;14:33-38.
- 23 Beretta-Piccoli C, Weidmann P. Body-sodium-blood volume state in nonazotemic diabetes mellitus. *Miner Electrolyte Metab* 1982;7:36-47.
- 24 O'Hare JA, Ferress JB, Brady D, Twomey B, O'Sullivan DJ. Exchangeable sodium and renin in hypertensive diabetic patients with and without nephropathy. *Hypertension* 1985;7 (suppl 2):43-48.
- 25 Mbanja JC, Thomas TH, Taylor R, Alberti KG, Wilkinson R. Increased proximal tubular sodium reabsorption in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diabet Med* 1989;6:614-620.
- 26 De Chatel R, Weidmann P, Flammer J et al. Sodium, renin aldosterone, catecholamines and blood pressure in diabetes mellitus. *Kidney Int* 1977;12:412-421.
- 27 Weidmann P, Beretta-Piccoli C, Keusch G, Glück Z, Mujagic M, Meier A et al. Sodium-volume factor, cardiovascular reactivity and hypotensive mechanisms of diuretic therapy in hypertension associated with diabetes mellitus. *Am J Med* 1979;67:779-784.
- 28 Feldt-Rasmussen B, Mathiesen ER, Deckert T, Giese J, Christensen NJ, Bent-Hansen L et al. Central role for sodium in the pathogenesis of blood pressure changes independent of angiotensin, aldosterone and catecholamines in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1987;30:610-617.
- 29 Schambelan M, Stockigt JR, Biglieri EG. Isolated hypoaldosteronism in adults: a renin-deficiency syndrome. *N Engl J Med* 1972;287:573-578.
- 30 DeLeiva A, Christlieb AR, Melby JC, Graham CA, Day RP, Luetscher JA, Zager PG. Big renin and biosynthesis defect of aldosterone in diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1976;295:639-643.
- 31 Fujii S, Shimojo N, Wada M, Funae Y. Plasma active and inactive renin in patients with diabetes mellitus. *Endocrinol J* 1980;27:65-68.
- 32 Price DA, De'Oliveira JM, Fisher ND, Williams GH, Hollenberg NK. The state and responsiveness of the renin-angiotensin-aldosterone system in patients with type II diabetes mellitus. *Am J Hypertens* 1999;12:348-355.
- 33 Andersen UB, Skott P, Bruun NE, Dige-Petersen H, Ibsen H.

- Renal effects of hyperinsulinaemia in subjects with two hyper-tensive parents. *Clin Sci (Colch)* 1999;97:681-687.
- 34 Campese VM, Wurgaft A, Safa M, Bianchi S. Dietary salt intake, blood pressure and the kidney in hypertensive patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Nephrol* 1998;11:289-295.
- 35 Capron L, Jarnet J, Kazandzian S, Housset E. Growth promoting effects of diabetes and insulin on arteries. An in vivo study of rat aorta. *Diabetes* 1986;35:973-978.
- 36 Aljada A, Dandona P. Effect of insulin on human aortic endothelial nitric oxide synthase. *Metabolism* 2000;49:147-150.
- 37 Cleland SJ, Petrie JR, Small M, Elliott HL, Connell JM. Insulin action is associated with endothelial function in hypertension and type 2 diabetes. *Hypertension* 2000;35:507-511.
- 38 Andersson P, Lind L, Berne C, Berglund L, Lithell HO. Insulin-mediated vasodilation and glucose uptake are independently related to fasting serum nonesterified fatty acids in elderly men. *J Intern Med* 1999;246:529-537.
- 39 Karamitsos D, Bacatselos S, Kilintzis V, Skemberis V, Papa-georgiou A. Heredity obesity and non-insulin dependent diabetes mellitus. A study of Greek diabetics. *Scientific Annals of the Faculty of Medicine* 1995;22:7-11.
- 40 Dustan HP. Obesity and hypertension. *Diabetes Care* 1991;14:488-504.
- 41 Hall JE, Brands MW, Henegar JR, Shek EW. Abnormal kidney function as a cause and a consequence of obesity hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1998;25:58-64.
- 42 Hall JE, Brands MW, Zappe DH, Alonso Galicia M. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and hypertension: causes, consequences, or merely correlations? *Proc Soc Exp Biol Med* 1995;208:317-329.
- 43 Weder AB. Red cell lithium-sodium countertransport and renal lithium clearance in hypertension. *N Engl J Med* 1986;314:198-201.
- 44 Canessa M, Adragna N, Solomon HS, Connolly TM, Tosteson DC. Increased sodium-lithium countertransport activity in red cells of patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1980;303:772-776.
- 45 Mogensen CE, Hansen KW, Pedersen MM, Christensen CK. Renal factors influencing. Blood pressure threshold and choice of treatment for hypertension in IDDM. *Diabetes Care* 1991;14:13-26.
- 46 Viberti GC, Keen H, Wiseman MJ. Raised arterial pressure in parents of proteinuric insulin dependent diabetics. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;295:515-517.
- 47 Mangili R, Bending JJ, Scott G, Li LK, Gupta A, Viberti GC. Increased sodium-lithium countertransport activity in red cells of patients with insulin-dependent diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 1988;318:146-150.
- 48 Walker JD, Tariq T, Viberti G. Sodium-lithium countertransport activity in red cells of patients with insulin dependent diabetes and nephropathy and their parents. *BMJ* 1990;301:635-638.
- 49 Norgaard K, Jensen JS, Mathiesen ER. Increased blood pressure and red cell sodium lithium countertransport activity are not inherited in diabetic nephropathy. *Diabetes* 1989;38:15A.
- 50 Pinkey JH, Foyle WJ, Denver AE et al. The relationship of urinary albumin excretion rate to ambulatory blood pressure and erythrocyte sodium-lithium countertransport in NIDDM. *Diabetologia* 1995;38:356-362.
- 51 Roglic G, Colhoun HM, Stevens LK, Lemkes HH, Manes C, Fuller JH. Parental history of hypertension and parental history of diabetes and microvascular complications in insulin-dependent diabetes mellitus: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabet Med* 1998;15:418-426.
- 52 Sampson MJ, Denver E, Foyle WJ et al. Sodium-lithium exchange in normotensive subjects with and without NIDDM. *Diabetologia* 1995;38:454-460.
- 53 Pinkey JH, Denver AE, Foyle WJ, Foster C, Yudkin JS. Insulin resistance and not hyperinsulinaemia determines erythrocyte Na⁺/Li⁺ countertransport in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Hum Hypertens* 1995;9:685-686.
- 54 Carr S, Mbanja JC, Thomas T et al. Increase in glomerular filtration rate in patients with insulin-dependent diabetes and elevated erythrocyte sodium-lithium countertransport. *N Engl J Med* 1990;322:500-505.
- 55 Κούρτογλου Γ. Επίδραση της αναστολής του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης στη νεφρική λειτουργία ασθενών με σακαχαρώδη διαβήτη τύπου 1. Διδακτορική διατριβή. Σχολή Επιστημών Υγείας ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη 1997.
- 56 Welborn TA, Breckenridge A, Rubinstein AH, Dollery CT, Fraser TR. Serum-insulin in essential hypertension and in peripheral vascular disease. *Lancet* 1966;1:1336-1337.
- 57 DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14:173-194.
- 58 Ferrannini E, DeFronzo RA. The association of hypertension, diabetes, and obesity: A review. *J Nephrol* 1989;1:3-15.
- 59 Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R, Giorico MA, Oleggini M, Graziadei L et al. Insulin resistance and hypertension. *N Engl J Med* 1987;317:350-357.
- 60 Hall JE, Coleman TG, Mizelle HL. Does chronic hyperinsulinemia cause hypertension? *Am J Hypertens* 1989;2:171-173.
- 61 Hall JE, Coleman TG, Mizelle HL, Smith MJ Jr. Chronic hyperinsulinemia and blood pressure regulation. *Am J Physiol* 1990;258:F722-F731.
- 62 Izzo JL, Swislocki ALM. Insulin resistance: Is it truly the link? *Am J Med* 1991;90:2a-26S-31S.

- 63 Trevisan R, Fioretto P, Semplicini A, Opocher G, Mantero F, Rocco S et al. Role of insulin and atrial natriuretic peptide in sodium retention in insulin-treated type 1 diabetes patients during isotonic volume expansion. *Diabetes* 1990;39:289-298.
- 64 Lieberman J, Parra L, Newton L, Scandling JD, Loon N, Myers BD. Atrial natriuretic peptide and response to changing plasma volume in diabetic nephropathy. *Diabetes* 1991;40:893-901.
- 65 Allen TJ, Cooper ME, O'Brien RC, Bach LA, Jackson B, Jerums G. Glomerular filtration rate in streptozocin-induced diabetic rats. Role of exchangeable sodium, vasoactive hormones, and insulin therapy. *Diabetes* 1990;39:1182-1190.
- 66 Shinoda T, Ishihara M, Kurimoto F, Aizawa T, Hiramatsu K, Shirota T et al. Elevated plasma atrial natriuretic peptide level in the early phase of microalbuminuria in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Nephrol* 1990;34:202-207.
- 67 Reaven GM. Insulin resistance, hyperinsulinemia and hypertriglyceridemia in the clinical course of hypertension. *Am J Med* 1991;90:2A-7S-2A-12S.
- 68 Skott P, Vaag A, Bruun NE, Hother-Nielsen O, Gall MA, Beck-Nielsen H, Parving H-H. Effect of insulin on renal sodium handling in hyperinsulinaemic Type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients with peripheral insulin resistance. *Diabetologia* 1991;34:275-281.
- 69 DeFronzo RA. The effect of insulin on renal sodium metabolism: a review with clinical implications. *Diabetologia* 1981;21:165-171.
- 70 Pinkey JH, Mohamed-Ali V, Denver E, Foster C, Sampson MJ, Yudkin JS. Insulin resistance, insulin proinsulin, and ambulatory blood pressure in type 2 diabetes. *Hypertension* 1994;24:326-327.
- 71 Pinkey JH, Denver AE, Mohamed-Ali V, Foster C, Yudkin JS. Insulin resistance in non-insulin-dependent diabetes mellitus is associated with microalbuminuria independently of ambulatory blood pressure. *J Diabetes Complications* 1995;9(4): 230-233.
- 72 Viberti GC, Messert J. Introduction: Hypertension and diabetes. Critical combination for micro- and macrovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14:4-7.
- 73 Walker WG, Hermann J, Murphy RP, Russell RP. Prospective study of the impact of hypertension upon kidney function in diabetes mellitus. *Nephron* 1990;55(suppl 1):21-26.
- 74 Mogensen CE. Long-term antihypertensive treatment inhibiting progression of diabetic nephropathy. *Br Med J* 1982;285:685-689.
- 75 Björck S, Nyberg G, Mulec H, Granerus G, Herlitz H, Aurel M. Beneficial effects of angiotensin converting enzyme inhibition on renal function in patients with diabetic nephropathy. *Br Med J* 1986;293:471-474.
- 76 Parving HH, Andersen AR, Smidt UM, Hommel E, Mathiesen ER, Svendsen PA. Effect of antihypertensive treatment on kidney function in diabetic nephropathy. *Br Med J* 1987;294:1443-1447.
- 77 Parving HH, Hommel E, Smidt UM. Protection of kidney function and decrease in albuminuria by captopril in insulin-dependent diabetics with nephropathy. *Br Med J* 1988;297:1086-1091.
- 78 Marre M, Chatellier G, Leblanc H, Guyenne TT, Menard J, Passa P. Prevention of diabetic nephropathy with enalapril in normotensive diabetics with microalbuminuria. *Br Med J* 1988;297:1092-1095.
- 79 Brichard SM, Santon JPH, Thomas JR, Van de Voorde K, Ketelslegers JM, Lambert AE. Long term reduction of microalbuminuria after 1 year of angiotensin converting enzyme inhibition by perindopril in hypertensive insulin-treated diabetic patients. *Diabete Metab* 1989;16:30-36.
- 80 UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *Br Med J* 1998;317:703-713.
- 81 Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy: II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1984;102:520-526.
- 82 Bodansky HJ, Cudworth AG, Drury PL, Kohner E. Risk factors associated with severe proliferative retinopathy in insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1982;5:97-100.
- 83 Constabel IJ, Knuiman MW, Welborn TA et al. Assessing the risk of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1984;97:53-61.
- 84 West KM, Erdreich LJ, Stober JA. A detailed study of risk factor for retinopathy and nephropathy in diabetes. *Diabetes* 1980;29:501-518.
- 85 Chachal P, Inglesby DV, Sleightholm M, Kohner EM. Blood pressure and the progression of mild background diabetic retinopathy. *Hypertension* 1985;7(suppl 2):79-83.
- 86 Nørgaard K, Feld Rarmussen, Deckert T. Is Hypertension a major independent risk factor for retinopathy in type 1 diabetes? *Diab Medicine* 1991;8:334-337.
- 87 Parving HH. Impact of blood pressure and antihypertensive treatment on incipient and overt nephropathy, retinopathy, and endothelial permeability in Diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1991;14:260-269.
- 88 Lee ET, Lee VS, Lu M, Russel D. Development of proliferative retinopathy in NIDDM. A follow up study of American Indians of Oklahoma. *Diabetes* 1992;41:359-367.
- 89 Wan Nazaimoon WM, Letchuman R, Noraini N et al. Systolic hypertension and duration of diabetes mellitus are important determinants of retinopathy and microalbuminuria in young diabetics. *Diabetes Res Clin Pract* 1999;46:213-221.

15.2

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ ΣΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Α. Χατζητόλιος, Χ. Σαββόπουλος, Δ. Καραμήτσος

Η αρτηριακή υπέρταση αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακών προβλημάτων και νεφρικής ανεπάρκειας στον γενικό πληθυσμό, αλλά ακόμη περισσότερο στους διαβητικούς, γι' αυτό και πρέπει να αντιμετωπίζεται έγκαιρα και δραστικά.¹ Σε υπερτασικούς ασθενείς με ΣΔ παρατηρείται συχνότερα υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και συχνά απουσιάζει η φυσιολογική πτώση της ΑΠ κατά τη διάρκεια της νύχτας. Οι μεταβολές αυτές σε συνδυασμό, αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο πρώιμων καρδιαγγειακών επεισοδίων.^{2,3} Στη μεγάλη επιδημιολογική μελέτη MRFIT αποδείχθηκε ότι η αρτηριακή υπέρταση, η αυξημένη χοληστερόλη και το κάπνισμα αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου σε άνδρες με ΣΔ τύπου 2.⁴

Σε ασθενείς με πρόσφατη διάγνωση αρτηριακής υπέρτασης πρέπει να γίνονται ως ρουτίνα ΗΚΓ και εργαστηριακός έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών και των λιπιδίων. Το υπερηχογράφημα της καρδιάς είναι πιο ευαίσθητος δείκτης καρδιακής υπερτροφίας από το απλό ΗΚΓ, αλλά δεν είναι πάντοτε απαραίτητο, δεδομένου ότι αν η αρτηριακή πίεση παραμένει με τη θεραπεία –άσχετα με ποιο φάρμακο– κάτω από 140/90 mmHg, επέρχεται υποστροφή της καρδιακής υπερτροφίας.

Επιπρόσθετη διερεύνηση για ενδεχόμενο δευτεροπαθούς υπέρτασης απαιτείται:

- Σε ασθενείς υπερτασικούς με ηλικία κάτω των 20 ετών.
- Σε ασθενείς > 50 ετών με πρόσφατη έναρξη υπέρτασης.
- Σε υπερτασικούς με επιμονή της υπέρτασης παρά τη λήψη τριπλής θεραπευτικής αγωγής που περιλαμβάνει και διουρητικό.
- Σε υπερτασικούς που έχουν συμπτώματα ύποπτα για φαιοχρωμοκύττωμα (κεφαλαλγία, εφιδρώσεις, αίσθημα παλμών).
- Σε ασθενείς με επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας.
- Σε ασθενείς με υπερασβεστιαμία ή και νεφρολιθίαση.
- Σε ασθενείς που εύκολα εμφανίζουν υποκαλιαιμία.

Η διάγνωση και η παρακολούθηση της αρτηριακής υπέρτασης μπορεί να γίνεται με τις μετρήσεις της αρτηριακής πίεσης στο ιατρείο ή το νοσοκομείο και, σπανίως, κρίνεται απαραίτητη η 24ωρη καταγραφή της. Οι διαβητικοί εμφανίζουν συχνότερα από τους λοιπούς ασθενείς την υπέρταση της άσπρης μπλούζας (υπέρ-

ταση στο ιατρείο), αλλά και αυτή η μορφή υπέρτασης χρειάζεται αντιμετώπιση, έστω και αν οι μετρήσεις στο σπίτι είναι μέσα στα φυσιολογικά όρια.⁵ Οι στόχοι ρύθμισης της ΑΠ σε υπερτασικούς ασθενείς με ΣΔ φαίνονται στον πίνακα 15.2.1.

Πλήθος στοιχείων αποδεικνύουν ότι η επιθετική μείωση της ΑΠ στους διαβητικούς, σε χαμηλότερες τιμές από εκείνες της ανεπίπλεκτης υπέρτασης, μειώνει σημαντικά την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα και την εμφάνιση νεφρικής νόσου τελικού σταδίου.⁸⁻¹¹ Έτσι, στη μελέτη UKPDS οι ασθενείς στην ομάδα της επιθετικής θεραπείας της αρτηριακής υπέρτασης (μέση ΑΠ 144/82 mmHg) εμφάνισαν σημαντική μείωση των αγγειακών επιπλοκών και της θνητότητας από τον διαβήτη, σε σύγκριση με την ομάδα της συμβατικής αντιμετώπισης (μέση ΑΠ 154/87 mmHg).⁹ Επίσης, στη μελέτη HOT η ομάδα των διαβητικών με επιθετική μείωση της ΔΑΠ < 80 mmHg παρουσίασε μείωση των μειζόνων καρδιαγγειακών συμβαμάτων κατά 51%, συγκριτικά με την ομάδα συνηθισμένης μείωσης της ΔΑΠ < 90 mmHg.⁸ Τέλος, στη μελέτη Steno-2 οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 που υποβλήθηκαν σε πολύ επιθετική θεραπεία που περιελάμβανε μείωση της συστολικής και διαστολικής ΑΠ, καθώς και ρύθμιση των λιπιδίων και της γλυκόζης, παρουσίασαν πολύ σημαντική μείωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων, καθώς και περισσότερο από 50% μείωση της νεφροπάθειας, της αμφιβληστροειδοπάθειας και της περιφερικής νευροπάθειας.¹²

Θεραπεία της υπέρτασης στον διαβήτη

Τα υγιεινοδιαιτητικά μέτρα της ελάττωσης του σωματικού βάρους, αν υπάρχει παχυσαρκία, της μείωσης της πρόσληψης χλωριούχου νατρίου, της διακοπής του καπνίσματος, της διακοπής της κατάχρησης οινόπνευ-

Πίνακας 15.2.1 Τιμές-Στόχοι ΑΠ - Ιδιαίτεροι Πληθυσμοί Υπερτασικών (σύμφωνα με τις οδηγίες της JNC-VII)⁶

Παθολογική κατάσταση	Στόχος ΑΠ σε mmHg
Ανεπίπλεκτη Υπέρταση (και σε ηλικιωμένους)	<140/90
Σακχαρώδης Διαβήτης	< 130/80
Νεφρική βλάβη*	< 130/85
Πρωτεϊνουρία	>1g/24ωρο)–< 125/75
Καρδιακή ανεπάρκεια	<130/85

*αυστηρότερη ρύθμιση < 130/80 σύμφωνα με τις οδηγίες των ISH/WHO⁷

ματος¹³ και της αύξησης της σωματικής δραστηριότητας¹⁴ πρέπει να συνιστώνται πριν από την απόφαση για οποιαδήποτε φαρμακευτική αγωγή. Ωστόσο, παρά το ότι όλα τα παραπάνω είναι γνωστά, η εντύπωση μας είναι ότι λίγες φορές ο γιατρός επιμένει σε αυτά και ακόμη λιγότερες φορές ο ασθενής τα εφαρμόζει.

Ακόμη και μικρή απώλεια βάρους (περίπου 5 Kg) μπορεί να οδηγήσει σε έλεγχο της αρτηριακής υπέρτασης και στην αποφυγή λήψης αντιυπερτασικών φαρμάκων.¹⁵ Ιδιαίτερη βοήθεια προσφέρει και η διακοπή κατάχρησης αλκοολούχων ποτών. Η απώλεια βάρους και η διακοπή του καπνίσματος προσφέρουν μεγαλύτερη βοήθεια στον έλεγχο της υπέρτασης απ' ό,τι η απλή μείωση της πρόσληψης χλωριούχου νατρίου. Με την απώλεια βάρους μειώνονται και τα τριγλυκερίδια του πλάσματος, που συχνά είναι αυξημένα στα παχύσαρκα υπερτασικά διαβητικά άτομα.

Ορισμένα αντιυπερτασικά φάρμακα έχουν πολλές ανεπιθύμητες επιδράσεις, οι οποίες είτε επιδεινώνουν τον διαβήτη και τα λιπίδια είτε υποχρεώνουν σε διακοπή τους, π.χ. αν εμφανιστεί βήχας από αΜΕΑ ή οίδημα από αποκλειστές διαύλων ασβεστίου. Εξάλλου, η γενική συμμόρφωση των ασθενών στη λήψη των αντιυπερτασικών φαρμάκων δεν είναι καλή.¹⁶ Τα ιδανικά χαρακτηριστικά που πρέπει να έχει ένα αντιυπερτασικό φάρμακο χορηγούμενο σε διαβητικούς ασθενείς φαίνονται στον πίνακα 15.2.2.

Σε κάθε περίπτωση, όταν η αρτηριακή πίεση δεν ελέγχεται, είμαστε υποχρεωμένοι να χορηγήσουμε θεραπευτική αγωγή, δεδομένου ότι η υπέρταση είναι, είτε αθροιστικά είτε πολλαπλασιαστικά, επιβλαβής στους διαβητικούς ασθενείς, οι οποίοι επιβαρύνονται περισσότερο απ' ό,τι οι μη διαβητικοί υπερτασικοί. Η πτώση της αρτηριακής πίεσης σε φυσιολογικά επίπεδα έχει ευνοϊκά αποτελέσματα στη νοσηρότητα και θνητότητα από μεγαλοαγγειοπάθεια αλλά και από τις επιπλοκές που έχουν ως υπόστρωμα τη μικροαγγειοπάθεια. Τόσο από τη μελέτη UKPDS⁹ όσο και από τη μελέτη PROCAM¹⁷ διαπιστώθηκε ότι η συστολική ΑΠ

πίνακας 15.2.2 Χαρακτηριστικά που πρέπει να έχει το ιδεώδες αντιυπερτασικό φάρμακο για διαβητικούς.

1. Να μην επηρεάζει τον μεταβολισμό
2. Να μην εμποδίζει την αντίληψη και αντιρρόπηση της υπογλυκαιμίας
3. Να μην προκαλεί ορθοστατική υπόταση
4. Να μην επιδεινώνει τη δυσλιπιδαιμία
5. Να μην επιδεινώνει την περιφερική αγγειοπάθεια
6. Να μην επιδεινώνει τη στεφανιαία νόσο
7. Να μην προκαλεί επιδείνωση σεξουαλικής ανικανότητας
8. Να προστατεύει τη νεφρική λειτουργία

πίνακας 15.2.3 Οι στόχοι της αντιυπερτασικής αγωγής σε διαβητικούς ασθενείς.

- Διαβητικοί χωρίς επιπλοκές <140/90 mmHg
- Διαβητικοί με μικρολευκωματινουρία ή νεφροπάθεια <130/70 mmHg
- Διαβητικοί υπερήλικες με συστολική υπέρταση <160/90 mmHg

αποτελεί μείζονα παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου στους διαβητικούς. Στη μελέτη UKPDS αποδείχθηκε γραμμική σχέση μεταξύ της ΣΑΠ και του κινδύνου τόσο για έμφραγμα του μυοκαρδίου όσο και για μικροαγγειακές επιπλοκές. Το ίδιο διαπιστώθηκε και στη μελέτη ALLHAT, ιδιαίτερα μάλιστα όσον αφορά στα ισχαιμικά ΑΕΕ.¹⁸ Ήδη και από τις παλαιότερες μελέτες, Syst-Eur και SHEP, είχε αποδειχθεί η σημασία της μείωσης της συστολικής ΑΠ που είχε ως αποτέλεσμα σημαντικότερη ελάττωση της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας (συμπεριλαμβανομένων των ΑΕΕ) στις υποομάδες των διαβητικών, σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς υπερτασικούς^{10,11}

Από μελέτες στην ιδιοπαθή υπέρταση έχει φανεί η ωφέλεια από τη φαρμακευτική παρέμβαση, με κριτήριο την ελάττωση της θνητότητας. Από αυτές τις μελέτες καταστρώθηκε μία εξίσωση για υπολογισμό της ωφέλειας από τη φαρμακευτική παρέμβαση.¹⁹

$$y=0,47x-2,9$$

όπου y=ελάττωση της θνητότητας, λόγω της φαρμακευτικής αγωγής της υπέρτασης και x=ο κίνδυνος θανάτου χωρίς τη φαρμακευτική αγωγή.

Με την εφαρμογή αυτής της εξίσωσης στη μελέτη UKPDS αναμενόταν μείωση του κινδύνου θανάτου στα άτομα που έχουν μικρολευκωματινουρία κατά 36 ανά 1.000 έτη ασθενών. Ωστόσο, η μείωση του κινδύνου θανάτου στην UKPDS έφτασε σε 49 ανά 1.000 έτη ασθενών, γεγονός που δείχνει ότι η ωφέλεια από τη φαρμακευτική αγωγή στους διαβητικούς υπερτασικούς είναι μεγαλύτερη απ' ό,τι στα άτομα με ιδιοπαθή υπέρταση. Οι παραπάνω συσχετίσεις έχουν υπολογιστεί με θεραπείες που περιλαμβάνουν θειαζιδικά διουρητικά και β-αναστολείς του ΣΝΣ και δεν γνωρίζουμε τα αποτελέσματα που θα είχαν τα νεότερα φάρμακα. Στη UKPDS οι αΜΕΑ είχαν εξίσου καλά αποτελέσματα με τους β-αναστολείς του ΣΝΣ. Έτσι, οι θάνατοι οι σχετιζόμενοι με τον διαβήτη μειώθηκαν κατά 32%, οι επιπλοκές οι σχετιζόμενες με τον διαβήτη σε 24%, τα εγκεφαλικά επεισόδια σε 44%, η μικροαγγειοπάθεια σε 37% και ο περιορισμός της όρασης σε 33%. Υπολογίστηκε, μάλιστα, ότι οι διαβητικοί ασθενείς εμφανίζουν τριπλάσιο κίνδυνο για ΑΕΕ, ενώ η μείωση που παρατηρήθηκε αντιστοιχούσε σε ελάττωση της μέσης συστολικής πίεσης (ΣΑΠ) κατά 10 mmHg. Εξάλ-

λου περισσότεροι από το 20% των ασθενών χρειάστηκαν τρία ή περισσότερα φάρμακα για να επιτύχουν την πίεση στόχο.⁹

Ερωτήματα έχουν τεθεί ως προς το αν υπάρχουν κίνδυνοι από την υπερβολική πτώση της αρτηριακής πίεσης. Η ικανότητα αυτορρύθμισης της κυκλοφορίας στους οφθαλμούς, τους νεφρούς και τον εγκέφαλο είναι μειωμένη, όταν υπάρχει μακροχρόνιος διαβήτης και μικροαγγειοπάθεια, οπότε η μεγάλη πτώση της πίεσης μπορεί να έχει δυσμενείς συνέπειες. Σε μετα-ανάλυση εργασιών, στην οποία διερευνήθηκε η σχέση της αρτηριακής πίεσης με τα εγκεφαλικά επεισόδια και τη στεφανιαία νόσο, βρέθηκε ισχυρή συσχέτιση με τη διαστολική και, ιδίως, με τη συστολική αρτηριακή πίεση. Αναφορικά με τη μείωση της συστολικής ΑΠ, σύμφωνα και με τα δεδομένα της μελέτης Framingham, όσο χαμηλότερη είναι αυτή τόσο χαμηλότερος είναι και ο κίνδυνος, αφού ακόμη και άτομα με πολύ ήπια αύξηση της στο επίπεδο των 120 έως 130 mmHg, έχουν ήδη αυξημένο κίνδυνο τόσο για μεγαλοαγγειακά όσο και για μικροαγγειακά επεισόδια. Εξάλλου, δεν παρατηρήθηκε επιβλαβής επίδραση από την πτώση της διαστολικής πίεσης μέχρι και 70 mmHg.²⁰ Υπέρ της ίδιας διαπίστωσης συνηγορούν και τα αποτελέσματα της μελέτης HOT, σύμφωνα με τα οποία στους ασθενείς με διαβήτη απαιτούνται χαμηλότερες τιμές ΔΑΠ, ώστε να επιτευχθεί μείωση των ΑΕΕ.⁸ Επομένως μέχρι τα 70 mmHg δεν υφίσταται το φαινόμενο J με το οποίο υποδηλώνεται ο κίνδυνος από την υπερβολική πτώση της διαστολικής αρτηριακής πίεσης (σε συσχέτιση διαστολικής πίεσης και συχνότητας καρδιαγγειακών προβλημάτων). Οι παραπάνω εργασίες δεν αίρουν την αξία παλαιότερων παρατηρήσεων σύμφωνα με τις οποίες η υπερβολική πτώση της αρτηριακής πίεσης μπορεί να οδηγήσει σε θρομβωτικά εγκεφαλικά επεισόδια και επιδείνωση της αμφιβληστροειδοπάθειας και της νεφροπάθειας.²¹ Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται για την αποφυγή μεγάλης και απότομης πτώσης της διαστολικής αρτηριακής πίεσης στους ηλικιωμένους διαβητικούς, στους οποίους λόγω της μεγάλης ηλικίας παρατηρείται επιπρόσθετη διαταραχή των καρδιαγγειακών αντανεκλαστικών του αυτόνομου νευρικού συστήματος, καθώς και μετατόπιση της αυτορρύθμισης της εγκεφαλικής κυκλοφορίας σε υψηλότερα επίπεδα ΑΠ, λόγω της αυξημένης αγγειακής σκλήρυνσης.²²

Στόχοι αντιυπερτασικής αγωγής

Μέχρι πριν από λίγα χρόνια τα κριτήρια έναρξης θεραπείας της αρτηριακής υπέρτασης στους διαβητικούς (χωρίς επιπλοκές) δεν διέφεραν ιδιαιτέρως από αυτά των μη διαβητικών υπερτασικών. Σήμερα, όμως, θεωρείται ότι απαιτείται φαρμακευτική θεραπεία όταν

η αρτηριακή πίεση βρίσκεται ανώτερη των 130/80 mmHg σε περισσότερες από δύο ιατρικές επισκέψεις, ύστερα από μία τρίμηνη περίοδο θεραπείας με άναλο υποθερμιδική διατροφή.^{6,23} Στα ηλικιωμένα άτομα, λόγω της δυσавтоνομίας, η φαρμακευτική αντιμετώπιση της αρτηριακής πίεσης δυνατόν να εξατομικεύεται περαιτέρω και να αρχίζει όταν η πίεση είναι >140/90 mmHg (πίνακας 15.2.3).

Από πλευράς υγιεινοδιαιτητικών μέτρων, ιδιαίτερη σημασία εμφανίζει η απώλεια βάρους, η οποία εξάλλου συμβάλλει και στη ρύθμιση του ίδιου του σακχαρώδη διαβήτη. Σύμφωνα με τις οδηγίες της JNC VII, ακολουθούνται οι συστάσεις της DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) για κατανάλωση λαχανικών και φρούτων, γαλακτοκομικών προϊόντων χαμηλών σε λιπαρά και μείωση των ολικών και κορεσμένων λιπαρών. Ιδιαίτερη σημασία αποδίδεται στη μείωση του άλατος της τροφής σε 50-100 mEq (3-6 g Na Cl) την ημέρα.⁶

Ένας από τους κύριους στόχους στη θεραπεία της υπέρτασης στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 είναι η πρόληψη της ανάπτυξης και εξέλιξης νεφρικής δυσλειτουργίας, αφού ο κίνδυνος καρδιαγγειακής θνητότητας από 1% σε διαβητικούς χωρίς νεφροπάθεια, αυξάνει δραματικά σχεδόν στο 20% σε διαβητικούς υπό θεραπεία με νεφρική υποκατάσταση. Έτσι, σε διαβητικούς με μικρολευκωματινουρία ή κλινική νεφροπάθεια, οι στόχοι ρύθμισης της πίεσης γίνονται ακόμη πλέον αυστηροί με μέση αρτηριακή πίεση <95 mmHg που μεταφράζεται σε πίεση κατώτερη των 130/80 mmHg (πίνακας 15.2.1).²⁴

Οι ενδείξεις και αντενδείξεις των διαφόρων κατηγοριών αντιυπερτασικών φαρμάκων φαίνονται στον πίνακα 15.2.4 και τα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα του συνδυασμού δύο αντιυπερτασικών φαρμάκων φαίνονται στον πίνακα 15.2.5.

Δεδομένου ότι σε μονοθεραπεία η πτώση της συστολικής αρτηριακής πίεσης συνήθως είναι μόνο 12-15 mmHg και της διαστολικής 6-8 mmHg, και ότι οι θεραπευτικοί στόχοι ελέγχου της αρτηριακής υπέρτασης σε διαβητικά άτομα είναι αυστηρότεροι, είναι προφανές ότι στις περισσότερες περιπτώσεις υπερτασικών διαβητικών απαιτούνται συνδυασμοί δύο ή περισσότερων διαφορετικών κατηγοριών αντιυπερτασικών φαρμάκων, γεγονός που έχει αποδειχθεί και σε όλες τις μεγάλες μελέτες. Παρόμοια ευρήματα υπήρξαν και σε μελέτη ενός των συγγραφέων του παρόντος άρθρου.²⁵

Για το θέμα αυτό, στη μελέτη HOT δειχθηκε ότι για την επίτευξη της διαστολικής ΑΠ-στόχου (<80mmHg) απαιτήθηκαν κατά μέσο όρο περισσότερα από 3 φάρμακα.²⁶ Παράγοντες που σχετίζονται με δυσκολία

πίνακας 15.2.3 Ενδείξεις και αντενδείξεις αντιυπερτασικών φαρμάκων				
Θεραπευτική Κατηγορία	Βέβαιες Ενδείξεις	Πιθανές Ενδείξεις	Βέβαιες Αντενδείξεις	Πιθανές Αντενδείξεις
Διουρητικά	Καρδ.ανεπάρκεια, Ηλικιωμένοι, ΣΑΠ Νεφρική ανεπάρκεια (Lasix) Μετά OEM (έναντι αλδοστερόνης) Νέγροι ασθενείς	Σακχαρώδης Διαβήτης	Ουρική αρθρίτιδα Ηλεκτρολυτικές διαταραχές (υπερ-υποκαλιαιμία)	Δυσλιπιδαιμία Νέοι σεξουαλικά ενεργοί άνδρες Κύηση (θειαζιδικά)
B-αποκλειστές	Στηθάγχη Μετά από OEM Ταχυαρρυθμίες	Καρδ.ανεπάρκεια (μικρές δόσεις) Κύηση	Άσθμα και ΧΑΠ Κολποκοιλιακός αποκλεισμός 2-3ου βαθμού	Δυσλιπιδαιμία Διαταραχή ανοχής γλυκόζης Περιφερική αρτηριοπάθεια Αθλητές & δραστήριοι ασθενείς, σεξουαλικά ενεργοί άνδρες
α-MEA	Καρδ.ανεπάρκεια Δυσλειτουργία της Αρ.Κοιλίας Μετά από OEM Διαβ.νεφροπάθεια ΣΔ τύπου I, Μη διαβητική νεφρ. Λευκωματουρία		Κύηση Υπερκαλιαιμία Αμφοτερ.στένωση νεφρικής αρτηρίας	
Αποκλ. Ασβεστίου	Στηθάγχη, Ηλικιωμένοι ΣΑΠ, Αθηρωμάτωση καρωτίδων Υπερκοιλιακές ταχυκαρδίες, Λευκωματουρία (βεραπαμίλη-διλτιαζέμη)	Περιφερική αρτηριοπάθεια Κύηση;	Κολποκοιλιακός αποκλεισμός 2-3ου βαθ. (Βεραπαμίλη-Διλτιαζέμη)	Συμφορητική Καρδιακή Ανεπάρκεια (CHF) ταχυαρρυθμίες
α-Αποκλειστές	Υπερτρ. προστάτη	Δυσλιπιδαιμία Δυσαν.γλυκόζης		Ορθοστατική υπόταση Καρδιακή ανεπάρκεια
Ανταγ. υποδ. AT II 1	Βήχας σε αΜΕΑ Διαβητική νεφροπάθεια (ΣΔ τύπου 2) μικρολευκωματιουρία Υπερτροφία ΑΚ κοιλίας	Καρδ. ανεπάρκεια	Κύηση Υπερκαλιαιμία Αμφοτερ.στένωση νεφρικής αρτηρίας	
Μεθυλντόπα	Νεφρική ανεπάρκεια Κύηση		Ορθοστατική Υπόταση	
Κλονιδίνι	Διαβητικές διάρροιες		Ορθοστατική Υπόταση	
Υδραλαζίνη	Κύηση	Ανθεκτική Υπέταση		Καρδιακή ανεπάρκεια Ταχυκαρδία

πίνακας 15.2.5 Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα συνδυασμών δύο αντιυπερτασικών φαρμάκων σε διαβητικούς.

Συνδυασμός	Ειδικά οφέλη	Μειονεκτήματα
Διουρητικά +α-MEA	Ισορροπία στο κάλιο Εξουδετέρωση της αύξησης PRA που προκαλεί το διουρητικό	Αρχική υπόταση με την προσθήκη του α-MEA
Διουρητικά +β-Αναστολείς	Εξουδετέρωση αύξησης της PRA που προκαλεί το διουρητικό	Μεταβολική επιδείνωση
Διουρητικά +ανταγ. Ca ⁺⁺	Μείωση του οιδήματος που μπορεί να προκληθεί από ανταγ. Ca ⁺⁺	Μεταβολική επιδείνωση
B-blocker +ανταγ. Ca ⁺⁺	Λιγότερη ταχυκαρδία Αντιστηθαγχικός συνδυασμός	Αρνητική ινότροπη δράση (αντένδειξη σε καρδιακή ανεπάρκεια)

με την επίτευξη ικανοποιητικού ελέγχου της ΑΠ αποτελούν η μεγάλη ηλικία, ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος και η μικρολευκωματινουρία.

Ομάδες αντιυπερτασικών φαρμάκων, πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα

Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου (αΜΕΑ).

Με βάση τις κλινικές μελέτες που έχουν δημοσιευθεί, η αντιυπερτασική θεραπεία στους διαβητικούς πρέπει να περιλαμβάνει αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου.¹ Οι αΜΕΑ φαίνεται ότι έχουν ειδικά πλεονεκτήματα στην προστασία από επιδείνωση της σπειραματοσκλήρυνσης. Συγκεκριμένα δρουν όχι μόνο μέσω της μείωσης της αρτηριακής πίεσης, αλλά και επειδή προκαλούν διαστολή στο απαγωγό αρτηρίδιο και μειώνουν ακόμη περισσότερο την ενδοσπειραματική πίεση.^{27,28} Για τους διαβητικούς επιπρόσθετο πλεονέκτημα είναι ότι οι αΜΕΑ δεν έχουν τις δυσμενείς μεταβολικές επιδράσεις των διουρητικών και των β-αναστολέων του συμπαθητικού. Επιπλέον φαίνεται ότι ευνοούν ελαφρώς τη δράση της ινσουλίνης στην απομάκρυνση της γλυκόζης από την κυκλοφορία (Glucose disposal).²⁹ Οι αΜΕΑ (καπτοπρίλη, περινδοπρίλη) έχουν χορηγηθεί και σε νορμοτασικούς διαβητικούς που είχαν αρχόμενη νεφροπάθεια με ευνοϊκά αποτελέσματα στη μικρολευκωματινουρία.^{30,31}

Παρά το ότι οι διαβητικοί δεν διακρίνονται για υψηλή PRA, οι αΜΕΑ ελαττώνουν την αρτηριακή πίεση εξίσου με τα διουρητικά και τους β-αναστολείς.^{32,33} Η καπτοπρίλη ελάττωσε εξίσου την αρτηριακή πίεση σε διαβητικούς υπερτασικούς και ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση.¹⁰ Οι αΜΕΑ ελαττώνουν περί τα 11-15 mmHg τη συστολική πίεση και 7-12 mmHg τη διαστολική. Σε μελέτη που έγινε στην Αυστραλία, η περινδοπρίλη μείωσε εξίσου την πίεση με την ατενολόλη.³⁴

Σε δική μας μελέτη που αφορούσε διαβητικούς ασθενείς με ήπια υπέρταση η συστολική πίεση ελαττώθηκε με τη χορήγηση περινδοπρίλης σε 15,3 mmHg

και η διαστολική σε 11,9 mmHg. Σε δύο, όμως, άτομα χορηγήθηκε και διουρητικό λόγω ανθεκτικότητας στην αγωγή.³⁵ Οι αΜΕΑ είναι αποτελεσματικοί και στην αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης των υπερηλίκων.²⁷ Ωστόσο χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή όταν χορηγούνται αΜΕΑ σε υπερήλικες, ιδίως όταν υπάρχει καρδιακή ανεπάρκεια και μειωμένη νεφρική λειτουργία. Η τοξική επίδραση των αΜΕΑ στη νεφρική λειτουργία των εν λόγω ασθενών αυξάνεται, όταν χορηγούνται παράλληλα και διουρητικά.³⁶ Γι' αυτό χρειάζεται η τακτική παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας μετά τη λήψη αΜΕΑ σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.³⁶ Στις ανεπιθύμητες επιδράσεις, εκτός από την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας που προαναφέρθηκε, περιλαμβάνεται και η οξεία νεφρική ανεπάρκεια που συμβαίνει όταν χορηγηθούν αΜΕΑ σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας. Απαιτείται, ως εκ τούτου, προσδιορισμός της κρεατινίνης, και του καλίου του ορού κατά την έναρξη της αγωγής, και επανάληψή τους δύο εβδομάδες μετά, καθώς και σε τακτικά χρονικά διαστήματα. Η κρεατινίνη αυξάνεται κατά 30% της αρχικής τιμής και σταθεροποιείται συνήθως μετά 2-4 εβδομάδες. Επιπλέον έλεγχος για ενδεχόμενο στένωσης των νεφρικών αρτηριών άμφω απαιτείται όταν παρατηρούνται:

- επίμονη υπερκαλιαιμία,
- αύξηση >30% της αρχικής τιμής της κρεατινίνης τρεις μήνες μετά την έναρξη του φαρμάκου,
- κάθαρση κρεατινίνης (Cl_{cr}) <60ml/min.

Επισημαίνεται, γενικώς, ότι η αυστηρή ρύθμιση της ΑΠ αν και επιφέρει ελάττωση της νεφρικής λειτουργίας πρόσκαιρα, προσφέρει εντούτοις σαφώς μακροπρόθεσμα οφέλη.

Άλλη ανεπιθύμητη επίδραση είναι η υπερκαλιαιμία, στην οποία πολλοί διαβητικοί έχουν προδιάθεση λόγω του υπορενιναιμικού υποαλδοστερονισμού. Ο τελευταίος είναι αρκετά συχνό φαινόμενο σε διαβητικούς που έχουν πολλά χρόνια διαβήτη και αποδίδεται σε κακή λειτουργία της παρασπειραματικής συσκευής,

σε αύξηση του όγκου του πλάσματος, σε νευροπάθεια του ΑΝΣ, σε μειωμένη μετατροπή της προρενίνης σε ρενίνη και σε ανεπάρκεια προσταγλανδίνης.³⁷ Για τους παραπάνω λόγους απαιτείται έλεγχος της νεφρικής λειτουργίας και του καλίου στον ορό σε όσους λαμβάνουν θεραπεία με αΜΕΑ. Συχνή επιπλοκή είναι ο βήχας (8-10%) που οφείλεται σε αύξηση της βραδυκινίνης ενώ σπάνια, αλλά σοβαρή, επιπλοκή είναι το αγγειοίδημα.³⁸ Η λισινοπρίλη χορηγήθηκε σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 που είχαν μικρολευκωματινουρία και, εκτός από την ελάττωση της αρτηριακής πίεσης, μείωσε και την ποσότητα της αποβαλλόμενης λευκωματίνης στα ούρα.³⁹

Σε νεφροπαθείς ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 η χορήγηση αΜΕΑ ελάττωσε τον κίνδυνο διπλασιασμού της τιμής της κρεατινίνης του πλάσματος.⁴⁰ Σε εργασία διάρκειας δύο ετών η εντατική αντιυπερτασική αγωγή ήταν αποτελεσματική στη σταθεροποίηση της σπειραματικής διήθησης σε ασθενείς με κλινική νεφροπάθεια, ασχέτως του αν χρησιμοποιήθηκαν αΜΕΑ (ραμιπρίλη), αναστολέας Ca⁺⁺ (φελοδιπίνη) ή β-αναστολέας του ΣΝΣ (μετοπρολόλη).⁴¹ Υπάρχει η άποψη σύμφωνα με την οποία ο αποτελεσματικός έλεγχος της αρτηριακής υπέρτασης έχει πρωτεύουσα σημασία, ασχέτως των φαρμάκων με τα οποία επιτυγχάνεται, και όχι το ποιο φάρμακο χορηγείται.

Αντίθετα με αυτή την άποψη, πολλοί πιστεύουν ότι οι αΜΕΑ πλεονεκτούν στην αντιμετώπιση της υπέρτασης των διαβητικών, δεδομένου ότι έχει φανεί ότι η χορήγησή τους ελαττώνει τη συχνότητα του τελικού σταδίου ΧΝΑ σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 και διαβητική νεφροπάθεια.⁴² Η αποτελεσματικότητα των αΜΕΑ στη μείωση της μικρολευκωματινουρίας και μετρητής λευκωματουρίας καθώς και στην επιβράδυνση της επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας των ασθενών με ΣΔ τύπου 1 έχει αναφερθεί αναλυτικά στο κεφάλαιο της διαβητικής νεφροπάθειας. Μάλιστα, με βάση τα αποτελέσματα μελετών, η American Diabetes Association συνιστά τους αΜΕΑ ως φάρμακα εκλογής σε υπερτασικούς διαβητικούς τύπου 1, με μικρολευκωματινουρία ή μετρητή λευκωματουρία.⁴³

Σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, μια μακροχρόνια μελέτη έδειξε ότι οι αΜΕΑ προλαβαίνουν την ανάπτυξη της έκδηλης νεφροπάθειας και την πρόοδο της μικρολευκωματινουρίας, ακόμη και αν οι ασθενείς είναι νορμοτασικοί.⁴⁴

Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων ΑΤ1 της αγγειοτενσίνης ΙΙ (ΑΤ₁ αποκλειστές) μπορούν να χρησιμοποιηθούν στη θέση των αΜΕΑ, όταν έχει προκληθεί βήχας που αναγκάζει στη διακοπή τους.⁴⁵ Οι αΜΕΑ προκαλούν τον βήχα επειδή προκαλούν αύξηση της βραδυκινίνης, ενώ οι ανταγωνιστές των υποδοχέων

της αγγειοτενσίνης ΙΙ δεν έχουν τέτοια ανεπιθύμητη επίδραση. Όπως προαναφέρθηκε και για τους αΜΕΑ, στις ανεπιθύμητες επιδράσεις των ΑΤ₁ αποκλειστών περιλαμβάνεται επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας ή και οξεία νεφρική ανεπάρκεια, που συμβαίνει έστω και σε μικρότερη συχνότητα, όταν χορηγηθούν ΑΤ₁ αποκλειστές σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρη στένωση της νεφρικής αρτηρίας. Γενικώς η αντιυπερτασική τους δράση είναι λίγο κατώτερη των αΜΕΑ. Σε διαβητικούς υπερτασικούς τύπου 2 με μικρολευκωματινουρία ελαττώνουν την αποβολή λευκωματίνης και επιβραδύνουν την εξέλιξη της νεφρικής νόσου, με τρόπο ανάλογο των αΜΕΑ, όπως προέκυψε από τα αποτελέσματα διαφόρων μελετών. Με βάση τις εν λόγω μελέτες, η American Diabetes Association ανακοίνωσε- παράλληλα με τους αΜΕΑ- ένδειξη χορήγησης των ΑΤ₁ αποκλειστών σε ΣΔ τύπου 2.^{43,46} Μάλιστα οι ΑΤ₁ αποκλειστές έχουν αποκλειστική ένδειξη χορήγησης σε υπερτασικούς διαβητικούς τύπου 2, με μακρολευκωματινουρία και νεφρική ανεπάρκεια. Εν προκειμένω, στη μελέτη IDNT, η σύγκριση ενός ΑΤ₁ αποκλειστή, της ιρμπεσαρτάνης, με τον ανταγωνιστή ασβεστίου αμλοδιπίνη, σε διαβητικούς υπερτασικούς με πρωτεϊνουρία, έδειξε σημαντική υπεροχή της ιρμπεσαρτάνης αναφορικά με την επιδείνωση της νεφρικής νόσου.⁴⁷ Επίσης, στη μελέτη RENAAL, η αγωγή με τον ΑΤ₁ αποκλειστή λοσαρτάνη σε πληθυσμό ασθενών με τα ίδια χαρακτηριστικά, έδειξε για παρόμοια μείωση της ΑΠ, σημαντική υπεροχή στην επιβράδυνση της επιδείνωσης της νεφρικής νόσου.⁴⁸ Επιπλέον στη μελέτη IRMA-2, σε διαβητικούς ασθενείς με φυσιολογική κρεατινίνη ορού και μικρολευκωματουρία, η προσθήκη ιρμπεσαρτάνης στη θεραπεία προκάλεσε σημαντική μείωση της πιθανότητας μετάπτωσης σε πρωτεϊνουρία ή και υποχώρηση της μικρολευκωματουρίας, παρά την παρόμοια μείωση της ΑΠ στις ομάδες αντιυπερτασικής αγωγής που συγκρίθηκαν.⁴⁹ Επίσης, ανάλογο αποτέλεσμα παρατηρήθηκε στη μελέτη MARVAL, με υπεροχή του ΑΤ₁ αποκλειστή βαλοσαρτάνη έναντι της αμλοδιπίνης.⁵⁰ Αναφορικά με την επίδραση της αντιυπερτασικής αγωγής στη λευκωματουρία, η σύγκριση των ΑΤ₁ αποκλειστών με τους αΜΕΑ ή και τον συνδυασμό των δύο κατηγοριών, έδειξε στη μελέτη CALM με τον ΑΤ₁ αποκλειστή καντεσαρτάνη έναντι του αΜΕΑ λισινοπρίλη και του συνδυασμού τους ευνοϊκό αποτέλεσμα με υπεροχή, κατά σειρά, του συνδυασμού, της μονοθεραπείας με λισινοπρίλη και, τέλος, της μονοθεραπείας με καντεσαρτάνη, με την επισήμανση όμως ότι η ΑΠ μειώθηκε περισσότερο στην ομάδα της συνδυασμένης χορήγησης.^{51,52}

Εξάλλου, πρόσφατες μεγάλες μελέτες έδειξαν μείωση της επίπτωσης ΣΔ τύπου 2 σε υπερτασικούς που

ελάμβαναν αγωγή με φάρμακα που δρουν στο ΣΡΑ σε σύγκριση με ασθενείς που έπαιρναν διουρητικά, β-αποκλειστές ή και ανταγωνιστές ασβεστίου. Έτσι, στην μελέτη CAPPP, παρατηρήθηκε μείωση 14% του κινδύνου εμφάνισης ΣΔ σε όσους έλαβαν τον αΜΕΑ καπτοπρίλη, συγκριτικά με διουρητικό ή β-αποκλειστή. Στη μελέτη HOPE, με έναν άλλο αΜΕΑ, τη ραμιπρίλη, σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο, η αντίστοιχη μείωση ήταν 34%, ενώ στη μελέτη ALLHAT, στους ασθενείς που έλαβαν τον αΜΕΑ λισινοπρίλη, παρατηρήθηκε μείωση 30% συγκριτικά με όσους έλαβαν χλωροθαλιδόνη. Επίσης σε μελέτες με ΑΤ₁ αποκλειστές, όπως η LIFE με λοσαρτάνη και η VALUE με βαλσαρτάνη, παρατηρήθηκε σε σύγκριση με τον β-αποκλειστή ατενολόλη και τον ανταγωνιστή ασβεστίου αμλοδιπίνη, μείωση του σχετικού κινδύνου εμφάνισης διαβήτη κατά 25% και 23% αντιστοίχως.⁵³

Εν κατακλείδι, ανεξαρτήτως του αντιυπερτασικού αποτελέσματος, τα φάρμακα που δρουν στο ΣΡΑ αποτελούν θεραπεία εκλογής στους διαβητικούς ασθενείς, λόγω των πλειότροπων δράσεών τους στα αγγεία και της προστασίας τους από τις αθηρωματόγόνους δράσεις της αγγειοτενσίνης II. Συγκεκριμένα, τα φάρμακα αυτά χαρακτηρίζονται από ευνοϊκή επίδραση στη λειτουργία του ενδοθηλίου, αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας του NO και προφύλαξη από το οξειδωτικό στρες, αναστολή της τοπικής πρόσληψης και οξείδωσης των λιπιδίων και της φλεγμονής, μείωση του κινδύνου οξείας θρόμβωσης μέσω σταθεροποίησης των αθηρωματικών πλακών και ελάττωσης της δραστηριότητας των θρομβοκυττάρων και, τέλος, αναστολή της αναδιαμόρφωσης (remodeling) και ίνωσης του μυοκαρδίου και του αγγειακού τοιχώματος.⁵⁴ Ειδικότερα οι ΑΤ₁ αποκλειστές εμφανίζουν τις ακόλουθες ιδιότητες με ιδιαίτερο όφελος στους διαβητικούς:

- Προκαλούν βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και της πρόσληψης γλυκόζης από τα κύτταρα μέσω αναστολής των ΑΤ₁ υποδοχέων (η αγγειοτενσίνη II εμπλέκεται στη μεταφορά της γλυκόζης, αναστέλλοντας τον μεταφορέα-4 της γλυκόζης στην κυτταρική μεμβράνη) και μέσω διέγερσης των πυρηνικών PPAR-γ υποδοχέων.

- Προκαλούν αυξημένη ροή αίματος στο πάγκρεας με απελευθέρωση ινσουλίνης.^{55,56}

Οι ανταγωνιστές των διαύλων ασβεστίου έχουν επίσης, κάποια πλεονεκτήματα κατά τη χορήγησή τους σε διαβητικούς, όπως, για παράδειγμα, το ότι δεν έχουν δυσμενείς μεταβολικές επιδράσεις και ότι συνδυάζουν και την αντιστηθαγική δράση που συχνά είναι επιθυμητή. Βρέθηκε, όμως, ότι οι διυδροπυριδίνες αυξάνουν την αποβολή λευκωματίνης από τους νεφρούς, όταν χορηγούνται σε νορμοτασικούς δια-

βητικούς με αρχόμενη νεφροπάθεια.⁵⁷ Ωστόσο, άλλοι ερευνητές βρήκαν ότι σε υπερτασικούς διαβητικούς με τη χορήγηση αναστολέων των διαύλων ασβεστίου (διλτιαζέμη και νιφεδιπίνη) είχαν ευνοϊκή επίδραση τόσο στη μαζική αποβολή λευκώματος όσο και στη μικρολευκωματινουρία.^{31,58} Στη μελέτη BRILLIANT η νιφεδιπίνη είχε σημαντικά κατώτερα αποτελέσματα από τη λισινοπρίλη στη μείωση της μικρολευκωματινουρίας σε υπερτασικούς με ΣΔ τύπου 2 και αρχόμενη νεφροπάθεια.³⁹ Σε εργασία με υπερτασικούς που είχαν ΣΔ τύπου 2 χορηγήθηκε νιφεδιπίνη σε 11 ασθενείς, αΜΕΑ (καπτοπρίλη) σε 9 ασθενείς και α-1-αδρενεργικός αποκλειστής ΣΝΣ (δοξαζοσίνη) σε 10 ασθενείς. Στην ομάδα της νιφεδιπίνης η κάθαρση κρεατινίνης δεν μεταβλήθηκε, ενώ η αποβολή λευκώματος στα ούρα μειώθηκε. Στις ομάδες δοξαζοσίνης και καπτοπρίλης η κάθαρση κρεατινίνης αυξήθηκε και η αποβολή λευκώματος μειώθηκε.⁵⁹ Η καπτοπρίλη ελαττώνει την αρτηριακή πίεση λιγότερο απ' ό,τι η νιφεδιπίνη (σε ΣΔ τύπου 1 και 2), αλλά εμποδίζει την αύξηση της αποβολής λευκωματίνης που προκαλεί η σωματική άσκηση περισσότερο απ' ό,τι η νιφεδιπίνη.⁶⁰ Επομένως, από τα παραπάνω καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι, ως προς την επίδραση της νιφεδιπίνης στη νεφροπάθεια, υπάρχει διάσταση στη βιβλιογραφία.

Η θεραπεία της υπέρτασης με ανταγωνιστές Ca⁺⁺, που δεν ανήκουν στην ομάδα της διυδροπυριδίνης, όπως η διλτιαζέμη και η βεραπαμίλη, έχουν ευνοϊκή επίδραση στον ρυθμό επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας ασθενών με ΣΔ τύπου 2 και έκδηλη νεφροπάθεια.⁶¹ Ιδιαίτερα επωφελής αποδείχθηκε και ο συνδυασμός βεραπαμίλης με φάρμακα που δρουν στο ΣΡΑ στην περαιτέρω μείωση της μικρολευκωματουρίας ή μετρητής λευκωματουρίας. Συγκεκριμένα, σε μελέτη συγχορήγησης τραντολαπρίλης με βεραπαμίλη, παρατηρήθηκε μείωση κατά 62% στην λευκωματουρία σε σχέση με τα αρχικά της επίπεδα.⁶²

Επιπρόσθετο σκεπτικισμό δημιούργησε η διαφορά που παρατηρήθηκε στα προβλήματα θανάτων και στα καρδιαγγειακά προβλήματα τα οποία ήταν περισσότερα στους ασθενείς που έπαιρναν ανταγωνιστές Ca⁺⁺ της ομάδας της διυδροπυριδίνης στις εργασίες FACET (αμλοδιπίνη)⁶³ και ABCD (νισολδιπίνη).⁶⁴

Ομοίως στη μελέτη MIDAS που χορηγήθηκε ισραδιπίνη, αυξήθηκε η συχνότητα των αγγειακών συμβαμάτων σε σύγκριση με ομάδα ασθενών που ελάμβανε διουρητικά.⁶⁵ Με τις παραπάνω μελέτες δημιουργείται ένας σκεπτικισμός για το ακίνδυνο της χορήγησης ανταγωνιστών διαύλων ασβεστίου σε υπερτασικούς. Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί εν προκειμένω ότι δεδομένα από τη μελέτη ASCOT έδειξαν ότι ο συνδυασμός αμλοδιπίνης και περινδοπρίλης ήταν πιο αποτελεσμα-

τικός από τον συνδυασμό ατενολόλης και υδροχλωροθειαζιδης στη ρύθμιση της ΑΠ, ενώ η προσθήκη του αΜΕΑ στην αγωγή με ανταγωνιστή ασβεστίου ήταν ιδιαίτερα ευεργετική στην υποομάδα των διαβητικών ατόμων.⁶⁶ Εξάλλου, συχνά απαιτείται η χορήγηση ανταγωνιστή διαύλων ασβεστίου λόγω συνύπαρξης νόσου των στεφανιαίων αρτηριών.

Τα διουρητικά είναι τα πλέον μελετημένα αντιυπερτασικά φάρμακα σε μακροχρόνιες μελέτες. Η ευνοϊκή επίδραση της αντιυπερτασικής αγωγής στην πρόληψη των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων έχει φανεί, ιδίως με τη λήψη διουρητικών. Τα διουρητικά, όμως, δεν μείωσαν τη στεφανιαία νόσο, όσο αναμενόταν. Είναι φθηνά φάρμακα και οι ανεπιθύμητες επιδράσεις τους, όταν χορηγούνται σε μικρές δόσεις, δεν είναι προβληματικές. Μπορεί να συνδυαστούν με όλες τις κατηγορίες των αντιυπερτασικών φαρμάκων.

Ο λόγος για τον οποίο τα διουρητικά είναι αποτελεσματικά στην υπέρταση των διαβητικών φαίνεται από μία εργασία στην οποία οι διαβητικοί που τέθηκαν σε δίαιτα με άφθονο νάτριο (250 mEq/ ημερησίως) για πέντε ημέρες είχαν περισσότερη κατακράτηση νατρίου απ' ό,τι οι μη διαβητικοί με την ίδια δίαιτα. Στους διαβητικούς, παρά την αύξηση του ολικού ανταλλάξιμου νατρίου, δεν παρατηρήθηκε αύξηση του όγκου πλάσματος,⁶⁷ ενώ αυξήθηκε η ευαισθησία στην αγγειοσύσπαση από τη νοραδρεναλίνη και την αγγειοτενσίνη II.^{67,68} Τα διουρητικά σε μέτριες ή μικρές δόσεις μειώνουν την αρτηριακή πίεση κατά 19/10 mmHg.⁶⁷

Παρόλες τις γνωστές και πολλές ανεπιθύμητες επιδράσεις τους (υπεργλυκαιμία, δυσλιπιδαιμία, υπερουριχαιμία, υπερασβεστιαίμια, υποκαλιαιμία), συχνά είναι εκ των πραγμάτων αναγκαίο να χορηγηθούν διουρητικά, όταν η υπέρταση δεν αντιμετωπίζεται επαρκώς με αΜΕΑ ή ανταγωνιστές ασβεστίου. Στους διαβητικούς και τους υπερήλικες τα διουρητικά έχουν πολύ ικανοποιητική δράση. Μειονέκτημα των διουρητικών είναι οι μεταβολικές τους ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες είναι εμφανέστερες σε άτομα με παθολογικό μεταβολισμό υδατανθράκων. Αυτές παρατηρούνται ιδίως σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 άνευ ινσουλινοθεραπείας.^{69,70} Από τα διουρητικά, η φουροσεμίδα φαίνεται ότι επηρεάζει δυσμενώς το μεταβολικό προφίλ των ασθενών, αλλά σε μικρότερο βαθμό από τις θειαζίδες, ωστόσο χρειάζεται επίσης προσοχή στο θέμα της υποκαλιαιμίας.⁷¹ Τα διουρητικά της αγκύλης μειώνουν την αρτηριακή πίεση λιγότερο σε σύγκριση με τις θειαζίδες.⁷² Τα διουρητικά έχουν ίσως την καλύτερη επίδραση στην αμιγή συστολική υπέρταση. Είναι προτιμότερο να χορηγούνται μικρές δόσεις, με τις οποίες οι ανεπιθύμητες επιδράσεις είναι σπανιότερες.⁷³⁻⁷⁵ Η χορήγηση μικρών δόσεων διουρητικών σε διαβητικούς έχει φανεί

ότι εξακολουθεί να είναι αποτελεσματική στη μείωση της αρτηριακής πίεσης, χωρίς ιδιαίτερη επίδραση στο μεταβολικό σκέλος.^{74,75} Ότι μικρές δόσεις διουρητικών δεν επιδεινώνουν τον μεταβολισμό έχει δειχθεί και από πρόσφατη μεγάλη επιδημιολογική μελέτη στις ΗΠΑ, κατά την οποία η χορήγηση θειαζιδικών διουρητικών σε μεσήλικες υπερτασικούς ουδώς αύξησε τον κίνδυνο ανάπτυξης ΣΔ.⁷⁶ Πάντως δεν ρυθμίζονται όλοι οι ασθενείς εξίσου ικανοποιητικά με τις μικρές δόσεις διουρητικών. Σε μονοθεραπεία στη μελέτη του Όσλο, μόνο 35% των ασθενών που έπαιρναν 50 mg υδροχλωροθειαζιδης είχαν πίεση <140/90 mmHg,⁷⁷ ενώ και σε άλλη μελέτη με 25 mg υδροχλωροθειαζιδης το 38% των ασθενών είχε ικανοποιητική απάντηση.⁷⁸

Επειδή στους διαβητικούς πολύ συχνά απαιτείται θεραπεία με συνδυασμό δύο ή περισσότερων φαρμάκων, τα παραπάνω ποσοστά της καλής απόδοσης των διουρητικών σε μονοθεραπεία πρέπει να κριθούν ικανοποιητικά.

Ένα άλλο διουρητικό που χορηγείται αποκλειστικά για την αντιυπερτασική του δράση είναι η ινταπαμίδη. Έχει σε μικρότερο βαθμό ανεπιθύμητες μεταβολικές επιδράσεις και μειώνει την πίεση κατά 20/10 mmHg.^{79,80}

Μείωση της αποβολής λευκωματινής σε ασθενείς με μικρολευκωματινουρία επέφερε και η χορήγηση της ινταπαμίδης και ήταν συγκρίσιμη με την επίδραση της καπτοπρίλης.⁸¹

Στους μη ινσουλινοθεραπευόμενους διαβητικούς η θεραπεία της υπέρτασης με 25-50 mg υδροχλωροθειαζιδης αύξησε την HbA1 από 7,5 σε 8,2%.⁸² Στους ινσουλινοθεραπευόμενους διαβητικούς, η υπεργλυκαιμική δράση από τη χορήγηση διουρητικών δεν αποτελεί πρόβλημα, γιατί διορθώνεται με προσαρμογή της δόσης της ινσουλίνης. Η φροντίδα για την αποφυγή δημιουργίας υποκαλιαιμίας ελαττώνει κατά πολύ την υπεργλυκαιμική δράση των θειαζιδών⁸³ (βλ. και Κεφ. 6.3 Φάρμακα και διαβήτης).

Οι β-αποκλειστές ΣΝΣ χορηγούνται και σε μονοθεραπεία, αλλά χρησιμοποιούνται κυρίως, όταν είναι επιβεβλημένο και για άλλους λόγους. Διακρίνονται στους μη καρδιοεκλεκτικούς (προπρανολόλη) και τους καρδιοεκλεκτικούς (ατενολόλη, μετοπρολόλη, βηταξολόλη). Είναι σημαντική κατηγορία φαρμάκων και έχουν ένδειξη στη στηθάγχη, τις ταχυκαρδίες, το έμφραγμα μυοκαρδίου, την πρόληψη ημικρανίας και τον ιδιοπαθή τρόπο. Έχουν μελετηθεί σε πολλές εργασίες και η αποτελεσματικότητά τους στους διαβητικούς είναι δεδομένη.^{73,84-87} Ωστόσο δεν πρέπει να χορηγούνται ως φάρμακα πρώτης επιλογής, αφού αυξάνουν τον κίνδυνο υπογλυκαιμικών επεισοδίων, ενώ μειώνουν την ικανότητα των ασθενών να αντιληφθούν

και να αντιμετωπίσουν εγκαίρως την υπογλυκαιμία.⁸⁸ Η μετοπρολόλη και η προπρανολόλη ελαττώνουν την αρτηριακή πίεση κατά 15/8 και 20/8 mmHg αντιστοίχως.^{86,87} Οι β-αποκλειστές αντενδείκνυνται όταν υπάρχουν προβλήματα αγωγιμότητας στην καρδιά -επειδή την επιδεινώνουν- ή περιφερική αγγειοπάθεια- γιατί χειροτερεύουν τη διαλείπουσα χωλότητα. Το δυσάρεστο είναι ότι έχουν δυσμενείς μεταβολικές επιδράσεις και προκαλούν μείωση της ανοχής γλυκόζης στους μη ινσουλινοθεραπευόμενους ασθενείς, αύξηση της VLDL και μείωση της HDL.⁷¹ Οι β-αποκλειστές προκαλούν σημαντική δυσλιπιδαιμία και επηρεάζουν περισσότερο τα τριγλυκερίδια και λιγότερο τη χοληστερόλη και την LDL-χοληστερόλη (τα τριγλυκερίδια αυξήθηκαν ~42 mg/dl και η χοληστερόλη ~9 mg/dl).^{85,89} Στη μελέτη του Όσλο τα τριγλυκερίδια αυξήθηκαν κατά ~25% και η HDL μειώθηκε κατά ~15%.⁹⁰ Οι μη καρδιοεκλεκτικοί β-αποκλειστές επηρεάζουν περισσότερο τα λιπίδια.⁸⁹ Καρδιοεκλεκτικοί β-αποκλειστές με ενδογενή συμπαθητικομιμητική δράση δεν επηρεάζουν δυσμενώς τα λιπίδια και, αντιθέτως, μπορεί να αυξήσουν την HDL-χοληστερόλη.⁹¹

Διαβητικοί που παίρνουν β-αποκλειστές εμφανίζουν, κατά τη διάρκεια υπογλυκαιμίας, υπερτασική κρίση επειδή οι εκλυόμενες κατεχολαμίνες δρουν στους α-υποδοχείς ελεύθερα, χωρίς την ανταγωνιστική δράση της αγγειοδιαστολής που προκαλεί η β-διέγερση.^{92,93} Ιδιαίτερος αυξάνεται στην υπογλυκαιμία η διαστολική αρτηριακή πίεση. Επιπρόσθετο πρόβλημα είναι η κάλυψη των αδρενεργικών συμπτωμάτων της υπογλυκαιμίας (ο ιδρώτας συνήθως διατηρείται) και η βραδεία ανάνηψη από υπογλυκαιμία, λόγω αναστολής της ηπατικής γλυκογονόλυσης.⁹⁴ Οι καρδιοεκλεκτικοί β-αποκλειστές έχουν ασήμαντη δράση στην αντιρόπηση της υπογλυκαιμίας⁹⁵⁻⁹⁷ και δεν εμφανίζεται ιδιαίτερη αύξηση της πίεσης στη διάρκειά της.^{95,98,99} Σημαντικές ανεπιθύμητες επιδράσεις των μη καρδιοεκλεκτικών β-αποκλειστών είναι ο βρογχόσπασμος και η δυσλειτουργία της στύσης.¹⁰⁰ Προσοχή απαιτείται και στο κάλιο του ορού, το οποίο με τους μη καρδιοεκλεκτικούς β-αποκλειστές αυξάνεται και σε συγχορήγηση με καλιοσυντηρητικά διουρητικά μπορεί να δημιουργηθεί σημαντική υπερκαλιαιμία.¹⁰¹ Η δράση στο κάλιο ασκείται μέσω β-2 υποδοχέων, γι' αυτό και οι β-2 διεγέρτες προκαλούν υποκαλιαιμία.

Οι β-αποκλειστές επιδρούν δυσμενώς στον μεταβολισμό της γλυκόζης, γιατί αναστέλλουν την έκκριση ινσουλίνης, επειδή αφήνουν ανεξέλεγκτη την α-διέγερση του συμπαθητικού.^{102,103} Η δράση αυτή των β-αποκλειστών δεν είναι σταθερό εύρημα όλων των σχετικών μελετών.⁸³ Έχει περιγραφεί, επίσης, ότι οι β-αναστολείς (μετοπρολόλη και ατενολόλη) προκαλούν περιφερική αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης κατά

20%.¹⁰⁴ Ωστόσο σε μελέτη με ευγλυκαιμικό ινσουλινικό αποκλεισμό (clamp) δεν βρέθηκε επίδραση της προπρανολόλης στην περιφερική αντίσταση στην ινσουλίνη.¹⁰⁵

Η αυξημένη εμφάνιση ΣΔ κατά 5,7 φορές περισσότερο σε μη διαβητικές υπερτασικές γυναίκες που έπαιρναν β-αποκλειστές του ΣΝΣ, σε σύγκριση με ασθενείς που δεν έπαιρναν θεραπεία περιγράφηκε σε έρευνα που έγινε επί 12 χρόνια στη Σουηδία.¹⁰⁶ Τέλος, σε πρόσφατη μεγάλη προοπτική επιδημιολογική μελέτη από τη Βαλτιμόρη των ΗΠΑ διάρκειας 6 ετών, σε μεσήλικες υπερτασικούς, ο κίνδυνος εμφάνισης διαβήτη υπό αγωγή με β-αποκλειστές ήταν 28%, ενώ ανάλογος κίνδυνος δεν παρατηρήθηκε υπό αγωγή με αΜΕΑ, ανταγωνιστές ασβεστίου ή και διουρητικά. Ένας μηχανισμός που πιθανολογείται για την εμφάνιση ΣΔ μετά την αγωγή με β-αποκλειστές είναι η αύξηση της αντίστασης στην ινσουλίνη μέσω της μείωσης της αιματικής ροής στον μυϊκό ιστό.⁷⁶ Σε διεγνωσμένους διαβητικούς η υπεργλυκαιμική δράση των β-αποκλειστών είναι κλινικά σημαντική.^{87,107,108} Οι καρδιοεκλεκτικοί β-αποκλειστές έχουν μικρότερη αυξητική επίδραση στη γλυκόζη του πλάσματος απ' ό,τι οι μη καρδιοεκλεκτικοί.^{86,109,110} Η αύξηση της γλυκόζης αίματος που προκαλεί η λήψη καρδιοεκλεκτικών σκευασμάτων είναι μικρή (διαφορά 0,3 στη HbA1 και 5,4 mg/dl στη γλυκόζη).¹⁰⁴ Γενικώς, η χρήση των β-αποκλειστών αυξάνει μεν τον κίνδυνο ΣΔ, αλλά η ανεπιθύμητη αυτή ενέργεια θα πρέπει να σταθμίζεται με το αποδεδειγμένο όφελος των β-αποκλειστών στη μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακών επεισοδίων.⁷⁶

Για πολλούς λόγους στην υπέρταση των διαβητικών προτιμώνται μικρές δόσεις και επιλέγονται καρδιοεκλεκτικά σκευάσματα. Πρέπει όμως να σημειωθεί ότι σε μεγάλες δόσεις η καρδιοεκλεκτικότητα παύει να ισχύει. Έτσι, σε μεγάλες δόσεις η μετοπρολόλη καθυστερεί την αυτόματη ανάνηψη από υπογλυκαιμία.¹¹¹ Οι β-αποκλειστές, ακόμη και οι καρδιοεκλεκτικοί, δεν πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς που δεν έχουν καλή αντίληψη υπογλυκαιμίας.

Δεδομένου ότι η αντιυπερτασική δράση των β-αποκλειστών ασκείται κυρίως μέσω ελάττωσης της καρδιακής παροχής ή και μείωσης της έκκρισης ρενίνης πλάσματος, χωρίς ευνοϊκή δράση στις περιφερικές αντιστάσεις, νεότεροι β-αποκλειστές που παρουσιάζουν σύνθετη δράση με αγγειοδιαστολή των αρτηριολίων μέσω πρόσθετων μηχανισμών, όπως η νεμπιβολόλη λόγω αύξησης του NO ή η καρβεδιλόλη λόγω ταυτόχρονου αποκλεισμού των α1 υποδοχέων ή και η σελιπρολόλη λόγω ταυτόχρονης β2 διέγερσης, δυνατόν να πλεονεκτούν έναντι των υπολοίπων στην αντιμετώπιση της ΑΥ.

Οι α1-αποκλειστές των αδρενεργικών μετασυναπτικών υποδοχέων (δοξαζοσίνη, τεραζοσίνη) μπορεί να χρησιμοποιηθούν σε διαβητικούς υπερτασικούς. Η πραζοσίνη τείνει να εγκαταλειφθεί, γιατί είχε αρκετά μειονεκτήματα, ιδίως την υπόταση στην πρώτη δόση και ταχυφυλαξία. Συνήθως χρησιμοποιούνται ως δεύτερο φάρμακο στην προσπάθεια να μετριαστούν οι ανεπιθύμητες επιδράσεις του πρώτου φαρμάκου, που μπορεί να είναι π.χ. διουρητικό ή β-αποκλειστές του ΣΝΣ.^{112,113} Στο μεταβολικό σκέλος θεωρείται ότι έχουν ευνοϊκές επιδράσεις στα λιπίδια και στον μεταβολισμό των υδατανθράκων.¹¹⁴⁻¹¹⁶ Δεδομένου ότι η α-συμπαθητική διέγερση μειώνει την έκκριση ινσουλίνης, οι α-αποκλειστές αναμένεται να έχουν ευνοϊκή δράση στον μεταβολισμό. Σε σχετική εργασία με ευγλυκαιμικό ινσουλινικό αποκλεισμό βρέθηκε μικρή ελάττωση της τιμής της γλυκόζης νηστείας και μικρή αύξηση της ευαισθησίας των ιστών στην ινσουλίνη.¹¹⁷ Τα φάρμακα αυτά μπορεί να συνδυαστούν με β-αποκλειστές,^{118,119} με αΜΕΑ¹²⁰ ή με ανταγωνιστές των διαύλων ασβεστίου.¹²¹ Η συγχορήγηση με διουρητικά δεν έχει μελετηθεί αρκετά, αλλά υπάρχει μελέτη στην οποία η προσθήκη δοξαζοσίνης είχε ως αποτέλεσμα την περαιτέρω πτώση της αρτηριακής πίεσης.¹²² Πρέπει να προτιμώνται, αν υπάρχει υπερτροφία προστάτη.

Η α-μεθυλντόπα, από τα κεντρικώς δρώντα φάρμακα, εξακολουθεί να έχει τη θέση της στην αρτηριακή υπέρταση διαβητικών με ΧΝΑ. Επίσης χορηγείται στην υπέρταση της εγκυμοσύνης. Δεν επηρεάζει τα επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα.¹²³ Πρέπει να χορηγείται ανά 8ωρο. Χρειάζεται προσοχή στο θέμα της ορθοστατικής υπότασης. Μειονέκτημά της είναι ότι προκαλεί δυσλειτουργία της στύσης.¹²⁴ Αντενδείκνυται, επομένως, σε ασθενείς με νευροπάθεια του ΑΝΣ λόγω επιδείνωσης της ορθοστατικής υπότασης. Το ενδεχόμενο πρόκλησης αυτοάνοσης αιμολυτικής αναιμίας είναι σχετικώς σπάνια παρενέργεια.

Η κλονιδίνη (επίσης κεντρικώς δρών φάρμακο) μπορεί ομοίως να χρησιμοποιηθεί, ιδίως σε ασθενείς που εμφανίζουν διαβητικές διάρροιες, δεδομένου ότι προκαλεί δυσκοιλιότητα. Κύριο μειονέκτημά της είναι ότι προκαλεί ξηροστομία αλλά και δυσλειτουργία της στύσης.¹²⁴ Πρέπει να εφιστάται η προσοχή των ασθενών στο να μη διακόπτεται η λήψη της, γιατί η απότομη διακοπή προκαλεί έντονο φαινόμενο ανάδρασης με υπερτασική κρίση. Ασθενείς νοσηλευόμενοι σε νοσοκομείο εμφανίζουν περιοδικές υπερτασικές κρίσεις, γιατί αντιμετωπίζονται περιστασιακά με ενέσεις κλονιδίνης.

Μοξονιδίνη. Παρόμοια δράση με τα δύο προαναφερθέντα, κεντρικώς δρώντα συμπαθητικολυτικά (διέγερση α₂ υποδοχέων) εμφανίζει και ο διεγέρτης των I₁ υποδοχέων της ιμιδαζολίνης, μοξονιδίνη.

Η υδραλαζίνη, ως περιφερικό αγγειοδιασταλτικό φάρμακο, πρέπει να χορηγείται σε συνδυασμό με β-αποκλειστές. Δεν έχει δυσμενείς μεταβολικές επιδράσεις. Η χρήση της υδραλαζίνης έχει περιοριστεί πολύ τα τελευταία χρόνια. Ωστόσο δεν πρέπει να εξαφανιστεί από την κλινική πρακτική, γιατί είναι ιδιαίτερος χρήσιμο φάρμακο σε ανθεκτικές υπερτάσεις, στη ΧΝΑ και στην προεκλαμψία. Το μειονέκτημα της πρόκλησης ταχυκαρδίας αντιμετωπίζεται με συγχορήγηση β-αναστολέα. Χρειάζεται παρακολούθηση για πρόκληση δευτεροπαθούς φαρμακευτικού ερυθρηματώδους λύκου που παρατηρείται όταν χορηγούνται μεγάλες δόσεις..

Ανθεκτική υπέρταση

Η αρτηριακή υπέρταση θεωρείται ανθεκτική όταν παραμένει επίμονα αυξημένη παρά τη λήψη τριπλής θεραπευτικής αγωγής στην οποία περιλαμβάνεται και διουρητικό. Στις περιπτώσεις ανθεκτικής υπέρτασης ο γιατρός πρέπει να εξακριβώσει:

- Αν εφαρμόζεται με συνέπεια η ολιγοθερμιδική δίαιτα.
- Αν τρώει ο ασθενής αλάτι.
- Αν παίρνει ο ασθενής κανονικά τα φάρμακά του.
- Μήπως υπάρχει δευτεροπαθής υπέρταση.
- Μήπως λαμβάνονται παράλληλα φάρμακα που αυξάνουν την αρτηριακή πίεση ή βλάπτουν τη νεφρική λειτουργία (μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, κορτικοστεροειδή, συμπαθητικομιμητικά, αντισυλλληπτικά).
- Μήπως υπάρχει νεφρική ανεπάρκεια.

Σε διαβητικούς με ανθεκτική υπέρταση στους οποίους έχει εγκατασταθεί νεφροπάθεια, είναι απαραίτητη η χρήση διουρητικού και μάλιστα φουροσεμίδης, αν η κρεατινίνη είναι πάνω από 2,5 mg/dl. Σε σημαντική υπέρταση που διαπιστώνεται σε διαβητικούς νεφροπαθείς με χαμηλή GFR είναι προτιμότερη η περιοδική χρήση μεγάλης δόσης φουροσεμίδης ενδοφλεβίως, όταν έχει προηγηθεί κατακράτηση υγρών και αύξηση του σωματικού βάρους.

Υπέρταση σε ΣΔ και κύηση

Στόχος της ΑΠ είναι επίσης τιμές < 130/80 mmHg, με βέλτιστη διακύμανση τιμών μεταξύ 110-129/65-79 mmHg, ώστε να διατηρείται η εμβρυομητρική κυκλοφορία και η ομαλή ανάπτυξη του εμβρύου. Ενδείκνυται η χορήγηση α-μεθυλντόπας, κλονιδίνης ή και νιφεδιπίνης, ενώ αντενδείκνυται οι αΜΕΑ και οι ΑΤ1-αποκλειστές. Διουρητικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν μόνο σε ανάγκη και στη δυνατόν χαμηλότερη δόση, όταν δεν επιτυγχάνεται ρύθμιση με τα άλλα φάρμακα, λόγω του κινδύνου ελάττωσης της εμβρυομητρικής κυκλοφορίας και της πιθανότητας γέννησης ελλιποβα-

ρούς εμβρύου. Οι β-αποκλειστές απαγορεύονται στις αρχές της εγκυμοσύνης, γιατί μπορεί να προκαλέσουν προβλήματα στη διαμόρφωση του νευρικού συστήματος.

Σφάλματα στην αντιυπερτασική θεραπεία

Ασχέτως του αν η υπέρταση είναι εύκολη στη ρύθμιση ή όχι, πρέπει να αποφεύγονται σφάλματα στις επιλογές των κατάλληλων φαρμάκων που θα δοθούν στον κάθε ασθενή. Μερικά από τα σφάλματα που έχουμε διαπιστώσει ότι γίνονται κατά τη συνταγογράφηση της αντιυπερτασικής αγωγής αναγράφονται στον πίνακα 15.2.6.

Τα οφέλη της αντιυπερτασικής αγωγής

Η αντιυπερτασική θεραπεία στους μη διαβητικούς υπερτασικούς μείωσε σημαντικά τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, δεν μείωσε, όμως, όσο αναμενόταν, τη στεφανιαία νόσο.¹²⁵ Τα αποτελέσματα, μακροχρονίως, της φαρμακευτικής θεραπείας της αρτηριακής πίεσης στους διαβητικούς, όσον αφορά τη στεφανιαία νόσο και τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, αποτέλεσαν αντικείμενο προοπτικών μελετών.

Η χρησιμοποίηση μεθόδων συνεχούς καταγραφής της αρτηριακής πίεσης και στους διαβητικούς θα προσθέσουν, σύντομα, άλλη μία διάσταση στο θέμα της ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης, εκείνο της συμπεριφοράς της αρτηριακής πίεσης στη διάρκεια της νύχτας.^{126,127}

Επειδή πολλοί διαβητικοί, λόγω διαβητικής νευροπάθειας, έχουν και ορθοστατική υπόταση, η αντιυπερτασική αγωγή θέλει ιδιαίτερη προσοχή και πρέπει να λαμβάνεται υπόψη και η αρτηριακή πίεση που υπάρχει στην όρθια θέση. Έτσι, σε ασθενείς που εμφανίζουν μείωση ΣΑΠ >20 mmHg σε όρθια θέση, η αγωγή πρέπει να επανεκτιμηθεί, ενώ απαιτείται έλεγχος για εκδήλωση νευροπάθειας του ΑΝΣ. Ορθοστατική υπόταση και δη συμπτωματική, με ζάλη ή και λιποθυμία, εμφανίζεται συνήθως σε αγωγή με διουρητικά και αγγειοδιασταλτικά, ιδίως σε τυχόν συγχορήγηση νευροληπτικών φαρμάκων. Γενικώς στους διαβητικούς, προκειμένου να αποφεύγεται η ορθοστατική υπόταση, συνιστάται η έναρξη των αντιυπερτασικών φαρμάκων σε μικρές δόσεις, ενώ προσοχή απαιτείται στη μείωση του όγκου πλάσματος.^{127,128}

Με βάση ισχυρά δεδομένα σύμφωνα με τα οποία τα παλαιότερα αντιυπερτασικά, όπως οι β-αποκλειστές και τα διουρητικά, ήταν πιθανότερο να διαταράξουν τον μεταβολισμό της γλυκόζης και των λιπιδίων, η χρησιμοποίηση νεότερων φαρμάκων, όπως οι ανταγωνιστές ασβεστίου και τα φάρμακα που δρουν στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (ΣΡΑ),

πίνακας 14.8 Σφάλματα στην αντιυπερτασική αγωγή.

- Θειαζίδη σε μειωμένη GFR.
- α-MEA μαζί με καλιοσυντηρητικό διουρητικό.
- Συνδυασμός β-αναστολέα με κεντρικώς δρώντα αντιυπερτασικά.
- Μικρές δόσεις φαρμάκου που δεν καλύπτουν τις ανάγκες.
- Κακή συμμόρφωση, μη λήψη φαρμάκων, περιστασιακή λήψη.
- Έκτακτη υπογλώσσια χορήγηση νιφεδιπίνης.
- Επιλογή ακατάλληλων για την περίπτωση φαρμάκων, π.χ. β-αποκλειστής ΣΝΣ σε ασθενή με περιφερική αγγειοπάθεια, ανταγωνιστής ασβεστίου σε ασθενή με κισσούς κάτω άκρων ή συνδυασμός βραδυκαρδιακών φαρμάκων, π.χ. βεραπαμίλη και ατενολόλη

τα οποία στερούνται μεταβολικών επιδράσεων αναμενόταν ότι θα έδιναν πολύ καλύτερα αποτελέσματα, ανεξαρτήτως της μείωσης της ΑΠ. Έτσι η μελέτη INSIGHT έδειξε σημαντικό όφελος από τη χορήγηση ανταγωνιστή ασβεστίου (νιφεδιπίνη μακράς δράσης) αναφορικά με την εκδήλωση ΣΔ που παρατηρήθηκε σε σύγκριση με διουρητικό.¹²⁹ Εξάλλου, στις μελέτες LIFE (με χορήγηση λοσαρτάνης) και VALUE (με χορήγηση βαλσαρτάνης) επιβεβαιώθηκε μία μικρότερη του αναμενόμενου εκδήλωση νεοεμφανιζόμενου διαβήτη υπό θεραπεία με ανταγωνιστές των υποδοχέων ΑΤ₁ της αγγειοτενσίνης.^{130,131} Ωστόσο, από τις παρατηρήσεις αυτές δεν μπορούν ακόμη να εξαχθούν γενικευμένα συμπεράσματα, αναφορικά με τη χρήση και τις ανεπιθύμητες ενέργειες των παλαιότερων φαρμάκων στον μεταβολισμό της γλυκόζης, σε ασθενείς με γνωστό σακχαρώδη διαβήτη. Έτσι στη μελέτη NESTOR, η σύγκριση του αΜΕΑ εναλαπρίλη με το θειαζιδικό διουρητικό ινδαπαμίδη σε διαβητικούς τύπου 2 με μικρολευκωματινουρία, δεν έδειξε διαφορές στη γλυκόζη νηστείας και τα επίπεδα HbA_{1c}.¹³² Βεβαίως, πρόσφατες μελέτες έχουν αναδείξει τις αγγειοπροστατευτικές ιδιότητες των φαρμάκων που αποκλείουν το ΣΡΑ, ανεξαρτήτως του υποτασικού τους αποτελέσματος. Στη Micro-HOPE (υπομελέτη της HOPE) φάνηκε ότι η προσθήκη ραμιπρίλης στα υπόλοιπα φάρμακα για καρδιαγγειακή νόσο μείωσε τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνητότητας κατά 25% και ειδικότερα για ΑΕΕ κατά 33% σε ασθενείς με ΣΔ.¹³³ Ωστόσο σε μία περαιτέρω ανάλυση των αποτελεσμάτων πιθανολογήθηκε ότι η ευνοϊκή αυτή έκβαση θα μπορούσε να οφείλεται στις σημαντικά χαμηλότερες νυκτερινές πιέσεις στους ασθενείς που έλαβαν ραμιπρίλη.¹³⁴ Εξάλλου, από δύο μεγάλες μελέτες στις οποίες συκρίθηκαν αποκλειστές του ΣΡΑ και β-αποκλειστές

προέκυψαν αντιφατικά συμπεράσματα. Στη μεγάλη βρετανική έρευνα UKPDS, διάρκειας 9 ετών, δεν φάνηκε διαφορά μεταξύ καπτοπρίλης και ατενολόλης στην ελάττωση της ΑΠ και στη μείωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων, συμπεριλαμβανομένων των ΑΕΕ.⁹ Αντιθέτως, στη μελέτη LIFE, η σύγκριση της λοσαρτάνης με ατενολόλη έδειξε 39% μείωση της συνολικής θνητότητας υπέρ της λοσαρτάνης. Τα αντιφατικά αυτά αποτελέσματα θα μπορούσαν να εξηγηθούν από διαφορές της αιμοδυναμικής κατάστασης των συμμετεχόντων. Έτσι, σε μελέτες στις οποίες φάνηκε να πλεονεκτούν οι β-αποκλειστές, (μεταξύ των οποίων και στην UKPDS), συμπεριελήφθησαν νεότεροι μέσης ηλικίας υπερτασικοί ασθενείς με σχετικά ευένδοτο αγγειακό σύστημα και χαμηλότερη μέση διαφορική πίεση.¹³⁵ Αντιθέτως, σε μελέτες που έδειξαν ότι δεν πλεονεκτούν οι β-αποκλειστές ως πρώτη επιλογή αντιυπερτασικής αγωγής (μεταξύ των οποίων η LIFE), συμπεριελήφθησαν ηλικιωμένοι υπερτασικοί που χαρακτηρίζονται από μη ευένδοτο αγγειακό δίκτυο και μεγαλύτερη μέση διαφορική πίεση. Έτσι, σε απουσία μικρολευκωματουρίας ή άλλης ειδικής ένδειξης επιλογής ως πρώτης γραμμής συγκεκριμένου αντιυπερτασικού φαρμάκου, η μείωση της ΑΠ καθεαυτή παρά η επιλογή νεότερου φαρμάκου έχει πρωταρχική σημασία. Αυτό, εξάλλου, υποστηρίχθηκε από τα αποτελέσματα της πολύ μεγάλης μελέτης ALLHAT, που συμπεριέλαβε 12.000 διαβητικούς τύπου 2. Η μελέτη αυτή δεν έδειξε σημαντικές διαφορές αναφορικά με τον κίνδυνο ΑΕΕ, μεταξύ διαφόρων φαρμάκων (διουρητικό, ανταγωνιστής ασβεστίου και α-ΜΕΑ).¹⁸ Με βάση τα παραπάνω, η Βρετανική Εταιρία Υπέρτασης εξέδωσε οδηγίες για τα φάρμακα που πρέπει να χρησιμοποιηθούν σε ασθενείς με διαβήτη για την επιλογή της αρχικής αντιυπερτασικής θεραπείας και του καταλληλότερου συνδυασμού, εφόσον απαιτηθεί. Προτείνεται ο κανόνας AB/CD (Α: φάρμακα που δρουν στο ΣΡΑ- αΜΕΑ και ΑΤ, αποκλειστές, Β: β-αποκλειστές, C: ανταγωνιστές ασβεστίου και D: διουρητικά), σύμφωνα με τον οποίο μπορεί να χρησιμοποιηθεί ένα φάρμακο από κάθε κατηγορία AB ή CD, μόνο του ή σε συνδυασμό. Δεδομένης της δυνητικά διαβητογόνου επίδρασης των παλαιότερων φαρμάκων των ομάδων Β και D, ο συνδυασμός τους καλό είναι να αποφεύγεται, ιδίως σε ηλικιωμένους ασθενείς, ενώ συνιστάται ο συνδυασμός των ομάδων Α+C+D ως σταθερή επιλογή τριπλού σχήματος σε ανθεκτική υπέρταση.¹³⁶

Εξάλλου, η ADA προτείνει τη χορήγηση των αΜΕΑ και των ΑΤ1 αποκλειστών ως πρώτη επιλογή αναλόγως του τύπου του ΣΔ, όπως προαναφέρθηκε, τη χορήγηση των διουρητικών ως πρώτη προσθήκη, ενώ, κατά τις οδηγίες της, τρίτη επιλογή αποτελούν οι ανταγω-

νιστές Ca⁺⁺ ή οι β-αποκλειστές επί παρουσίας OEM ή ΣΝ.¹³⁷

Αλγόριθμος αντιυπερτασικής αγωγής σε ασθενείς με ΣΔ:

- ΑΠ > 130/80 mmHg (ΑΠ στόχος) σε δύο επισκέψεις με μεσολάβηση μίας εβδομάδας. Όταν η ΑΠ 130-139/80-89 mmHg χωρίς μικρολευκωματουρία, υγιεινοδιαιτητικά μέτρα και επανεκτίμηση για φαρμακευτική αγωγή μετά τρεις μήνες. Σε ύπαρξη μικρολευκωματουρίας άμεση έναρξη φαρμακευτικής αγωγής σε συνδυασμό με υγιεινοδιαιτητικά μέτρα.
 - Χαμηλές δόσεις διουρητικών σε ασθενείς χωρίς μικρολευκωματουρία.
 - Εάν ΣΑΠ > κατά 20mmHg ή/και ΔΑΠ > κατά 10 mmHg από ΑΠ στόχο, χορήγηση συνδυασμού με δεύτερο φάρμακο σύμφωνα με τον κανόνα AB/CD.
 - Σε ασθενείς με μικρολευκωματουρία ή λευκωματουρία, φάρμακα που δρουν στο ΣΡΑ. Σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο β-αποκλειστές.
 - Εάν δεν επιτευχθεί ο στόχος, προσθήκη και δεύτερου φαρμάκου (διουρητικό, εάν δεν ήταν η πρώτη επιλογή) ή και αύξηση των δοσολογιών.
 - Εάν δεν επιτευχθεί ο στόχος, προσθήκη και τρίτου φαρμάκου.
 - Άσχετα, πάντως, με όλα τα παραπάνω, ο χρυσός κανόνας της εξατομίκευσης ισχύει πάντοτε στην απόφαση για θεραπεία και στην επιλογή του επιδιωκόμενου στόχου.
- **Συμπερασματικά**, σήμερα θεωρείται βέβαιο ότι ο καλός έλεγχος της υπέρτασης ελαττώνει την καρδιακή υπερτροφία και μειώνει τις πιθανότητες πνευμονικού οιδήματος στους ηλικιωμένους και τους εμφραγματίες ασθενείς, ενώ προστατεύει τη νεφρική λειτουργία. Οι στόχοι ρύθμισης της αρτηριακής πίεσης σε διαβητικά άτομα είναι αυστηρότεροι σε σύγκριση με τους στόχους που επιδιώκονται σε μη διαβητικά άτομα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update. *Hypertension* 2001;37:1053-1059.
- 2 Mallion JM, Baguet JP, Siche JP et al. Clinical value of ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 1999;17:585-595.
- 3 Bella JN, Devereux RB, Roman MJ et al. Separate and joint effects of systemic hypertension and diabetes mellitus on left ventricular structure and function in American Indians (the Strong Heart Study). *Am J Cardiol* 2001;87:1260-1265.
- 4 Neaton JD, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking, and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316,099 white men. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med* 1992;152:56-64.
- 5 Moser M. *Clinical management of hypertension*. PCI. Medscape 1998.(Internet).
- 6 Clobanian A, Bakris G, Black H, et al. The Seventh National Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and treatment of High Blood Pressure (JNC VII). *JAMA* 2003;289:2560-2572.
- 7 Whitworth JA, Chalmers J. World health organization – international society of hypertension (WHO/ISH) hypertension guidelines. *Clin Exp Hypertens* 2004;26:747-752.
- 8 Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351:1755-1762.
- 9 UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *Br Med J* 1998;317:703-713.
- 10 Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH, et al. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. *N Engl J Med* 1999;340:677-684.
- 11 Curb JD, Pressel SL, Culter JA, et al. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. Effect of diuretic – based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1996;276:1886-1892.
- 12 Gaede PH, Jepsen PV, Larsen JN, Jensen GV, Parving HH, Pedersen OB. The Steno-2 study. Intensive multifactorial intervention reduces the occurrence of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *Ugeskr Laeger* 2003;165:2658-2661.
- 13 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *Journal of Hypertension* 1999;17:151-183.
- 14 Arvola P, Wu X, Kahonen M et al. Exercise enhances vasorelaxation in experimental obesity associated hypertension. *Cardiovasc Res* 1999;43:992-1002.
- 15 Kaplan NM. Obesity in hypertension: Effects on prognosis and treatment. *Journal of hypertension* 1998;16:S35-S37.
- 16 Oparil S, Calhoun DA. Managing the patient with hard to control hypertension. *Am Fam Physician* 1998;57:1019-1020.
- 17 Asman G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002;105:310-315.
- 18 ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-2997.
- 19 Hoes AW, Grobbee DE, Lubsen J. Does drug treatment improve survival? Reconciling the trials in mild-to-moderate hypertension. *J Hypertens* 1995;13:805-811.
- 20 Fuller JH, Stevens LK. Epidemiology of hypertension in diabetic patients and implications for treatment. *Diabetes Care* 1991;14(Suppl 4):8-12.
- 21 Parving HH. Hypertension and diabetes. *The Diabetes Annual* 1993;7:127-145.
- 22 Kannel WB. Prevalence and implications of uncontrolled systolic hypertension. *Drugs Aging* 2003;20:277-286.
- 23 The working group on Hypertension in diabetes: Statement on hypertension in diabetes mellitus. *Arc Int Med* 1987;147: 830-842.
- 24 Mogensen CE, Hansen KW, Pedersen MM, Christensen CK. Renal factors influencing. Blood pressure threshold and choice of treatment for hypertension in IDDM. *Diabetes Care* 1991;14:13-26.
- 25 Διδάγγελος Τ, Σουγιουτζόγλου Φ, Γκαλιαγκούση Ε, Ζωγράφου Ι, Βασιλειάδης Π, Καραμήτσος Δ, Παπαδημητρίου Μ. Αποτελεσματικότητα αντιυπερτασικής αγωγής σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* 2002;15(1):45-49.
- 26 Hansson L. The Hypertension Optimal Treatment study and the importance of lowering blood pressure. *J Hypertens Suppl* 1999;17:S9-13.
- 27 Vora JP, Hendre TJ, Atiea J, Owens DR. Renal haemodynamics during short-term angiotensin converting enzyme inhibition in normotensive normoalbuminuric insulin

- dependent diabetics. *Diabetes Res* 1989;11:9-12.
- 28 Suki WN. Renal hemodynamic consequences of angiotensin converting enzyme inhibition in congestive heart failure. *Arc Int Med* 1989;149:669-673.
- 29 Ferriere M, Jachkar H, Richard JL, Bringer J, Orsetti A, Miaouze J. Captopril and insulin sensitivity. *Ann Intern Med* 1985;102:134-135.
- 30 Parving HH, Hommel E, Nielsen MD, Giese J. Effect of captopril on blood pressure and kidney function in normo-tensive insulin dependent diabetics with nephropathy. *Br Med J* 1989;299:533-536.
- 31 Melbourn Diabetic Nephropathy Study Group. Comparison between perindopril and nifedipine in hypertensive and normotensive diabetic patients with microalbuminuria. *Br Med J* 1991;302:210-216.
- 32 Prince M, Stuart C, Padia M, Bandi Z, Holland O. Metabolic effects of hydrochlorothiazide and enalapril during treatment of the hypertensive diabetic patient. *Arch Intern Med* 1988;148: 2363-2368.
- 33 Elving L, DeNobel E, Van Lier J, Thien T. A comparison of the hypotensive effects of captopril and atenolol in the treatment of hypertension in diabetic patients. *J Clin Pharmacol* 1989;29:316-320.
- 34 Morgan TO, Louis WJ, MacDonald GJ et al. Antihypertensive efficacy and safety of perindopril in mild-to-moderate essential hypertension: results of a double-blind multicenter study versus atenolol. *Am J Med* 1992;92(4B):735-785.
- 35 Μπακατσέλος Σ, Σάτσουλου Α, Κούρτογλου Γ, Διδάγγελος Τ, Χατζηκωνσταντίνου Χ, Καραμήτσος Δ. Αποτελεσματικότητα, ανοχή και ασφάλεια της περινδοπρίλης στην αντιμετώπιση της υπέρτασης των διαβητικών τύπου 2. Ανακ. στο 5ο συνέδρ ΔΕΒΕ 1991. Περίληψη στα πρακτικά, σελ 7.
- 36 Knight EL, Glynn RJ, McIntyre KM, Mogun H, Avorn J. Predictors of decreased renal function in patients with heart failure during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy: Results from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Am Heart J* 1999;138:849-855.
- 37 Vaamonde CA, Perez GO. Tubular function in diabetes mellitus. *Semin Nephrol* 1990;10:203-218.
- 38 Agostoni A, Cicardi M, Cugno M, Zingale LC, Gioffre D, Nussberger J. Angioedema due to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Immunopharmacology* 1999;44:21-25.
- 39 Agardh CD, Garcia-Puig J, Charbonnel B et al. Greater reduction of urinary albumin excretion in hypertensive type 2 diabetic patients with incipient nephropathy by lisinopril than by nifedipine. *J Hum Hypertens* 1996;10:185-192.
- 40 Maschio G, Alberti D, Janin G et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The angiotensin-converting-enzyme inhibition in progressive renal insufficiency study group. *N Engl J Med* 1996;334:939-945.
- 41 Sawicki PT. Stabilization of glomerular filtration rate over 2 years in patients with diabetic nephropathy under intensified therapy regimens. Diabetes Treatment and Teaching Pro-grammes Working Group. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:1890-1899.
- 42 Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP et al. The effect of angiotensin converting enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993;329:1456-1462.
- 43 Garg J, Bakris G. Treatment of hypertension in patients with renal disease. *Cardiovasc Drugs Ther* 2002;16:503-510.
- 44 Ravid M, Lang R, Rachmani R et al. Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A 7-year follow-up study. *Arch Intern Med* 1996;156:286-289.
- 45 Van der Meulen J, Cleophas TJ, Zwinderman AH. Replacement of angiotensin-converting enzyme inhibitors by angiotensin-II-receptor antagonists in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: metabolic and hemodynamic consequences. *Am J Ther* 1999;6:123-127.
- 46 Chan JC, Critchley JA, Tomlinson B, Chan TY, Cockram CS. Antihypertensive and anti-albuminuric effects of losartan potassium and felodipine in Chinese elderly hypertensive patients with or without non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Nephrol* 1997;17:72-80.
- 47 Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effects of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-860.
- 48 Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-869.
- 49 Parving HH, Lehnert H, Brochner-Montensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870-878.
- 50 Viberti G, Wheeldon NM, MicroAlbuminuria Reduction With VALsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002;106:672-678.
- 51 Agarwal R. Add-on angiotensin receptor blockade with maximized ACE inhibition. *Kidney Int* 2001;59:2282-2289.
- 52 Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, et al. Randomized

- controlled trial of dual blockade of rennin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000;321:1440-1444.
- 53 Scheen AJ. Prevention of type 2 diabetes mellitus through inhibition of the Renin-Angiotensin system. *Drugs* 2004;64:2537-2565.
- 54 Jandeleit –Dahm KA, Tikellis C, Reid CM, Johnston CI, Cooper ME. Why blockade of the rennin-angiotensin system reduces the incidence of new-onset diabetes. *J Hypertens* 2005;23:463-473.
- 55 Nilsson PM, Cifkova R, Kjeldsen SE, Mancina G. Prevention of type 2 diabetes mellitus with antihypertensive drugs. *Blood press* 2006;15:253-254.
- 56 Kjeldsen SE, Lyle PA, Tershakovec AM, et al. Targeting the renin-angiotensin system for the reduction of cardiovascular outcomes in hypertension: angiotensin – converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Expert Opin Emerg Drugs* 2005;10:729-745.
- 57 Mimran A, Insua A, Ribstein J, Bringer J, Monnier L. Comparative effect of captopril and nifedipine in normotensive patients with incipient diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 1988;11:850-853.
- 58 Bakris GL. Effects of diltiazem or lisinopril on massive proteinuria associated with diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1990;112:707-708.
- 59 Giordano M, Sanders LR, Castellino P, Canessa ML, DeFronzo RA. Effect of alpha-adrenergic blockers, ACE inhibitors, and calcium channel antagonists on renal function in hypertensive non-insulin-dependent diabetic patients. *Nephron* 1996;72:447-453.
- 60 Romanelli G, Giustina A, Cravarezza P, Caldonazzo A, Agabiti-Rosei E, Giustina G. Albuminuria induced by exercise in hypertensive type 1 and type 2 diabetic patients: a randomized, double-blind study on the effects of acute administration of captopril and nifedipine. *J Hum Hypertens* 1991;5:167-173.
- 61 Bakris GL, Copley JB, Vicknair N, Sadler R, Leurgans S. Calcium channel blockers versus other antihypertensive therapies on progression of NIDDM associated nephropathy. *Kidney Int* 1996;50:1641-1650.
- 62 Bakris GL, Weir MR, DeQuattro V, McMahon FG. Effects of an ACE inhibitor/calcium antagonist combination on proteinuria in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1998;54:1283-1289.
- 63 Tatti P, Pahor M, Byington RP et al. Outcome results of the fosinopril versus amlodipine cardiovascular events randomized trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998;21:597-603.
- 64 Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR et al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998;338:645-652.
- 65 Borhani NO, Mercuri M, Borhani PA et al. Final outcome results of the multicenter isradipine diuretic atherosclerosis study (MIDAS). A randomized controlled trial. *JAMA* 1996; 276:785-791.
- 66 ASCOT. Oparil S. The ASCOT blood pressure lowering trial. *Curr Hypertens Rep* 2006;8:229-231.
- 67 Weidmann P, Beretta-Piccoli C, Trost B. Pressor factors and responsiveness in hypertension accompanying diabetes mellitus. *Hypertension* 1985;7(suppl 2):33-42.
- 68 Weidmann P, Beretta-Piccoli C, Keusch G et al. Sodium-volume factor, cardiovascular reactivity and hypotensive mechanism of diuretic therapy in mild hypertension associated with diabetes mellitus. *Am J Med* 1979;67:779-784.
- 69 Chazan J, Boshell B. Etiological factors in thiazide induced or aggravated diabetes mellitus. *Diabetes* 1965;14:132-136.
- 70 Goldner M, Zarowitz H, Akgun S. Hyperglycemia and glycosuria due to thiazide derivatives administered in diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1960;262:403-405.
- 71 Berne C, Pollare T, Lithell H. Effects of antihypertensive treatment on insulin sensitivity with special reference to ACE inhibitors. *Diabetes Care* 1991;14:39-47.
- 72 Araoye M, Chang M, Khatri I, Freis E. Furosemide compared to hydrochlorothiazide: long term treatment of hypertension. *JAMA* 1978;240:1863-1866.
- 73 Berglund G, Andersson O. Beta-blockers or diuretics in hypertension? A six-year follow-up of blood pressure and metabolic side effects. *Lancet* 1981;1:744-747.
- 74 Vardan S, Mehrotra K, Mookherjee S, Willsey G, Gens J, Green D. Efficacy and reduced metabolic side effects of a 15-mg chlorthalidone formulation in the treatment of mild hypertension: a multicenter study *JAMA* 1987;258:484-488.
- 75 Berglund G, Andersson O, Widgren B. Low-dose antihypertensive treatment with a thiazide diuretic is not diabetogenic: a 10-year controlled trial with bendroflumethiazide. *Acta Med Scand* 1986;220:419-424.
- 76 Grass TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *N Engl J Med* 2000;342:905-912.
- 77 Helgeland A. Treatment of mild hypertension: a five year controlled drug trial: the Oslo study. *Am J Med* 1980;69:725-732.
- 78 Pollare T, Lithell H, Berne C. A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid

- metabolism in patients with hypertension. *N Engl J Med* 1989;321:868-873.
- 79 Harrower A, McFarlane G, Donnelly T, Gray C. Effect of indapamide on blood pressure and glucose tolerance in non-insulin dependent diabetes. *Hypertension* 1985;7(suppl 2):161-163.
- 80 Raggi U, Palumbro P, Moro B, Bevilacqua M, Norbiato G. Indapamide in the treatment of hypertension in non-insulin dependent diabetes. *Hypertension* 1985;7(suppl 2):157-160.
- 81 Flack JR, Molyneaux L, Willey K, Yue DK. Regression of microalbuminuria: results of a controlled study, indapamide versus captopril. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;22(suppl 6):75-77.
- 82 Gall M, Rossing P, Hommel E, Methiesen E, Gerdes U, Parving H. Metabolic and hemodynamic effects of captopril, metoprolol, and hydrochlorothiazide in hypertensive non-insulin dependent diabetes (NIDDM) patients (Abstract). *Diabetes* 1990;39(suppl 1):124A.
- 83 Stein PP, Black HR. Drug Treatment of Hypertension in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1991;14:425-448.
- 84 Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. *Br Med J* 1985;291:97-104.
- 85 Veterans Cooperative Administration Study Group on Anti-Hypertensive Agents. Comparison of propranolol and hydrochlorothiazide for the initial treatment of hypertension. II. Results of long-term therapy. *JAMA* 1982;248:2004-2011.
- 86 Micossi P, Pollavini G, Raggi U, Librenti M, Garemberti B, Beggi P. Effects of metoprolol and propranolol on glucose tolerance and insulin secretion in diabetes mellitus. *Horm Metab Res* 1984;16:59-63.
- 87 Wright A, Barber S, Kendall M, Poole P. Beta-adrenoceptor-blocking drugs and blood sugar control in diabetes mellitus. *Br Med J* 1979;1:159-161.
- 88 Sowers JR, Williams M, Epstein M, Bakris G. Hypertension in patients with diabetes: strategies for drug therapy to reduce complications. *Postgrad Med* 2000;107:47-54.
- 89 Weidmann P, Ferrier C, Saxenhofer H, Uehlinger D, Trost B. Serum lipoproteins during treatment with antihypertensive drugs. *Drugs* 1988;35(suppl 6):118-134.
- 90 Leren P, Helgeland A, Holme I, Foss P, Hjermann I, Lund-Larsin P. Effect of propranolol and prazosin on blood lipids: the Oslo study. *Lancet* 1980;II:4-6.
- 91 Ames RP. The effects of anti-hypertensive drugs on serum lipids and lipoproteins. II. Non-diuretic drugs. *Drugs* 1986;32:335-357.
- 92 Mann S, Krakoff L. Hypertensive crisis caused by hypoglycemia and propranolol. *Arc Int Med* 1984;144:2427-2428.
- 93 McMurtry R. Propranolol, hypoglycemia, and hypertensive crisis (Letter). *Ann Intern Med* 1974;80:669-670.
- 94 Lager L, Blohme G, Smith U. Effect of cardioselective and non-selective β -blockade on the hypoglycemia response in insulin dependent diabetics. *Lancet* 1979;II:458-462.
- 95 Davidson N, Corral R, Shaw T, French E. Observations in man of hypoglycemia during selective and non-selective beta-blockade. *Scott Med J* 1976;22:69-72.
- 96 Deacon S, Barnett D. Comparison of atenolol and propranolol during insulin-induced hypoglycemia. *Br Med J* 1976;2: 272-273.
- 97 Corral R, Frier B, Davidson N, French E. Hormonal and substrate responses during recovery from hypoglycemia during beta1-selective and non-selective beta-adrenergic blockade. *Eur J Clin Invest* 1981;11:279-283.
- 98 Viberti G, Bloom S. Beta blockade and diabetes mellitus: effect of oxprenolol and metoprolol on the metabolic, cardio-vascular and hormonal response to insulin-induced hypoglycemia in insulin-dependent diabetics. *Metabolism* 1980;29: 873-878.
- 99 Ryan J, LaCorte W, Jain A, McMahon F. Hypertension in hypoglycemic diabetics treated with β -adrenergic antagonists. *Hypertension* 1985;7:443-446.
- 100 Hypertension Report of Medical Research Council Working Party on Mild to Moderate Hypertension: Adverse reactions to bendrofluzide and propranolol or the treatment of mild hypertension. *Lancet* 1981;2:539-542.
- 101 Rosa R, Silva P, Young J. Adrenergic modulation of extrarenal potassium. *N Engl J Med* 1980;302:431-434.
- 102 Allison S, Chamberlain M, Miller J, Ferguson R, Gillett A, Bemand B, Saunders R. Effects of propranolol on blood sugar, insulin and free fatty acids. *Diabetologia* 1969;5:339-342.
- 103 Robertson H, Porte DJ. The glucose receptor: a defective mechanism in diabetes mellitus distinct from the beta adrenergic receptor. *J Clin Invest* 1973;52:870-876.
- 104 Pollare T, Lithell H, Selinus I, Berne C. Sensitivity to insulin during treatment with atenolol and metoprolol: a randomized, double blind study of effects on carbohydrate and lipoprotein metabolism in hypertensive patients. *Br Med J* 1989;298:1152-1157.
- 105 Ferrara L, Capaldo B, Rivellese A, Genovese S, Iovine C, Russo L, Mancini M. Effects of β -receptor blockade on carbohydrate metabolism. *J Hypertens* 1985;3(suppl 3):199-201.
- 106 Bengtsson C. Impairment of glucose metabolism during treatment with antihypertensive drugs. *Acta Med Scand Suppl* 1979;628:63-67.
- 107 Holm G, Johansson S, Vedin A, Wilhelmsson C, Smith

- U. The effect of beta-blockade on glucose tolerance and insulin re-lease in adult diabetics. *Acta Med Scand* 1980;208:187-191.
- 108 Dornhorst A, Powell S, Pensky J. Aggravation by propranolol of hyperglycemic effect of hydrochlorothiazide in type 2 diabetics without alteration in insulin secretion. *Lancet* 1985;1:123-126.
- 109 Groop L, Totterman K, Harno K, Gordin A. Influence of beta-blocking drugs on glucose metabolism in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Acta Med Scand* 1982;211:7-12.
- 110 Waal-Manning H. Metabolic effects of β -adrenoreceptor blockers. *Drugs* 1976;11(suppl 1):121-126.
- 111 Popp D, Tse T, Shah S, We C, Cryer P. Oral propranolol and metoprolol both impair recovery from insulin-induced hypoglycemia in insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1984;7:243-247.
- 112 Black HR, Chrysant SG, Curry CL et al. Antihypertensive and metabolic effects of concomitant administration of terazosin and methylclothiazide for the treatment of essential hypertension. *J Clin Pharmacol* 1992;32:351-359.
- 113 Sever PS. Alpha1-Blockers in Hypertension. Current Medical Research and Opinion 1999;15:95-103.
- 114 Feher MD, Henderson AD, Wadsworth J et al. Alpha-blocker therapy: a possible advance in the treatment of diabetic hypertension - results of a crossover study of doxazosin and atenolol monotherapy in hypertensive non-insulin dependent diabetic subjects. *J Hum Hyperten* 1990;4:571-577.
- 115 Huupponen R, Lehtonen A and Vähätalo M. Effect of doxazosin on insulin sensitivity in hypertensive non-insulin dependent diabetic patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1992;43: 365-368.
- 116 Giordano M, Matsuda M, Sanders L et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors, Ca⁺⁺ channel antagonists, and alpha-adrenergic blockers on glucose and lipid metabolism in NIDDM patients with hypertension. *Diabetes* 1995;44:665-671.
- 117 Pollare T, Lithell H, Selinus I, Berne C. Application of prazosin is associated with an increase of insulin sensitivity in obese patients with hypertension. *Diabetologia* 1988;31:415-420.
- 118 Lund-Johansen P, Hjermann I, Iversen BM, and Thaulow E. Selective alpha1-inhibitors: first-or second-line antihypertensive agents? *Cardiology* 1993;83:150-159.
- 119 Wing LMH, Russell AE, Tonkin AL et al. Doxazosin and atenolol in essential hypertension: a placebo-controlled factorial study evaluating comparative and combined safety and efficacy. *J Hyperten* 1991;9(suppl 6):S495-S496.
- 120 Englert RG, Mauerberger H. A single-blind study of doxazosin in the treatment of essential hypertension when added to nonresponders to angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. *Am Heart J* 1988;116:1826-1832.
- 121 Brown MJ, Dickerson JE. Alpha-Blockade and calcium anta-gonism: an effective and well-tolerated combination for the treatment of resistant hypertension. *J Hyperten* 1995;13:701-707.
- 122 Troffa C, Manunta P, Dessi Fulgheri P et al. Efficacy and tolerability of doxazosin alone or in combination with chlor-thalidone in essential hypertension. *Curr Ther Res* 1994;55:22-31.
- 123 Benfield G, Hunter K. Oxprenolol, methyl dopa and lipids in diabetes mellitus. *Br J Clin Pharmacol* 1982;13:219-222.
- 124 Lipson L. Special problems in treatment of hypertension in the patient with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1984;144:1829-1831.
- 125 Kaplan NM. Cardiovascular risk factor reduction: The role of antihypertensive treatment. *Am J Med* 1991;90:2A-19s-20s (suppl).
- 126 Patrick AW, Richardson L, MacFarlane IA. Diurnal variation in blood pressure in type 1 diabetic smokers and nonsmokers with and without microalbuminuria. *Diabetic Med* 1993;10 (suppl 1):S30.
- 127 Pfeifer MA, Jung S, Crain G, Schumer M. Autonomic neuropathy. *Diabetic Med* 1993;10(suppl 2):70-73.
- 128 Menzinger G, Gambardella S, Spallone V. The relationship of autonomic neuropathy to other diabetic complications. *Diabetic Med* 1993;10(suppl 2):74-76.
- 129 Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the international nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000;356:366-372.
- 130 Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:1004-1010.
- 131 Julius S, Kjeldsen SE, Weber M et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004;363:2022-2031.
- 132 Marre M, Puig JC, Kokot F et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: The NESTOR study. *J Hypertens* 2004;22:1613-1622.
- 133 Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effect of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes: results of the HOPE study and the MICRO-HOPE substudy. *Lancet*

2000;355:253–259.

- 134 Svensson P, de Faire U, Sleight P et al. Comparative effects of ramipril on ambulatory and office blood pressures: a HOPE substudy. *Hypertension* 2001;38:E28–32.
- 135 Cruickshank JM. Beta-blockers and diabetes: the bad guys come good. *Cardiovasc Drugs Ther* 2002;16:457–470.
- 136 Brown MJ, Cruickshank JK, Dominiczak AF et al. Better blood pressure control: how to combine drugs. *J Hum Hypertens* 2003;17:81–86.
- 137 Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation* 2007;115:114–126.

15.3

ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΛΙΠΙΔΙΩΝ - ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΩΝ

Δ. Καραμήτσος

Λιπίδια. Στα λιπίδια του οργανισμού περιλαμβάνονται η χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια, τα φωσφολιπίδια και τα ελεύθερα λιπαρά οξέα (ΕΛΟ). Τα τριγλυκερίδια είναι εστέρες γλυκερόλης με λιπαρά οξέα. Για να μεταφερθούν στο πλάσμα η χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια που είναι υδρόφοβα μόρια, πρέπει να ενωθούν με πρωτεΐνες, τις αποπρωτεΐνες, οπότε σχηματίζουν λιποπρωτεΐνες. Οι λιποπρωτεΐνες είναι σφαιρικά μακρομόρια, στα οποία υπάρχουν ελεύθερη και εστεροποιημένη χοληστερόλη, τριγλυκερίδια, φωσφολιπίδια και πρωτεΐνες. Διακρίνονται διάφορες λιποπρωτεΐνες που διαχωρίζονται κατά την ηλεκτροφόρηση ή την υπερφυγοκέντρηση, γιατί έχουν διαφορετική ηλεκτρο-

φορητική κινητικότητα και πυκνότητα.¹ Στον πίνακα 15.3.1 φαίνονται οι λιποπρωτεΐνες του πλάσματος. Τα ξενόγλωσσα αρχικά των όρων χρησιμοποιούνται κατ' ανάγκη, επειδή είναι καθιερωμένα. Οι λιποπρωτεΐνες του πλάσματος είναι τα χυλομικρά, οι VLDL, οι IDL, οι LDL και οι HDL. Οι λειτουργίες των αποπρωτεϊνών φαίνονται συνοπτικά στον πίνακα 15.3.2.

Τα τελευταία χρόνια προτάθηκε να γίνεται μέτρηση της αροΒ (αροΒ100 + αροΒ48), γιατί θεωρείται ότι είναι καλύτερος δείκτης προδιάθεσης αθηρωμάτωσης.²

Η Lp(a) (λιποπρωτεΐνη α). Είναι μια υποκατηγορία της LDL και αποτελείται από ένωση της LDL με μια μεγάλη γλυκοπρωτεΐνη, την αρο(a), και έχει ομοιότητα με το πλασμινογόνο.³ Οι διαφορές των επιπέδων της Lp(a) από άτομο σε άτομο καθορίζονται κυρίως από γενετικούς παράγοντες. Η Lp(a) συντίθεται στο ήπαρ και καθαίρεται μάλλον μέσω υποδοχέων της αποπρωτεΐνης Β και Ε. Αυξημένα επίπεδα Lp(a) σχετίζονται με αυξημένη προδιάθεση για αθηρωμάτωση, πιθανώς γιατί η Lp(a) αναστέλλει τη δέσμευση του πλασμινογόνου και διεγείρει την έκφραση του γόνου του PAI-1. Ο ρόλος της στον ΣΔ δεν είναι τελείως διευκρινισμένος.⁴

Στο σχήμα 15.3.1 φαίνεται η διαφορετική περιεκτικότητα των λιποπρωτεϊνών σε λιπίδια και πρωτεΐνες. Όπως φαίνεται στο σχήμα, τα χυλομικρά είναι, αναλογικά, τα πλουσιότερα σε λιπίδια και ακολουθούνται από τις άλλες λιποπρωτεΐνες, στις οποίες προοδευτικά μειώνονται τα λιπίδια, ενώ αυξάνεται η αναλογία των αποπρωτεϊνών.¹

Στο σχήμα 15.3.2 φαίνεται η περιεκτικότητα των λιποπρωτεϊνών στα επί μέρους λιπίδια. Είναι σαφές ότι τα χυλομικρά περιέχουν κυρίως τριγλυκερίδια, ότι οι VLDL περιέχουν πολύ περισσότερα τριγλυκερίδια απ' ό,τι χοληστερόλη, ενώ οι LDL περιέχουν περισσότερη χοληστερόλη απ' ό,τι τριγλυκερίδια, περίπου σε διπλάσια ποσότητα. Αρκετή χοληστερόλη υπάρχει στις IDL και HDL λιποπρωτεΐνες. Σε γενικές γραμμές μπορεί να λεχθεί ότι οι VLDL είναι ο κύριος φορέας των ενδογε-

πίνακας 15.3.1 Λιποπρωτεΐνες του πλάσματος.²⁰

Όνομασία	Πυκνότητα	Διάμετρος (nm)	Μοριακό βάρος
χυλομικρά	0,950	75-1200	400.000
VLDL	0,950-1,006	30-80	έως 80.000
IDL	1,006-1,019	25-35	έως 10.000
LDL	1,019-1,210	18-25	2.300
HDL	1,063-1,210	5-12	1.700-3.600

VLDL (Very Low Density Lipoproteins, δηλαδή λίαν χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες)

LDL (Low Density Lipoproteins, δηλαδή χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες)

IDL (Intermediate Density Lipoproteins, δηλαδή ενδιάμεσης πυκνότητας λιποπρωτεΐνες)

HDL (High Density Lipoproteins, δηλαδή υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες)

πίνακας 15.3.2 Γενικές λειτουργίες αποπρωτεϊνών.^{1,4}

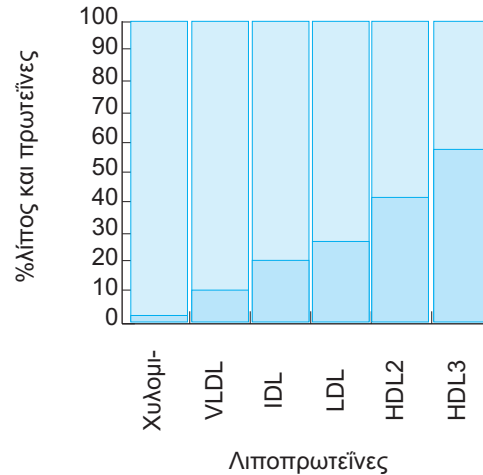
1. Κάνουν ευδιάλυτους τους εστέρες χοληστερόλης και τα τριγλυκερίδια.
2. Ρυθμίζουν την αντίδραση χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων με ένζυμα όπως το LCAT, LPL, HPL.
3. Δεσμεύονται στην επιφάνεια κυτταρικών υποδοχέων.

LCAT = Lecithin-Cholesterol-Acyl-Transferase
LPL = Lipo-Protein-Lipase

νών τριγλυκεριδίων, ενώ η LDL είναι ο κύριος φορέας της χοληστερόλης.^{1,5} Στο σημείο αυτό πρέπει να γίνει μια διευκρίνιση. Τα τριγλυκερίδια διακρίνονται σε εξωγενή και ενδογενή. Τα εξωγενή προέρχονται από εντερική απορρόφηση και μεταφέρονται με τα χυλομικρά. Για την πλήρη κάθαρση των χυλομικρών από το πλάσμα απαιτούνται 12 ώρες από το τελευταίο γεύμα. Τα ενδογενή τριγλυκερίδια εκκρίνονται από το ήπαρ ενσωματωμένα στο μόριο της VLDL λιποπρωτεΐνης.⁵ Μεγάλα ποσά ενδογενών τριγλυκεριδίων καθιστούν θολερό το πλάσμα, ενώ τα χυλομικρά ανιχνεύονται με επισκόπηση του πλάσματος μετά την παραμονή του 24 ώρες σε ψυγείο +4°C, οπότε επειδή είναι ελαφρότερα, ανεβαίνουν στην επιφάνεια και σχηματίζουν μια κρέμα λευκωπή.⁶ Η σύνθεση των VLDL ενισχύεται:

1. Από αυξημένη πρόσληψη λιπαρών οξέων στο ήπαρ, που συμβαίνει όταν στη διατροφή περιέχεται σημαντική ποσότητα λίπους.⁷
2. Από αυξημένη πρόσληψη υδατανθράκων, ιδίως δισακχαριτών και μονοσακχαριτών.
3. Από την ύπαρξη αντίστασης των ιστών στη δράση της ινσουλίνης, που αποτελεί χαρακτηριστικό του ΣΔ τύπου 2 και της παχυσαρκίας.⁶

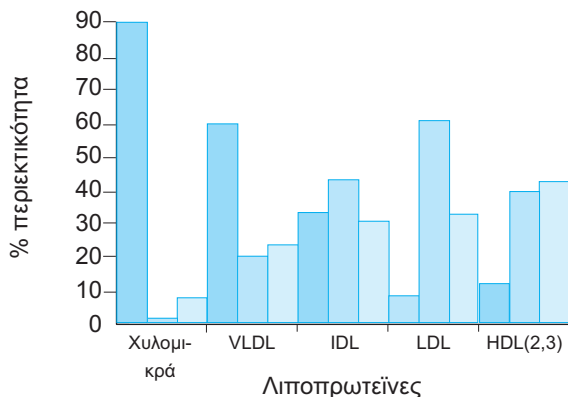
Στον μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών κεντρικό ρόλο έχουν μερικά ένζυμα κλειδιά:⁵



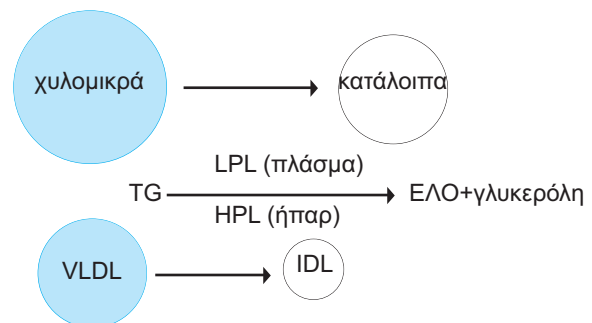
σχήμα 15.3.1 Σχηματική παράσταση και ιστογράμματα της % περιεκτικότητας των λιποπρωτεϊνών σε λίπος και πρωτεΐνες. Τη μεγαλύτερη αναλογία λίπους έχουν τα χυλομικρά

Η **λιποπρωτεϊνική λιπάση (LPL)** είναι ένζυμο που παράγεται στο ήπαρ, αλλά δρα στο πλάσμα προκαλώντας διάσπαση των τριγλυκεριδίων σε ελεύθερα λιπαρά οξέα (ΕΛΟ) και γλυκερόλη (σχήμα 15.3.3). Επειδή η λιπάση αυτή εδράζεται κυρίως στο τοίχωμα των τριχοειδών του λιπώδους ιστού, μεταφέρονται τα ΕΛΟ στα λιπώδη κύτταρα, όπου εστεροποιούνται πάλι σε τριγλυκερίδια. Η ινσουλίνη αυξάνει τη δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης. Όταν δεν υπάρχει ινσουλίνη, δεν δραστηριοποιείται η LPL και δεν γίνεται η κάθαρση των χυλομικρών. Αντίστοιχη λιπάση υπάρχει μέσα στο ήπαρ, καλούμενη ηπατική λιπάση των τριγλυκεριδίων.

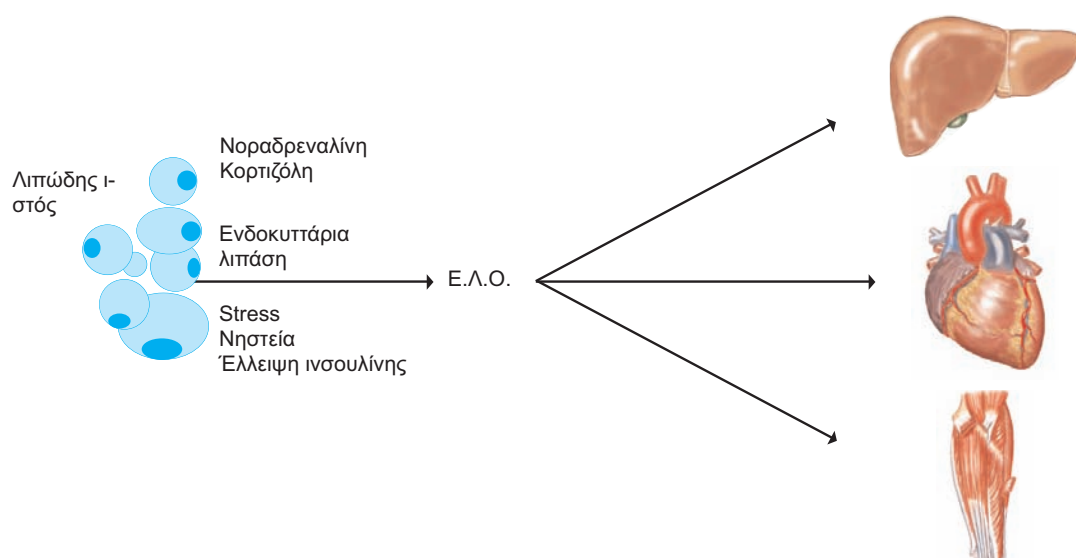
Η **ενδοκυττάρια ή ορμονοευαίσθητη λιπάση** βρίσκεται μέσα στα λιπώδη κύτταρα και ενεργοποιούμενη με την επίδραση της νοραδρεναλίνης διασπά τα τριγλυκερίδια, οπότε τα ΕΛΟ εξέρχονται από τα κύτταρα και πηγαίνουν σε άλλα σημεία του οργανισμού για



σχήμα 15.3.2 Σχηματική παράσταση της περιεκτικότητας των λιποπρωτεϊνών στα επιμέρους λιπίδια. (Κατά σειρά τα τριγλυκερίδια, η χοληστερόλη και τα φωσφολιπίδια).



σχήμα 15.3.3 Η δράση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης. Τα τριγλυκερίδια μεταφέρονται τελικά από το πλάσμα στα κύτταρα.



σχήμα 15.3.4 Η δράση της ενδοκυττάριας ή ορμονοευαίσθητης λιπάσης. Τα τριγλυκερίδια διασπώνται και τα ΕΛΟ περνούν από τον ενδοκυττάριο χώρο στο πλάσμα για να χρησιμοποιηθούν στο ήπαρ, την καρδιά και τους μύς.

τις ενεργειακές του ανάγκες. Η κορτιζόλη αυξάνει τη σύνθεση της λιπάσης, ενώ η ινσουλίνη αναστέλλει τη δράση της και έτσι αναστέλλει τη λιπόλυση. Το στρες και η νηστεία αυξάνουν τη λιπόλυση μέσω της αύξησης της νοραδρεναλίνης και της μείωσης της ινσουλίνης στο πλάσμα (σχήμα 15.3.4).

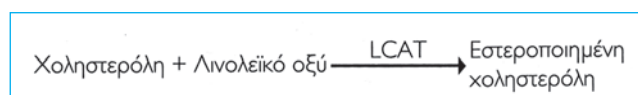
Η λεκιθινο-χολεστερολ-ακυλ-τρανσφεράση (LCAT) δρα στην εστεροποίηση της χοληστερόλης με λινολεϊκό οξύ (σχήμα 15.3.5). Μέσα στο ηπατικό κύτταρο η ακετυλ-χολεστερολ-ακυλ-τρανσφεράση κάνει την εστεροποίηση της χοληστερόλης με ολεϊκό οξύ.

Αποπρωτεΐνες. Στον πίνακα 15.3.3 φαίνονται οι ονομασίες των αποπρωτεϊνών, οι λιποπρωτεΐνες στις οποίες αντιστοιχούν και οι ειδικές τους δράσεις. Πρέπει να επισημανθεί ότι:

- Οι Apo AI και AII βρίσκονται στα χυλομικρά και στις HDL.
- Η Apo AI είναι ενεργοποιητής της LCAT.
- Η Apo(a) είναι η αποπρωτεΐνη της λιποπρωτεΐνης (α).³ Η καλή ρύθμιση του διαβήτη με εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία βρέθηκε να ελαττώνει τα επίπεδα της Apo(a) στο πλάσμα.²
- Η Apo-CII είναι ενεργοποιητής της LPL η οποία, όπως έχει αναφερθεί, διασπά τα τριγλυκερίδια και ευνοεί την καθήλωσή τους στον λιπώδη ιστό.

Πρωτεΐνες μεταφοράς λιπιδίων

Τα λιπίδια μεταφέρονται στο πλάσμα από και προς



σχήμα 15.3.5 Η δράση της λεκιθινο-χολεστερολ-ακυλ-τρανσφεράσης (LCAT).

λιποπρωτεΐνες χάρη στις πρωτεΐνες μεταφοράς τους. Έτσι τα τριγλυκερίδια μεταφέρονται από τις VLDL στις LDL και HDL, και οι εστέρες χοληστερόλης από τις LDL και HDL στις VLDL με τη βοήθεια της πρωτεΐνης μεταφοράς εστέρων χοληστερόλης (Cholesterol Transfer Ester Protein, CTEP).⁸ Η πρωτεΐνη μεταφοράς φωσφολιπιδίων (Phospholipids Transfer Protein, PLTP) διευκολύνει τη μεταφορά των φωσφολιπιδίων. Επίσης, διευκολύνει τη μεταφορά των λιποσακχαριδών της ελεύθερης χοληστερόλης και της α-τοκοφερόλης μεταξύ των λιποπρωτεϊνών, και επομένως είναι παράγοντας που καθορίζει το μέγεθος των HDL.⁹ Κάθε μεταβολή των CETP και PLTP είναι πιθανό να έχει συνέπειες σε ποσοτικές και ποιοτικές μεταβολές των λιποπρωτεϊνών.⁹

Ο μεταβολισμός των λιποπρωτεϊνών

Ο μεταβολισμός των λιποπρωτεϊνών φαίνεται στο σχήμα 15.3.6, με όση απλούστευση είναι δυνατή. Τα χυλομικρά σχηματίζονται στο έντερο, εισέρχονται αρχικώς στα λεμφαγγεία και μέσω του θωρακικού πόρου κυκλοφορούν στο αίμα. Είναι σφαιρίδια που περιέχουν στον πυρήνα τους πολλά τριγλυκερίδια και περιβάλλονται από Apo-B48, AI, AII AIV και φωσφολιπίδια. Με την είσοδό τους στην κυκλοφορία δέχονται Apo-CII και έτσι ενεργοποιείται η LPL, με την επίδραση της οποίας υδrolύονται τα τριγλυκερίδια. Επίσης αποκτούν Apo-E, που θα χρησιμεύσει στην περαιτέρω αποικοδόμησή τους. Το σφαιρίδιο του λίπους, όσο χάνει τριγλυκερίδια, γίνεται μικρότερο και μετατρέπεται στα λεγόμενα κατάλοιπα χυλομικρών, που παραλαμβάνονται από υποδοχείς στο ήπαρ, οι οποίοι δεσμεύουν την Apo-E. Στις περιπτώσεις που η Apo-E δεν μπορεί να συνδεθεί με τον υποδοχέα της, λόγω του ότι παράγεται σε πα-

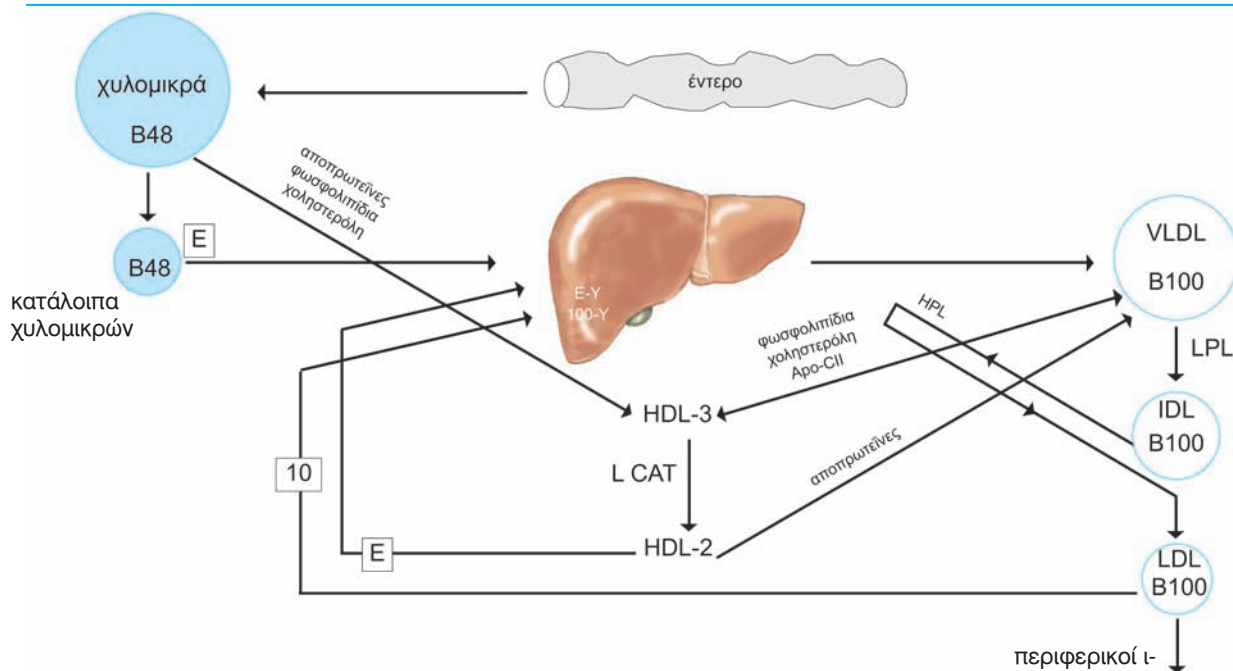
πίνακας 15.3.3 Ονομασία, εντόπιση και ειδικές δράσεις αποπρωτεϊνών.^{1,4}

Αποπρωτεΐνες	Λιποπρωτεΐνες	Ειδικές δράσεις-Ιδιότητες
Apo-A-I	HDL, χυλομικρά	Ενεργοποιητής LCAT
Apo-A-II	HDL, χυλομικρά	Ενεργοποιητής ηπατικής λιπάσης
Apo-(a)	Λιποπρωτεΐνη (a)	Επισκευή κυτταρικών μεμβρανών
Apo-B-48	Χυλομικρά	Απαραίτητη για χυλομικρά
Apo-B-100	VLDL, IDL, LDL	Απαραίτητη για έκκριση VLDL από το ήπαρ
Apo-C-I	Όλες	;
Apo-C-II	Όλες	Ενεργοποιητής LPL
Apo-C-III	Όλες	Αναστολέας LPL
Apo-D	HDL	Ανάστροφη μεταφορά χοληστερόλης
Apo-E	Όλες	Δέσμευση με υποδοχέα LDL και υποδοχέα E στο ή-

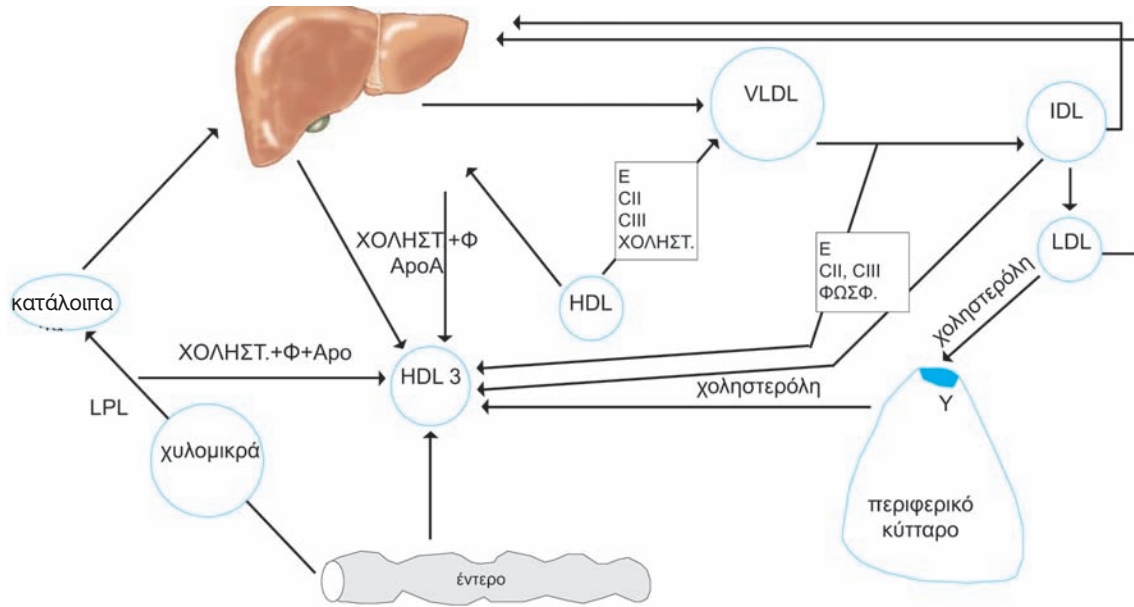
θολογική ισομορφή, έχουμε συσσώρευση καταλοίπων χυλομικρών.

Εκτός από τη μεταφορά των λιπιδίων από το έντερο στο ήπαρ, έχουμε και έκκριση λιπιδίων από το ήπαρ στην κυκλοφορία. Συγκεκριμένα, από το ήπαρ παράγονται και εκκρίνονται οι VLDL, που έχουν πλέον ως κύρια αποπρωτεΐνη την B-100. Οι VLDL παίρνουν από τις HDL φωσφολιπίδια, χοληστερόλη αλλά και την Apo-CII και με την επίδραση της ενεργοποιημένης, πλέον, λιποπρωτεϊνικής λιπάσης χάνουν τριγλυκερίδια και μετατρέπονται σε κατάλοιπα VLDL ή IDL, οι οποίες τελικώς με τον ίδιο μηχανισμό υδρόλυσης των τριγλυκεριδίων τους μετατρέπονται σε LDL. Η μετατροπή αυτή γίνεται κυρίως στο ήπαρ με την επίδραση της ηπατικής λιπάσης, αλλά ίσως και στο πλάσμα με την

επίδραση της ενεργοποιημένης, πλέον, λιποπρωτεϊνικής λιπάσης. Τελικά, η LDL δεσμεύεται σε υποδοχείς κυττάρων και με τον μηχανισμό αυτό παραλαμβάνεται η χοληστερόλη από τα περιφερικά κύτταρα, αλλά και από το ήπαρ. Η δέσμευση αυτή γίνεται μέσω του υποδοχέα της αποπρωτεΐνης B-100. Τέλος, η χοληστερόλη, που δεσμεύεται στο ήπαρ, εκκρίνεται στη χολή.⁵ Στο σχήμα 15.3.7 φαίνεται καλύτερα ο ρόλος της HDL στον μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών. Η HDL3 που είναι η αρχική HDL, παράγεται κυρίως στο ήπαρ και κατά μικρότερο ποσοστό στο έντερο. Με την επίδραση της LPL στα χυλομικρά, τα σφαιρίδια αυτά λίπους, χάνοντας τριγλυκερίδια, δεν μπορούν πλέον να συγκρατήσουν όλες τις ουσίες στο μόριό τους και απελευθερώνουν χοληστερόλη, φωσφολιπίδια και αποπρωτεΐνες



σχήμα 15.3.5 Ο μεταβολισμός των λιποπρωτεϊνών. (E-Y= Υποδοχέας απο-E, 100-Y= Υποδοχέας απο-B-100).



σχήμα 15.3.6 Ο ρόλος των HDL-λιποπρωτεϊνών στον μεταβολισμό των λιπιδίων και ιδίως τη μεταφορά χοληστερόλης. (Φ=φωσφολιπίδια, Απο=Αποπρωτεΐνες).

που παραλαμβάνονται από την HDL3. Αποπρωτεΐνες και φωσφολιπίδια παραλαμβάνονται και από τον καταβολισμό των VLDL και της IDL. Επίσης, χοληστερόλη παραλαμβάνεται κυρίως από την HDL3, από τα περιφερικά κύτταρα, και έτσι συντελείται η ανάστροφη μεταφορά της χοληστερόλης. Η LCAT δρα εστεροποιώντας χοληστερόλη στο μεγαλομόριο της HDL3 και καθώς η εστεροποιημένη χοληστερόλη μεταφέρεται στον πυρήνα του μεγαλομορίου, ελευθερώνονται θέσεις για πρόσληψη ελεύθερης χοληστερόλης στην επιφάνειά του. Τέλος, η HDL3, καθιστάμενη πυκνότερη σε χοληστερόλη, παίρνει τη μορφή της HDL2 χοληστερόλης, η οποία παραλαμβάνεται από υποδοχείς του ήπατος που αναγνωρίζουν την αποπρωτεΐνη E, ενώ παράλληλα δίνει αποπρωτεΐνες και χοληστερόλη στην VLDL. Συμπερασματικά η HDL3 σχηματίζεται από στοιχεία των χυλομικρών και των VLDL (χοληστερόλη, φωσφολιπίδια, αποπρωτεΐνες), ενώ, αντιθέτως, η HDL2 τροφοδοτεί με αποπρωτεΐνες την VLDL. Όλες αυτές οι

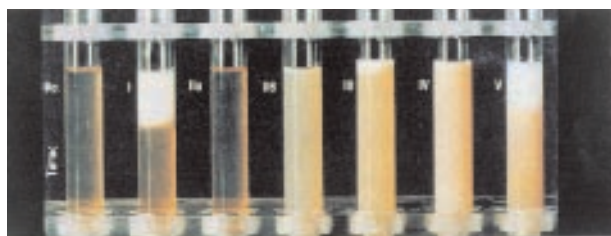
αλληλεπιδράσεις γίνονται συνεχώς με έναν δυναμικό τρόπο και προς όλες τις κατευθύνσεις.^{5,6}

Ο ρόλος της ινσουλίνης στον μεταβολισμό των λιπιδίων

Η ινσουλίνη κατέχει κεντρική θέση στον μεταβολισμό των λιπιδίων. Στον λιπώδη ιστό αναστέλλει τη λιπόλυση εμποδίζοντας τη δράση της ενδοκυττάριας λιπάσης. Επιπλέον είναι ένας ισχυρός ενεργοποιητής της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης που καθηλώνει τα τριγλυκερίδια στον λιπώδη ιστό. Η ινσουλίνη ελαττώνει την παραγωγή των VLDL από το ήπαρ. Επίσης η ινσουλίνη προάγει την κάθαρση των LDL, επειδή διεγείρει τους υποδοχείς των αποπρωτεϊνών B και E και ενισχύει τον καταβολισμό των LDL μέσω του δρόμου των LDL υποδοχέων.^{10,11} Η ινσουλίνη συμμετέχει επίσης στον μεταβολισμό των HDL, εφόσον διεγείρει τη δραστηριότητα της LCAT και αυξάνει τη δραστηριότητα της ηπατικής λιπάσης.¹² Στον ΣΔ τύπου 2 υπάρχει παθολογική ρύθ-

πίνακας 15.3.4 Ταξινόμηση δυσλιποπρωτεϊναιμιών (από ΠΟΥ) (φ=φυσιολογικά, Tg=τριγλυκερίδια).

Τύπος	Χοληστερόλη	LDL-X	Tg	Αυξημένες λιποπρωτεΐνες
I	φ	φ ή ↓	↑↑↑↑	Χυλομικρά
IIα	↑↑	↑↑	φ	LDL
IIβ	↑↑	↑↑	↑↑	LDL+VLDL
III	↑↑	φ ή ↓	↑↑↑	IDL±Κατάλοιπα χυλομικρών
IV	φ ή ↑	φ	↑↑	VLDL
V	↑ ή ↑↑	φ	↑↑↑↑	Χυλομικρά + VLDL



εικόνα 15.3.1 Φαίνονται οι φαινότυποι των υπερλιποπρωτεϊναιμιών κατά την επισκόπηση του πλάσματος μετά από παραμονή επί 24 ώρες σε ψυγείο +4°C.

μιση του μεταβολισμού των τριγλυκεριδίων λόγω της αντίστασης στην ινσουλίνη.¹³

Φαινότυποι δυσλιπιδαιμιών

Στον πίνακα 15.3.4 φαίνεται η ταξινόμηση των δυσλιπιδαιμιών σε έξι φαινότυπους κατά την κατάταξη του Fredrickson, την οποία δέχεται και η ΠΟΥ.^{5,14} Η κατάταξη αυτή είναι σχηματική και φαινοτυπική. Οι φαινότυποι εξετάζονται αρχικώς με την τοποθέτηση του ορού σε ψυγείο 4°C για 24 ώρες (εικόνα 15.3.1). Σε κάθε φαινότυπο μπορεί να συσχετίζονται διάφορες προέλευσης δυσλιπιδαιμίες από την πλευρά της αιτιολογίας τους.

Στον τύπο I, που είναι σπάνιος, έχουμε στην επιφάνεια στιβάδα χυλομικρών (κρέμα) με καθαρό τον υποκείμενο ορό. Εκδηλώνεται με προσβολές παγκρεατίτιδας από την παιδική ηλικία.

Στον τύπο V, όπου επίσης έχουμε χυλομικρά, ο υποκείμενος ορός είναι θολερός από την παρουσία μεγάλης ποσότητας VLDL. Προκαλεί επίσης παγκρεατίτιδα στα πλαίσια του συνδρόμου χυλομικροναϊμίας.

Στον τύπο IV υπάρχει επίσης θολερός ορός, αλλά χωρίς χυλομικρά, δεδομένου ότι η υπερτριγλυκεριδαϊμία οφείλεται σε αυξημένη παραγωγή VLDL.

Ο τύπος III είναι δύσκολο να ξεχωρίσει χωρίς ηλεκτροφόρηση και οπτικά μοιάζει με τον τύπο IV, αλλά παρουσιάζει και αυξημένη χοληστερόλη. Η διάκριση,

επομένως, πρέπει τελικά να γίνει από τον τύπο IIβ.

Ο τύπος II οπτικά έχει καθαρό ορό, μερικές φορές ερυθρωπής απόχρωσης, λόγω αυξημένης καροτίνης.

Οι δυσλιπιδαιμίες διακρίνονται σε πρωτοπαθείς και δευτεροπαθείς.¹⁴ Τα αίτια των πρωτοπαθών και δευτεροπαθών δυσλιπιδαιμιών φαίνονται στον πίνακα 15.3.5. Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι αίτιο δυσλιπιδαιμίας και μπορεί να οδηγήσει σε φαινότυπους IIβ, III, IV και V.^{5,15}

Δυσλιπιδαιμίες κατά αιτιολογική διάκριση

α. Κληρονομικές

Οικογενής υπερχοληστερολαιμία. Οφείλεται σε μετάλλαξη που καθορίζει τη λειτουργία και την παραγωγή του υποδοχέα της LDL. Οι ετεροζυγώτες έχουν το 50% των υποδοχέων και οι ομοζυγώτες δεν έχουν καθόλου υποδοχείς της LDL. Οι ασθενείς έχουν τεχνία ξανθελάσματα και εμφανίζουν προδιάθεση για στεφανιαία νόσο.

Πρωτοπαθής μη οικογενής υπερχοληστερολαιμία. Οφείλεται σε συνδυασμό κληρονομικών και περιβαλλοντικών παραγόντων με αποτέλεσμα τη μειονεκτική απομάκρυνση της LDL μέσω των υποδοχέων της. Φαινοτυπικά εκδηλώνεται ως τύπος IIa.

Οικογενής υπερτριγλυκεριδαϊμία. Χαρακτηρίζεται από αυξημένη σύνθεση και μειωμένο καταβολισμό της VLDL. Τα πάσχοντα άτομα έχουν αυξημένα τριγλυκερίδια και προδιάθεση για οξεία παγκρεατίτιδα.

Οικογενής συνδυασμένη υπερλιπιδαιμία. Οφείλεται σε αυξημένη παραγωγή της αποπρωτεΐνης B-100, εξαιτίας της οποίας προκαλείται αύξηση της LDL αλλά και της VLDL. Φαινοτυπικά εκδηλώνεται ως τύπος IIa και III. Ο κίνδυνος αθηρωμάτωσης είναι αυξημένος.

β. Επίκτητες

Στις επίκτητες δυσλιπιδαιμίες κατατάσσονται όσες προκαλούνται από την ύπαρξη παχυσαρκίας ή νοσημάτων που προκαλούν παθολογικό μεταβολισμό των λιποπρωτεϊνών (πίνακα 15.3.5).

πίνακας 15.3.5 Φαινότυποι δυσλιπιδαιμιών σε διαφορετικές αιτιολογίες.

Πρωτοπαθείς δυσλιπιδαιμίες	Τύπος	Δευτεροπαθείς δυσλιπιδαιμίες
Έλλειψη LPL έλλειψη Apo Cii	I	Συστηματικός ερυθματώδης λύκος
Οικογενής υπερ-χοληστερολαιμία	IIa	Υποθυρεοειδισμός
Οικογενής συνδυασμός	IIβ	ΣΔ, νεφρωσικό σύνδρομο
Οικογενής τύπου III	III	ΣΔ, Παχυσαρκία, Υποθυρεοειδισμός
Οικογενής συνδυασμός και Οικογενής υπέρ-Tg	IV	ΣΔ, Χρ. νεφρική ανεπάρκεια
Οικογενής υπέρ-Tg έλλειψη Apo Cii	V	Οινόπνευμα, διουρητικά, ΣΔ β-αναστολείς, αντισυλληπτικά

Ενδιαφέρουσες είναι οι διαταραχές που εμφανίζονται σε διαβητικούς ασθενείς οι οποίοι έχουν διαβητική νεφροπάθεια. Παρατηρούνται στις περιπτώσεις αυτές αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης, καθώς και των LDL, VLDL, τριγλυκεριδίων και αποπρωτεΐνης Β. Αντιθέτως ελαττώνεται η HDL.^{16,17,18} Ακόμη και στο στάδιο της μικρολευκωματινουργίας υπάρχουν διαταραγμένα επίπεδα λιπιδίων.^{19,20} Ενδιαφέρον είναι επίσης ότι σε διαβητικούς ασθενείς που είχαν λευκωματουρία βρέθηκε να αποβάλλεται στα ούρα τους HDL.²¹

Στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 παρατηρείται συχνότερα υποθυρεοειδισμός απ' ό,τι δικαιολογεί η τυχαία συνύπαρξη, λόγω κοινού αυτοανοσοποιητικού υποστρώματος. Ο υποθυρεοειδισμός χαρακτηρίζεται από διαταραχές των λιπιδίων και συγκεκριμένα από αύξηση της χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων, της VLDL και της LDL. Οι διαταραχές αυτές οφείλονται σε ελάττωση της δραστηριότητας της LPL, σε διαταραχή του καταβολισμού των υπολειμμάτων χυλομικρών και των VLDL και σε ελάττωση της δραστηριότητας των υποδοχών της LDL. Επίσης, οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα της Lp(a). Όλες αυτές οι διαταραχές διορθώνονται με τη χορήγηση θυρεοειδικών ορμονών.²²

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Gotto AM, Pownall HJ, Havel RA. Introduction to the plasma lipoproteins. *Methods Enzymol* 1986;128:3-40.
- Carpentier A, Lewis GF. Diabetes mellitus and dyslipidemia: A rational therapeutic strategy. *Canadian Journal of Diabetes Care* 1998;22:28-38.
- Scanu AM, Fless GM. Lipoprotein(a): heterogeneity and biological relevance. *J Clin Invest* 1990;85:1709-1715.
- Robbins DC, Howard BV. Lipoprotein(a) and diabetes. *Diabetes Care* 1991;14:347-49.
- Thomson GR. Lipoprotein metabolism. In: Thomson GR, ed. A handbook of hyperlipidemia, London, Current Science Ltd, 1989;23-41.
- Thomson GR. Plasma lipids and lipoproteins, and the hyperlipoproteinemias. In: Elkeles RS and Tavill AS, eds, Biochemical aspects of human disease. Oxford, Blackwell 1983;85-123.
- Lewis GF. Fatty acid regulation of very-low-density lipoprotein production. *Curr Opin Lipidol* 1977;8:146-153.
- Tall AR. Plasma lipid transfer proteins. *J Lipid Res* 1986;27:361-367.
- Lagrost L, Desrumaux C, Masson D, Deckert V, Gambert P. Structure and function of plasma phospholipid transfer protein. *Curr Opin Lipidol* 1998;9:203-209.
- Lewis GF, Steiner G. Acute effects of insulin in the control of VLDL production in humans-implications for the insulin-resistant state. *Diabetes Care* 1996;19:390-393.
- Poloare T, Vessby B, Lithell H. Lipoprotein lipase activity in skeletal muscle in relation to insulin sensitivity. *Arterioscler Thromb* 1991;11:1192-1203.
- Durrington PN, Newton RS, Weinstein DB, Steinberg D. Effects of insulin and glucose on very low density lipoprotein triglyceride secretion by cultured rat hepatocytes. *J Clin Invest* 1982;70:63-73.
- Malmström R, Packard CJ, Caslake M et al. Defective regulation of triglyceride metabolism by insulin in the liver in NIDDM. *Diabetologia* 1997;40:454-462.
- Beumont JL, Carlson IA, Cooper GR, Fejfar Z, Fredrickson DS, Strasser T. Classification of hypertlipidemias and hyperlipoproteinaemias. *Bull WHO* 1970;43:891-908.
- Ginsberg HN. Lipoprotein physiology in nondiabetic and diabetic state. *Diabetes Care* 1991;14:839-855.
- Jensen T, Stender S, Deckert T. Abnormalities in plasma concentrations of lipoproteins in type 1 (insulin dependent diabetic) patients with increased albumin excretion. *Diabetologia* 1988;31:142-145.
- Vannini P, Ciavarella A, Flammini M et al. Lipid abnormalities in insulin dependent diabetic patients with albuminuria. *Diabetes Care* 1984;7:151-154.
- Winocour PH, Durrington PN, Ishola M, Anderson DC, Cohen H. Influence of proteinuria on vascular disease, blood pressure and lipoproteins in insulin dependent diabetes mellitus. *BMJ* 1987;294:1648-1651.
- Jones SL, Close CF, Mattock MB, Jarrett RJ, Keen H, Viberti GC. Plasma lipid and coagulation factor concentration in insulin dependent diabetes with microalbuminuria. *BMJ* 1989;298:487-490.
- Watts GF, Naumova R, Slavin BM, Morris RW, Houlston R, Kubal C, Shaw KM. Insulin dependent diabetic patients with persistent microalbuminuria. *Diabet Med* 1989;6:25-30.
- Haaber AB, Deckert M, Stender S, Jensen T. Increased urinary loss of high density lipoproteins in albuminuric insulin dependent diabetic patients. *Scand J Clin Lab Invest* 1993;53:191-196.
- Becerra A, Bellido D, Luengo A, Piedrola G, De Luis DA. Lipoprotein(a) and other lipoproteins in hypothyroid patients before and after thyroid replacement therapy. *Clin Nutr* 1999;18:319-322.

15.4

ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΔΥΣΛΙΠΟΠΡΩΤΕΪΝΑΙΜΙΕΣ**Δ. Καραμήτσος**

Είναι παλιά παρατήρηση ότι οι ασθενείς με ΣΔ έχουν αυξημένη προδιάθεση για αθηρωμάτωση η οποία εκδηλώνεται με αυξημένη συχνότητα στεφανιαίας νόσου, αγγειακών εγκεφαλικών θρομβωτικών επεισοδίων και περιφερικής αρτηριοπάθειας.¹ Αυτό συμβαίνει διότι οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2:

- σε ποσοστό 80% είναι παχύσαρκοι,
- σε σημαντικό ποσοστό είναι καπνιστές,
- πολλοί έχουν αρτηριακή υπέρταση,
- πολλοί εμφανίζουν δυσλιπιδαιμία.

Όλοι οι παραπάνω παράγοντες συμβάλλουν στη δημιουργία της αθηρωμάτωσης.²

Ο όρος δυσλιπιδαιμία είναι προτιμότερος από τον όρο υπερλιπιδαιμία, ειδικά στους διαβητικούς ασθενείς, γιατί εκτός από τις ποσοτικές διαταραχές των λιπιδίων υπάρχουν και ποιοτικές. Αν η αναλογία των ασθενών που παρακολουθούμε με ΣΔ τύπου 2 και έχουν δυσλιπιδαιμία (40% σε προσωπική στατιστική) είναι παρόμοια σε όλους τους διαβητικούς της χώρας, τότε –μεταξύ των 300.000 ατόμων που υπολογίζεται ότι είναι συνολικά οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2* – οι 120.000, περίπου, έχουν δυσλιπιδαιμία. Η συνύπαρξη σακχαρώδη διαβήτη και οικογενούς υπερλιπιδαιμίας, οποιουδήποτε τύπου, διαταράσσει περαιτέρω τον παθολογικό μεταβολισμό των λιπιδίων που, εξορισμού, υπάρχει στα διαβητικά άτομα και επιδεινώνει το μεταβολικό πρόβλημα των διαβητικών.

Πρέπει να σημειωθεί ότι ιδιαίτερο ρόλο στον κίνδυνο τον οποίο έχουν οι διαβητικοί για την ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου, παίζουν τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων, αφού, όπως είναι σήμερα γενικώς αποδεκτό, οι αυξημένες τιμές των τριγλυκεριδίων αποτελούν επίσης αθηρωματογόνο παράμετρο.^{3,4} Επομένως είναι ανάγκη όσοι παρακολουθούν διαβητικούς ασθενείς να κατέχουν καλά την αντιμετώπιση των δυσλιπιδαιμιών στα πλαίσια της προσπάθειας για την πρόληψη της αθηρωμάτωσης και των κλινικών εκδηλώσεών της.

Διαταραχές των λιποπρωτεϊνών στον σακχαρώδη διαβήτη

Στον ΣΔ ο μεταβολισμός των λιποπρωτεϊνών του πλάσματος επηρεάζεται, εκτός από διαιτητικούς και κληρονομικούς παράγοντες, και από διάφορους άλλους παράγοντες που είναι η υπεργλυκαιμία, η έλλειψη ινσουλίνης, η αντίσταση των ιστών στην ινσουλίνη, ο

τύπος και η μέθοδος της θεραπείας του διαβήτη. Οι διαταραχές των λιποπρωτεϊνών, που συναντώνται στους διαβητικούς, δεν είναι μόνο ποσοτικές αλλά και ποιοτικές και θα αναφερθούν αναλυτικώς στη συνέχεια.

Η λιποπρωτεϊνική λιπάση (LPL) έχει προορισμό τον διαδοχικό καταβολισμό των χυλομικρών και των VLDL μέχρι να καταλήξουν στις LDL. Η δραστηριότητά της αυξάνεται από την παρουσία ινσουλίνης. Σε συνθήκες έλλειψης ινσουλίνης, όπως στη διαβητική κετοξέωση, έχουμε μεγάλη διαταραχή του καταβολισμού των χυλομικρών και των VLDL. Αλλά και στη σχετική έλλειψη ινσουλίνης που υπάρχει στον ΣΔ τύπου 2, όπου συνυπάρχει και αντίσταση των ιστών στη δράση της ινσουλίνης, δημιουργούνται μεγαλύτερες συσσωρεύσεις VLDL, λόγω του βραδύτερου ρυθμού καταβολισμού τους. Επιπλέον, όμως, έχουμε και αύξηση της παραγωγής VLDL, δηλαδή ενδογενών τριγλυκεριδίων, από το ήπαρ.

Η ηπατική παραγωγή τριγλυκεριδίων, δηλαδή η σύνθεση των VLDL, ενισχύεται από: (α) τον αυξημένο ρυθμό εισόδου ελεύθερων λιπαρών οξέων στο ήπαρ, (β) τον αυξημένο ρυθμό πρόσληψης υδατανδράκων και (γ) την ύπαρξη αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης, που αποτελεί χαρακτηριστικό σχεδόν όλων των ασθενών με ΣΔ τύπου 2.

Οι εκκρινόμενες VLDL από το ήπαρ, ύστερα από σειρά αντιδράσεων με την επίδραση της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, καταλήγουν στη δημιουργία των χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (LDL-χοληστερόλη), στις οποίες περιέχονται μεγάλες ποσότητες χοληστερόλης. Αν όμως η δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης είναι μειωμένη, τότε περισσεύουν στο πλάσμα οι VLDL και έχουμε υπερτριγλυκεριδαιμία.

Κατά τον καταβολισμό των χυλομικρών και των VLDL σχηματίζονται και οι υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (High Density Lipoprotein: HDL), οι οποίες χρησιμοποιούνται στην αντίστροφη μεταφορά της χοληστερόλης από τα περιφερικά κύτταρα στο ήπαρ. Έτσι, αν δεν καταβολίζονται οι VLDL και τα χυλομικρά, δεν υπάρχουν ικανοποιητικά επίπεδα HDL, και αυτό εξηγεί γιατί υπάρχει η αντίστροφη σχέση μεταξύ των τιμών της HDL και των τριγλυκεριδίων, σύμφωνα με την οποία τα υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων συνοδεύονται από χαμηλά επίπεδα HDL, ενώ τα φυσιολογικά επίπεδα των τριγλυκεριδίων συνδέονται με υψηλές τιμές HDL.

Η ενδοκυττάρια ή ορμονοευαίσθητη λιπάση έχει φυσιολογικό προορισμό να προκαλεί διάσπαση των αποθηκευμένων στα λιπώδη κύτταρα τριγλυκεριδίων. Η δραστηριότητά της αναστέλλεται από την παρουσία ινσουλίνης, ενώ αντιθέτως η έλλειψη ινσουλίνης διεγείρει την ενδοκυττάρια λιπάση. Η ινσουλίνη, μέσω

* Με συντηρητικούς υπολογισμούς 3% του πληθυσμού.

της αναστολής της ενδοκυττάριας λιπάσης, αναστέλλει τη λιπόλυση και κρατά τα τριγλυκερίδια μέσα στα λιπώδη κύτταρα.

Στον μη θεραπευόμενο ΣΔ τύπου 1, όπου η έλλειψη ινσουλίνης προκαλεί μείωση της δραστηριότητας της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης, παρατηρείται μεγάλη άθροιση VLDL και καταλοίπων, με αποτέλεσμα τη δημιουργία λιπαιμικού ορού. Η κατάσταση αυτή αναστρέφεται πολύ γρήγορα με τη χορήγηση ινσουλίνης. Επομένως, στον ινσουλινοθεραπευόμενο διαβητικό τύπου 1 που έχει καλή ρύθμιση του διαβήτη, δεν υπάρχει, συνήθως, πρόβλημα υπερλιπιδαιμίας.

Στον ΣΔ τύπου 2, όμως, όπου συνήθως η δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης είναι είτε φυσιολογική είτε ελαφρώς μειωμένη, παρατηρείται αύξηση της παραγωγής των VLDL και των καταλοίπων τους.

Εκτός από τις ποσοτικές μεταβολές των λιποπρωτεϊνών στους διαβητικούς ασθενείς, παρατηρούνται και ποιοτικές μεταβολές, οι περισσότερες από τις οποίες θεωρείται ότι έχουν αυξημένη αθηρωγόνο δράση (πίνακας 15.4.1). Οι διαταραχές των λιποπρωτεϊνών στους δύο βασικούς τύπους ΣΔ περιγράφονται αναλυτικά παρακάτω.

Διαταραχές λιπιδίων στον ΣΔ τύπου 1

Ποσοτικές μεταβολές των λιποπρωτεϊνών στον ΣΔ τύπου 1

Σημαντικές ποσοτικές διαταραχές των λιπιδίων συμβαίνουν στον αρρυθμιστο ΣΔ τύπου 1 ή πριν από την έναρξη ινσουλινοθεραπείας. Σε αυτές τις περιπτώσεις βρίσκονται πολύ αυξημένα τριγλυκερίδια, VLDL και χυλομικρά. Η εικόνα αυτή οφείλεται στη μειωμένη δραστηριότητα της LPL, λόγω της μεγάλης έλλειψης ινσουλίνης, η οποία έχει ως συνέπεια τον ελαττωμένο καταβολισμό των χυλομικρών και των VLDL. Παράλληλα μπορεί να βρίσκεται αυξημένη LDL, λόγω μειωμένου καταβολισμού της, και ελαττωμένη HDL, η οποία κατά κανόνα είναι αντιστρόφως ανάλογη των τριγλυκεριδίων.⁵ Οι διαταραχές αυτές είναι πλέον έντονες στη διαβητική κετοξέωση.

Στον καλά ρυθμισμένο ΣΔ τύπου 1 (ακόμη και στον μέτρια ρυθμιζόμενο) οι VLDL και LDL βρίσκονται σε φυσιολογικά επίπεδα ή και αρκετά χαμηλά, ενώ η HDL βρίσκεται συχνά αυξημένη. Η αυξημένη HDL οφείλεται κυρίως σε αύξηση των σωματιδίων της HDL₂,⁶ γεγονός που μπορεί να αποδοθεί στην αυξημένη δραστηριότητα της LPL, που είναι αποτέλεσμα αυξημένων πυκνοτήτων ινσουλίνης στην περιφέρεια, τις οποίες δημιουργεί η υποδόρια ένεση ινσουλίνης.

Αυξημένα επίπεδα της Lp(a) έχουν βρεθεί σε διαβητικούς που είχαν μικρολευκωματινουρία ή κλινικής έκδηλη νεφροπάθεια.⁷ Στη διαβητική νεφροπάθεια

πίνακας 15.4.1 Ποιοτικές μεταβολές λιποπρωτεϊνών που παρατηρούνται σε διαβητικούς ασθενείς.

- Πυκνότερες σε χοληστερίνη VLDL
- Γλυκοζυλιωμένες LDL
- Οξειδωμένες LDL
- Γλυκοζυλιωμένες αποπρωτεΐνες
- Διαταραχές σε ένζυμα
- Αυξημένες πυκνότητες καταλοίπων χυλομικρών και ενδιάμεσης πυκνότητας λιποπρωτεϊνών (IDL)

δημιουργούνται, στα πλαίσια του νεφρωσικού συνδρόμου, και άλλες διαταραχές, όπως αύξηση της ολικής χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων, της VLDL και της LDL με αντίθετα μειωμένη HDL.⁶

Η έλλειψη εμφανών ποσοτικών μεταβολών των λιπιδίων στον ρυθμισμένο ασθενή με ΣΔ τύπου 1 δεν αποκλείει το ενδεχόμενο να υπάρχουν ποιοτικές διαταραχές, οι οποίες προδιαθέτουν σε αθηρωγένεση.

Ποιοτικές διαταραχές των λιποπρωτεϊνών στον ΣΔ τύπου 1

Εμπλουτισμός της VLDL με εστέρες χοληστερόλης παρατηρείται σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1.⁸

Οι VLDL των ασθενών προκαλούν διαταραχή στον μεταβολισμό της χοληστερόλης από τα μακροφάγα, όπως φάνηκε σε πείραμα *in vitro*.⁹

Γλυκοζυλίωση των αποπρωτεϊνών B, C και E συμβαίνει στις VLDL, γεγονός που πιθανώς προδιαθέτει σε αθηρωμάτωση.

Οι LDL στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 είναι πλούσιες σε τριγλυκερίδια⁵ και η αναλογία των μικρών και πυκνών LDL σωματιδίων είναι αυξημένη.⁶ Η διαταραχή αυτή είναι εμφανέστερη όταν ο διαβήτης είναι απορρυθμισμένος.¹⁰ Επίσης παρατηρείται αύξηση της σχέσης της ελεύθερης χοληστερόλης προς λεκιθίνη που θεωρείται δείκτης αθηρωγένεσης.⁶

Διαβητικοί με αυξημένη τιμή HbA_{1c} εμφανίζουν μεγαλύτερη σύνθεση εστέρων χοληστερόλης και συσώρευσή τους στα μακροφάγα, απ' ό,τι παρατηρείται στην LDL μη διαβητικών ατόμων.¹¹

Φαίνεται ότι τα μακροφάγα προτιμούν να φαγοκυτταρώνουν τη γλυκοζυλιωμένη LDL.

Ποιοτικές μεταβολές παρατηρούνται και στις HDL των ατόμων που έχουν ΣΔ τύπου 1. Συγκεκριμένα έχει βρεθεί ελάττωση των φωσφολιπιδίων, η οποία συνεπάγεται μείωση της ικανότητας των HDL στην αναστροφή μεταφορά της χοληστερόλης.¹² Όπως συμβαίνει με τις LDL, έτσι και οι HDL έχουν περισσότερα τριγλυκερίδια.¹³

Επιπλέον, στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 παρατηρούνται διαταραχές στη λειτουργία της πρωτεϊνικής μεταφοράς των εστέρων χοληστερόλης (CETP). Εν

προκειμένου βρέθηκε επιτάχυνση της μεταφοράς των εστέρων χοληστερόλης, που ενσωματώνονται στην αποπρωτεΐνη Β. Η τελευταία προσλαμβάνεται, εκτός από τους υποδοχείς αποικοδόμησης των LDL στο ήπαρ, και από τα μακροφάγα του αρτηριακού τοιχώματος, γεγονός το οποίο αυξάνει την αθηρωματώδη εξεργασία.

Στην παθολογικά γρήγορη μεταφορά της χοληστερόλης από την CETP πιθανώς παίζει ρόλο η οδός χορήγησης της ινσουλίνης, δεδομένου ότι σε ασθενείς στους οποίους η ινσουλίνη χορηγήθηκε ενδοπεριτοναϊκώς η δραστηριότητα της CETP και της LDL επανήλθε στα φυσιολογικά όρια, ελαττώθηκαν τα τριγλυκερίδια στις LDL και HDL και η σχέση HDL2/HDL3 έγινε επίσης φυσιολογική.^{14,15}

Διαταραχές λιπιδίων στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

Από τη μελέτη UKPDS έγινε γνωστό ότι οι επιδράσεις του ΣΔ τύπου 2 στις λιποπρωτεΐνες του πλάσματος είναι πιο ισχυρές στις γυναίκες απ' ό,τι στους άνδρες.¹⁶ Η παρατήρηση αυτή εξηγεί εν μέρει γιατί οι διαβητικές γυναίκες έχουν ιδιαίτερα αυξημένο κίνδυνο αθηρωμάτωσης.

Στον πίνακα 14.15 φαίνονται οι μεταβολές των λιποπρωτεϊνών, ποιοτικές και ποσοτικές, που παρατηρούνται στον ΣΔ τύπου 2.

Ποσοτικές μεταβολές λιποπρωτεϊνών στον ΣΔ τύπου 2

VLDL και τριγλυκερίδια

Τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων είναι συχνά αυξημένα στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και σχετίζονται με υψηλά επίπεδα των VLDL.^{5,17,18}

Στον ΣΔ τύπου 2 είναι αυξημένα τα Tg, γιατί είναι αυξημένες οι VLDL και οι LDL.¹⁹⁻²¹ Η αύξηση των λιποπρωτεϊνών των πλούσιων σε Tg οφείλεται σε αύξηση του αριθμού τους.²¹

Η αύξηση των Tg στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 οφείλεται σε υπερπαραγωγή των VLDL,²² η οποία έχει σχέση με την αυξημένη ροή πρώτων υλών για την παραγωγή τους, όπως είναι η γλυκόζη και τα ελεύθερα λιπαρά οξέα που εισέρχονται στο ήπαρ. Την αυξημένη παραγωγή των VLDL ευνοεί και η αντίσταση του ηπατικού κυττάρου στην ινσουλίνη, η οποία κανονικά πρέπει να αναστέλλει την ηπατική παραγωγή VLDL.²³⁻²⁶ Έχει βρεθεί ότι η ανασταλτική δράση της ινσουλίνης στην ηπατική παραγωγή των VLDL είναι μειωμένη σημαντικά στους παχύσαρκους ανθρώπους και τους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2.^{25,26} Η αυξημένη πρόσληψη υδατανθράκων με την τροφή συμβάλλει, επίσης, σε αύξηση των τριγλυκεριδίων.²⁷ Ακόμη οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 έχουν μειωμένη κάθαρση των VLDL,^{22,28} η οποία είναι πλέον έντονη όταν η υπεργλυκαιμία είναι σημαντική.

Έχει βρεθεί σε ορισμένες μελέτες ότι ο μειωμένος ρυθμός καταβολισμού των VLDL αντανάκλα μειωμένη λιπολυτική δραστηριότητα της LDL στον λιπώδη ιστό.^{29,30}

Επιπλέον, δημιουργείται πρόβλημα από το ότι οι VLDL έχουν τροποποιημένες μεταβολικές ιδιότητες και συσσωρεύονται στα μακροφάγα, συμβάλλοντας έτσι στον σχηματισμό αφρωδών κυττάρων.²⁴

LDL-χοληστερόλη

Οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 έχουν συχνότερα τιμές LDL που υπερβαίνουν τα 160 mg/dl απ' ό,τι παρατηρείται στον λοιπό πληθυσμό.³¹ Μειωμένη κάθαρση των LDL παρατηρείται στον ΣΔ τύπου 2 καθώς και μειωμένη συγγένεια των LDL των διαβητικών ασθενών με τους υποδοχείς των αποπρωτεϊνών-B και E.³² Ένα μέρος της μειωμένης κάθαρσης των LDL αποδίδεται στην αντίσταση στην ινσουλίνη, δεδομένου ότι η δέσμευση των LDL στους υποδοχείς αυξάνεται με την επίδραση της

πίνακας 15.4.2 Ποιοτικές και ποσοτικές μεταβολές των λιποπρωτεϊνών που παρατηρούνται στον ΣΔ τύπου 2.

Λιποπρωτεΐνη	Επίπεδα πλάσματος	Τροποποίηση μεταβολισμού	Ποιοτικές μεταβολές
VLDL	Αυξημένα	Αυξημένη παραγωγή Μειωμένος καταβολισμός	Αυξημένο μέγεθος Αυξημένη περιεκτικότητα σε Tg και χοληστερόλη στις VLDL Γλυκοζυλίωση της απο-B
LDL	Φυσιολογικά ή αυξημένα	Μειωμένη κάθαρση	Μειωμένο μέγεθος Αυξημένη πυκνότητα Αυξημένες σε Tg Γλυκοζυλίωση της απο-B Οξειδωση
HDL	Μειωμένα	Αυξημένος καταβολισμός	Μείωση σχέσης HDL2/HDL3 Αύξηση περιεκτικότητας σε Tg

ινσουλίνης.^{22,28,33}

HDL-χοληστερόλη

Ο ΣΔ τύπου 2 χαρακτηρίζεται από ελάττωση της HDL, λόγω ελάττωσης της HDL2.^{25,34,35} Η ελάττωση της HDL2 στον ΣΔ τύπου 2 συσχετίζεται τόσο με την αύξηση των τριγλυκεριδίων όσο και με την παχυσαρκία.³⁶ Η αντίσταση στην ινσουλίνη συμμετέχει στην παθογένεια της ελάττωσης της HDL, δεδομένου ότι σχετίζεται με αυξημένη δραστηριότητα της ηπατικής λιπάσης.^{37,38} Περαιτέρω, η ανάστροφη μεταφορά της χοληστερόλης είναι μειονεκτική στον ΣΔ τύπου 2, σε σχέση με την αναστολή της παραγωγής χοληστερολικών εστέρων από την LCAT.³⁹ Η χορήγηση ινσουλίνης διορθώνει αυτή τη διαταραχή.³⁹

Ποιοτικές διαταραχές λιποπρωτεϊνών στον ΣΔ τύπου 2 LDL-χοληστερόλη

Σημαντικές ποιοτικές μεταβολές έχουν παρατηρηθεί στις LDL των ασθενών με ΣΔ τύπου 2. Οι μικρές υψηλής ποιότητας LDL (υποκατηγορία Β) είναι συχνότερες στους διαβητικούς.^{40,41}

Στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 φαίνεται ότι η αύξηση των Tg, που οφείλεται σε αυξημένη VLDL, διεγείρει την CETP, η οποία προάγει τη μεταφορά των Tg στην LDL και οδηγεί στον σχηματισμό μικρών, πυκνών, πλούσιων σε Tg LDL. Επιπροσθέτως, έχει δειχθεί ότι οι μικρές LDL σχετίζονται στατιστικά με την αυξημένη HbA1c.⁴²

Άτομα με αυξημένες μικρές-πυκνές LDL έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για εμφάνιση στεφανιαίας νόσου.⁴³ Οι μικρές-πυκνές LDL εμφανίζουν μειωμένη συγγένεια με τους υποδοχείς των αποπρωτεϊνών Β και Ε και μια τάση να συσσωρεύονται στα μακροφάγα και να υπόκεινται σε οξειδωση.⁴⁴ Άλλες μεταβολές των LDL περιλαμβάνουν την αύξηση της περιεκτικότητάς τους σε Tg και μία αύξηση της σχέσης της ελεύθερης χοληστερόλης προς τη λεκθίνη.^{5,17,45} Μια άλλη σημαντική ποιοτική διαταραχή είναι η γλυκοζυλίωση της αποπρωτεΐνης Β, η οποία πιθανώς επηρεάζει τον περαιτέρω μεταβολισμό της.⁴⁶ Έχει υπολογιστεί ότι γλυκοζυλίωση κατά 5% ελαττώνει τον καταβολισμό της LDL κατά 5-25%.⁴⁷

Επιπλέον, η γλυκοζυλιωμένη LDL ελαττώνει την ινωδύωση, αυξάνει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και διεγείρει την έκφραση των μορίων κυτταρικής προσκόλλησης από τα ενδοθηλιακά κύτταρα.⁴⁸

Επιπρόσθετη παθολογική τροποποίηση της LDL είναι η οξειδωσή της, η οποία εν μέρει δημιουργείται από τη γλυκοζυλίωση της αποπρωτεΐνης Β.⁴⁸ Σε πολλές μελέτες έχει δειχθεί ότι η γλυκοζυλιωμένη LDL οξειδώνεται ευκολότερα.^{49,50} Οι οξειδωμένες LDL προσλαμβάνονται γρήγορα από τα μακροφάγα και τα τελευταία μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα. Οι οξειδωμένες

LDL υποστηρίζεται ότι προκαλούν βλάβη στα ενδοθηλιακά και στα λεία μυϊκά κύτταρα,⁴⁸ και προκαλούν χημειοτακτικά τα μονοκύτταρα αυξάνοντας τον αριθμό αυτών που προσκολλώνται στο ενδοθήλιο, μέσω της αύξησης της έκφρασης των ενδοκυττάρων μορίων προσκόλλησης Ι. Περαιτέρω, οι γλυκοζυλιωμένες και οξειδωμένες LDL διεγείρουν το ανοσιακό σύστημα στον σχηματισμό αντισωμάτων. Τα δημιουργούμενα ανοσοσυμπλέγματα προσλαμβάνονται από τα μακροφάγα, τα οποία μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα, αλλά και εκκρίνονται κυτοκίνες (TNFα, IL1) οι οποίες προκαλούν επιπλέον βλάβη στο ενδοθήλιο και προαγωγή της εξεργασίας της αθηρωμάτωσης.⁴⁸

VLDL

Στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 έχει επίσης παρατηρηθεί μια αύξηση της παραγωγής των VLDL apoB.^{22,28} Έχει βρεθεί ότι η παραγωγή των VLDL είναι μεγαλύτερη από την παραγωγή των αποπρωτεϊνών Β στους διαβητικούς, γεγονός που έχει σχέση με τον σχηματισμό μεγαλύτερων σωματιδίων VLDL, πλούσιων σε Tg.^{16,51}

HDL-χοληστερόλη

Τα σωματίδια της HDL των ασθενών με ΣΔ τύπου 2 έχουν αρκετές ποιοτικές διαταραχές. Είναι πλούσια σε τριγλυκερίδια.⁵² Η αυξημένη μεταφορά των τριγλυκεριδίων μεταξύ των πλούσιων σε Tg λιποπρωτεϊνών και των HDL, μέσω της CETP, προάγει τον καταβολισμό των HDL.⁵³

Η γλυκοζυλίωση της Apo-1 στο πλάσμα ασθενών με ΣΔ τύπου 2 έχει συσχέτιση με τα επίπεδα της γλυκαιμίας.⁵⁴ Η μειωμένη κάθαρση των VLDL και η μειωμένη δραστηριότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης είναι πιθανό ότι ελαττώνουν τη μετατροπή της HDL3 σε HDL2.

Lp(a)

Η Lp(a) δεν φαίνεται να επηρεάζεται στον ΣΔ τύπου 2, όπως αρχικά είχε υποτεθεί.^{55,56} Αν όμως η Lp(a) είναι αυξημένη, αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου αθηρωμάτωσης.

Διαταραχές των πρωτεϊνών μεταφοράς λιπιδίων

Έχει υποτεθεί ότι στον ΣΔ τύπου 2 υπάρχουν διαταραχές στις πρωτεΐνες μεταφοράς των Tg και της χοληστερόλης, αλλά τα ευρήματα δεν είναι ομοιογενή και πιθανώς υπάρχουν μεθοδολογικά προβλήματα που δεν επιτρέπουν την εξαγωγή βέβαιων συμπερασμάτων.⁵⁷

Μεταγευματική υπερλιπιδαιμία στον σακχαρώδη διαβήτη

Έχει δημοσιευθεί ότι στον ΣΔ τύπου 2 υπάρχει δυσ-

νάλογη αύξηση, μεταγευματικά, των τριγλυκεριδίων και των VLDL.^{58,59} Παρόμοια διαταραχή υπάρχει και σε μη διαβητικά άτομα, αν έχουν αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη.⁶⁰ Η αντίσταση στην ινσουλίνη παίζει έναν σημαντικό ρόλο στη δημιουργία της μεταγευματικής υπερλιπιδαιμίας.⁶¹ Η μεταγευματική δυσλιπιδαιμία ενδέχεται να έχει σημαντική συμμετοχή στην παθογένεια της αθηρωμάτωσης.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Garcia MJ, McNamara PM, Gordon T, Kannel WB. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population: sixteen year follow up study. *Diabetes* 1974;23:105-111.
- 2 Taskinen MR. Hyperlipidemia in diabetes. In Betteridge DJ, ed, Lipid and Lipoprotein disorders, *Bailliere's Clin Endocrinol Metab Philadelphia* 1990;4:743-775.
- 3 Assmann G, Schultz H. Relation of high density lipoprotein cholesterol and triglyceride to incidence of atherosclerotic co-rorary artery disease (the PROCAM experience). *Am J Cardiol* 1992;70:733-737.
- 4 Hokanson JE, Austin MA. Triglyceride is a risk factor for coronary disease in men and women: a meta analysis of population-based prospective studies. *Circulation* 1993;88:1-510.
- 5 Howard B. Lipoprotein metabolism in diabetes mellitus. *J Lipid Res* 1987;28:613-628.
- 6 Taskinen MR. Quantitative and qualitative lipoprotein abnormalities in diabetes mellitus. *Diabetes* 1992;41(suppl 2):12-17.
- 7 Jenkins AJ, Steele JJ, Janus ED, Best JD. Increased plasma apolipoprotein(s) levels in IDDM patients with microalbuminuria. *Diabetes* 1991;40:787-790.
- 8 Rivellese A, Ricardi G, Romano G et al. Presence of very low density lipoprotein compositional abnormalities in type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus. Effects of blood glucose optimisation. *Diabetologia* 1988;31:884-888.
- 9 Klein RL, Lyons IM, Lopes-Virella MR. Interaction of very low density lipoprotein isolated from type 1 (insulin-dependent) diabetic subjects with human monocyte-derived macrophages. *Metabolism* 1989;38:1108-1114.
- 10 James R, Pometta D. Differences in lipoprotein subfraction composition and distribution between type 1 diabetes and control subjects. *Diabetes* 1990;39:1158-1164.
- 11 Lyons TJ, Klein RL, Baynes JW, Stevenson HC, Lopes-Virella MF. Stimulation of cholesteryl ester synthesis in human monocyte-derived macrophages by low density lipoproteins from type 1 (insulin-dependent) diabetic patients influence of non enzymatic glycation of low density lipoprotein. *Diabetologia* 1987;30:916-923.
- 12 Bagdade JD, Helve E, Taskinen MR. Effects of continuous insulin infusion therapy on lipoprotein surface and core lipid composition in insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 1991;40:445-449.
- 13 Eckel RH, Albers JJ, Chering MC et al. High density lipoprotein composition in insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1981;30:132-138.
- 14 Ruotolo G, Parlaecchia M, Taskinen MR et al. Normalization of lipoprotein composition by intraperitoneal insulin in IDDM. *Diabetes Care* 1994;17:6-12.
- 15 Bagdade JD, Dunn FL, Eckel RH, Ritter MC. Intraperitoneal insulin therapy corrects abnormalities in cholesteryl ester transfer and lipoprotein lipase activities in insulin dependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb* 1994;14:1933-1939.
- 16 UK Prospective Diabetes Study Group. Plasma lipids and lipoproteins at diagnosis of NIDDM by age and sex (UK PDS 27). *Diabetes Care* 1997;20:1683-1687.
- 17 Reaven GM. Abnormal lipoprotein metabolism in non insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 1987;83(suppl 3A):31-40.
- 18 Howard BV, Howard WJ. Dyslipidemia in non insulin-dependent diabetes mellitus. *Endocrine Rev* 1994;15:263-274.
- 19 Patti L, Swinburn B, Riccardi G, Rivellese AA, Howard BV. Alterations in very low density subfractions in normotriglyceridemic non insulin dependent diabetics. *Atherosclerosis* 1991;91:15-23.
- 20 Steiner G. The dyslipoproteinemias of diabetes. *Atherosclerosis* 1994;110(suppl):27-33.
- 21 Steiner G, Tkac I, Uffelman KD, Lewis GF. Important contribution of lipoprotein particle number to plasma triglyceride concentration in type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 1998;137:211-214.
- 22 Kissebah AH, Alfarsi S, Evans DJ, Adams PW. Integrated regulation of very low density lipoprotein triglyceride and apolipoprotein B kinetics in non insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1982;31:217-225.
- 23 Reaven GM, Greenfield DS. Diabetic hypertriglyceridemia. Evidence for three clinical syndromes. *Diabetes* 1981;30(suppl 2):66-75.
- 24 Tobey Ta, Greenfield DS, Kramer F, Reaven GM. Relationship between insulin resistance, insulin secretion, very low density lipoprotein kinetics and plasma triglyceride levels in normotriglyceridemic man.

- Metabolism* 1981;30:165-171.
- 25 Lewis GF, Uffelman KD, Szeto LW, Steiner G. Effects of acute hyperinsulinemia on VLDL-triglyceride and VLDL apoB production in normal weight and obese individuals. *Diabetes* 1993;42:833-842.
 - 26 Malmström R, Packard LJ, Caslake M et al. Defective regulation of triglyceride metabolism by insulin in the liver in NIDDM. *Diabetologia* 1997;40:454-462.
 - 27 Garg A, Grundy SM, Koffler M. Effect of high carbohydrate intake on hyperglycemia, islet function, and plasma lipoproteins in NIDDM. *Diabetes Care* 1992;15:1572-1580.
 - 28 Howard BV, Abbott WG, Beltz WF et al. Integrated study of low density lipoprotein metabolism and very low density lipoprotein metabolism in non insulin dependent diabetes. *Metabolism* 1987;36:870-877.
 - 29 Taskinen MR, Beltz WF, Harper I et al. The effects of non insulin-dependent diabetes mellitus on VLDL triglyceride and VLDL apoB metabolism: studies before and after sulfonylurea therapy. *Diabetes* 1986;35:1268-1277.
 - 30 Taskinen MR, Nikkila EA, Kuusi T, Harno K. Lipoprotein lipase activity and serum lipoproteins in untreated type 2 diabetes associated with obesity. *Diabetologia* 1982;22:46-50.
 - 31 Harris MI. Hypercholesterolemia in diabetes and glucose intolerance in the US population. *Diabetes Care* 1991;14:366-374.
 - 32 Witzum JL, Mahoney EM, Bronks MJ et al. Non enzymatic glycosylation of low density lipoprotein alters its biologic activity. *Diabetes* 1982;31:283-291.
 - 33 Chait A, Bierman EL, Albers JJ. Low density lipoprotein receptor activity in cultured skin fibroblasts. *J Clin Invest* 1979;64:1309-1319.
 - 34 Taskinen MR, Harno K, Nikkila EA. Serum lipids and lipoproteins in type 2 diabetes. *Acta Endocrinologica* 1984; 262(suppl):95-99.
 - 35 Farnier M, Verges B, Gambert Ph, Vaillant-Piard G, Bidan Y, Brun JM. High density lipoprotein distribution in type 2 (non insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1986;29:235A-236A.
 - 36 Verges B, Brun JM, Vaillant G et al. Influence of obesity and hypertriglyceridemia on low HDL2-cholesterol level and its relationship with prevalence of atherosclerosis in type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 1992;18:289-297.
 - 37 Golay A, Zech L, Shi MZ et al. High density lipoprotein (HDL) metabolism in non insulin dependent diabetes mellitus: measurement of HDL turn-over using tritiated HDL. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:512-518.
 - 38 Harno K, Nikkila EA, Kuusi T. Plasma HDL-cholesterol and postheparin plasma hepatic endothelial lipase activity: relationship to obesity and non insulin dependent diabetes. *Diabetologia* 1980;19:281 Abst No 165.
 - 39 Fielding CJ, Reaven GM, Fielding PE. Human non-insulin dependent diabetes: identification of a defect in plasma cholesterol transport normalized in vivo by insulin and in vitro by selective immunoabsorption of apolipoprotein E. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;79:6365-6369.
 - 40 Feingold KR, Grunfeld C, Pang M, Doerrler W, Krauss RM. LDL subclass phenotypes and triglyceride metabolism in non insulin dependent diabetes. *Arterioscler Thromb* 1992;12:1496-1502.
 - 41 Haffner SM, Mykkanen L, Stern MP, Paidi M, Howard BV. Greater effect of diabetes on LDL size in women than in men. *Diabetes Care* 1994;17:1164-1171.
 - 42 Okumara K, Matsui H, Kawakami K et al. Low density lipoprotein particle size is associated with glycosylated hemoglobin levels regardless of plasma lipids. *Intern Med* 1998;37:273-279.
 - 43 Austin MA, King MC, Vranizan KM, Krauss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype: a proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation* 1990;82:495-506.
 - 44 De Graaf J, Hak-Lemmers HLM, Hectors MPC, Demacker PNM, Hendricks JCM, Stalenhoef AFH. Enhanced susceptibility to in vitro oxidation of the dense low density lipoprotein subfraction in healthy subjects. *Arterioscler Thromb* 1991;11:298-306.
 - 45 Bagdade JD, Buchmann WE, Kuusi T, Taskinen MR. Persistent abnormalities in lipoprotein composition in non insulin dependent diabetes after intensive insulin therapy. *Arteriosclerosis* 1990;10:232-239.
 - 46 Kim HJ, Kurup IV. Non enzymatic glycosylation of human plasma low density lipoprotein. Evidence for in vitro and in vivo glycosylation. *Metabolism* 1982;31:348-353.
 - 47 Steinbrecher UP, Witzum JL. Glycosylation of low density lipoproteins to an extent comparable to that seen in diabetes slows their catabolism. *Diabetes* 1984;33:130-134.
 - 48 Lopes-Virella MF, Klein RL, Virella G. Modification of lipoproteins in diabetes. *Diabetes Metab Rev* 1996;12:69-90.
 - 49 Hunt JV, Smith CCT, Wolff SP. Autooxidative glycosylation and possible involvement of peroxides and free radicals in LDL modification by glucose. *Diabetes* 1990;39:1420-1424.
 - 50 Mullarkey CJ, Edelstein D, Brownlee M. Free radicals generation by early glycation products: a mechanism for accelerated atherogenesis in diabetes. *Biochem Biophys Res Comm* 1990;173:932-939.
 - 51 Howard BV. Pathogenesis of diabetic dyslipidemia. *Diabetes Rev* 1995;3:423-432.

- 52 Briones ER, Mao SJT, Palumbo PJ et al. Analysis of plasma lipids and apolipoproteins in insulin-dependent and non insulin-dependent diabetics. *Metabolism* 1984;33:42-49.
- 53 Caste C, Kuiper S, Blake W, Paigen B, Marotti K, Melchior G. Remodeling of the HDL in NIDDM a fundamental role for cholesteryl ester transfer protein. *Am J Physiol* 1998;274: E1091-1098.
- 54 Duell PB, Oran JF, Bierman EL. Non enzymatic glycosylation of HDL resulting in inhibition of high-affinity binding to cultured human fibroblasts. *Diabetes* 1990;39:1257-1263.
- 55 Haffner SM, Morales PA, Stern MP, Gruber MK. Lp(a) concentrations in NIDDM. *Diabetes* 1992;41:1267-1272.
- 56 Csaszar A, Dieplinger H, Sandholzer C et al. Plasma lipoprotein(a) concentration and phenotypes in diabetes mellitus. *Diabetologia* 1993;36:47-51.
- 57 Verges BL. Dyslipidaemia in diabetes mellitus: Review of the main lipoprotein abnormalities and their consequences on the development of atherogenesis. *Diabetes & Metabolism* 1999;25(suppl 3):32-40.
- 58 Chen I, Swami S, Skowronski R, Coulston A, Reaen GM. Differences in post prandial lipemia between patients with normal glucose tolerance and non insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:172-177.
- 59 Lewis GF, O'Meara NM, Solstys PA et al. Fasting hypertriglyceridemia in non insulin-dependent diabetes mellitus is an important predictor of post-prandial lipid and lipoprotein abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:934-944.
- 60 Schrezenmeir J, Keppler J, Fenselau S et al. The phenomenon of a high triglyceride response to an lipid load in healthy subjects and its link to the metabolic syndrome. *Ann NY Acad Sci* 1993;683:302-314.
- 61 Jeppesen J, Hollenbeck CB, Zhou MY et al. Relation between insulin resistance, hyperinsulinemia, post heparin plasma lipoprotein lipase activity and post-prandial lipemia. *Arteriosci Thromb* 1993;15:320-324.
- 62 Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D, for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Diabetes, other risk factors and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16:434-444.

15.5

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑΣ ΣΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

B. Άθυρος, Δ. Καραμήτσος

Η αντιμετώπιση όλων των παραγόντων κινδύνου για αθηρωμάτωση πρέπει να επιχειρείται στους ασθενείς με ΣΔ, δεδομένου ότι έχουν ήδη έναν πολύ σημαντικό παράγοντα κινδύνου, τον ίδιο τον διαβήτη. Στο πλαίσιο αυτό εντάσσεται και η αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας. Από τη μελέτη MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) φάνηκε ότι οι διαβητικοί που είχαν αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης εμφάνισαν τρεις φορές υψηλότερη συχνότητα στεφανιαίας νόσου και ότι η συχνότητα αυτή ήταν ανάλογη των επιπέδων της χοληστερόλης. Η επίδραση της αυξημένης χοληστερόλης στη συχνότητα θανάτων από στεφανιαία νόσο ήταν μεγαλύτερη στους διαβητικούς ασθενείς σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς.¹

Η επίδραση της αυξημένης χοληστερόλης στην αθηρωματογένεση ασκείται μέσω της LDL. Η απομάκρυνση της LDL των διαβητικών με σύνδεση στους υποδοχείς του ήπατος γίνεται πιο δύσκολα απ' ό,τι στους μη διαβητικούς, δεδομένου ότι οι LDL έχουν υποστεί ποιοτικές μεταβολές που τις κάνουν να μη συνδέονται ισχυρά στους υποδοχείς. Η παράταση του χρόνου κυκλοφορίας των LDL στο πλάσμα των διαβητικών ασθενών κάνει την αθηρωματογόνο επίδρασή τους μεγαλύτερη.²

Οι ποικίλες επιδράσεις της γλυκοζυλιωμένης και οξειδωμένης LDL στα μακροφάγα και στο ενδοθήλιο κάνουν τον διαβήτη να διακρίνεται για τη συχνότερη και πιο εκτεταμένη αθηρωμάτωση.

Αρχικώς είχε θεωρηθεί ότι τα τριγλυκερίδια δεν αυξάνουν την αθηρωμάτωση, ωστόσο μια μετα-ανάλυση εργασιών κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η υπερτριγλυκεριδαμία είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου αθηρωμάτωσης και ότι η επίδρασή της είναι ανεξάρτητη από τη συνοδό χαμηλή HDL.³

Επιπρόσθετη σχέση υπάρχει μεταξύ των τριγλυκερίδων και της προδιάθεσης για θρομβώσεις. Τα αυξημένα τριγλυκερίδια συνδέονται με υπερπηκτικότητα και μειονεκτική ινωδολύση.⁴ Υπάρχει, επίσης, μία θετική συσχέτιση τριγλυκερίδων, παράγοντα VII της πήξης και καρδιαγγειακού κινδύνου.⁵ Τέλος, η υπερτριγλυκεριδαμία συσχετίζεται θετικά με τον PAI-1, που μειώνει την ινωδολύση.⁵

Σύμφωνα με τις πρόσφατες συστάσεις της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρίας (2004), ο στόχος της θεραπείας για την LDL-X είναι <100 mg/dl για ασθενείς με ΣΔ χωρίς στεφανιαία, εγκεφαλική ή περιφερική αγγειακή νόσο.⁶ Η ADA διακρίνει τρία επίπεδα κινδύνου

πίνακας 15.5.1 Κατηγορία κινδύνου για στεφανιαία νόσο διβητικών ασθενών ανάλογα με τα επίπεδα των λιπιδίων.

Κίνδυνος	LDL	HDL	Tg
Υψηλός	>130	<35	>400
Οριακός	100-129	35-45	200-339
Χαμηλός	<100	>45	<200

για στεφανιαία νόσο στους διαβητικούς ασθενείς ανάλογα με το επίπεδο των λιπιδίων τους (πίνακας 15.5.1)

Παρόλο που δεν υπάρχουν ακόμη αδιάσειστα στοιχεία, η ελάττωση της LDL-X <70 mg/dL φαίνεται να είναι χρήσιμη σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και στεφανιαία νόσο.⁷

Επομένως θεωρείται λογικό να αντιμετωπίζονται στον ΣΔ τύπου 2 με την ίδια σοβαρότητα οι αυξημένες τιμές χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων. Η ένδειξη, όμως, φαρμακευτικής αγωγής για τη δυσλιπιδαιμία πρέπει να τίθεται, αφού προηγουμένως επιτευχθεί η καλύτερη δυνατή ρύθμιση του διαβήτη, δεδομένου ότι στον ρυθμισμένο ΣΔ οι φαύλοι κύκλοι υπεργλυκαιμίας-αντίστασης στην ινσουλίνη, γλυκοτοξικότητας και λιποτοξικότητας καταστέλλονται κατά το πλείστον. Τα υγιεινοδιαιτητικά μέτρα της απόκτησης κανονικού βάρους, της αύξησης της κινητικότητας, της διακοπής του καπνίσματος και της ελάττωσης χρήσης οιοπνευματωδών πρέπει να τονίζονται με έμφαση και να εφαρμόζονται ταυτοχρόνως με την υπολιπιδαιμική φαρμακευτική αγωγή.⁶ Παλαιότερα τα υγιεινοδιαιτητικά μέτρα προηγούνταν της χορήγησης υπολιπιδαιμικών, αλλά από το 2001 που οι ασθενείς με ΣΔ θεωρούνται υψηλού κινδύνου (δευτερογενούς πρόληψης) συνιστάται η άμεση έναρξη της υπολιπιδαιμικής φαρμακευτικής αγωγής.* Μέχρι πρόσφατα δεν είχαν γίνει μελέτες για την επίδραση της φαρμακευτικής αντιμετώπισης της δυσλιπιδαιμίας σε σχέση με τη στεφανιαία νόσο, που να αφορούν ειδικά στους διαβητικούς ασθενείς. Το 2004 δημοσιεύθηκε η μελέτη CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study).⁸ Η μελέτη αυτή περιέλαβε 2.838 ασθενείς (ηλικίας 40-75 ετών) με ΣΔ τύπου 2 χωρίς εμφανή καρδιαγγειακή νόσο. Τα επίπεδα της LDL-X ήταν 127 mg/dL. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με διπλά τυφλό τρόπο σε δύο ομάδες. Η μία πήρε εικονικό φάρμακο και η άλλη ατορβαστατίνη 10 mg. Η μελέτη διεκόπη πρόωρα στα 3,9 χρόνια (είχε προγραμματιστεί για 5 χρόνια), επειδή επετεύχθη ο στόχος της θεραπείας. Διαπιστώθηκε ότι η θεραπεία με ατορβαστατίνη προκάλεσε μείωση του μη θανατηφόρου εμφράγματος του μυοκαρδίου και του καρδιαγγειακού θανάτου κατά 37% σε σύγκριση με την ομάδα του ει-

* Ωστόσο, προηγουμένως πρέπει να είναι ρυθμισμένος ο ΣΔ ώστε να έχει διαρθωθεί η δευτεροπαθής δυσλιπιδαιμία..

κονικού φαρμάκου. Επιπλέον διαπιστώθηκε ελάττωση των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων κατά 48%. Τα οφέλη ήταν στατιστικώς πολύ σημαντικά και εμφανίστηκαν από τις πρώτες εβδομάδες τις θεραπείας.⁹ Επίσης διαπιστώθηκε ευνοϊκή προς τη θεραπεία σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας.

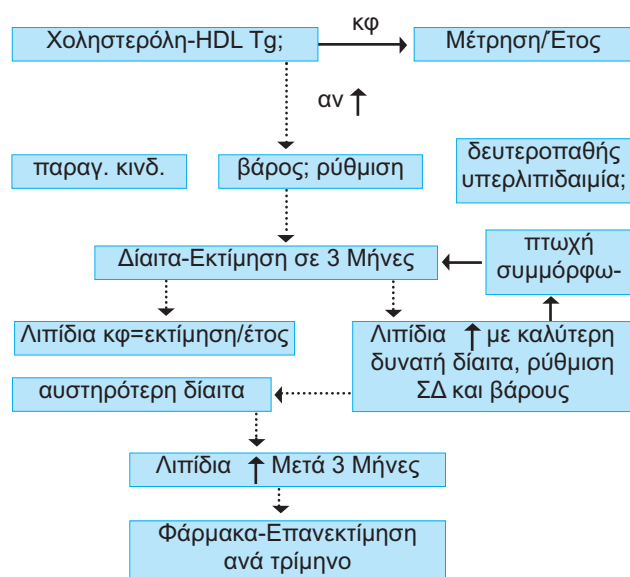
Κατά τη διάρκεια της μελέτης υπολογίστηκε ότι το κόστος για αποφυγή του πρωτογενούς τελικού σημείου της μελέτης ήταν 7.608 λίρες Αγγλίας ανά έτος, για αποφυγή οποιουδήποτε καρδιαγγειακού συμβάματος 4.896 λίρες Αγγλίας ανά έτος και για αποφυγή οποιουδήποτε τελικού σημείου της μελέτης 4.120 λίρες Αγγλίας ανά έτος.¹⁰

Η μελέτη HPS (Heart Protection Study) (2003) περιέλαβε 5.963 διαβητικούς ασθενείς σε συνολικό πληθυσμό μελέτης 20.000.¹¹ Μετά την τυχαιοποίηση χορηγήθηκε στους μισούς ασθενείς σιμβαστατίνη και στους άλλους μισούς εικονικό φάρμακο. Διαπιστώθηκε ελάττωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων κατά 25% στους διαβητικούς που έπαιρναν σιμβαστατίνη σε σύγκριση με αυτούς σε εικονικό φάρμακο. Προσφάτως (2006) δημοσιεύθηκε ανάλυση υποπληθυσμού 1.500 διαβητικών ασθενών στη μελέτη TNT (Treating to New Targets), η οποία περιέλαβε 10.000 άτομα με σταθερή στεφανιαία νόσο.¹² Διαπιστώθηκε από τη μελέτη αυτή ότι η επίτευξη του στόχου της LDL-X <80 mg/dl στους ασθενείς με στεφανιαία νόσο και ΣΔ με υψηλή δόση ατορβαστατίνης ελάττωσε κατά 25% τα καρδιαγγειακά συμβάματα και κατά 31% τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια σε σύγκριση με την επίτευξη στόχου LDL-X <100 mg/dl με τη μικρή δόση της ατορβαστατίνης.¹² Το κλινικό όφελος ήταν επιπλέον αυτού που είχε πετύχει η μικρή δόση ατορβαστατίνης, δηλαδή μικρότερη επίπτωση στεφανιαίων συμβαμάτων από οποιαδήποτε άλλη μελέτη με ενεργό θεραπεία με στατίνη.¹²

Ένα μέρος των ασθενών που έλαβαν μέρος σε προηγούμενες μελέτες με στατίνες ήταν διαβητικοί. Στη μελέτη 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), στην οποία χορηγήθηκε σιμβαστατίνη, ελαττώθηκε σημαντικά η συχνότητα της στεφανιαίας νόσου και η ολική θνητότητα (οριακά σημαντική διαφορά) σε διαβητικά άτομα που είχαν αυξημένη LDL χοληστερόλη και ιστορικό στεφανιαίας νόσου.¹³

Στη μελέτη CARE (Cholesterol and Recurrent Events), στην οποία χορηγήθηκε πραβαστατίνη, ελαττώθηκε η συχνότητα της στεφανιαίας νόσου σημαντικά στα διαβητικά άτομα που είχαν μέτριες τιμές LDL και ιστορικό στεφανιαίας νόσου.¹⁴

Στη μελέτη LIPID [(Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group)], που περιέλαβε και διαβητικούς ασθενείς σε



σχήμα 15.5.1 Αλγόριθμος για έλεγχο και αντιμετώπιση δυσλιπιδαιμίας. (ΣΝ=Στεφανιαία Νόσος).

διπλή τυφλή μελέτη χορήγησης πραβαστατίνης, βρέθηκε ελάττωση της θνητότητας από στεφανιαία νόσο και της ολικής θνητότητας. Οι θάνατοι από στεφανιαία νόσο ήταν 8,3% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και 6,4% στην ομάδα της πραβαστατίνης. Η ομάδα των διαβητικών της μελέτης είχε επίσης μικρότερη θνητότητα από στεφανιαία νόσο, αλλά επειδή ο αριθμός ασθενών που περιελήφθηκε ήταν μικρός, η στατιστική αξιοπιστία δεν ήταν επαρκής.¹⁵

Στη μελέτη HHS (Helsinki Heart Study), στην οποία χορηγήθηκε γεμφιμπροζίλη (που είναι παράγωγο των φιμπρατών), παρατηρήθηκε μείωση της στεφανιαίας νόσου στους διαβητικούς που δεν είχαν προγενέστερα στεφανιαία νόσο, αλλά οι διαφορές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές.¹⁶

Προσφάτως η μελέτη FIELD που περιέλαβε 10.000 περίπου διαβητικούς ασθενείς που είχαν σχεδόν φυσιολογική LDL-X αλλά υψηλά τριγλυκερίδια και χαμηλή HDL-X, δεν μπόρεσε να δείξει ελάττωση της καρδιαγγειακής θνητότητας και του μη θανατηφόρου εμφράγματος σε 5 χρόνια θεραπείας με φαινοφιμπράτη (που είναι παράγωγο των φιμπρατών) σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο.¹⁷

Για τους παραπάνω λόγους, οι στατίνες αποτελούν πρώτη επιλογή και οι φιμπράτες χρησιμοποιούνται μόνο όταν υπάρχουν τριγλυκερίδια >500 mg/dl, για την αποφυγή της παγκρεατίτιδας από υπερτριγλυκεριδαιμία.

Για την αναλυτική περιγραφή του τρόπου δράσης του γιατρού στην αντιμετώπιση ασθενούς διαβητικού που εμφανίζει δυσλιπιδαιμία αναφέρεται παρακάτω ο αλγόριθμος του διαβητολόγου. Η θεραπευτική επιλογή, αναλόγως της υφιστάμενης διαταραχής φαίνεται στον πίνακα 15.5.1.

Ο αλγόριθμος του διαβητολόγου

Ο διαβητολόγος πρέπει να στοχεύει στην πρόληψη της εμφάνισης ή στην αντιμετώπιση της εγκατεστημένης δυσλιπιδαιμίας (σχήμα 15.5.1). Όταν διαπιστώνονται σε έναν διαβητικό ασθενή και άλλοι παράγοντες κινδύνου για αθηρωμάτωση, πρέπει να αντιμετωπίζονται συνολικά, γεγονός που αυξάνει ακόμη περισσότερο την ανάγκη για σχετική εγρήγορση του διαβητολόγου.

Για τον σκοπό αυτό πρέπει να γίνονται αρχικά προσδιορισμοί των λιπιδίων, δηλαδή της χοληστερόλης, της HDL και των τριγλυκεριδίων, οπότε (α) αν οι τιμές των λιπιδίων είναι φυσιολογικές, η μέτρηση των τιμών τους πρέπει να επαναλαμβάνεται ανά έτος, ενώ (β) αν οι τιμές των λιπιδίων είναι αυξημένες, πρέπει να επιχειρείται:

- μείωση του σωματικού βάρους στους παχύσαρκους διαβητικούς
- βελτίωση της ρύθμισης του διαβήτη
- διερεύνηση των τυχόν δευτεροπαθών αιτιών υπερλιπιδαιμίας (π.χ. υποθυρεοειδισμός, νεφροπάθεια)
- έλεγχος για την παρουσία και άλλων παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου.

Αν η ρύθμιση του διαβήτη είναι άσχημη, πριν από την απόφαση για χορήγηση υπολιπιδαιμικής αγωγής, πρέπει να επιχειρηθεί η βελτίωση της μεταβολικής ρύθμισης, η οποία σε πολλούς ασθενείς αποκαθιστά τη δυσλιπιδαιμία.

Αν, ύστερα από τρεις μήνες, παρατηρηθεί ελάττωση της συμμόρφωσης των ασθενών στην εφαρμοζόμενη διαίτα, πρέπει να δίνεται μεγαλύτερη έμφαση στη συμμόρφωση των ασθενών προς τις οδηγίες διατροφής. Αν, όμως, οι διαβητικοί συμμορφώνονται στην αρχική διαίτα και, παρόλα αυτά, τα επίπεδα των λιπιδίων παραμένουν αυξημένα, πρέπει να εφαρμόζεται πιο αυστηρό διαιτολόγιο με χαμηλότερη περιεκτικότητα σε λίπος και, στη συνέχεια, να γίνεται έλεγχος ύστερα από διάστημα άλλων τριών μηνών.

Αν, όμως, και τότε τα επίπεδα των λιπιδίων εξακολουθούν να παραμένουν παθολογικά ή η σχέση χοληστερίνης/HDL είναι παθολογική, εξετάζεται η περίπτωση χορήγησης φαρμακευτικής αγωγής.⁶ Στο σημείο αυτό πρέπει να τονιστεί ότι η απόφαση για την εφαρμογή φαρμακευτικής θεραπείας είναι πολύ σοβαρή, γιατί το υπολιπιδαιμικό φάρμακο θα το παίρνει ο ασθενής ισοβίως και, επομένως, ο θεράπων γιατρός πρέπει να είναι σίγουρος ότι ο ασθενής του πράγματι το χρειάζεται.

Πρέπει επίσης να επιλέγεται το εργαστήριο που θα προσδιορίσει τις τιμές των λιπιδίων, γιατί συμβαίνουν πολλές φορές εργαστηριακά λάθη τα οποία απορρέουν από την ποιότητα των αντιδραστηρίων που χρη-

πίνακας 15.5.2 Αντιμετώπιση δυσλιπιδαιμίας στον ΣΔ. Στόχοι και μέσα.**I. Μείωση της LDL**

Χορήγηση στατίνης (1η επιλογή)
Ρητίνες δέσμησης ή φαινοφιμπράτη (2η επιλογή)

II. Αύξηση της HDL

Απώλεια βάρους, αύξηση άσκησης, διακοπή
καπνίσματος, ρύθμιση ΣΔ
Acipimox (Olbetam) ή φιμπράτες

III. Μείωση τριγλυκεριδίων

Ρύθμιση ΣΔ (1η προτεραιότητα)
Φιμπράτες (2η επιλογή)
Στατίνες (αν συνυπάρχει και αύξηση LDL) (3η
επιλογή)

IV. Συνδυασμένη υπερλιπιδαιμία

Βελτίωση ρύθμισης ΣΔ και υψηλή δόση στατίνης (1η
επιλογή)
Βελτίωση ρύθμισης ΣΔ και στατίνη και φιμπράτη (2η
επιλογή)
Βελτίωση ρύθμισης ΣΔ και ρητίνη και φιμπράτη (3η
επιλογή)

σιμοποιούνται. Και, φυσικά, με μία ή δύο αυξημένες τιμές λιπιδίων δεν αποφασίζεται μία χρόνια αγωγή.

Οι διαιτολογικές συστάσεις

Από τις πρόσφατες διαιτολογικές συστάσεις των μεγάλων διαβητολογικών εταιριών του κόσμου, σχετικά με τις αναλογίες σε θερμίδες από υδατάνθρακες, πρωτεΐνες και λίπη που πρέπει να καταναλώνει ο διαβητικός ημερησίως, διαπιστώνεται ότι:

α) Το ποσοστό των θερμίδων που πρέπει να προέρχεται από υδατάνθρακες είναι μεγαλύτερο από εκείνο που προτεινόταν κατά τα παλαιότερα χρόνια. Αυτό γίνεται σήμερα, γιατί έχει παρατηρηθεί ότι όταν χορηγούνται μικρές ποσότητες υδατανθράκων, οι ποσότητες πρωτεϊνών και λιπών από το κρέας που καταναλώνονται, αναγκαστικά, είναι περισσότερες, με αποτέλεσμα την προαγωγή της αθηρωμάτωσης.¹⁸ Πρέπει να σημειωθεί όμως ότι η κατανάλωση πολύ μεγάλων ποσοτήτων υδατανθράκων από τους διαβητικούς οδηγεί, μερικές φορές, στην αύξηση των τιμών των τριγλυκεριδίων.¹⁹ Γ' αυτό τον λόγο, ορισμένοι ασθενείς που είναι ευαίσθητοι στην κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων υδατανθράκων, πρέπει να ελαττώνουν την πρόσληψη υδατανθράκων περίπου στο 40%.

β) Οι ποσότητες των λιπών που καταναλώνονται πρέπει να προέρχονται από κεκορεσμένα, πολυακόρεστα και μονοακόρεστα λίπη σε ισομερείς ποσότητες.

Υπενθυμίζεται ότι το ελαιόλαδο περιέχει κυρίως μονοακόρεστο λίπος (ελαϊκό οξύ), και, σε αντίθεση με προγενέστερα χρόνια κατά τα οποία είχε συστηθεί η κατανάλωση, κυρίως, πολυακόρεστων λιπών, δεν

πρέπει να γίνεται μεμονωμένη και αποκλειστική χρήση σπορελαίων, αλλά να χρησιμοποιείται κυρίως ελαιόλαδο, δεδομένου ότι τα πολυακόρεστα λίπη μειώνουν όχι μόνο τις τιμές της χοληστερόλης αλλά και της HDL. Εξάλλου, σε επιδημιολογικές έρευνες που έγιναν στην Κρήτη και στην Κέρκυρα, βρέθηκε ότι οι κάτοικοι των περιοχών αυτών παρουσιάζουν σε μικρότερη συχνότητα στεφανιαία νόσο, πιθανότατα γιατί καταναλώνουν κυρίως ελαιόλαδο.²⁰

γ) Η ολική ημερήσια κατανάλωση χοληστερίνης πρέπει να είναι μικρότερη από 300 mg.¹⁸

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D, for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Diabetes, other risk factors and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16:434-444.
- 2 Howard BV. Pathogenesis of diabetic dyslipidemia. *Diabetes Rev* 1995;3:423-432.
- 3 Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high density lipoprotein cholesterol level: a meta analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996;3:213-219.
- 4 Hamsten A, Karpe F. Triglycerides and coronary heart disease - has epidemiology given us the right answer. In: Bette-ridge DJ, ed, *Lipids: Current Perspectives*. London: Martin Dunitz 1996;43-68.
- 5 Hamsten A, Wiman B, De Faire U, Blomback M. Increased plasma levels of a rapid inhibitor of tissue plasminogen activator in young survivors of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985;313:1557-1563.
- 6 American Diabetes Association, Dyslipidemia management in adults with diabetes, *Diabetes Care* 27 (2004) (suppl 1), S68-S71.
- 7 Haffner S. Rationale for new American Diabetes Association Guidelines: are national cholesterol education program goals adequate for the patient with diabetes mellitus? *Am J Cardiol* 2005;96:33E-36E.
- 8 Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) multicentre randomised placebo-controlled trial.

- Lancet* 2004;364:685-696.
- 9 Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Rapid emergence of effect of atorvastatin on cardiovascular outcomes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Diabetologia* 2005;48:2482-2485.
 - 10 Raikou M, McGuire A, Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Charlton-Menys V, Fuller JH; CARDS Investigators. Cost-effectiveness of primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes: results from the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Diabetologia* 2007;50:733-740.
 - 11 Collins R, Armitage J, Parish S, et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-2016.
 - 12 Shepherd J, Barter P, Carmena R, et al. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: The Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care* 2006;29:1220-1226.
 - 13 Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-1389.
 - 14 Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001-1009.
 - 15 The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *The New England Journal of Medicine* 1998;339:1349-1357.
 - 16 Frick MH, Elo O Haapa K et al. Helsinki Heart Study. Primary prevention trial with gemfibrozil in middle aged men with dyslipidemia. *N Engl J Med* 1987;317:1237-1245.
 - 17 The FIELD Study Investigators. Effects of Long-term Fenofibrate Therapy on Cardiovascular Events in 9795 People With Type 2 Diabetes Mellitus (the FIELD Study): Randomised Controlled Trial. *Lancet* 2005;366:1849-1861.
 - 18 American Diabetes Association. Nutrition recommendations and principles for people with diabetes mellitus. (Position statement) *Diab Care* 2000;23(suppl 1):43-46.
 - 19 Coulston AM, Hollenbeck CB, Swislocki AL, Reaven GM. Persistence of hypertriglyceridemic effect of low-fat high-carbohydrate diets in NIDDM patients. *Diabetes Care*

1989;12: 94-101.

- 20 Trichopoulos A, Kouris-Blazos A, Vassilakou T et al. Diet and survival of elderly Greeks: a link to the past. *Am J Clin Nutr* 1995;61(6 Suppl):1346-1350.

15.6

ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

Δ. Καραμήτσος

Τα τελευταία χρόνια έγινε πολύς λόγος για το "μεταβολικό σύνδρομο" ή "σύνδρομο Χ" που ως όρο εισήγαγε ο καθηγητής Reaven.¹ Κεντρική ιδέα στο υπό συζήτηση σύνδρομο, όπως τέθηκε αρχικώς από τον εμπνευστή του, ήταν ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη προκαλεί υπερινσουλιναιμία, με τελικό αποτέλεσμα τη δυσανεξία στη γλυκόζη (ΣΔ τύπου 2), την υπέρταση, τη δυσλιπιδαιμία και τελικώς την αθηρωμάτωση (σχήμα 15.6.1).

Οι απόψεις αυτές αναπαράχθηκαν πολύ, ίσως και γιατί εντάχθηκαν στον μηχανισμό του μάρκετινγκ κάποιων φαρμακευτικών εταιριών. Επιπλέον, πολλοί συγγραφείς, αποδεχόμενοι αβασάνιστα τις απόψεις του Reaven, αναφέρονται στο αποκαλούμενο μεταβολικό σύνδρομο (παλαιότερη ονομασία: σύνδρομο Χ) σαν να είναι κάτι απόλυτα διευκρινισμένο, με κοινή παθογένεια σε όλες του τις εκφάνσεις, πράγμα που μάλλον ανήκει στη σφαίρα των υποθέσεων. Ωστόσο, παρά τη συχνή και άκριτη αναπαραγωγή των απόψεων των υποστηρικτών του συνδρόμου, υπάρχουν και αντίθετες απόψεις που συνήθως δεν αναπαράγονται με αντίστοιχο ρυθμό. Αυτός είναι και ο λόγος που θεωρούμε ότι πρέπει να ριφθεί περισσότερο φως στο θέμα αυτό και ιδιαιτέρως από την αντίθετη πλευρά.

Από το 1988 που έκανε την αρχή ο Reaven έχουν προταθεί πολλοί τρόποι διάγνωσης του μεταβολικού συνδρόμου και μάλιστα η διάγνωση τίθεται με συνδυασμό ευρημάτων. Διάφορες επιστημονικές εταιρίες προτείνουν τα δικά τους κριτήρια. Έτσι μπορεί να τεθεί διάγνωση άλλοτε με 11 (WHO, IDF, EGSIR) και άλλοτε με 16 (National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel (ATP) III criteria) πιθανούς συνδυασμούς. Δεν υπάρχει επομένως ομοφωνία ως προς τα διαγνωστικά κριτήρια, όπως φαίνεται στον πίνακα 15.6.1.

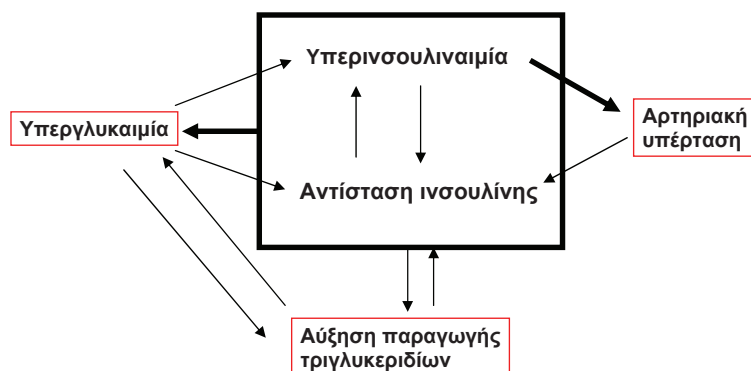
Τα πλέον χρησιμοποιούμενα κριτήρια είναι αυτά της ATP III. Περιλαμβάνουν την κοιλιακή παχυσαρκία, την αθηρωματογόνο δυσλιπιδαιμία (αυξημένα τριγλυκερίδια + χαμηλή HDL), την αυξημένη αρτηριακή πίεση,

την αντίσταση στην ινσουλίνη +/- δυσανεξία στη γλυκόζη, την προδιάθεση σε φλεγμονή (αυξημένη CRP) και την προδιάθεση σε θρομβώσεις (αυξημένα PAI-1 και ινωδογόνο). Αν υπάρχουν τρία από τα παραπάνω, τίθεται η διάγνωση μεταβολικού συνδρόμου. Η ετερογένεια που προκύπτει με 16 πιθανούς συνδυασμούς είναι προφανής.

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 και τιμές ινσουλίνης πλάσματος

Η κεντρική (ανδροειδής) παχυσαρκία έχει συσχετιστεί με την αντίσταση στην ινσουλίνη. Αντίσταση στην ινσουλίνη εμφανίζουν κατεξοχήν τα παχύσαρκα άτομα και η παχυσαρκία σχετίζεται με ορμονικές και μεταβολικές μεταβολές. Είναι μάλιστα δύσκολο να διαχωριστούν οι επιδράσεις της παχυσαρκίας από τις επιδράσεις της αντίστασης στην ινσουλίνη. Ο λιπώδης ιστός είναι ένας ενδοκρινής αδένας που εκκρίνει πληθώρα ουσιών (λεπτίνη, αδιπονεκτίνη, IL-6, TNF-α, ρεζιστίνη, TGF-β, στεροειδή, PAI-1, IGF-1, και άλλες) οι οποίες έχουν συμμετοχή θετική ή αρνητική στο φαινόμενο της αντίστασης στην ινσουλίνη. Τα υγιή παχύσαρκα άτομα με αντίσταση στην ινσουλίνη χρειάζονται περισσότερη ινσουλίνη για να διατηρούν σε φυσιολογικά όρια τη γλυκόζη του αίματος. Επιπλέον, τα παχύσαρκα άτομα πρέπει να εκκρίνουν περισσότερη ινσουλίνη αν κάνουν καθιστική ζωή και υπόκεινται σε διάφορα στρες. Τα παχύσαρκα άτομα με φυσιολογικό μεταβολισμό εκκρίνουν περισσότερη ινσουλίνη απ' ό,τι τα παχύσαρκα διαβητικά άτομα που εξάλλου γι' αυτόν ακριβώς τον λόγο είναι διαβητικά. Όμως ένα παχύσαρκο διαβητικό άτομο μπορεί να έχει υψηλότερες τιμές ινσουλίνης στο αίμα από ένα μη παχύσαρκο φυσιολογικό άτομο.^{2,3} Αυτά τα δεδομένα έχουν οδηγήσει σε μια εσφαλμένη θεώρηση και πολλοί ομιλούν για «υπερινσουλιναιμία στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2». Αυτή η λανθασμένη αντίληψη περί «υπερινσουλιναιμίας» οδήγησε, κατά τη γνώμη του συγγραφέα, σε σειρά παρανοήσεων και διαλεκτικών σφαλμάτων.

Στον ΣΔ τύπου 2, κυρίως στα πρώτα χρόνια από την εμφάνισή του, υπάρχουν αρκετά υψηλές τιμές ινσουλίνης, ιδιαιτέρως στους παχύσαρκους ασθενείς, σε σχέση με μη παχύσαρκα φυσιολογικά άτομα, αλλά χαμηλότερες απ' ό,τι σε παχύσαρκους μη διαβητικούς.^{2,3} Υπάρχουν πολλές δημοσιεύσεις που τεκμηριώνουν ότι ο ΣΔ τύπου 2 χαρακτηρίζεται από υποϊνσουλιναιμία.⁴⁻⁹ Η δυνατότητα έκκρισης ινσουλίνης στον ΣΔ τύπου 2 με την πάροδο του χρόνου συνεχώς ελαττώνεται. Ακριβέστερα στον ΣΔ τύπου 2 υπάρχουν πολλές διαταραχές στην έκκριση της ινσουλίνης, όπως ελαττωμένη ή απύουσα πρώτη φάση έκκρισης σε απάντηση χορήγησης γλυκόζης ενδοφλεβίως, καθυστερημένη επίτευξη του μέγιστου της έκκρισης και μειωμένη γενικώς έκκριση μετά τη λήψη μικτού γεύματος, μεταβολές στην παλμική έκκριση ινσουλίνης και αυξημένη ποσότητα προϊνσουλίνης και συναφών πολυπεπτιδίων, που είναι πολύ λιγότερο δραστικά στον μεταβολισμό.⁹ Επομένως, οι τιμές ινσουλίνης στο πλάσμα παχύσαρκων διαβητικών ασθενών χαρακτηρίστηκαν, κακώς, ως «υψηλές». Επιπλέον, είναι προφανές ότι, με βιολογικά κριτήρια, ο ΣΔ τύπου 2 χαρακτηρίζεται από υποϊνσουλιναιμία⁴ που αν δεν υπήρχε δεν θα εμφανιζόταν διαβήτης. Όσο η ανοχή γλυκόζης χειροτερεύει, τόσο αυξάνεται η αναισθησία του Β κυττάρου στο ερέθισμα της αυξημένης γλυκόζης.⁹ Παράλληλα στον ΣΔ τύπου 2 παρατηρείται αντίσταση των ιστών στη δράση της ινσουλίνης.¹⁰ Έτσι, η υπάρχουσα ινσουλίνη και λιγότερη είναι και δεν μπορεί να δράσει επαρκώς. Εφόσον υπάρχει, λοιπόν, αντίσταση στην ινσουλίνη και έκδηλος διαβήτης, το μεταβολικό αποτέλεσμα είναι σαφώς συνέπεια έλλειψης ινσουλίνης. Επομένως, πρέπει να παύσουμε να ομιλούμε για υπερινσουλιναιμία στον ΣΔ τύπου 2 και για ό,τι αυτή θα μπορούσε θεωρητικώς να συνεπάγεται.¹¹ Μπορούμε να ομιλούμε για υπερινσουλιναιμία σε παχύσαρκα φυσιολογικά άτομα, υπό την



σχήμα 15.6.1 Θεωρία Reaven για την παθοφυσιολογία του συνδρόμου X (μεταβολικό σύνδρομο αργότερα). Το πάχος των βελών υποδηλώνει εντονότερη επίδραση.

πίνακας 15.6.1 Σύγκριση των διαφόρων διαγνωστικών κριτηρίων του μεταβολικού συνδρόμου

	WHO	IDF	EGSIR	NCEP ATP III
Απαιτούνται για τη διάγνωση	Γλυκόζη ↑ ή Αντίσταση Ινσουλίνης + 2/7 κριτήρια	Κεντρική παχυσαρκία + 2/5 κριτήρια	Αντίσταση Ινσουλίνης (25% upper) + 2/5 κριτήρια	Τουλάχιστον τρία κριτήρια
Κεντρική παχυσαρκία	W/h ratio >0,9 M >0,85 F	Περίμετρος κοιλιάς >94 M >80 F	Περίμετρος κοιλιάς >94 M >80 F	Περίμετρος κοιλιάς. >102 M >88 F
Γλυκόζη πλάσματος	Γλυκόζη ↑	Γλυκόζη > 100mg/dl	Γλυκόζη > 110mg/dl	Γλυκόζη > 100mg/dl
Αρτηριακή πίεση	> 140mmHg >90 mmHg	> 130mmHg >85 mmHg	> 140mmHg >90 mmHg	> 130mmHg >85 mmHg
Τριγλυκερίδια	> 150mg/dl	> 150mg/dl	> 177mg/dl	> 150mg/dl
HDL	<36 mg/dl M <38,6mg/dlF	<40 mg/dl M <50 mg/dl F	<38,1mg/dl	> 140/90mmHg
Αντίσταση ινσουλίνης	NAI	Δεν αναφέρεται	NAI	Δεν αναφέρεται
Μικρολευκο- ματινουρία	Ναι, Σχέση Alb/creat>30	-	-	-
Έτος ορισμού	1999	2005	1999	2001

έννοια των αριθμητικώς αυξημένων επιπέδων ινσουλίνης στο αίμα τους σε σύγκριση με κανονικού βάρους φυσιολογικά άτομα. Αλλά ακόμη και σε αυτά τα άτομα δεν μπορεί να αποδειχθεί ότι η δράση της ινσουλίνης είναι υπερβολική, γιατί τότε θα είχαν υπογλυκαιμία. Οι στατιστικές συσχετίσεις διαφόρων παραμέτρων με τις τιμές ινσουλίνης πλάσματος δεν λαμβάνουν κατά κανόνα υπόψη ότι κατά τη στιγμή της αιμοληψίας η αυξημένη γλυκόζη του αίματος που υπάρχει προκαλεί αύξηση των τιμών ινσουλίνης, στον βαθμό που κάποια έκκριση ινσουλίνης είναι ακόμη δυνατή. Αλλά και αυτές οι τιμές ινσουλίνης είναι ανεπαρκείς στο να ελέγξουν τον μεταβολισμό.

Επιπρόσθετος σκεπτικισμός για τον όρο υπερινσουλιναιμία δημιουργήθηκε μετά τη διαπίστωση ότι με τις παλαιότερες μεθόδους μέτρησης ινσουλίνης με RIA υπήρχε διασταυρούμενη αντίδραση με προΐνσουλίνη και οι τελικές τιμές περιελάμβαναν, σε κάποιο ποσοστό, προΐνσουλίνη και σχετικά πολυπεπτιδικά τμήματα.¹² Στον ΣΔ τύπου 2 αυξάνεται η αναλογία εκκρι-

νόμενης προΐνσουλίνης, όσο ελαττώνεται η έκκριση ινσουλίνης και τα Β κύτταρα είναι σε συνεχή διέγερση από την υπεργλυκαιμία.^{4,13} Ανάλογα ευρήματα παρατηρήθηκαν σε άτομα με μειωμένη ανοχή γλυκόζης (Impaired Glucose Tolerance, IGT).¹⁴ Η προΐνσουλίνη είναι πολύ λιγότερο δραστική απ' ό,τι η ινσουλίνη. Επομένως, η ινσουλίνη και η προΐνσουλίνη μαζί έχουν λιγότερη μεταβολική δράση σε σύγκριση με τη δράση της ινσουλίνης μόνης, σε αντίστοιχα αθροιστικά επίπεδα. Για τον ρόλο της προΐνσουλίνης στα υπό συζήτηση θέματα χρειάζεται περαιτέρω έρευνα.

Λιπίδια και ινσουλίνη

Οι υποστηρικτές του μεταβολικού συνδρόμου λένε ότι η πολλή ινσουλίνη δρα στο ήπαρ, αυξάνοντας την παραγωγή VLDL, ενώ η αντίσταση ινσουλίνης στον λιπώδη ιστό προκαλεί διάσπαση των αποθηκευμένων τριγλυκεριδίων (Tg) και αύξηση προσφοράς ελεύθερων λιπαρών οξέων και γλυκερόλης στο ήπαρ.¹ Αλλά όπως προκύπτει από όσα εκτέθηκαν παραπάνω, στον ΣΔ τύ-

που 2 δεν πρόκειται για επίδραση πολλής ινσουλίνης στο ήπαρ, αλλά για ανεπάρκεια δράσης ινσουλίνης σε όλους τους ιστούς, και η υπεργλυκαιμία οφείλεται κυρίως στο ότι, με τη διαθέσιμη ινσουλίνη, δεν μπορεί να μειωθεί η αυξημένη ηπατική παραγωγή γλυκόζης.^{8,9}

Στον λιπώδη ιστό είναι γνωστό ότι η ινσουλίνη αυξάνει τη δραστηριότητα της LPL (λιπάσης των λιποπρωτεϊνών), ενώ αναστέλλει τη δραστηριότητα της ενδοκυττάριας λιπάσης και επομένως είναι κατεξοχήν λιποσυνθετική ορμόνη.¹² Η δράση αυτή της ινσουλίνης δεν πρέπει να ευνοεί την αθηρωμάτωση, γιατί ελαττώνει τη ροή ελεύθερων λιπαρών οξέων από τον λιπώδη ιστό προς την κυκλοφορία και το ήπαρ. Λιπόλυση έχουμε όταν η ινσουλίνη του πλάσματος είναι πολύ λιγότερη απ' ό,τι απαιτείται.

Τα αυξημένα επίπεδα λιπαρών οξέων αυξάνουν, επίσης, την αντίσταση στην ινσουλίνη. Ασθενείς που έχουν γενετική προδιάθεση σε δυσλιπιδαιμία και αυξημένες VLDL εμφανίζουν επιδείνωση του λιπιδαιμικής τους εικόνας, όταν ο ΣΔ δεν ρυθμίζεται. Αντιθέτως τα Tg φυσιολογικοποιούνται στους περισσότερους ασθενείς, μετά την έναρξη θεραπείας με ινσουλίνη, εκτός αν υπάρχει παράλληλα σοβαρή διαταραχή του μεταβολισμού των λιπιδίων, άσχετη με τον διαβήτη, επιδεινούμενη πάντως από τη συνύπαρξή του. Στο ινσουλίωμα, όπου η υπερινσουλιναίμία είναι δεδομένη, τα Tg είναι φυσιολογικά.¹⁵ Εξάλλου και σε πειραματική εργασία με καλλιέργειες ηπατοκυττάρων έχει βρεθεί ότι η ινσουλίνη ελαττώνει την παραγωγή VLDL.¹⁶

Ινσουλίνη και αθηρωμάτωση

Η αρχή της υπόθεσης ότι η ινσουλίνη συμβάλλει στην αθηρωμάτωση ξεκίνησε από το πείραμα του R.Stout, στο οποίο δείχθηκε ότι η ινσουλίνη σε φαρμακολογικές δόσεις in vitro αυξάνει την εναπόθεση χοληστερόλης στο τοίχωμα της απομονωμένης αορτής.¹⁷ Όμως, η ινσουλίνη χρησιμοποιήθηκε σε φαρμακολογικές δόσεις και η χοληστερόλη στο τοίχωμα των αρτηριών (αθηρωματική πλάκα) δεν παράγεται επιτοπίως. Εναποτίθεται από την κυκλοφορούσα LDL με τη δράση φαγοκυττάρων και η ινσουλίνη χρειάζεται για την καλή λειτουργία της φαγοκυττάρωσης γενικώς. Η τροφική επίδραση της ινσουλίνης στην υπερπλασία των λείων μυϊκών κυττάρων η οποία είναι διαδικασία που συμβαίνει στην αθηρωματογένεση, εξηγείται από τη γενική αναβολική επίδρασή της.¹⁸ Επιπλέον, η διαδικασία της υπερπλασίας αυτής ρυθμίζεται και από άλλους παράγοντες. Το ότι σε συνθήκες πλήρους έλλειψης ινσουλίνης έχει παρατηρηθεί υποστρόφη της αθηρωματικής πλάκας, εξηγείται από την υπερκαταβολική κατάσταση και μετακίνηση λιπιδίων από όπου υπάρχουν.¹⁸

Σύμφωνα με μια εργασία, η χορήγηση ινσουλίνης ελαττώνει τη χοληστερολογένηση.¹⁹ Τέλος, δεν αποδείχθηκε ποτέ ότι οι ινσουλινοθεραπευόμενοι διαβητικοί είναι περισσότερο επιρρεπείς σε αθηρωμάτωση από τους μη ινσουλινοθεραπευόμενους. Για το τελευταίο θέμα υπάρχουν πολύ διαφωτιστικά άρθρα.^{20,21}

Στις περισσότερες προοπτικές μελέτες δεν βρέθηκε συσχέτιση επιπέδων ινσουλίνης με στεφανιαία νόσο.^{20,21} Στη σχετική ανασκόπηση της Wingard και συν.²¹ παρουσιάζονται τα αποτελέσματα προοπτικών μελετών σε μη διαβητικούς (13 μελέτες) και σε διαβητικούς (5 μελέτες). Στους μη διαβητικούς υπήρχαν λίγες μελέτες με στατιστική συσχέτιση των επιπέδων ινσουλίνης, άλλοτε νηστείας και άλλοτε μεταγευματικής, με στεφανιαία νόσο. Στις περισσότερες όμως εργασίες δεν βρέθηκε τέτοια συσχέτιση. Στους διαβητικούς σε καμία από τις πέντε μελέτες της ανασκόπησης δεν βρέθηκε ανάλογη συσχέτιση. Τέλος, δεν πρέπει να ξεχνούμε ότι κάθε στατιστική συσχέτιση δεν σημαίνει οπωσδήποτε και αιτιολογική σύνδεση.

Βεβαίως, δημοσιεύθηκε προοπτική μελέτη διάρκειας πέντε ετών σε μη διαβητικούς, σύμφωνα με την οποία βρέθηκε στατιστική συσχέτιση της ινσουλίνης πλάσματος ως παράγοντα κινδύνου στεφανιαίας νόσου.²² Ωστόσο, η μέση τιμή ινσουλίνης της ομάδας των στεφανιοπαθών ήταν 14,7 μU/ml έναντι 12,5 μU/ml των υγιών. Η διαφορά αυτή είναι μεν στατιστικά σημαντική, αλλά φαίνεται πολύ μικρή για να έχει τόσο σημαντική κλινική σημασία. Αν, εν πάσει περιπτώσει, δεχθούμε τον ρόλο της αυξημένης ινσουλίνης στη δημιουργία αθηρωμάτωσης, ταυτοχρόνως πρέπει να δεχθούμε ότι ο ΣΔ τύπου 2 που χαρακτηρίζεται από υποϊνσουλιναίμία δρα προστατευτικά έναντι της αθηρωμάτωσης!

Στο κλινικό επίπεδο η χορήγηση ινσουλίνης φαίνεται να προστατεύει από την αθηρωμάτωση, όπως φάνηκε σε πολλές μελέτες.

Αρτηριακή Υπέρταση και Ινσουλίνη πλάσματος

Σε διαβητικό πληθυσμό διαπιστώνεται σε σημαντικό ποσοστό υπέρταση.²³⁻²⁵ Το ερώτημα είναι αν ο μηχανισμός αυτής της υπέρτασης έχει παθογένεια μεταβολική, ειδική του ΣΔ. Οι υπόνοιες στράφηκαν προς την ινσουλίνη λόγω της θεωρίας της "υπερινσουλιναίμιας". Η ινσουλίνη χορηγούμενη οξέως είναι γνωστό ότι έχει νατριοκατακρατητική δράση στα νεφρικά σωληνάρια.²⁶ Ωστόσο, ο οργανισμός έχει και πολλούς άλλους αντιρροπιστικούς μηχανισμούς (κολπικό νατριοδιουρητικό πεπτιδίο, μείωση έκκρισης αλδοστερόνης). Για παράδειγμα, το οίδημα που εμφανίζεται μετά την αρχική θεραπεία με ινσουλίνη υποχωρεί αυτομάτως σε λίγες ημέρες. Επιπλέον, σε μεγάλη υπεργλυκαιμία,

με την ωσμωτική διούρηση, όταν χάνεται γλυκόζη στα ούρα χάνεται και νάτριο, οπότε η χορήγηση ινσουλίνης ανακόπτει αυτή την απώλεια.

Δεν είναι σίγουρο ότι οι ανεπίπλεκτοι διαβητικοί έχουν ιδιαίτερο μεταβολικό μηχανισμό υπέρτασης. Αν αποκλειστούν οι διαβητικοί ασθενείς που έχουν σκλήρυνση της αορτής (συνήθως άτομα άνω των 60 ετών και οι νεφροπαθείς), αν γίνει διόρθωση της αρτηριακής πίεσης σε σχέση με τη διάμετρο του βραχίονα ή γίνουν συγκρίσεις με πληθυσμούς ανάλογου βάρους και ηλικίας, είναι πολύ αμφίβολο αν θα παραμείνουν διαφορές. Εξάλλου, ούτε η χορήγηση ινσουλίνης προκαλεί υπέρταση,²⁷ ούτε στο ινσουλίνωμα, που είναι κατάσταση αληθούς υπερινσουλιναιμίας, έχουμε υπέρταση.²⁸ Το ερώτημα που παραμένει είναι αν η αντίσταση στην ινσουλίνη προκαλεί υπέρταση. Αν κάτι τέτοιο αληθεύει, προκειμένου για διαβητικούς, τότε μάλλον πρόκειται για φαινόμενο σχετιζόμενο με βιολογική έλλειψη ινσουλίνης και όχι με υπερβολική ινσουλίνη, οπότε ο μηχανισμός της υπέρτασης ουδεμία σχέση έχει με υπερινσουλιναιμία.

Οι υψηλές τιμές ινσουλίνης σε μη διαβητικούς παχύσαρκους οφείλονται στην παχυσαρκία και την αντίσταση των ιστών στην ινσουλίνη. Σε αυτούς, η ινσουλίνη δεν αποκλείεται να παίζει κάποιο ρόλο στη δημιουργία υπέρτασης, παράλληλα με άλλους μηχανισμούς, όπως ο αυξημένος τόνος του συμπαθητικού νευρικού συστήματος.²⁹ Έτσι, η απώλεια βάρους, η οποία ελαττώνει τον αυξημένο τόνο του συμπαθητικού, κατά κανόνα μειώνει την αρτηριακή υπέρταση.

Στη μεγαλύτερή τους αναλογία οι διαβητικοί τύπου 2 δεν έχουν υπέρταση και υπερλιπιδαιμία, ενώ αν ίσχυε κοινός μηχανισμός της υπέρτασης και της υπερλιπιδαιμίας, θα έπρεπε να είχαν σχεδόν όλοι. Σε δική μας μελέτη, μεταξύ 246 διαβητικών τύπου 2, βρήκαμε συνύπαρξη αυξημένης σχέσης περιμέτρων μέσης προς λαγόνια (waist to hip ratio), που σχετίζεται με αντίσταση στην ινσουλίνη, με τριγλυκερίδια >170mg/dl και υπέρταση σε ποσοστό 20%.³⁰ Το ποσοστό αυτό κρίνεται πολύ μικρό για να υποστηρίξει τη θεωρία του μεταβολικού συνδρόμου, όταν οι διάφορες συνιστώσες του συνδρόμου είναι αρκετά συχνές στον γενικό πληθυσμό στις υπό μελέτη ηλικίες. Επιπλέον, οι περιγραφόμενες διαταραχές στο σύνδρομο έχουν πολυπαραγοντική αιτιολογία, με συμβολή τόσο κληρονομικών όσο και επίκτητων παραγόντων.

Έχουν γίνει δύο προοπτικές μελέτες με θέμα την έρευνα πιθανής αιτιολογικής σύνδεσης υπέρτασης με τη μειωμένη ανοχή γλυκόζης.^{31,32} Στις εργασίες αυτές βρέθηκε ότι τα άτομα που είχαν πρώτα υπέρταση ή υψηλότερη αρτηριακή πίεση κατά την έναρξη της μελέτης, εξελίχθηκαν αργότερα σε IGT. Μία προτεινόμενη εξήγηση των ανωτέρω είναι ότι τα άτομα που

έχουν υπέρταση και IGT μοιράζονται έναν ή πιθανώς περισσότερους παθογενετικούς παράγοντες, οι οποίοι προκαλούν πρώτα την εμφάνιση υπέρτασης και μετά την IGT. Τα άτομα που έχουν ήδη IGT χωρίς υπέρταση είναι μάλλον απίθανο να εμφανίσουν υπέρταση στο μέλλον. Τέλος, είναι ενδιαφέρον το ότι, σε διαστρωματικές αναλύσεις, τα αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης παρατηρούνται σε συσχέτιση με την υπέρταση μόνο σε νορμογλυκαιμικούς ασθενείς και όχι σε άτομα με IGT. Επιπλέον, σε προοπτικές αναλύσεις δεν βρίσκεται πάντα συσχέτιση μεταξύ ινσουλίνης κατά την έναρξη των μελετών και μεταβολής της αρτηριακής πίεσης ή εμφάνισης υπέρτασης στη διαδρομή του χρόνου.^{32,33} Μάλιστα το συμπέρασμα της Collins και συν.³³ είναι ότι "τα ευρήματά τους, καθώς και η υπάρχουσα βιβλιογραφία, δεν συνηγορούν ιδιαίτερα υπέρ ενός κοινού ρόλου της ινσουλίνης στην παχυσαρκία, την υπέρταση και τον ΣΔ τύπου 2". Την έλλειψη συσχέτισης υπερινσουλιναιμίας και υπέρτασης τόνισαν σε επιδημιολογική εργασία τους και ο Asch και συν.³⁴ Στην εν λόγω μελέτη, που έγινε για να επαναλάβει το πρωτόκολλο της Modam και συν.,^{29,35} δεν επιβεβαιώθηκε συμμετοχή της υπερινσουλιναιμίας στην παθογένεια της υπέρτασης, σε αντίθεση με τα ευρήματα της Modam. Ενδιαφέρουσα είναι πρόσφατη εργασία σύμφωνα με την οποία υπάρχει συσχέτιση της αντίστασης στην ινσουλίνη με την υπέρταση, ανεξαρτήτως του σωματικού βάρους και των τιμών ινσουλίνης.³⁶ Τέλος, ως προς τις διαταραχές του ολικού ανταλλάξιμου νατρίου και της λειτουργίας των αντλιών Na⁺, K⁺, H⁺ υπάρχει πολλή βιβλιογραφία,³⁷ αλλά έχει περισσότερη εφαρμογή στους διαβητικούς τύπου 1 και σχέση με χορηγούμενη ινσουλίνη. Επίσης, δεν αποκλείεται στους ασθενείς με αυξημένο ανταλλάξιμο νάτριο να υπήρχε λανθάνουσα νεφροπάθεια, δεδομένου ότι τότε που έγιναν οι πρώτες μετρήσεις δεν μετρούσαν μικρολευκωματινουρία.³⁸ Εξάλλου, υπάρχουν και εργασίες που δεν βρήκαν περισσότερο το ολικό ανταλλάξιμο νάτριο στους υπερτασικούς διαβητικούς απ' ό,τι στους μη υπερτασικούς διαβητικούς, παρά τις αυξημένες τιμές και στις δύο ομάδες.³⁹ Οι εν λόγω συγγραφείς αποδίδουν την κατακράτηση νατρίου στη νεφροπάθεια, την αυξημένη διαπερατότητα των τριχοειδών στη λευκωματίνη και στη διαβητική νευροπάθεια. Τέλος, δεν πρέπει να λησμονείται ότι στην παχυσαρκία υπάρχει και ευαισθησία στην πρόσληψη χλωριούχου νατρίου η οποία καταργείται με την απώλεια βάρους.⁴⁰

Ενδιαφέρον έχει η διαπίστωση ότι στον ΣΔ τύπου 2 υπάρχει παθολογική λειτουργία του ενδοθηλίου και ότι η υπάρχουσα ινσουλίνη δεν προκαλεί αγγειοδιαστολή, όπως έχει δειχθεί ότι συμβαίνει στα φυσιολογικά άτομα.^{41,42}

Πιστεύουμε ότι δεν μπορεί κανείς σήμερα να υποστηρίξει με βεβαιότητα μεταβολικό μηχανισμό υπέρτασης στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2. Στο βιβλίο *Textbook of Diabetes* των G. Williams & J. Pickup αναφέρεται επί λέξει ότι: "It is uncertain as to whether insulin resistance per se and/or the high circulating insulin levels that it induces might be responsible for hypertension".*

Τελική κριτική θεώρηση του «μεταβολικού συνδρόμου»

Η αντίσταση στην ινσουλίνη per se δεν προσφέρει επιπρόσθετο κίνδυνο για καρδιαγγειακά νοσήματα απ' ό,τι το άθροισμα των επιμέρους συνιστωσών που χρησιμοποιούνται στη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου. Επομένως δεν προκύπτει κάποιο πλεονέκτημα από τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου με όποια μέθοδο και αν γίνει αυτή. Επιπλέον, στα κριτήρια του μεταβολικού συνδρόμου δεν περιλαμβάνονται άλλοι σημαντικοί παράγοντες κινδύνου αθηρωμάτωσης όπως είναι η αυξημένη LDL χοληστερόλη και το κάπνισμα. Επομένως και στον υπολογισμό του συνολικού κινδύνου αθηρωμάτωσης η διάγνωση «μεταβολικό σύνδρομο» υστερεί.

Τον Σεπτέμβριο του 2005 ο A.M. Gale δημοσίευσε ένα άρθρο της σύνταξης στο περιοδικό *Diabetologia* με τίτλο «Ο μύθος του μεταβολικού συνδρόμου».⁴⁴

Στο ίδιο τεύχος, αλλά και στο Αμερικανικό *Diabetes*, υπήρχε άρθρο τεσσάρων διακεκριμένων διαβητολόγων, δύο Αμερικανών και δύο Ευρωπαίων, που σε συνεργασία δημοσίευσαν έντονη κριτική των αστήρικτων επιστημονικών απόψεων για την ύπαρξη του μεταβολικού συνδρόμου.⁴⁵

Αντικείμενο ιδιαίτερης κριτικής ήταν τα ποικίλα διαγνωστικά κριτήρια του συνδρόμου. Το γεγονός ότι μεταξύ όλων των επιστημονικών εταιριών που καθιέρωσαν διαγνωστικά κριτήρια υφίστανται διαφορές, καθώς και ότι υπάρχει η δυνατότητα διαφόρων συνδυασμών κριτηρίων με πιθανούς 11 έως 16 συνδυασμούς, ανάγουν το μεταβολικό σύνδρομο σε μια τεχνητή ιστορία που δημιουργεί αμφισβήτηση, αλλά και σκέψεις για το φαινόμενο των πολλών δημοσιεύσεων γύρω από αυτό. Ο Gale κατέληγε με το ότι «αν και δεν υπάρχει αμφιβολία ότι κάποιοι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου έχουν την τάση να συσσωρεύονται στα ίδια άτομα, ωστόσο βρήκαμε ότι το μεταβολικό σύνδρομο έχει ανακριβή διατύπωση, υπάρχει αβεβαιότητα όσον αφορά στην παθογένεσή του, και υπάρχουν σημαντικές αμφιβολίες για την αξία του ως παράγοντα κινδύνου». Το σύνολο του κινδύνου που συ-

γκεντρώνεται από τις διάφορες επιμέρους συνιστώσες του δεν είναι μεγαλύτερο, αν βάλουμε και τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου. Τέλος, η διάγνωση «μεταβολικό σύνδρομο» έχει μικρότερη προγνωστική αξία από τον δείκτη της μελέτης Framingham.

Είναι ενδιαφέρον ότι ακόμη και ο Reaven, ο οποίος πρώτος εισήγαγε τη θεωρία περί υπάρξεως ενός μεταβολικού συνδρόμου που τότε ονόμαζε σύνδρομο X έφτασε να παραδεχτεί το 2005 ότι «there is no reason to believe that the metabolic syndrome exists as a distinct clinical entity».⁴⁶

Άρθρα που αναφέρονται κριτικά στο μεταβολικό σύνδρομο δημοσιεύθηκαν μετά τον πάταγο που προκάλεσαν οι δημοσιεύσεις στο *Diabetologia* και στο *Diabetes*. Οι υποστηρικτές του συνδρόμου, εκτεθέντες επί σειρά ετών με πολλές δημοσιεύσεις, αρκούνται πλέον να αναφέρουν ως πλεονέκτημα της διάγνωσης «μεταβολικό σύνδρομο» την έμφαση στην αναζήτηση των διαφόρων παραγόντων κινδύνου αθηρωμάτωσης και την εν συνεχεία αντιμετώπισή τους με αλλαγή του τρόπου ζωής και ενδεχομένως με φάρμακα.^{47,48,49}

Δεν παύουν όμως και δημοσιεύσεις συγγραφέων που υποστηρίζουν την ύπαρξη της οντότητας του συνδρόμου και στηρίζονται σε στατιστικές συσχετίσεις, αναγνωρίζοντας όμως και μειονεκτήματα στην εργασία τους.⁵⁰ Ήδη ωστόσο, άρχισε η ανάστροφη πορεία και η έκφραση σκεπτικισμού για τη σκοπιμότητα ενός τεχνητού συνδρόμου.⁵¹ Τέλος, ως προς το πώς πρέπει να γίνεται η διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου εξακολουθεί η μεταβολή των κριτηρίων και οι σχετικές δημοσιεύσεις.⁵²

Μετά τα παραπάνω εκτεθέντα μπορούμε να καταλήξουμε στα εξής συμπεράσματα:

α) Δεν υπάρχει υπερinsουλιναιμία στον ΣΔ τύπου 2, τουλάχιστον με βιολογικά κριτήρια, και κατά συνέπεια, αναφερόμενοι σε διαβητικούς τύπου 2 δεν πρέπει να αναφέρουμε πλέον καθόλου τον όρο υπερinsουλιναιμία, που δημιουργεί σύγχυση και παρανοήσεις, διότι η δεν υφίσταται τέτοια διαταραχή ή, όταν υπάρχει, δεν έχουμε διαβήτη. Παραμένει σε χρήση μόνο ο όρος αντίσταση στην ινσουλίνη.

β) Το μεταβολικό σύνδρομο, ως φαινοτυπικό σύνδρομο που απαντά στην κλινική πράξη, σε μερικές συνιστώσες του πιθανόν έχει παθογενετικό υπόστρωμα την παχυσαρκία-αντίσταση στην ινσουλίνη-υποinsουλιναιμία και δεν μπορεί να έχει σχέση με υπερinsουλιναιμία, εφόσον στον ΣΔ τύπου 2 υπάρχει σχετική υποinsουλιναιμία. Η παχυσαρκία ως κύριο υπόστρωμα των επιμέρους συνιστωσών του μεταβολικού συνδρόμου αναγνωρίζεται και από θιασώτες του συνδρόμου.⁵³

γ) Η συνύπαρξη υπέρτασης, παχυσαρκίας και δυσλι-

* Αξιοσημείωτο είναι ότι οι δύο από τους τέσσερις συγγραφείς ήταν στο παρελθόν θιασώτες της οντότητας του μεταβολικού συνδρόμου.

πιδαιμίας, που παρατηρείται σε αρκετούς διαβητικούς ασθενείς, μπορεί κάλλιστα να αποδοθεί:

- Σε τυχαία συνύπαρξη παθολογικών γονιδίων με συνέπεια την εκδήλωση τριών παθολογικών καταστάσεων που είναι ιδιαίτερα συχνές σε άτομα ηλικίας άνω των 50 ετών και επηρεάζονται από περιβαλλοντικούς παράγοντες όπως είναι το στρες, η παχυσαρκία και η καθιστική ζωή.

- Στην αλληλεπίδραση απορρυθμισμένου διαβήτη και λιπιδίων, που δημιουργείται από την έλλειψη ινσουλίνης.

- Στις επιδράσεις του στρες, που προκύπτουν από την προσωπικότητα και τις συνθήκες ζωής, οι οποίες οδηγούν σε πολυφαγία, καθιστική ζωή και παχυσαρκία, αλλά επίσης υπέρταση και δυσλιπιδαιμία.

- Στα αντιυπερτασικά φάρμακα που συμβάλλουν σε δυσλιπιδαιμίες και επιδεινώνουν τον ΣΔ τύπου 2 (β-αποκλειστές ΣΝΣ και διουρητικά).

δ) Τέλος, οι συνιστώσες του μεταβολικού συνδρόμου απαιτούν ούτως ή άλλως αντιμετώπιση άσχετα με τη διάγνωση του «συνδρόμου».

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Reaven GM. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
- 2 Fraser R. Metabolic disorders in diabetes. *Br Med J* 1972;4:591-595.
- 3 Χαρσούλης Φ, Καραμήτσος Δ, Βυζαντιάδης Α, Σπηλιόπουλος Α, Οικονόμου-Αντωνιάδου Μ, Σινάκος Ζ. Ινσουλίνη και λιπίδια του ορού επί φυσιολογικών ατόμων, παχύσαρκων και διαβητικών ασθενών. *Materia Medica Greca* 1976;4:13-18.
- 4 Davies MJ, Metcalfe J, Gray IP, Day JL, Hales CN. Insulin deficiency rather than hyperinsulinaemia in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* 1993;10:305-312.
- 5 Cerasi E, Efendic S, Luft R. Dose response relation between plasma insulin and blood glucose levels during oral glucose loads in prediabetic and diabetic subjects. *Lancet* 1973;1:794-797.
- 6 Temple RC, Carrington CA, Luzio SD et al. Insulin deficiency in non insulin dependent diabetes. *Lancet* 1989;1:293-295.
- 7 Ward KW, Bolgiano DC, McKnight B, Halter JB, Porte D. Diminished b-cell secretory capacity in patients with non-in-sulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1984;74:1318-1328.
- 8 Nesher R, Della Casa L, Litvin Y et al. Insulin deficiency and insulin resistance in type 2 diabetes: Quantitative contributions of pancreatic and peripheral responses to glucose homeo-stasis. *Eur J Clin Invest* 1987;17:266-274.
- 9 Polonsky KS, Sturis J, Bell GI. Non-insulin dependent diabetes mellitus-a genetically programmed failure of the b-cell to compensate for insulin resistance. *N Eng J Med* 1996;334:777-783.
- 10 De Fronzo RA, Ferranini E. Insulin resistance: A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14:173-195.
- 11 Καραμήτσος ΔΘ. Υπερινσουλιναμία και σύνδρομο X. Μύθος ή πραγματικότητα. *Ελλ Διαβητολ Χρον* 1993;6:99-103.
- 12 Fain JN. Insulin secretion and action. *Metabolism* 1984;33:672-678.
- 13 Nagi DK, Hendra TJ, Ryle AJ et al. The relationships of insulin, intact proinsulin and 32-33 split proinsulin with cardio-vascular risk factors in type 2 diabetic subjects. *Diabetologia* 1990;33:532-537.
- 14 Davies MJ, Rayman G, Gray IP, Day JL, Hales CN. Insulin deficiency and increased plasma concentration of intact and 32/33 split proinsulin in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetic Medicine* 1993;10:313-320.
- 15 Nikkila EA. Regulation of hepatic production of plasma triglycerides by glucose and insulin. In Lundquist F, Tygstrup N, eds., Regulation of hepatic metabolism. Copenhagen Munksgaard 1974;360-378.
- 16 Durrington PN, Newton RS, Weinstein DB, Steinberg D. Effects of insulin and glucose on very low density lipoproteins triglyceride secretion by cultured rat hepatocytes. *J Clin Invest* 1982;70:63-73.
- 17 Stout RW. Insulin and atheroma. *Diabetes Care* 1990;13:631-654.
- 18 Durrington PN. Is insulin atherogenic? *Diabetic Medicine* 1992;9:597-600.
- 19 Scoppola A, Testa G, Frontoni S et al. Effect of insulin on cholesterol synthesis in type 2 diabetes patients. *Diabetes Care* 1995;18:1362-1369.
- 20 Wingard DL, Barret-Connor EL, Ferrara A. Is insulin really a heart disease risk factor? *Diabetes Care* 1995;18:1299-1304.
- 21 Jarret RJ. Editorial. Is insulin atherogenic? *Diabetologia* 1988;31:71-75.
- 22 Despres J, Lamarche B, Mauriege P et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Eng J Med* 1996;334:952-957.
- 23 Fuller JH and Stevens LK. Epidemiology of hypertension in diabetic patients and implication of treatment. *Diabetes Care* 1991;14:8-12.

- 24 Jarrett RJ. Hypertension in diabetic patients and differences between insulin dependent diabetes mellitus. *Am J Kidney Dis* 1989;3:14-16.
- 25 Καραμήτσος Δ, Μπακατσέλος Σ, Κλεισιάρης Β, Παπαλεξίου Γ, Ζαμπούλης Χ. Η συχνότητα της αρτηριακής υπέρτασης σε μη ινσουλινοεξαρτώμενους ασθενείς διαβητολογικών ιατρείων. *Ελλ Διαβητολ Χρον* 1989;2:40-44.
- 26 Weidmann P and Ferrari P. Central role of sodium in hyper-tension in diabetic subjects. *Diabetes Care* 1991;14:220-232.
- 27 Hall JE, Coleman TG, Mizelle HL. Does chronic hyperinsulinemia cause hypertension? *Am J Hypertens* 1989;2:171-173.
- 28 Izzo JL, Swislocki ALM. Insulin resistance: Is it truly the link? *Am J Med* 1991;90:2a-26S-31S.
- 29 Modam M, Halkin H. Hyperinsulinemia or increased sympathetic drive as links for obesity and hypertension. *Diabetes Care* 1991;14:470-487.
- 30 Karamitsos D, Hatzipetrou A, Bacatselos S, Kurtoglu G, Dimitriou D, Doulgeris C. NIDM and syndrome X: Coexistence of multifactorial abnormalities. Multiple risk factors in cardiovascular disease. Abstract Book of 3rd International Symposium 1994;p73.
- 31 Morales PA, Mitchell BD, Valdez RA, Hazuda HP, Stern MP, Haffner SM. Incidence of NIDDM and impaired glucose tolerance in hypertensive subjects. The San Antonio Heart study. *Diabetes* 1993;42:154-161.
- 32 Vaccaro O, Imperatore G, Iovino C, Rivellese AA, Riccardi G. Does impaired glucose tolerance predict hypertension? A prospective analysis. *Diabetologia* 1996;39:70-76.
- 33 Collins VR, Dowse GK, Finch CF, Zimmet P. An inconsistent relation between insulin and blood pressure in three Pacific island populations. *J Clin Epidemiol* 1990;43:1369-1378.
- 34 Asch S, Wingard DL, Barret Connor EL. Are insulin and hyper-tension independently related? *Ann Epidemiol* 1991;1:23-44.
- 35 Modam M, Hafkin H, Almong S, Lasky A, Eshkol A, Shefi M. Hyperinsulinaemia: A link between hypertension, obesity, and glucose intolerance. *J Clin Invest* 1985;75:809-817.
- 36 Saad MF, Howard G, Rewers M, Mykkanen L, Bergman RN, Savage PJ. Insulin resistance but not insulinemia is associated with hypertension: the insulin resistance atherosclerotic study. *Circulation* 1994;89:934(Abstr).
- 37 Λαζαρίδης Α. Η παθογένεια της υπέρτασης στο σακχαρώδη διαβήτη. *Ελλ Διαβητολ Χρον* 1989;2:35-39.
- 38 Weidmann P, Berete-Piccoli C, Trost BN. Pressor effect and responsiveness in hypertension accompanying diabetes mellitus. *Hypertension* 1985;(suppl 2)7:II-33-42.
- 39 O'Hare JA, Ferris JB, Brady D, Twomey B, O'Sullivan DJ. Exchangeable sodium and renin in hypertensive diabetic patients with and without nephropathy. *Hypertension* 1985;(suppl 2)7:II-43-48.
- 40 Rocchini AP, Key J, Bondie D et al. The effect of weight loss on the sensitivity of blood pressure to sodium in obese adolescents. *N Eng J Med* 1989;321:580-585.
- 41 Veves A, Akbari CM, Primavera J et al. Endothelial dysfunction and the expression of endothelial nitric oxide synthetase in diabetic neuropathy, vascular disease, and foot ulceration. *Diabetes* 1998;47:457-463.
- 42 Caballero AE, Arora S, Saouaf R et al. Microvascular and macrovascular reactivity is reduced in subjects at risk for type 2. *Diabetes* 1999;48:1856-1862.
- 43 Nilson PM. Hypertension and diabetes mellitus. In Williams G & Pickup J Textbook of Diabetes, 2nd edition, Blackwell Science, Oxford, 1997, pages 56.1-56.19.
- 44 Gale AM. The myth of the metabolic syndrome. *Diabetologia* 2005;48:1679-1683.
- 45 Kahn B, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. *Diabetologia* 2005;48:1684-1699.
- 46 Reaven GM. The metabolic syndrome: requiescat in pace. *Clin Chem* 2005;51:930-931.
- 47 Grundy SM. Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:399-404.
- 48 Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365:1415-1428.
- 49 Beaser RS, Levy P. Metabolic syndrome. A work in progress but a useful construct. *Circulation* 2007;115:1812-1818.
- 50 Pladevall M, Singal B, Williams LK, et al. A single factor underlies the metabolic syndrome: a confirmatory factor analysis. *Diabetes Care* 2006;29:113-122.
- 51 Kahn R. Metabolic syndrome: Is it a syndrome? Does it matter? *Circulation* 2007;115:1806-1811.
- 52 Daskalopoulou SS, Athyros VG, Kolovou GD, Anagnostopoulou KK, Mikhailidis DP. Definitions of metabolic syndrome: Where are we now? *Curr Vasc Pharmacol* 2006;4:185-197.
- 53 Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C; Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004;109:433-438.

15.7

ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΠΝΟΙΑΣ -ΥΠΟΠΝΟΙΑΣ ΥΠΝΟΥ**Ε. Δασκαλοπούλου, Ε. Βλαχογιάννης**

“Sleep is that golden chain that ties health and our body together”

Thomas Dekker

Η σχέση του συνδρόμου αποφρακτικής άπνοιας-υπόπνοιας ύπνου και του ΣΔ αποτελεί ένα ενδιαφέρον πεδίο έρευνας. Τα μέχρι τώρα αποτελέσματά της συνηγορούν υπέρ του ότι οι δύο αυτές παθολογικές καταστάσεις έχουν σχέση μεταξύ τους, ενίοτε αμφίδρομη, και ότι η παρουσία της μίας μπορεί να επιδεινώσει την άλλη. Τα τελευταία χρόνια έχει αποδειχθεί ότι ο επαρκής σε ποιότητα και διάρκεια νυκτερινός ύπνος συμβάλλει πολύ θετικά στη διαδικασία του μεταβολισμού. Ο περιορισμένος νυκτερινός ύπνος στις σύγχρονες κοινωνίες ενοχοποιείται, ως έναν βαθμό, για την «επιδημία» της παχυσαρκίας που έχει ενσκήψει τόσο στα παιδιά όσο και στους ενήλικες.

Το σύνδρομο της αποφρακτικής άπνοιας-υπόπνοιας ύπνου

Το σύνδρομο άπνοιας (έτσι θα το αναφέρουμε παρακάτω χάριν συντομίας) χαρακτηρίζεται από την παρουσία απνοιών ή υποπνοιών κατά τη διάρκεια του ύπνου, δηλαδή από την παρουσία επεισοδίων μείωσης ή και διακοπής της ροής του αέρα στον ανώτερο αεραγωγό. Η διάγνωση του συνδρόμου τίθεται όταν τα επεισόδια αυτά επαναλαμβάνονται περισσότερο από πέντε φορές στη διάρκεια μίας ώρας ύπνου (απνοιϊκός-υποπνοιϊκός δείκτης -ΑΥΔ). Η αποφρακτική άπνοια είναι ένα δυναμικό φαινόμενο. Η διακοπή της αναπνοής οφείλεται στην πολύ σημαντική ή και πλήρη σύμπτωση των φαρυγγικών τοιχωμάτων κατά την εισπνοή. Κατά τη διάρκεια της άπνοιας, η αναπνευστική προσπάθεια βαίνει συνεχώς εντεινόμενη, η ενδοθωρακική πίεση γίνεται συνεχώς αρνητικότερη, ο καρδιακός ρυθμός επιβραδύνεται, ο SaO₂% μειώνεται και καταγράφεται προοδευτική αύξηση του τόνου του συμπαθητικού. Για να επανέλθει ο τόνος των μυών και να αποκατασταθεί η βατότητα του φάρυγγα σημειώνεται μια «μικροαφύπνιση» του εγκεφάλου (arousal) που δεν την αντιλαμβάνεται ο ασθενής, στη διάρκεια της οποίας ο τόνος του συμπαθητικού αυξάνεται υπερβολικά.

Το σύνδρομο άπνοιας, δηλαδή, αποτελεί μια κατάσταση στρες κατά τη διάρκεια του ύπνου, όταν υπό φυσιολογικές συνθήκες επικρατεί ο τόνος του παρασυμπαθητικού, ή μια κατάσταση «φόβου και μάχης»

(fear and fight, όπως περιγράφεται στη βιβλιογραφία). Πολλές αξιόλογες μελέτες έχουν αποδείξει ότι στο σύνδρομο άπνοιας αυξάνεται σημαντικά ο καρδιαγγειακός κίνδυνος, ανεξαρτήτως λοιπών προδιαθεσικών παραγόντων που συνυπάρχουν.

Ο σακχαρώδης διαβήτης ως παθογενετικό αίτιο συνδρόμου άπνοιας

Ο επιπολασμός που εμφανίζει το σύνδρομο άπνοιας σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 είναι υψηλός. Σε πρόσφατη μελέτη που αφορούσε 279 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, ο επιπολασμός του συνδρόμου άπνοιας έφτασε στο 36%. Αν και ο ΣΔ τύπου 2 και το σύνδρομο άπνοιας έχουν έναν κοινό, πολύ σοβαρό παθογενετικό παράγοντα κινδύνου, τη σπλαγχνική παχυσαρκία, η στατιστική (με logistic regression) απέδειξε ότι ένα σημαντικό ποσοστό της μεταβλητότητας οφείλεται σε αυτόν καθεαυτόν τον ΣΔ τύπου 2.¹ Η αρνητική επίδραση του ΣΔ τύπου 2 στην αναπνοή και η αυξημένη τάση για εμφάνιση συνδρόμου άπνοιας αποδείχθηκε σε πειραματικές μελέτες σε ζώα, στα οποία προκλήθηκε διαβήτης. Οι διαβητικοί ασθενείς με νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ΑΝΣ) εμφανίζουν τον υψηλότερο επιπολασμό του συνδρόμου άπνοιας στον πληθυσμό των διαβητικών ατόμων, ανεξαρτήτως της βαρύτητας της νευροπάθειας.² Οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν αποφρακτικές άπνοιες και υπόπνοιες κυρίως στη φάση REM του ύπνου, όταν η τονική και φασική δραστηριότητα των διατεινόντων τον φάρυγγα μυών είναι πολύ ελαττωμένη, ακόμη και στα φυσιολογικά άτομα. Ο φάρυγγας φιλοξενεί πολλά είδη υποδοχέων, οι οποίοι είναι επιφορτισμένοι με την προστασία της βατότητάς του. Φαίνεται ότι, κατά τη διάρκεια του ύπνου, στους διαβητικούς ασθενείς με νευροπάθεια του ΑΝΣ δυσλειτουργούν τα αντανεκλαστικά τόξα που έχουν ως αφετηρία τους υποδοχείς αυτούς. Ωστόσο, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες, ώστε να διευκρινιστεί με σαφήνεια ο ρόλος της νευροπάθειας του ΑΝΣ στη διαταραχή της λειτουργικότητας του φάρυγγα και στον κεντρικό έλεγχο της αναπνοής κατά τον ύπνο.

Το σύνδρομο άπνοιας και ο μεταβολισμός της γλυκόζης

Ο Reaven GM³ σε πρόσφατο άρθρο ανασκόπησης στο οποίο έχει μια κριτική θέση απέναντι στο αποκαλούμενο μεταβολικό σύνδρομο (αν και ουσιαστικά αρχικός εμπνευστής του), περιλαμβάνει το σύνδρομο άπνοιας στα σύνδρομα που σχετίζονται με την αντίσταση στην ινσουλίνη. Παλαιότερα ορισμένοι συγγραφείς περιελάμβαναν το σύνδρομο άπνοιας στα κριτήρια του «μεταβολικού συνδρόμου» που το μετονόμαζαν από σύνδρομο Χ σε σύνδρομο Ζ.

Δύο μεγάλες προοπτικές μελέτες, δεκαετούς διάρκειας, κατέδειξαν αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση ΣΔ τύπου 2 σε άτομα με καθ' έξιν ροχαλητό, ανεξαρτήτως λοιπών προδιαθεσικών παραγόντων, όπως η παχυσαρκία, η σωματική άσκηση ή το κληρονομικό ιστορικό ΣΔ τύπου 2.^{4,5} Παρόλα αυτά, οι παραπάνω μελέτες δεν αποδεικνύουν σχέση αιτίου αιτιατού μεταξύ των δύο παθολογικών καταστάσεων.

Στη βιβλιογραφία πληθαίνουν οι αναφορές που υποστηρίζουν ότι οι ασθενείς με σύνδρομο άπνοιας παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης και σακχάρου νηστείας και αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη σε σχέση με άτομα χωρίς διαταραχές του ύπνου και ότι οι παράγοντες αυτοί επιδεινώνονται παράλληλα με τη σοβαρότητα του συνδρόμου άπνοιας.

Σε μοντέλο στατιστικής μελέτης (logistic regression), στο οποίο συνυπολογίστηκαν ο ΑΥΔ, ο BMI και το % ποσοστό του σωματικού λίπους, φάνηκε ότι ο λόγος των πιθανοτήτων (Odd Ratio) να εμφανίσει παθολογική καμπύλη σακχάρου ένας ασθενής με ΑΥΔ ≥ 5 /ώρα ύπνου είναι 2,15 (CI 1,05-4,38). Υποστηρίχθηκε, επίσης, ότι για κάθε αναπνευστικό αποφρακτικό επεισόδιο τα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας και η αντίσταση στην ινσουλίνη (εκτιμήθηκε με το μοντέλο HOMA) αυξάνονται περίπου κατά 0,5%.⁶

Τα παραπάνω επιβεβαιώνονται από τη μελέτη 1.046 ατόμων στο πλαίσιο της Sleep Heart Health Study. Και στη μελέτη αυτή αποδείχθηκε ότι όσο μεγαλύτερος είναι ο δείκτης της αναπνευστικής διαταραχής τόσο μεγαλύτερη είναι και η αντίσταση στην ινσουλίνη. Τα συμπεράσματα της προαναφερθείσας μελέτης είναι ότι πρώτον, η υποξυγοναιμία κατά τον ύπνο συνδέεται, ανεξαρτήτως λοιπών παραγόντων, με την αντίσταση στην ινσουλίνη και τη διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη και, δεύτερον, οι μικροαφυπνίσεις συνδέονται μόνο με την αντίσταση στην ινσουλίνη.⁷ Πρόσφατη μελέτη σε παχύσαρκα παιδιά κατέδειξε ότι τα παιδιά με σύνδρομο άπνοιας παρουσίασαν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη αντίσταση στην ινσουλίνη και υψηλότερα επίπεδα τριγλυκεριδίων σε σύγκριση με τα παιδιά χωρίς σύνδρομο άπνοιας, αν και οι δύο ομάδες δεν διέφεραν ως προς την ηλικία ή τον BMI.⁸

Η μελέτη Wisconsin που αφορούσε 1.387 άτομα πραγματοποιήθηκε σε δύο φάσεις: η πρώτη ήταν διαστρωματική και η δεύτερη προοπτική, διάρκειας 4 χρόνων. Τα αποτελέσματα της πρώτης φάσης συμφωνούν με αυτά άλλων, παρόμοιου σχεδιασμού, μελετών. Δηλαδή διαπιστώθηκε ότι τα άτομα με ΑΥΔ ≥ 15 παρουσίαζαν Odd Ratio 2,3 (CI 1,28-4,11, $p=0,005$) για εμφάνιση ΣΔ τύπου 2 σε σχέση με εκείνα που είχαν ΑΥΔ < 5 και επίσης ότι τα άτομα με ΑΥΔ ≥ 30 είχαν Odd Ratio 3,48 (CI 1,69-7,18, $p=0,0009$) συγκρινόμενα με

τα άτομα με ΑΥΔ $\geq 15 < 30$. Ωστόσο τα αποτελέσματα της 2ης φάσης δεν τεκμηριώνουν την άποψη ότι το ΣΑΥ μπορεί να αποτελεί αίτιο εμφάνισης ΣΔ τύπου 2. Τα άτομα με ΑΥΔ ≥ 15 παρουσίαζαν Odd Ratio=1,62 (CI 1,04-2,67, $p=0,24$) για εμφάνιση ΣΔ τύπου 2 σε 4 χρόνια, συγκρινόμενα με αυτά που είχαν ΑΥΔ < 5.⁹ Θα μπορούσε να υποστηριχθεί η άποψη πως το σύνδρομο άπνοιας, αν και είναι βέβαιο ότι επηρεάζει τον μεταβολισμό της γλυκόζης και την αντίσταση στην ινσουλίνη, δεν προκαλεί την εμφάνιση ΣΔ τύπου 2 κατά αυτοτελή τρόπο, αλλά μόνο σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες όπως η παχυσαρκία, η ηλικία ή η γενετική προδιάθεση.

Η επίδραση της θεραπείας του συνδρόμου άπνοιας στον μεταβολισμό της γλυκόζης.

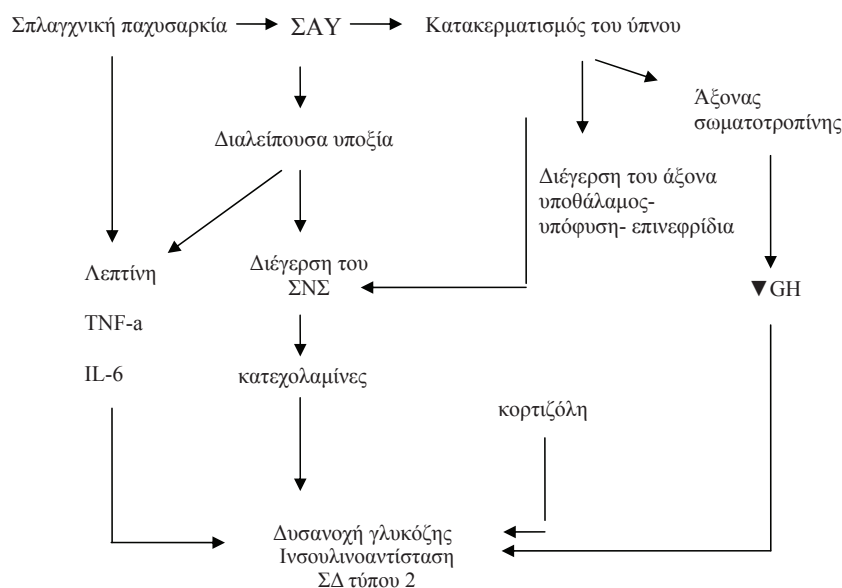
Τα αποτελέσματα της θεραπείας του συνδρόμου άπνοιας στον μεταβολισμό της γλυκόζης εμφανίζουν σημαντικές διαφοροποιήσεις στις διάφορες μελέτες, οι οποίες όμως παρουσιάζουν σημαντικά μεθοδολογικά προβλήματα. Η αξιολογότερη, επί του παρόντος, μελέτη αφορά 40 ασθενείς χωρίς ΣΔ τύπου 2 με μέτριο-σοβαρό σύνδρομο άπνοιας. Μελετήθηκε η ευαισθησία στην ινσουλίνη, με τη χρήση του υπερινσουλιναϊμικού ευγλυκαιμικού clamp, πριν και μετά τη θεραπεία με συσκευή CPAP (Continuous Positive Airway Pressure – συνεχής θετική πίεση αεραγωγού). Διαπιστώθηκε ότι η ευαισθησία αυξήθηκε στατιστικώς σημαντικά ήδη μετά τη δεύτερη ημέρα της θεραπείας και ότι τα αποτελέσματα αυτά βελτιώθηκαν έτι περαιτέρω μετά τη χρήση της CPAP επί 3 μήνες.¹⁰ Τα αποτελέσματα αυτά ήταν ιδιαιτέρως έκδηλα στα άτομα με BMI < 30 kg/m². Φαίνεται ότι η παχυσαρκία αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα που επικαλύπτει τα αποτελέσματα της θεραπείας και δικαιολογεί ως ένα σημείο τα αντιφατικά ευρήματα στις διάφορες μελέτες.

Το σύνδρομο άπνοιας και ΣΔ τύπου 2- Ενδιάμεσοι παθογενετικοί μηχανισμοί

Το σύνδρομο άπνοιας είναι μια κατάσταση διαλείποντος στρες που επαναλαμβάνεται πολλές φορές κατά τη διάρκεια του ύπνου και μπορεί να επηρεάσει τον μεταβολισμό της γλυκόζης μέσω διαφόρων οδών¹¹ (σχήμα 15.7.1):

1. Διέγερση του Συμπαθητικού Νευρικού Συστήματος (ΣΝΣ)

Ενώ κατά τη διάρκεια του φυσιολογικού ύπνου ο τόνος του ΣΝΣ μειώνεται και κυριαρχεί ο τόνος του παρασυμπαθητικού, κατά τον ύπνο των ασθενών με σύνδρομο άπνοιας ο τόνος του ΣΝΣ εξακολουθεί να



σχήμα 15.7.1 Οι παθογενετικοί μηχανισμοί που συνδέουν το σύνδρομο άπνοιας (ΣΑΥ) με την αντίσταση στην ινσουλίνη και τον ΣΔ τύπου 2¹¹

είναι αυξημένος, ενίοτε περισσότερο απ' ό,τι συμβαίνει κατά την εγρήγορση. Στη διάρκεια κάθε επεισοδίου άπνοιας ο τόνος του ΣΝΣ αυξάνεται προοδευτικά με το ζενίθ να καταγράφεται στο τέλος της άπνοιας. Η δραστηριότητα του ΣΝΣ είναι γνωστό ότι επηρεάζει τον μεταβολισμό της γλυκόζης μέσω της γλυκογονόλυσης και της γλυκονεογένεσης.

α. Η διαλείπουσα υποξαιμία, κατά την οποία οι μηχανισμοί προσαρμογής δεν έχουν τον απαραίτητο χρόνο να κινητοποιηθούν, αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα διέγερσης του ΣΝΣ. Πειραματόζωα που εκτέθηκαν σε διαλείπουσα υποξία παρουσίασαν αύξηση των επιπέδων της ινσουλίνης ως αποτέλεσμα επιδείνωσης της δοκιμασίας ανοχής γλυκόζης (ΔΑΓ). Άτομα που εκτέθηκαν επίσης σε συνθήκες οξείας υποξίας παρουσίασαν επιδείνωση της ΔΑΓ και αύξηση των επιπέδων των κατεχολαμινών.¹² Η διαλείπουσα υποξαιμία και το οξειδωτικό στρες θα μπορούσαν να επηρεάσουν την ομοιόσταση της γλυκόζης μέσω της επίδρασής τους στον HIF-1 (hypoxia inducible factor 1). Ο HIF-1 είναι ένας ενδοπυρηνικός παράγοντας που επάγει την έκφραση διαφόρων γονιδίων που έχουν σχέση με την κωδικοποίηση γλυκολυτικών ενζύμων και μεταφορέων της γλυκόζης.¹³

β. Οι μικροαφυπνίσεις ενοχοποιούνται για το μέγιστο του τόνου του ΣΝΣ που παρατηρείται στο τέλος των απνοϊκών επεισοδίων.

2. Διέγερση του άξονα Υποθάλαμος-Υπόφυση-Επινεφρίδια

Πολλές σύγχρονες κλινικές και πειραματικές μελέτες εστιάζονται στον ρόλο του υποθαλάμου στην απορ-

ρύθμιση του μεταβολισμού της γλυκόζης και στην αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη.¹⁴ Εξάλλου, φαίνεται ότι ο φυσιολογικός ύπνος ασκεί πολύ σημαντική επίδραση στον μεταβολισμό της γλυκόζης μέσω του υποθαλάμου.

Έχει αποδειχθεί ότι οι συχνές νυκτερινές αφυπνίσεις προκαλούν αύξηση των επιπέδων της κορτιζόλης στο πλάσμα και στον σίελο, ενώ η πειραματικά προκληθείσα πλήρης ή μερική στέρηση ύπνου αυξάνει τα επίπεδα της κορτιζόλης κατά 45% και 37% αντιστοίχως. Οκτώ μελέτες κατέδειξαν ότι ο περιορισμένος ή ο κακής ποιότητας ύπνος απορρυθμίζει την όρεξη και τον ημερονύκτιο ρυθμό έκκρισης της κορτιζόλης, αυξάνει τα επίπεδα της γκρελίνης, την τάση των ατόμων για κατανάλωση υδατανθράκων και τον κίνδυνο για παχυσαρκία. Τέσσερις μελέτες κατέδειξαν επιπλέον ότι το «χρέος ύπνου» αυξάνει την αντίσταση στην ινσουλίνη και τον κίνδυνο για εμφάνιση ΣΔ τύπου 2.¹⁵

Τα επίπεδα της κορτιζόλης και της φλοιοτρόπου ορμόνης (CRH) στους ασθενείς με σύνδρομο άπνοιας είναι υψηλότερα από αυτά των φυσιολογικών ατόμων, τόσο πριν όσο και μετά τον ύπνο. Οι υψηλές τιμές της κορτιζόλης και η διαταραχή του ημερονύκτιου ρυθμού έκκρισής της μπορεί να έχουν σημαντική επίδραση στα επίπεδα του σακχάρου και του ρυθμού έκκρισης της ινσουλίνης. Ο αριθμός των μελετών που εξέτασαν την επίδραση της θεραπείας με τη συσκευή CPAP στα επίπεδα της κορτιζόλης είναι μικρός και τα αποτελέσματα αντιφατικά. Απαιτείται συστηματικότερη έρευνα, ώστε να διευκρινιστεί ο βαθμός αποκατάστασης των διαταραχών του υποθαλαμικού άξονα μετά τη θεραπεία του συνδρόμου άπνοιας.

3. Επίδραση στον άξονα της σωματοτροπίνης

Η μέγιστη παλμική έκκριση της αυξητικής ορμόνης (GH) στον άνθρωπο συμβαίνει κατά το πρώτο ήμισυ του νυκτερινού ύπνου και μάλιστα κατά τον ύπνο των βραδέων κυμάτων.¹⁶ Επί του παρόντος οι ακριβείς νευροενδοκρινικοί μηχανισμοί του φαινομένου αυτού δεν είναι γνωστοί. Διαπιστώθηκε ότι η σωματοστατίνη δεν επηρεάζει, ενώ η χορήγηση της εκλυτικής ορμόνης της σωματοτρόπου ορμόνης (GHRH) ενισχύει τη νυκτερινή έκκριση της GH.

Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι τα επίπεδα της GH είναι μειωμένα στους ασθενείς με σύνδρομο άπνοιας, γεγονός που αποδίδεται στον διαταραγμένο ύπνο και στη μείωση της διάρκειας του ύπνου των βραδέων κυμάτων. Ελάττωση της GH συνεπάγεται μείωση της παραγωγής του ινσουλινομορφου παράγοντα-1 (IGF-1) από το ήπαρ και μείωση των επιπέδων του στην κυκλοφορία. Έχει αποδειχθεί ότι τα χαμηλά κυκλοφορούντα επίπεδα (IGF-1) αποτελούν σημαντικό, ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση δυσανοχής στη γλυκόζη και ΣΔ τύπου 2.¹⁷

4. Φλεγμονώδεις κυτταροκίνες

Τα επεισόδια της διαλείπουσας υποξυγοναιμίας -και της επακόλουθης επανοξυγόνωσης- που δημιουργούν συνθήκες προσομοιάζουσες στο φαινόμενο ισχαιμίας-επαναιμάτωσης των ιστών, προκαλούν μια μορφή οξειδωτικού στρες και αφετηρία μιας φλεγμονώδους διαδικασίας. Η θεωρία ότι οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες επάγουν διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης αποκτά συνεχώς περισσότερους θιασώτες.

Ο ρόλος του TNF-α στην εμφάνιση αντίστασης στην ινσουλίνη έχει μελετηθεί ευρέως. Εντυπωσιακό είναι το γεγονός ότι παχύσαρκα ποντίκια, με ομόζυγη απουσία των γονιδίων που εκφράζουν τους υποδοχείς του TNF-α, φαίνεται να προστατεύονται από τον κίνδυνο να αναπτύξουν αντίσταση στην ινσουλίνη. Αποδείχθηκε, τόσο *in vivo* όσο και *in vitro*, ότι ο TNF-α μπορεί να επηρεάσει αρνητικά τη μέσω της ινσουλίνης πρόσληψη και αποθήκευση της γλυκόζης.

Οι ασθενείς με σύνδρομο άπνοιας έχουν αυξημένα επίπεδα TNF-α συγκρινόμενοι με φυσιολογικούς μάρτυρες. Τα επίπεδα του TNF-α συσχετίστηκαν θετικά με τη βαρύτητα του συνδρόμου άπνοιας και κυρίως με τον χρόνο του ύπνου που ο SaO₂% ήταν μικρότερος του 90%. Η θεραπεία με συσκευή CPAP επί έναν μήνα μείωσε στατιστικώς σημαντικά τα επίπεδα του TNF-α στον ορό, καθώς και την 24ωρη παραγωγή του από τα μονοκύτταρα των ασθενών.¹⁸

Υψηλά επίπεδα IL-6 έχουν βρεθεί σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, καθώς και θετική συσχέτιση των επιπέδων

αυτών με την αντίσταση στην ινσουλίνη. Έχει διαπιστωθεί ότι ασθενείς με σύνδρομο άπνοιας παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα IL-6 και ότι τα επίπεδα αυτά μειώνονται με τη θεραπεία του συνδρόμου.¹⁹

5. Λιποκυτταροκίνες

Τα τελευταία χρόνια αποκαλύφθηκε ότι ο λιπώδης ιστός και ιδιαίτερα το σπλαγχνικό λίπος αποτελεί ένα πολύ ενεργό ενδοκρινικό όργανο, το οποίο βρίσκεται σε συνεχή «επικοινωνία» και σχέση αλληλοτροφοδότησης με άλλα όργανα, συμπεριλαμβανομένων του ANΣ και του υποθαλαμικού άξονα. Η πλειονότητα των ασθενών με σύνδρομο άπνοιας παρουσιάζει σπλαγχνική παχυσαρκία.

Η λεπτίνη εκκρίνεται από τον λιπώδη ιστό και επηρεάζει μηχανισμούς που έχουν σχέση με τον έλεγχο του σωματικού βάρους και την ενεργειακή ομοιοστασία. Ελαττώνει την έκκριση της ινσουλίνης, ενώ αυξάνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη.

Η αντίσταση στην ινσουλίνη αυξάνει την έκκριση της λεπτίνης ανεξαρτήτως σωματικού βάρους.

Στους ασθενείς με σύνδρομο άπνοιας τα επίπεδα της λεπτίνης είναι αυξημένα, πολλές φορές δυσανάλογα του αναμενόμενου βάσει του σωματικού βάρους. Τα επίπεδα της λεπτίνης συσχετίστηκαν θετικά με τον ΑΥΔ και με το ποσοστό του χρόνου του ύπνου με SaO₂ % <90%. Αυτό πιθανότατα συμβαίνει ως αντιροπιστικός μηχανισμός, δεδομένου ότι η λεπτίνη έχει διεγερτική επίδραση στο κέντρο της αναπνοής και σε συνθήκες υποξίας αυξάνουν τα επίπεδά της. Με τον μηχανισμό αυτό εξηγείται και η μείωση των επιπέδων της μετά τη θεραπεία με συσκευή CPAP, ενώ κανένας άλλος σχετικός παράγοντας δεν μεταβάλλεται. Όμως, παρά τα υψηλά επίπεδα της λεπτίνης, οι ασθενείς με σύνδρομο άπνοιας δεν φαίνεται να προστατεύονται από τις μεταβολικές διαταραχές εκείνες, στις οποίες η λεπτίνη έχει ευνοϊκή επίδραση. Για τον λόγο αυτό θεωρείται ότι οι ασθενείς με σύνδρομο άπνοιας αναπτύσσουν αντίσταση στη λεπτίνη.²⁰

Η αδιπονεκτίνη είναι επίσης μια ορμόνη που παράγεται από τον λιπώδη ιστό και μειώνει την αντίσταση στην ινσουλίνη. Τα επίπεδα της αδιπονεκτίνης συσχετίζονται κατά παράδοξο τρόπο αρνητικά με τον BMI. Οι λιγοστές μελέτες που έγιναν στους ασθενείς με σύνδρομο άπνοιας κατέδειξαν χαμηλά επίπεδα αδιπονεκτίνης, τα οποία συσχετίστηκαν αρνητικά με τον ΑΥΔ και με το ποσοστό του χρόνου του ύπνου με SaO₂ % <90%. Τα επίπεδα αδιπονεκτίνης αυξήθηκαν λίγες ημέρες μετά την εφαρμογή της θεραπείας.²¹

Άλλες λιποκυτταροκίνες, π.χ. η ρεζιστίνη, δεν έχουν μελετηθεί ακόμη σε ασθενείς με σύνδρομο άπνοιας.

Συνύπαρξη σακχαρώδη διαβήτη και συνδρόμου άπνοιας

Δεδομένου ότι τόσο ο ΣΔ όσο και το σύνδρομο άπνοιας συνιστούν, μεμονωμένα, παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, η συνύπαρξή τους μπορεί να επηρεάσει έτι περαιτέρω δυσμενώς την υγεία των ασθενών. Εξάλλου, όπως από τα ανωτέρω προκύπτει, η μία παθολογική κατάσταση μπορεί να επηρεάσει την εξέλιξη της άλλης.

Οι ασθενείς που πάσχουν από σύνδρομο άπνοιας παρουσιάζουν πολύ συχνά υπνηλία, διαταραχή των γνωσιακών λειτουργιών και κατάθλιψη, καταστάσεις που δεν ευνοούν τη συμμόρφωση στη φαρμακευτική και διαιτητική αγωγή και στη σωματική άσκηση και γενικώς δυσχεραίνουν τη ρύθμιση της γλυκαιμίας. Η θεραπευτική αντιμετώπιση των διαταραχών της αναπνοής κατά τον ύπνο εξαλείφει την υπνηλία και βελτιώνει την ψυχική κατάσταση των πασχόντων. Επίπλεον φαίνεται, ότι με την εφαρμογή της συσκευής CPAP διακόπτονται κοινές ενδιάμεσες παθογενετικές οδοί και μπορεί να βελτιωθεί η ευαισθησία στην ινσουλίνη. Η ολοκληρωμένη προσέγγιση των ασθενών με ΣΔ τύπου 2 είναι απαραίτητο να περιλαμβάνει ερωτήσεις σχετικές με τον ύπνο των ασθενών και οι πάσχοντες να παραπέμπονται στα ειδικά εργαστήρια ύπνου για την απαραίτητη έρευνα, εφόσον υπάρχουν ενδείξεις ή αυξημένη υπόνοια σχετικής διαταραχής.²²

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- West SD, Nicoll DJ, Stradling JR. Prevalence of obstructive sleep apnoea in men with type 2 diabetes. *Thorax* 2006;61:945-950.
- Bottini P, Dottorini ML, Cordoni MC, et al. Sleep-disordered breathing in nonobese diabetic subjects with autonomic neuropathy. *Eur Respir J* 2003;22:654-660.
- Reaven GM. The metabolic syndrome. Requiescat in pace. *Clin Chem* 2005;51:931-938.
- Elmasry A, Janson C, Lindberg E et al. The role of habitual snoring and obesity in the development of diabetes: a 10-year follow-up study in a male population. *J Intern Med* 2000;248:13-20.
- Al Delaimy WK, Manson JE, Willett WC et al. Snoring as a risk factor for type II diabetes mellitus: a prospective study. *Am J Epidemiol* 2002;155:387-393.
- Ip MS, Lam B, Ng MM et al. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:670-676.
- Punjabi NM, Shalar E, Redline S et al. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 2004;160:521-530.
- Flint J, Kothare SV, Zihlif M et al. Association between inadequate sleep and insulin resistance in obese children. *J Pediatr* 2007;150:364-369.
- Richmuth KJ, Austin D, Skatrud JB, Young T. Association of sleep apnea and type II diabetes. A population-based study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1590-1595.
- Harsch IA, Schahin SP, Rodespiel-Troger M et al. Continuous positive airway pressure treatment rapidly improves insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:156-162.
- Punjabi NM, Polotsky VY. Disorders of glucose metabolism in sleep apnea. *J Appl Physiol* 2005;99:1998-2007.
- Larsen JJ, Hansen JM, Olsen NY et al. The effect of altitude hypoxia on glucose homeostasis in men. *J physiol* 1997;504:241-249.
- Iyer Ny, Kotch LE, Agani F et al. Cellular and developmental control of O₂ homeostasis by hypoxia-inducible factor 1a. *Genes Dev* 1998;12:149-162.
- Koshiyama H, Hamamoto Y, Honjo S et al. Hypothalamic pathogenesis of type 2 diabetes. *Med Hypotheses* 2006;67:307-310.
- Spiegel K, Knuston K, Leproult R et al. Sleep loss: a novel risk factor for insulin resistance and type 2 diabetes. *J Appl Physiol* 2005;99:2008-2019.
- Goldenberg N, Barkan A. Factors regulating growth hormone secretion in humans. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007;36:37-55.
- Sandhu MS, Heald AH, Gibson JM et al. Circulating concentrations of insulin-like growth factor-1 and development of glucose intolerance: a prospective observational study. *Lancet* 2002;359:1740-1745.
- Minoguchi K, Tazaki T, Yokoe T et al. Elevated production of tumor necrosis factor-α by monocytes in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2004;126:1473-1479.
- Νικητίδου Ο. Δείκτες φλεγμονής του ενδοθηλίου σε ασθενείς με σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας-υπόπνοιας ύπνου, πριν και μετά τη χρήση της συσκευής CPAP. Διπλωματική εργασία Πρόγραμμα μεταπτυχιακών σπουδών ΑΠΘ 2006.
- Yee BJ, Cheung J, Phipps P et al. Treatment of obesity hypoventilation syndrome and serum leptin. *Respiration* 2006;73:209-212.

- 21 Zhang X, Yin K, Li C et al. Effect of continuous positive airway pressure treatment on serum adiponectin level and mean arterial pressure in male patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chin Med J* 2007;120:1477-1481.
- 22 Chasens ER. Obstructive sleep apnea, daytime sleepiness, and type 2 diabetes. *Diabetes Educ* 2007;33:475-482.

15.8

ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΚΑΠΝΙΣΜΑ

Φ. Ηλιάδης, Δ. Καραμήτσος

Το κάπνισμα αποτελεί αιτία νοσηρότητας και θανάτου. Σύμφωνα με μία μεγάλη επιδημιολογική μελέτη, μεταξύ των καπνιστών, 52% των θανάτων στους άνδρες και 43% των θανάτων στις γυναίκες οφείλονται σε παθήσεις που είναι συνέπειες του καπνίσματος.¹ Ωστόσο το γεγονός αυτό δεν φαίνεται να επηρεάζει τις συνήθειες του καπνίσματος στους διαβητικούς ασθενείς, παρόλο που ως ομάδα παρουσιάζουν μεγαλύτερο κίνδυνο καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας σε σχέση με τα μη διαβητικά άτομα.² Παρόλο που η γενική συχνότητα του καπνίσματος μεταξύ των ανθρώπων που κατοικούν στις πολιτισμένες χώρες έχει μειωθεί, ο αριθμός των καπνιστών εξακολουθεί να είναι μεγάλος και στους διαβητικούς δεν φαίνεται να είναι μικρότερος απ' ό,τι στον γενικό πληθυσμό.³⁻⁵ Έτσι, τα άτομα που έχουν ΣΔ τύπου 1 καθίστανται καπνιστές, σε αναλογία που δεν διαφέρει της αντιστοίχης του γενικού πληθυσμού, ενώ οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 είναι ήδη καπνιστές όταν εκδηλώνεται ο διαβήτης τους. Οι μελέτες της κοινωνικής διασποράς των καπνιστών δείχνουν ότι οι καπνιστές ανήκουν περισσότερο στα χαμηλά κοινωνικο-οικονομικά στρώματα. Για παράδειγμα, οι άνθρωποι που δεν τελείωσαν το γυμνάσιο/λύκειο είναι σε μεγαλύτερη συχνότητα καπνιστές, σε σύγκριση με τον λοιπό πληθυσμό.⁶ Οι μορφωμένοι άνθρωποι διακόπτουν το κάπνισμα συχνότερα από τους αμόρφωτους.⁷ Μεταξύ των διαβητικών καπνιστών η συχνότητα του καπνίσματος μειώνεται, καθώς η διάρκεια του διαβήτη αυξάνεται.⁴ Μελέτες σε διδύμους έδειξαν ότι ο αριθμός των τσιγάρων που καπνίζονται ημερησίως και η ικανότητα διακοπής του καπνίσματος έχει σχέση με το γενετικό υπόστρωμα.⁸

Μεταβολικές επιδράσεις καπνίσματος και νικοτίνη

Οι μεταβολικές επιδράσεις του καπνίσματος έχουν διερευνηθεί κυρίως σε μη διαβητικά άτομα. Σε αρκετές μελέτες έχει φανεί ότι το κάπνισμα προκαλεί αύξηση

της ινσουλινοαντίστασης σε μη διαβητικούς άνδρες⁹⁻¹¹ και μάλιστα υπάρχει μείωση των δεικτών της ινσουλινοευαισθησίας που κυμαίνεται από 10-40%. Επίσης ο βαθμός της ινσουλινοαντίστασης παρουσιάζει θετική συσχέτιση με την ποσότητα του καταναλωμένου καπνού.¹² Πιθανόν το κάπνισμα και η νικοτίνη να προκαλούν αύξηση της ινσουλινοαντίστασης αυξάνοντας τα επίπεδα των ανταγωνιστικών προς την ινσουλίνη ορμονών (κατεχολαμίνες, κορτιζόλη, αυξητική ορμόνη) και επηρεάζοντας το αυτόνομο νευρικό σύστημα.¹³⁻¹⁸ Επιπλέον το κάπνισμα αυξάνει τα επίπεδα των ελεύθερων λιπαρών οξέων, τα οποία επίσης συμβάλλουν στη μείωση της ινσουλινοευαισθησίας.¹⁴ Ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι η ινσουλινοαντίσταση ομαλοποιείται οκτώ εβδομάδες μετά τη διακοπή του καπνίσματος, παρά την αύξηση του σωματικού βάρους κατά 2,7 Kg.¹⁹

Στις λίγες μελέτες που έχουν γίνει σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, έχει επιβεβαιωθεί η αρνητική επίδραση του καπνίσματος στην ινσουλινοευαισθησία και αυτών των ασθενών.^{20,21}

Οι καπνιστές, επίσης, παρουσιάζουν χαμηλότερα επίπεδα HDL και υψηλότερα επίπεδα τριγλυκεριδίων, μικρών πυκνών LDL σωματιδίων, ινωδογόνου και αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου σε σχέση με τους μη καπνιστές.^{10,11}

Κάπνισμα και αυξημένος κίνδυνος ΣΔ τύπου 2

Από πολλούς θεωρείται ότι το κάπνισμα αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα για την εμφάνιση ΣΔ τύπου 2, καθώς φαίνεται ότι σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες.²² Πράγματι, αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι οι άνδρες καπνιστές παρουσιάζουν σε μεγαλύτερη συχνότητα διαβήτη τύπου 2 σε σχέση με τους μη καπνιστές (σχέση μέχρι 1,94), ενώ ο κίνδυνος σχετίζεται θετικά με τον αριθμό των τσιγάρων.²³⁻³⁰ Μάλιστα η αύξηση του κινδύνου εμφάνισης του διαβήτη αρχίζει να μειώνεται έπειτα από πενταετή και εξαλείφεται έπειτα από εικοσαετή διακοπή του καπνίσματος.^{25,27} Αν και οι μελέτες που αφορούν στις καπνίστριες γυναίκες είναι περιορισμένες, τα αποτελέσματά τους είναι παρόμοια και δείχνουν αύξηση του κινδύνου εμφάνισης ΣΔ τύπου 2, σε σχέση με τις μη καπνίστριες, κατά 1,42.^{31,32}

Κάπνισμα και ρύθμιση του διαβήτη

Αν και έχει μελετηθεί ελάχιστα η επίδραση του καπνίσματος στη ρύθμιση του διαβήτη, σε μελέτη που αφορούσε σε 667 ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 φάνηκε ότι το κάπνισμα αποτελούσε προβλεπτικό παράγοντα πτωχής ρύθμισης του διαβήτη,³³ ενώ σε μία άλλη μελέ-

τη, ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 που κάπνιζαν χρειάζονταν μεγαλύτερες δόσεις ινσουλίνης σε σχέση με τους μη καπνιστές.³⁴ Περιέργως, σε μη διαβητικούς, το κάπνισμα σχετίζεται με χαμηλότερες τιμές HbA1c.³⁵

Μακροαγγειακές επιπλοκές του διαβήτη στους καπνιστές

Όπως και στα μη διαβητικά άτομα έτσι και στους διαβητικούς ασθενείς το κάπνισμα αυξάνει τη συχνότητα της νοσηρότητας και της θνητότητας από καρδιαγγειακά νοσήματα.^{1,36-38} Το κάπνισμα αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για θάνατο από στεφανιαία νόσο, ιδιαίτερος σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2.³⁹

Ο συνδυασμός του διαβήτη με το κάπνισμα αυξάνει την ανάπτυξη των μεγαλοαγγειακών επιπλοκών.⁴⁰⁻⁴³ Σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, η μελέτη UKPDS έδειξε ξεκάθαρα ότι το κάπνισμα αποτελεί σημαντικό και ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για νόσο στεφανιαίων αρτηριών,⁴⁴ αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο⁴⁵ και περιφερική αρτηριακή νόσο.⁴⁶

Στη Nurses' Health Study, που αφορούσε σε γυναίκες με ΣΔ τύπου 2, ο κίνδυνος νόσου στεφανιαίων αρτηριών ήταν μεγαλύτερος, σε σχέση με τις μη καπνίστριες, κατά 21% στις καπνίστριες που είχαν ήδη διακόψει το κάπνισμα, κατά 66% στις καπνίστριες 1-14 τσιγάρων/ημέρα και κατά 168% στις καπνίστριες περισσότερων από 14 τσιγάρων/ημέρα.⁴⁷ Ο κίνδυνος για νόσο στεφανιαίων αρτηριών στις ασθενείς που είχαν διακόψει το κάπνισμα για πάνω από 10 έτη ήταν παρόμοιος με αυτόν των μη καπνιστριών.⁴⁸ Καθώς η διακοπή του καπνίσματος επιφέρει σημαντική μείωση του κινδύνου εμφάνισης νόσου στεφανιαίων αρτηριών στους διαβητικούς ασθενείς, πρέπει να αποτελεί πρώτη προτεραιότητα ανάλογη της μείωσης της χοληστερόλης, της αρτηριακής πίεσης και της υπεργλυκαιμίας. Σε διάφορες κλινικές μελέτες με διαβητικούς ασθενείς, η μείωση της χοληστερόλης πέτυχε κατά 25-55% μείωση του κινδύνου εμφάνισης των σημαντικών στεφανιαίων επεισοδίων,^{49,50} η αυστηρή ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης 21% μείωση των στεφανιαίων επεισοδίων⁵¹ και ο αυστηρός γλυκαιμικός έλεγχος 16% μείωση των στεφανιαίων επεισοδίων.⁵² Από την άλλη πλευρά, τα αποτελέσματα της Nurses' Health Study έδειξαν ότι ο κίνδυνος για στεφανιαία νόσο που μπορεί να αποδοθεί στο κάπνισμα ανερχόταν στο 19%.

Σε δική μας μελέτη, οι καπνιστές ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 είχαν διπλάσια συχνότητα περιφερικής αγγειοπάθειας σε σχέση με τους μη καπνιστές.⁵³ Περιέργως ο Κατσιλάμπρος και συν. δεν βρήκαν σημαντική συσχέτιση του καπνίσματος με την περιφερική αρτηριακή νόσο, αλλά ο αριθμός των ατόμων που μελετήθηκαν ήταν μικρός (193 άτομα).⁵⁴

Μικροαγγειακές επιπλοκές και κάπνισμα

Το κάπνισμα επιταχύνει την εμφάνιση και την εξέλιξη των μικροαγγειακών επιπλοκών του διαβήτη και ιδίως της νεφροπάθειας.^{55,56} Σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1, το κάπνισμα αυξάνει 2,2 φορές τον κίνδυνο εμφάνισης λευκωματουρίας.⁵⁷ Σε άλλη έρευνα βρέθηκε ότι η εξέλιξη της νεφροπάθειας ήταν μικρότερη μεταξύ των μη καπνιστών (11%) σε σύγκριση με τους καπνιστές (53%) και όσους είχαν διακόψει το κάπνισμα (33%).⁵⁸ Μεγάλο ποσοστό νεφροπαθών διαβητικών (περίπου 90%) που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση είναι καπνιστές.⁵⁸⁻⁶¹ Σε δύο προοπτικές μελέτες του Chuahirum και συν. επιβεβαιώθηκε η αρνητική επίδραση του καπνίσματος στη νεφροπάθεια του ΣΔ τύπου 2, ακόμη και σε ασθενείς που λαμβάνουν την κατάλληλη αντιπερτασική αγωγή.^{62,63} Σχετικά πρόσφατα φάνηκε ότι το κάπνισμα προκαλεί τόσο λειτουργικές όσο και δομικές αλλοιώσεις στα νεφρικά σπειράματα των ασθενών με ΣΔ τύπου 2.⁶⁴ Όλες οι έρευνες συμφωνούν στα ευρήματά τους σε σχέση με το κάπνισμα και τη νεφροπάθεια.

Ο ρόλος του καπνίσματος σε σχέση με την αμφιβληστροειδοπάθεια δεν έχει απόλυτα διευκρινιστεί. Γενικώς το κάπνισμα δεν θεωρείται ισχυρός παράγοντας κινδύνου για αμφιβληστροειδοπάθεια.⁶⁵ Υπάρχουν μελέτες που βρίσκουν συσχέτιση^{56,66} και άλλες που δεν βρίσκουν.^{56,66,67} Το βέβαιο είναι ότι το κάπνισμα μειώνει την κυκλοφορία του αίματος στον αμφιβληστροειδή⁶⁸ και είναι γνωστό ότι η υποξία προκαλεί παραγωγή νεόπλαστων τριχοειδών μέσω έκλυσης αυξητικών παραγόντων.⁶⁹ Σε παλαιότερη μελέτη το κάπνισμα βρέθηκε να σχετίζεται θετικά και με τη βαρύτητα της αμφιβληστροειδοπάθειας (παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια).⁷⁰ Σε μεταγενέστερη μελέτη δεν βρέθηκε συσχέτιση του καπνίσματος με την εξέλιξη της αμφιβληστροειδοπάθειας.⁷¹ Όμως η εξέλιξη της αμφιβληστροειδοπάθειας εξαρτάται από πολλούς παράγοντες και σε πολυπαραγοντικά φαινόμενα δεν είναι πάντοτε εύκολη η απομόνωση ενός παράγοντα.

Το κάπνισμα είναι γνωστός παράγοντας κινδύνου για εμφάνιση νευροπάθειας.^{72,73} Σε σχετική μελέτη που αφορούσε σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 και 2, βρέθηκε ότι οι καπνιστές είχαν μεγαλύτερη συχνότητα νευροπάθειας συγκρινόμενοι με τους μη καπνιστές.⁷⁴ Επιπλοκές νευροπάθειας με κύρια παθογένεια την απόφραξη μικρών αγγείων είναι πολύ πιθανό να ευνοούνται από το κάπνισμα, δεδομένου ότι η νικοτίνη προκαλεί αγγειοσυσπασση και θρομβωτική διάθεση. Ωστόσο, η επίδραση του καπνίσματος στην ανάπτυξη και στην εξέλιξη της διαβητικής νευροπάθειας είναι σχετικά δύσκολο να εκτιμηθεί λόγω της ποικίλης διαγνωστικής μεθοδολογίας που χρησιμοποιείται και της

πίνακας 15.8 1ης γραμμής φαρμακευτικές επιλογές για τη διακοπή καπνίσματος

	Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα	Δοσολογία
Τσίχλες νικοτίνης 2 mg, 4 mg Γεύσεις: πορτοκάλι, μέντα, κανονική	<ul style="list-style-type: none"> • Βολική χορήγηση • Γρηγορότερη απορρόφηση νικοτίνης σε σχέση με τα επιθέματα 	<ul style="list-style-type: none"> • Συχνή ημερήσια χορήγηση • Όχι φαγητό και ποτό 15 min πριν και κατά τη διάρκεια της λήψης • Όχι σε οδοντιατρικά προβλήματα και κροταφογναθικό σύνδρομο 	<ul style="list-style-type: none"> • Βάση τσιγάρων/ημέρα >20: 4 mg, <20: 2 mg • Βάση χρόνου 1ου τσιγάρου <30min:4 mg, >30min:2 mg • Αρχική δόση: 1-2 τεμάχια κάθε 1-2 ώρες (10-12 τεμ./ 24ωρο)
Επιθέματα (patch) νικοτίνης 24ωρης διάρκειας 21mg, 14mg & 7 mg	<ul style="list-style-type: none"> • Επίτευξη υψηλών επιπέδων νικοτίνης • Εύκολο στη χρήση • Μία φορά ημερησίως • Λίγες ανεπιθύμητες ενέργειες 	<ul style="list-style-type: none"> • Μη ελαστική χορήγηση • Βραδεία απορρόφηση νικοτίνης • Ήπια δερματικά εξανθήματα και ερεθισμοί 	<ul style="list-style-type: none"> • Βάση τσιγάρων/ημέρα >40: 42 mg/24ωρο • 21-39: 28-35 mg/24ωρο • 10-20: 14-21 mg/24ωρο • <10: 14 mg/24ωρο • Μετά 4-6 εβδομάδες αποχής, μείωση κατά 7-14 mg ανά 2-4 εβδομάδες
Ρινικό spray νικοτίνης	<ul style="list-style-type: none"> • Βολική χορήγηση • Η γρηγορότερη απορρόφηση νικοτίνης • Χορήγηση σε έντονη επιθυμία καπνίσματος 	<ul style="list-style-type: none"> • Συχνή ημερήσια χορήγηση • Ερεθισμός μύτης και οφθαλμών (συνήθως υποχωρεί σε μία εβδομάδα) 	<ul style="list-style-type: none"> • Ένας ψεκασμός σε κάθε ρουθούνι 1-2 φορές/ημέρα (μέχρι 5 φορές/ώρα ή 40 φορές/ημέρα). • Συνήθως 14-15 φορές/ημέρα
Εισπνεόμενη νικοτίνη (inhaler)	<ul style="list-style-type: none"> • Βολική χορήγηση • Μιμείται τη χειριού-στόματος • Λίγες ανεπιθύμητες ενέργειες 	<ul style="list-style-type: none"> • Συχνή ημερήσια χορήγηση • Πιθανός ερεθισμός στοματοφάρυγγα 	<ul style="list-style-type: none"> • 6-16 φυσίγγια / ημέρα
Παστίλιες Νικοτίνης 2 mg, 4 mg Γεύσεις: πορτοκάλι, μέντα, κανονική	<ul style="list-style-type: none"> • Εύκολη χρήση • 25% μεγαλύτερη πρόσληψη νικοτίνης από τις τσίχλες 	<ul style="list-style-type: none"> • Όχι φαγητό και ποτό 15 min πριν και κατά τη διάρκεια της λήψης • Όχι μάσηση ή γλείψιμο • Ναυτία (12-15%) 	<ul style="list-style-type: none"> • Βάση τσιγάρων/ημέρα >20: 4 mg, <20: 2 mg • Βάση χρόνου 1ου τσιγάρου <30min:4 mg, >30min:2 mg • Αρχική δόση: 1-2 παστίλιες κάθε 1-2 ώρες (ελάχιστο 9 παστίλιες/24ωρο)
Μπουπροπιόνη (Zyban)	<ul style="list-style-type: none"> • Εύκολη χρήση • Χάπι • Λίγες ανεπιθύμητες ενέργειες • Συνδυάζεται με σκευάσματα νικοτίνης 	<ul style="list-style-type: none"> • Αντενδείκνυται σε ορισμένες παθήσεις • Αύξηση κινδύνου σπασμών • Ξηροστομία (10%) • Αϋπνία 	<ul style="list-style-type: none"> • Έναρξη 1 εβδομάδα προ διακοπής-150 mg/ημέρα για 3 ημέρες-150 mg/2 φορές την ημέρα για 4 ημέρες- διακοπή καπνίσματος-150 mg/2 φορές την ημέρα για 12 εβδομάδες
Βαρενικλίνη (Champix)	<ul style="list-style-type: none"> • Εύκολη χρήση • Χάπι • Καλά ανεκτή • Όχι γνωστές αλληλεπιδράσεις 	<ul style="list-style-type: none"> • Ναυτία (29%) • Μείωση δόσης σε GFR<30 ml/min 	<ul style="list-style-type: none"> • Λήψη με φαγητό-Έναρξη 1 εβδ. προ διακοπής-0,5 mgx1/ημέρα για 3 ημέρες-0,5 mgx2/ημέρα για 4 ημέρες-διακοπή καπνίσματος- 1 mgx2/ημέρα για 11 εβδομάδες-όχι κάπνισμα-συνέχιση με 1 mg x2/ημέρα για άλλες 12 εβδ.

συχνής συνύπαρξης παραγόντων που μπορεί να επηρεάσουν τις διαγνωστικές δοκιμασίες.

Συμπερασματικά, μπορεί να λεχθεί με βεβαιότητα ότι ο ΣΔ αυξάνει τη συχνότητα της αθηρωμάτωσης και προκαλεί μικροαγγειακές επιπλοκές. Το κάπνισμα, το οποίο επίσης αυξάνει την αθηρωμάτωση καθώς και τη συχνότητα και την ταχύτητα της εξέλιξης της διαβητικής νεφροπάθειας, εμφανίζεται ως μία σημα-

ντικά επιβλαβής συνήθεια η οποία δρα αθροιστικά στις χρόνιες επιπλοκές του διαβήτη. Η διακοπή του καπνίσματος μειώνει την ολική θνητότητα των διαβητικών γυναικών, η οποία όμως καθίσταται παρόμοια με τη θνητότητα των μη καπνιστών μόνο αν περάσουν 10-14 χρόνια από τη διακοπή του καπνίσματος.⁷⁵ Επομένως, έχουν κάθε λόγο οι διαβητικοί ασθενείς να μην αρχίζουν το κάπνισμα και αν το έχουν ήδη αρχίσει να

προσπαθούν να το διακόψουν.

Ωστόσο, το ποσοστό των διαβητικών ασθενών που κατορθώνουν να διακόψουν το κάπνισμα είναι απογοητευτικό.⁷⁶ Μέχρι πριν από λίγα χρόνια τα καλύτερα αποτελέσματα, με μεγάλη διαφορά, είχαν παρατηρηθεί σε μία ισπανική μελέτη διάρκειας έξι μηνών, στην οποία μόνο το 17% των ασθενών κατόρθωσε να διακόψει το κάπνισμα.⁷⁷ Τα τελευταία χρόνια με την εισαγωγή νέων φαρμακευτικών επιλογών τα παραπάνω ποσοστά, τουλάχιστον βραχυπρόθεσμα και μεσοπρόθεσμα, φαίνεται ότι μπορεί να αυξηθούν. Έτσι, η υδροχλωρική Μπουπροπιόνη (tab Zyban 150 mg), ένας αναστολέας επαναπρόσληψης νοραδρεναλίνης και ντοπαμίνης και τελευταίως και η Βαρενικλίνη (tab Champix 0,5 και 1 mg) αποτελούν πλέον 1ης γραμμής φαρμακευτικές επιλογές στην προσπάθεια διακοπής του καπνίσματος (πίνακας 15.8.1).⁷⁸ Σε πρόσφατη μελέτη, από τους καπνιστές που έλαβαν Βαρενικλίνη (Varenicline tartrate), που είναι μερικός αγωνιστής του α4β2 νικοτινικού υποδοχέα του εγκεφάλου, ύστερα από 52 εβδομάδες το 21,9% συνέχιζαν να μην καπνίζουν έναντι του 16,1% των καπνιστών που έλαβαν υδροχλωρική Μπουπροπιόνη (bupropion hydrochloride) και του 8,4% των καπνιστών που έλαβαν εικονικό φάρμακο.^{78,79}

Η αύξηση του σωματικού βάρους είναι ένας από τους κύριους λόγους που προβάλλουν οι ασθενείς για να δικαιολογήσουν τη συνέχιση του καπνίσματος. Πράγματι, όσο καπνίζει το άτομο διατηρεί συνήθως σταθερό βάρος. Αυτό συμβαίνει διότι το κάπνισμα αυξάνει τον βασικό μεταβολισμό και ελαττώνει την όρεξη.^{80,81} Η διακοπή του καπνίσματος με την άρση των επιδράσεων αυτών προκαλεί αύξηση του βάρους, η οποία δρα αρνητικά στη διάθεση του ατόμου για διακοπή του καπνίσματος.⁸² Σε μη διαβητικά άτομα η αύξηση αυτή κυμαίνεται από 5-8 Kg μέσα στο πρώτο έτος από τη διακοπή του καπνίσματος, αλλά στη συνέχεια το βάρος τείνει να μειωθεί.⁸³ Πρέπει να τονιστεί ότι η αύξηση αυτή του σωματικού βάρους ενδέχεται να έχει συνέπειες στην αρτηριακή πίεση και στη ρύθμιση του διαβήτη. Ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψη τον αυξημένο κίνδυνο που διατρέχουν οι καπνιστές τόσο για καρδιαγγειακά όσο και για πλήθος άλλων νοσημάτων, η διακοπή του καπνίσματος υποσκελίζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες της αύξησης του βάρους.

Το κάπνισμα αρχίζει συνήθως σε ηλικίες κάτω των 18 ετών και πολλοί άνδρες εδραιώνονται ως καπνιστές στη διάρκεια της στρατιωτικής τους θητείας. Οι διαβητικοί δεν υπηρετούν στον στρατό και το γεγονός αυτό είναι ένα πλεονέκτημα στην αποφυγή της συνήθειας του καπνίσματος. Ατυχώς, πολλοί νεαροί αρχίζουν το κάπνισμα πριν από το 18ο έτος της ηλικίας τους. Οι

καπνιστές που αρχίζουν το κάπνισμα σε μικρή ηλικία, έχουν περισσότερες πιθανότητες να εξελιχθούν σε εθισμένους καπνιστές αργότερα και να εμφανίσουν νοσηρές καταστάσεις ως συνέπειες του καπνίσματος.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 US Department of Health and Human Services. Preventing tobacco use among young people: A report report of the surgeon General. Atlanta, GA, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 1994.
- 2 Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, et al. Mortality in coronary heart disease in subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-234.
- 3 Katsilambros N, Aliferis K, Tsapogas D et al. Smoking habits in diabetic persons. 28th Annual Meeting of the European Diabetes Epidemiology Study Group. Cambridge, UK (Abst) 1993.
- 4 Ford ES, Malarcher AM, Herman WH, Aubert R. Diabetes mellitus and cigarette smoking. Findings from the 1989 National Health Interview Survey. *Diabetes Care* 1994;17:688-692.
- 5 Gill GV, Rolfe M, MacFarlane IA, et al. Smoking habits of black South African patients with diabetes mellitus. *Diabet Med* 1996;13:996-999.
- 6 Royce J, Humowitz N, Corbett K, Hartwell T, Orlandi M. Smoking cessation factors among African Americans and Whites. *Am J Public Health* 1993;83:220-226.
- 7 Zhu B, Giovino G, Mowery P, Eriksen M. The relationship between cigarette smoking and education revisited: implications for categorizing persons' educational status. *Am J Public Health* 1996;86:1582-1589.
- 8 Carmelli D, Swan G, Robinette D, Fabitz R. Genetic influence on smoking: a study of male twins. *N Engl J Med* 1992;327:829-833.
- 9 Attvall S, Fowelin J, Lager I, et al. Smoking induces insulin resistance syndrome-a potential link with the insulin resistance syndrome. *J Intern Med* 1993;233:327-332.
- 10 Eliasson B, Mero N, Taskinen MR, et al. The insulin resistance syndrome and postprandial lipid intolerance in smokers. *Atherosclerosis* 1997;129:79-88.
- 11 Facchini B, Hollenbeck CB, Jeppesen J, et al. Insulin resistance and cigarette smoking. *Lancet* 1992;339:1128-1130.

- 12 Eliason B, Attvall S, Taskinen MR, et al. The insulin resistance syndrome in smokers is related to smoking habits. *Arterioscler Thromb* 1994;14:1946-1950.
- 13 Cryer PE, Haymond MW, Santiago JV, et al. Norepinephrine and epinephrine release and adrenergic medication of smoking-associated hemodynamic and metabolic events. *N Engl J Med* 1976;296:573-577.
- 14 Kershbaum A, Bellet S. Smoking as a factor in atherosclerosis. A review of epidemiological, pathological, and experimental studies. *Geriatrics* 1966;21:155-170.
- 15 Kirschbaum C, Wust S, Strasburger CJ. 'Normal' cigarette smoking increases free cortisol in habitual smokers. *Life Sci* 1992;50:435-442.
- 16 Wilkins JN, Carlson HE, Van Vunakis H, et al. Nicotine from cigarette smoking increases circulating levels of cortisol, growth hormone, and prolactin in male chronic smokers. *Psychopharmacology* 1982;78:305-308.
- 17 Lucini D, Bertocchi F, Malliani A, et al. A controlled study of the autonomic changes produced by habitual cigarette smoking in healthy subjects. *Cardiovasc Res* 1996;31:633-639.
- 18 Niedermaier ON, Smith ML, Beightol LA, et al. Influence of cigarette smoking on human autonomic function. *Circulation* 1993;88:562-571.
- 19 Eliasson B, Attvall S, Taskinen MR, et al. Smoking cessation improves insulin sensitivity in healthy middle-aged men. *Eur J Clin Invest* 1997;27:450-456.
- 20 Targher G, Alberiche M, Zenere M, Bonadonna R, Muggeo M, Bonora E. Cigarette smoking and insulin resistance in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3619-3624.
- 21 Axelsson T, Jansson PA, Smith U, et al. Nicotine infusion acutely impairs insulin sensitivity in type 2 diabetic patients but not in healthy subjects. *J Intern Med* 2001;249:539-544.
- 22 Will JC, Galuska DA, Ford ES, et al. Cigarette smoking and diabetes mellitus: Evidence of a positive association from a large prospective cohort study. *Int J Epidemiol* 2001;30:540-546.
- 23 Rimm E, Chan J, Stampfer M, Colditz G, Willet W. Prospective study of cigarette smoking, alcohol use, and the risk of diabetes in men. *BMJ* 1995;310:555-559.
- 24 Perry IJ, Wannamethee SG, Walker MK, et al. Prospective study of risk factors for development of non-insulin dependent diabetes in middle aged British men. *BMJ* 1995;310:560-564.
- 25 Wannamethee SG, Shaper AG, Perry IJ. Smoking as a modifiable risk factor for type 2 diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care* 2001;24:1590-1595.
- 26 Uchimoto S, Tsumura K, Hayashi T, et al. Impact of cigarette smoking on the incidence of type 2 diabetes mellitus in middle-aged Japanese men: The Osaka Health Survey. *Diabet Med* 1999;16:951-955.
- 27 Manson JE, Ajani UA, Liu S, et al. A prospective study of cigarette smoking and the incidence of diabetes mellitus among US male physicians. *Am J Med* 2000;109:538-542.
- 28 Feskens EJ, Kromhout D. Cardiovascular risk factors and the 25-years incidence of diabetes mellitus in middle-aged men. The Zutphen Study. *Am J Epidemiol* 1989;130:1101-1108.
- 29 Kawakami N, Takatsuka N, Shimizu H, Ishibashi H. Effects of smoking on incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997;16:103-109.
- 30 Ko GT, Chan JC, Tsang LW, et al. Smoking and diabetes in Chinese men. *Postgrad Med J* 2001;77:240-243.
- 31 Rimm E, Manson J, Stampfer M. Cigarette smoking and the risk of diabetes in women. *Am J Public Health* 1993;83:211-214.
- 32 Hu FB, Manson J, Stampfer MJ, et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med* 2001;345:790-797.
- 33 Bott U, Jorgens V, Grusser M, Bender R, Muthhauser I, Berger M. Predictors of glycaemic control in type 1 diabetic patients after participation in intensified treatment and teaching programme. *Diabet Med* 1994;14:362-371.
- 34 Madsbad S, McNair P, Christensen MS, et al. Influence of smoking on insulin requirement and metabolic status in diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1980;3:41-43.
- 35 Meigs J, Nathan D, Cupples L, Wilson P, Singer D. Tracking of glycated hemoglobin in the original cohort of the Framingham Heart Study. *J Clin Epidemiol* 1996;49:411-417.
- 36 Sowers J. Diabetes mellitus and cardiovascular disease in women. *Arch Intern Med* 1998;158:617-621.
- 37 Wei M, Mitchell B, Haffner S, Stern M. Effects of cigarette smoking, diabetes, high cholesterol, and hypertension on all cause mortality and cardiovascular disease mortality in Mexican Americans: the San Antonio Heart Study. *Am J Epidemiol* 1996;144:1058-1065.
- 38 Walters D, Gatling W, Houston A, Mulle M, Julius S, Hill R. Mortality in diabetic subjects: an eleven-year follow-up of a community-based population. *Diabet Med* 1994;11:968-973.
- 39 Schernthaner G. Cardiovascular mortality and morbidity in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1996;31(suppl 31):S3-S13.
- 40 Group UKPDS. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) VIII. Study design, progress, and performance.

- Diabetologia* 1991;34:877-890.
- 41 Yudkin J. How can we best prolong life? Benefits of coronary risk factor reduction in non-diabetic and diabetic subjects. *BMJ* 1993;306:1313-1318.
 - 42 Hanefeld M, Fisher S, Julius U, Schulze J, Schwaneback U, Schmechel H, Ziegelasch H, Lindner J. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow up. *Diabetologia* 1996;39:1577-1585
 - 43 Tuomilehto J, Rastenyte D, Jousilahti P, Sarti C, Vartiainen E. Diabetes mellitus as a risk factor for death from stroke: prospective study of the middle-aged Finnish population. *Stroke* 1996;27:210-215.
 - 44 Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ* 1998;316:823-828.
 - 45 Kothari V, Stevens RJ, Adler AI, Stratton IM, Manley SE, Neil HA, et al. UKPDS 60: risk of stroke in type 2 diabetes estimated by the UK Prospective Diabetes Study risk engine. *Stroke* 2002;33:1776-1781.
 - 46 Adler AI, Stevens RJ, Neil A, Stratton IM, Boulton AJ, Holman RR. UKPDS 59: hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:894-899.
 - 47 Al-Delaimy WK, Manson JE, Solomon CG, et al. Smoking and risk of coronary heart disease among women with type 2 diabetes. *Arch Intern Med* 2002;155:387-393.
 - 48 Al-Delaimy WK, Willett WC, Manson JE, Speizer FE, Hu FB. Smoking and mortality among women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001;24:2043-2048.
 - 49 Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, et al. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. The Care Investigators. *Circulation* 1998;98:2513-2519.
 - 50 Pyorala K, Pedersen TR, Kjekhus J, et al. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetes with coronary heart disease. *Diabetes Care* 1997;20:614-620.
 - 51 UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703-713.
 - 52 Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-412.
 - 53 Καραμήτσος Δ, Μπακατσέλος Χ, Δούλγερης και συν. Συχνότητα περιφερικής αγγειοπάθειας σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. *Ελλ Διαβ Χρον* 2006;19:118-122.
 - 54 Katsilambros N, Hatzakis A, Perdikaris G et al. Peripheral occlusive arterial disease in longstanding diabetes mellitus. A population study. *Int Angiol* 1989;8:36-40.
 - 55 Muhlhauser I. Cigarette smoking and diabetes: an update. *Diabet Med* 1994;11:336-343.
 - 56 Muhlhauser I, Bender R, Bott U, Jorgens V, Grusser M, Wagener W, Overmann H, Berger M. Cigarette smoking and progression of retinopathy and nephropathy in type 1 diabetes. *Diabet Med* 1996;13:536-543.
 - 57 Chase H, Garg S, Marshall G. Cigarette smoking increases the risk of albuminuria among subjects with type 1 diabetes. *JAMA* 1991;265:614-617.
 - 58 Sawicki P, Didjurgeit U, Muhlhauser I, Bender R, Heinemann L, Berger M. Smoking is associated with progression of diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 1994;17:126-131.
 - 59 Keda Y, Suehiro T, Takamatsu K, Yamashita H, Tamura T, Hashimoto K. Effect of smoking on the prevalence of albuminuria in Japanese men with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1997;36:57-61.
 - 60 Couper J, Staples A, Cocciolone R, Nairn J, Badcock N, Henning P. Relationship of smoking and albuminuria in children with insulin-dependent diabetes. *Diabet Med* 1994;11:666-669.
 - 61 Corradi L, Zoppi A, Tettamanti F, Malamina G, Lazzari P, Fogari R. Association between smoking and microalbuminuria in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. *J Hypertens* 1993;11(suppl 5):S190-S191.
 - 62 Chuahirim T, Wesson DE. Cigarette smoking predicts faster progression of type 2 established diabetic nephropathy despite ACE inhibition. *Am J Kidney Dis* 2002;39:376-382.
 - 63 Chuahirim T, Khanna A, Kimball K, et al. Cigarette smoking and increased urine albumin excretion are interrelated predictors of nephropathy progression in type 2 diabetes. *Am J Kidney Dis* 2003;41:13-21.
 - 64 Baggio B, Budakovic A, Vesta MD, et al. Effects of cigarette smoking on glomerular structure and function in type 2 diabetic patients. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2730-2736.
 - 65 Porta M, Bandello F. Diabetic retinopathy. A clinical update. *Diabetologia* 2002;45:1617-1634.
 - 66 Reichard P. Risk factors for progression of microvascular complications in the Stockholm Diabetes Intervention

- Study (SDIS). *Diabetes Res Clin Pract* 1992;16:151-156.
- 67 Klein R, Klein B, Moss S. Epidemiology of proliferative diabetes retinopathy. *Diabetes Care* 1992;15:1875-1891.
- 68 Morgando P, Chen H, Patel V, Herbert L, Kohner E. The acute effect of smoking on retinal blood flow in subjects with and without diabetes. *Ophthalmology* 1994;101:1220-1224.
- 69 Frank RN. On the pathogenesis of diabetic retinopathy. A 1990 update. *Ophthalmology* 1991;98:586-593.
- 70 Paetkau ME, Boyd TAS, Winship B et al. Cigarette smoking and diabetic retinopathy. *Diabetes* 1977;26:46.
- 71 Cohen RA, Hennekens CH, Christen WG, et al. Determinants of retinopathy progression in type 1 diabetes mellitus. *Am J Med* 1999;107:45-51.
- 72 Tesfaye S, Stevens L, Stephenson J. Prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1996;36:1377-1384.
- 73 Maser R, Steenkiste A, Dorman J. Epidemiological correlates on diabetic neuropathy: report from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes* 1989;38:1456-1461.
- 74 Mitchell BD, Hawthorne VM, Vinic AI. Cigarette smoking and neuropathy in diabetic patients. *Diabetes Care* 1990;13:434-437.
- 75 Kawachi I, Colitditz GA, Stampfer MJ, et al. Smoking cessation in relation to total mortality rates in women. A prospective cohort study. *Ann Intern Med* 1993;119:992-1000.
- 76 Fowler PM, Hoskins PL, McGrill M, et al. Anti-smoking programme for diabetic patients: the agony and the ecstasy. *Diabet Med* 1989;6:698-702.
- 77 Canga N, De Irala J, Vara E, et al. Intervention study for smoking cessation in diabetic patients: a randomized controlled trial in both clinical and primary care settings. *Diabetes Care* 2000;23:1455-1460.
- 78 Ebbert JO, Sood A, Hays JT, Dale LC, Hurt RD. Treating tobacco dependence: Review of the best and latest treatment options. *J Thorac Oncol* 2007;2: 249-256.
- 79 Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007;1:CD006103.
- 80 Perkins KA, Sexton JE, Marco A. Acute thermogenic effects of nicotine and alcohol in healthy male and female smokers. *Physiol Behav* 1996;60:305-309.
- 81 Orenby DE, Hatsukami DK, Smith SS, Fiore MC, Allen S, Jensen J, Baker TB. Characterization of tobacco withdrawal symptoms: transdermal nicotine reduces hunger and weight gain. *Psychopharmacology (Berl)* 1996;128:130-138.
- 82 Fiore M, Bailey W, Cohen S. *Smoking Cessation*. Clinical Practice Guideline Number 18. Rockville, MD, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research. 1996.
- 83 Wack JT, Robin J. Smoking and its effects on body weight and the systems of caloric regulation. *Am J Clin Nutr* 1982;35:366-380.



Στοματολογικές Εκδηλώσεις στον Σακχαρώδη Διαβήτη

16.1 ΣΤΟΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΣΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

A. Ματιάκης

16.2 Η ΟΔΟΝΤΙΑΤΡΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

A. Ματιάκης

16

16.1

ΣΤΟΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΣΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ**A. Ματιάκης**

Οι στοματολογικές εκδηλώσεις του ΣΔ εμφανίζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον, αφού ορισμένες φορές αποτελούν κλινικό δείκτη σωστής ρύθμισης της γλυκόζης του αίματος. Σε αυτές υπάγονται:

- η περιοδοντική νόσος
- η ξηροστομία
- οι λοιμώξεις
- ο ομαλός λειχήνας του βλεννογόνου του στόματος
- η στοματοδυσνία

Χαρακτηριστικές εικόνες από τις παραπάνω στοματολογικές εκδηλώσεις παρατίθενται παρακάτω (εικόνες 16.1 έως 16.12).

Η περιοδοντική νόσος αποτελεί ίσως τη σοβαρότερη επιπλοκή του ΣΔ όσον αφορά στη στοματική κοιλότητα. Εμφανίζεται με τη μορφή της ουλίτιδας ή της περιοδοντίτιδας. Η ουλίτιδα (φλεγμονή των ούλων) χαρακτηρίζεται από ούλα ερυθρά και οιδηματώδη που εύκολα αιμορραγούν κατά την άσκηση μηχανικής πίεσης, όπως συμβαίνει κατά τη μάσηση σκληρών τροφών ή κατά το βούρτσισμα των δοντιών. Όταν η φλεγμονή αυτή επεκταθεί στους υπόλοιπους περιοδοντικούς ιστούς και αργότερα στο φατνιακό οστόν, δημιουργείται ο περιοδοντικός θύλακος που χαρακτηρίζεται από φατνιολυσία και κινητικότητα των δοντιών. Χαρακτηριστική είναι η μετακίνηση των δοντιών προστομιακά, καθώς και η κακοσμία του στόματος. Αν η περιοδοντίτιδα δεν αντιμετωπιστεί εγκαίρως, οδηγεί στην απώλεια των δοντιών.¹⁻⁸

Θα πρέπει να διευκρινιστεί, καταρχήν, ότι η περιοδοντική νόσος δεν οφείλεται στον σακχαρώδη διαβήτη αλλά στα μικρόβια της στοματικής κοιλότητας. Ο αρρυθμιστος σακχαρώδης διαβήτης επιδεινώνει την ήδη εγκατεστημένη περιοδοντική νόσο και καθιστά την πρόγνωση της πτωχότερη.

Στην επιδείνωση της περιοδοντικής νόσου επί σακχαρώδη διαβήτη συμβάλλουν:

1. Η μειωμένη λειτουργικότητα των πολυμορφοπύρηνων λευκοκυττάρων.
2. Η διαταραχή της σύνθεσης του κολλαγόνου που

μεταξύ των άλλων οδηγεί σε μειωμένη επολυωτική ικανότητα.^{3,4}

Η μειωμένη λειτουργικότητα των πολυμορφοπύρηνων λευκοκυττάρων του διαβητικού ασθενούς αφορά στη χημειοταξία, φαγοκυττάρωση και στην ικανότητα προσκόλλησης των πολυμορφοπύρηνων, διαταραχές που οδηγούν στη μειωμένη άμυνα των ασθενών αυτών στις λοιμώξεις.³

Η σύνθεση κολλαγόνου από τους ινοβλάστες επηρεάζεται από τα επίπεδα της γλυκόζης του αίματος. Η υπεργλυκαιμία οδηγεί σε μειωμένη σύνθεση του κολλαγόνου και των γλυκοζαμινογλυκανών.³ Σε υπεργλυκαιμικό περιβάλλον το κολλαγόνο υφίσταται μη ενζυμική γλυκοζυλίωση, με αποτέλεσμα την παραγωγή των τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης (AGEs, advanced glycation endproducts). Τα προϊόντα αυτά (AGEs) παίζουν σημαντικό ρόλο στις διαταραχές που προκαλεί ο σακχαρώδης διαβήτης, στις οποίες μεταξύ των άλλων ανήκει και η επιδείνωση της περιοδοντικής νόσου.³

Η σύνδεση των AGEs με τα μακροφάγα και τα μονοκύτταρα οδηγεί στην αυξημένη έκκριση ιντερλευκίνης -1 (IL-1), του ινσουλινόμορφου αυξητικού παράγοντα (insulin-like growth factor), καθώς και του παράγοντα νέκρωσης των όγκων TNF- α .³ Τα AGEs έχουν απομονωθεί στους περιοδοντικούς ιστούς διαβητικών ασθενών, στους οποίους εμφανίζεται αυξημένο οξειδωτικό στρες, που αποτελεί και τον σημαντικότερο παράγοντα ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, σε σχέση με περιοδοντικούς ιστούς μη διαβητικών, και μπορεί να ευθύνεται για την εμφάνιση των συνήθων αγγειακών βλαβών.^{3,4}

Γενικώς, η καλή ρύθμιση του επιπέδου γλυκόζης του αίματος οδηγεί στην αντιμετώπιση της περιοδοντικής νόσου και στην αναχαίτιση της καταστροφής των περιοδοντικών ιστών. Αλλά και η διατήρηση της υγείας του περιοδοντίου φαίνεται ότι συμβάλλει στη σωστή ρύθμιση των επιπέδων γλυκόζης του αίματος, αφού η περιοδοντίτιδα (όπως κάθε φλεγμονή) οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή κυτοκινών και σε αυξημένη αντίσταση των ιστών στην ινσουλίνη, που έχει ως επακόλουθο τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ τύπου 2 ή την απορρύθμιση εγκατεστημένου διαβήτη.^{3,9,10,11,12}

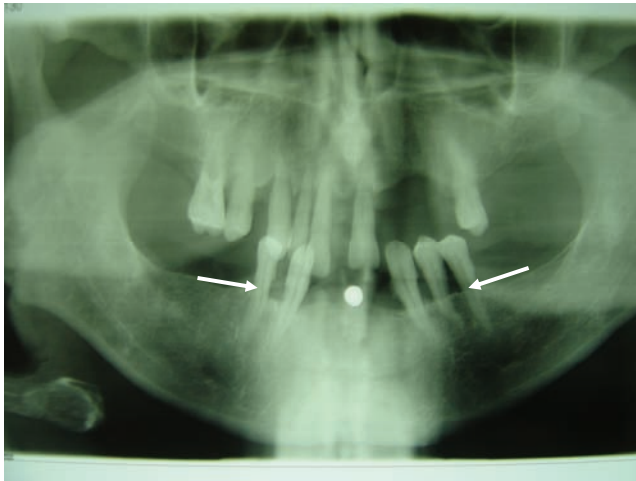
Γι' αυτό η σχέση σακχαρώδη διαβήτη και περιοδο-



εικόνα 16.1 Ουλίτιδα. Ούλα εξέρυθρα οιδηματώδη που αιμορραγούν εύκολα κατά τη μάσηση ή την τριβή.



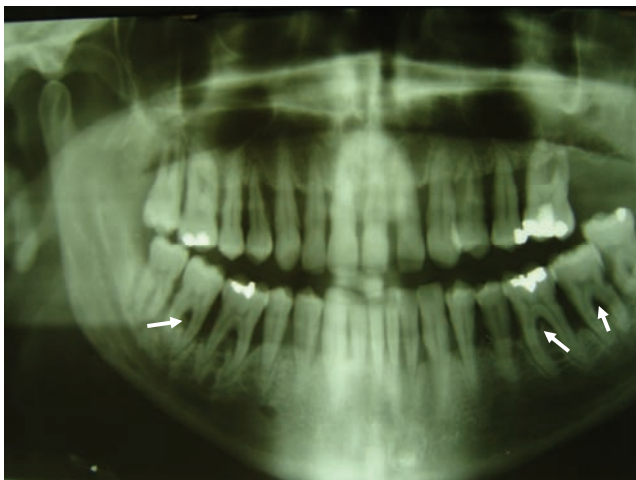
εικόνα 16.2 Παρατηρούμε τις απογυμνωμένες ρίζες των δοντιών(βέλος). Τα δόντια αυτά εμφανίζουν έντονη κινητικότητα.



εικόνα 16.3 Πανοραμική ακτινογραφία των γνάθων του προηγούμενου ασθενούς. Διακρίνεται η έντονη φατιολυσία (βέλος).



εικόνα 16.4 Φλεγμαίνοντα ούλα και απογύμνωση των ριζών



εικόνα 16.5 Πανοραμική ακτινογραφία των γνάθων του προηγούμενου ασθενούς. Διακρίνεται η έντονη φατιολυσία με χαρακτηριστικούς μεσορριζικούς θυλάκους (βέλος).



εικόνα 16.6 Χαρακτηριστική επίχριστη γλώσσα ξηροστομικών ασθενών.



εικόνα 16.7 Επίχριστη γλώσσα λόγω μονιλιάσεως.



εικόνα 16.8 Οδοντοφατνιακό απόστημα



εικόνα 16.9 Συρρέουσες διαβρώσεις στο βλεννογόνο της υπερώας που προήλθαν από ρήξη των φυσαλίδων επί ερπητικής ουλοστοματίτιδας.



εικόνα 16.10 Στοματίτιδα από οδοντοστοιχία. Υπάρχει ερύθημα στο βλεννογόνο της υπερώας λόγω της οδοντοστοιχίας και της επιμόλυνσης της αλλοιώσεως από το μύκητα candida albicans. Στην ίδια εικόνα εμφανίζεται λευκωπή μεμβράνη λόγω της candida (βέλος).



εικόνα 16.11 Φλεγμονή των συγχειλιών (βέλος). Η βλάβη επιμολύνεται από τον μύκητα candida albicans.



εικόνα 16.12 Παρατηρούνται λευκωπές γραμμώσεις που αποτελούνται από συρρέουσες βλατίδες. Οι γραμμώσεις διαπλεκόμενες σχηματίζουν το δίκτυο του ομαλού λειχήνα του στόματος (δίκτυο Wickhman).

ντίου είναι αμφιμονοσήμαντη, γεγονός που επισημαίνει τη σπουδαιότητα της διατήρησης της υγείας των οδοντικών και περιοδοντικών ιστών για τη σωστή ρύθμιση του σακχάρου του αίματος.^{6,13-17}

Ξηροστομία

Διαβητικοί ασθενείς με πλημμελή έλεγχο της γλυκόζης του αίματος λόγω της πολυουρίας και της εξ αυτής απώλειας υγρών, εμφανίζουν μειωμένη έκκριση σάλιου, ιδιαιτέρως των παρωτίδων, με αποτέλεσμα την εμφάνιση ξηροστομίας.¹⁵⁻¹⁸ Μερικές φορές είναι δυνατόν να παρατηρηθεί ασυμπτωματική αμφοτερόπλευρη διόγκωση των παρωτίδων σιαλογόνων αδένων (σιαλαδένωση), ιδιαιτέρως όταν ο έλεγχος της γλυκόζης του αίματος είναι πλημμελής.¹⁹ Ο βλεννογόνος του στόματος εμφανίζεται ξηρός, ερυθρός, λεπτός και στυλινός.⁷ Υποκειμενικά ο ασθενής παραπονείται για αίσθημα καύσου, ενώ εμφανίζει δυσκολία στην ομιλία και τη μάσηση.

Ο ξηροστομικός ασθενής είναι ευαίσθητος στην τερηδόνα και την περιοδοντική νόσο καθώς και σε λοιμώξεις της στοματικής κοιλότητας, ιδιαίτερα στην καντιντίαση (μυκητίαση του βλεννογόνου του στόματος οφειλόμενη στον μύκητα *candida albicans*).⁷ Οι κινητές προσθετικές αντικαταστάσεις (μερικές ή ολικές οδοντοστοιχίες) γίνονται ανεκτές με δυσκολία λόγω της ξηροστομίας.

Βεβαίως, εκτός του σακχαρώδη διαβήτη πρέπει να συνεκτιμηθούν και άλλες ασθένειες ή καταστάσεις οι οποίες ενδεχομένως συνυπάρχουν και οδηγούν ή συμβάλλουν στην εμφάνιση ξηροστομίας, όπως π.χ είναι το σύνδρομο Sjögren, διάφορες αναιμίες, νευρολογικές παθήσεις, αγχώδεις διαταραχές, η λήψη διαφόρων φαρμάκων (αγγολυτικών, αντικαταθλιπτικών, αντιυπερτασικών) και το κάπνισμα.¹⁵

Η σωστή ρύθμιση της γλυκόζης του αίματος οδηγεί στη βελτίωση της κατάστασης. Επιβοηθητικό ρόλο παίζουν τα υποκατάστατα του σάλιου που έχουν ως κύριο συστατικό την ξυλιτόλη και η πιλοκαρπίνη.

Το σάλιο, ως γνωστόν, ασκεί αντιτερηδονική προστασία λειτουργώντας ως ρυθμιστικό διάλυμα, εξουδετερώνοντας τα οξέα που παράγονται κατά τον μεταβολισμό των μονοσακχαριτών από τη μικροβιακή χλωρίδα του στόματος. Επιπλέον, διαθέτει αμυντικούς μηχανισμούς έναντι των παθογόνων μικροβίων, με τα ένζυμα και τις ανοσοσφαιρίνες που περιέχει. Συνεπώς οι ασθενείς που εμφανίζουν ξηροστομία είναι ευαίσθητοι στην τερηδόνα και στην ανάπτυξη ενδοστοματικών φλεγμονών, όπως η ουλίτιδα και η περιοδοντίτιδα.

Ιδιαίτερη, επομένως, φροντίδα πρέπει να δοθεί στις μεθόδους προληπτικής οδοντιατρικής.² Η επίδειξη και

διδασκαλία του σωστού βουρτσίσματος των δοντιών, η χρήση του οδοντικού νήματος και η τοπική φθορίωση με τη χρήση ζελέ φθοριούχου κασσίτερου, καθώς και ο τακτικός ενδοστοματικός έλεγχος (κάθε εξάμηνο) βοηθούν τον διαβητικό ασθενή στη διατήρηση της στοματικής του υγείας.

Ενδοστοματικές λοιμώξεις

Οι λοιμώξεις της στοματικής κοιλότητας είναι κυρίως μικροβιακές, ιογενούς και μυκητιασικής αιτιολογίας. Στις μικροβιακές λοιμώξεις υπάγονται τα οδοντοφαινιακά αποστήματα, τα περιοδοντικά αποστήματα, τα αποστήματα μαλακών μορίων, η οξεία ελκονεκρωτική ουλίτιδα και η γαγγραινώδης στοματίτιδα (νομή).

Η *Borrelia vincentii*, το *fusobacterium nucleatum* και η *Prevotella intermedia* ευθύνονται για την εμφάνιση της οξείας ελκονεκρωτικής ουλίτιδας. Το σωματικό ή/και το ψυχικό στρες αποτελούν σημαντικό προδιαθεσικό παράγοντα για τη νόσο αυτή. Εμφανίζεται με αυξημένη συχνότητα σε ασθενείς με HIV λοίμωξη.^{7,8} Ενδεχομένως μεταξύ των προδιαθεσικών παραγόντων να ανήκει και ο σακχαρώδης διαβήτης, χωρίς, όμως, μέχρι στιγμής να ενισχύεται η άποψη αυτή αρκετά από τη βιβλιογραφία.²⁰

Η γαγγραινώδης στοματίτιδα εμφανίζεται συχνότερα στον αναπτυσσόμενο κόσμο. Σπανιότατα εμφανίζεται στις ανεπτυγμένες κοινωνίες. Χαρακτηρίζεται από εκτεταμένες ελκώσεις στον βλεννογόνο του στόματος που καταλήγουν σε νεκρώσεις εκτεινόμενες στα οστά των γνάθων και στο δέρμα του προσώπου. Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι ένας από τους προδιαθεσικούς παράγοντες. Η πρόγνωση της νόσου είναι πτωχή.⁷

Στις ιογενούς αιτιολογίας λοιμώξεις προεξάρχουσα θέση κατέχει η ερπητική ουλοστοματίτιδα και ειδικότερα η δευτεροπαθής. Οφείλεται στον ιό του απλού έρπητα τύπου 1 (HSV-1) και εμφανίζεται με συρρέουσες φυσαλλίδες συνήθως στη σκληρή υπερώα, αλλά και σε άλλες περιοχές του βλεννογόνου του στόματος (παρειές, γλώσσα). Οι φυσαλλίδες γρήγορα ρήγνονται καταλείποντας επώδυνες διαβρώσεις, οι οποίες επουλώνονται σε μία εβδομάδα περίπου.^{7,8}

Ο μύκητας *candida albicans* είναι το κυριότερο αίτιο της μυκητίασης του βλεννογόνου του στόματος (καντιντίαση του στόματος). Η πρωτοπαθής καντιντίαση (εντοπίζεται αποκλειστικώς στο στόμα) εμφανίζεται με τις παρακάτω μορφές:

- Ψευδομεμβρανώδης: Εμφανίζονται λευκωπές μεμβράνες στον βλεννογόνο του στόματος που μπορεί να αποσπαστούν κατά την απόξεση με σπάτουλα καταλείποντας εξέρυθρο βλεννογόνο.
- Ερυθρηματώδης (ατροφική) η οποία διακρίνεται σε

οξεία και χρόνια και εμφανίζεται επί λήψεως κυρίως αντιβιοτικών και κορτικοστεροειδών ή επί λοιμώξεως HIV (λόγω ανοσοκαταστολής).

- Οζώδης ή υπερπλαστική ή λευκοπλακιακόμορφη.
- Θηλώδης υπερπλασία της υπερώας.
- Βλάβες που επιμολύνονται από *Candida Albicans*.

Σε αυτές ανήκουν η συγγειλίτιδα, η μέση ρομβοειδής γλωσσίτιδα και η στοματίτιδα από οδοντοστοιχίες.

Η υπεργλυκαιμία ευνοεί την ανάπτυξη καντιντίασης του βλεννογόνου του στόματος κυρίως είτε με την τυπική ψευδομεμβρανώδη μορφή είτε με τη μορφή των βλαβών που εμπλέκονται με *Candida Albicans*, όπως η συγγειλίτιδα και η στοματίτιδα από οδοντοστοιχίες.^{7,21}

Σπάνια μορφή συστηματικής μυκητίασης με προδιαθεσικό παράγοντα τον σακχαρώδη διαβήτη είναι η μουκορμύκωση που οφείλεται σε μύκητες της οικογένειας *Mucoraceae*. Ενδοστοματικά εμφανίζονται ελκώσεις με χαρακτηριστική νέκρωση στο κέντρο. Οι βλάβες απαντούν κυρίως στην υπερώα. Λόγω της σοβαρότητας της νόσου, η θεραπεία γίνεται ενδονοσοκομειακά με παρεντερική χορήγηση αντιμυκητιασικής αγωγής (αμφοτερικίνη Β) και χειρουργικό καθαρισμό των νεκρωμένων ιστών.²²

Ομαλός λειχήνας του βλεννογόνου του στόματος

Ο ομαλός λειχήνας είναι συχνό φλεγμονώδες νόσημα του δέρματος και των βλεννογόνων, άγνωστης αιτιολογίας. Η συνηθέστερη εικόνα του ομαλού λειχήνα του βλεννογόνου του στόματος είναι η δικτυωτή μορφή, κατά την οποία λευκωπές συρρέουσες βλατίδες σχηματίζουν γραμμώσεις, οι οποίες διαπλέκονται μεταξύ τους δίδοντας την εικόνα δικτύου (δίκτυο του Wickham). Η εμφάνιση ομαλού λειχήνα του στόματος σε διαβητικούς ασθενείς αποτελεί ενδιαφέρον ενδοστοματικό εύρημα.^{7,23,24} Η συνύπαρξη σακχαρώδη διαβήτη, υπέρτασης και ομαλού λειχήνα αναφέρεται στη βιβλιογραφία ως σύνδρομο Grinspan.²⁴ Προκύπτει, όμως, το ερώτημα αν στην περίπτωση αυτή πρόκειται περί ομαλού λειχήνα του βλεννογόνου του στόματος ή περί λειχνοειδών αντιδράσεων φαρμακευτικής αιτιολογίας, αφού είναι γνωστό ότι πολλά φάρμακα προκαλούν την εκδήλωση λειχνοειδών αντιδράσεων στον βλεννογόνο του στόματος. Μεταξύ των φαρμάκων αυτών συμπεριλαμβάνονται αντιδιαβητικά όπως παλαιότερα η χλωροπροπαμίδη, καθώς και αντιυπερτασικά όπως οι αναστολείς του μετατροπτικού ενζύμου και η σπειρονολακτόνη.²⁴

Πάντως τα στοιχεία της βιβλιογραφίας τελικώς δεν συνηγορούν υπέρ του ότι η εμφάνιση ομαλού λειχήνα είναι συνηθέστερη στους διαβητικούς ασθενείς απ' ό,τι στον γενικό πληθυσμό.^{24,25,26} Σε κάθε περίπτωση, η δικτυωτή μορφή του ομαλού λειχήνα που είναι

ασυμπτωματική δεν χρειάζεται θεραπεία, εκτός από τη σύσταση της διακοπής του καπνίσματος, εφόσον ο ασθενής είναι καπνιστής.

Στοματοδυνία (καυσαλγία του βλεννογόνου του στόματος)

Η στοματοδυνία εκδηλώνεται ως αίσθημα καύσου του βλεννογόνου του στόματος, χωρίς την ύπαρξη συγκεκριμένης αιτίας («σωματικής», δηλαδή, βλάβης ή νόσου). Αποτελεί μια παραισθησία και χαρακτηρίζεται ως σωματική εκδήλωση αγχώδους διαταραχής.^{28,29} Μεταξύ των προδιαθεσικών παραγόντων, από ορισμένους συγγραφείς, αναφέρεται ο σακχαρώδης διαβήτης, όταν δεν είναι σωστά ρυθμισμένος, ώστε αναμένεται η καλή ρύθμιση του σακχαρώδη διαβήτη να επιφέρει ύφεση της στοματοδυνίας.^{2,5,29}

Πάντως, εφόσον τεθεί η διάγνωση της στοματοδυνίας, πρωταρχικό μέλημα αποτελεί ο εφησυχασμός του ασθενούς (προσπάθεια απομάκρυνσης σκέψεων που επιτείνουν το άγχος, όπως η καρκινοφοβία) και στην έσχατη περίπτωση η χορήγηση ψυχοφαρμάκων όπως τα αγχολυτικά και αντικαταθλιπτικά (εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Katz PP, Wirthlin MR, Szpunar SM et al. Epidemiology and prevention of periodontal disease to individuals with diabetes. *Diabetes Care* 1991;14:375-85.
- 2 Vernillo AT. Dental considerations for the treatment of patients with diabetes mellitus. *JADA* 2003;134:245-335.
- 3 American Association of Periodontology. Diabetes and periodontal diseases (position paper). *J Periodontol* 1999;70:935-949.
- 4 Donahue PR, Wu T. Insulin resistance and periodontal disease: an epidemiologic overview of research needs and future directions. *Ann Periodontol* 2001;6:119-124.
- 5 Lalla RV, D'Ambrosio JA. Dental management considerations for the patient with diabetes mellitus. *JADA* 2001;132:1425-1432.
- 6 Soell M, Hassan M, Miliauskaite A et al. The oral cavity of elderly patients in diabetes. *Diabetes Metab* 2007;33 (suppl.1):s10-18.
- 7 Λάσκαρης ΧΓ. *Στοματολογία*. 2η εκδ. Λίτσας:Αθήνα, 1998.
- 8 Laskaris G, Scully C. Periodontal manifestations of local and systemic diseases. Springer Verlag: Berlin, 2003.

- 9 Oliver CR, Tervonen T. Periodontitis and tooth loss. *JADA* 1993;124:71-76.
- 10 Taylor GW. Periodontal treatment and its effects on glycemic control: a review of the evidence. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endont* 1999;87:311-316.
- 11 Mealey BL, Oates TW. Diabetes mellitus and periodontal diseases. *J Periodontol* 2006;77:1289-303.
- 12 Taylor GW. The effects of periodontal treatment on diabetes. *JADA* 2003;134:415-485.
- 13 Soskolne WA, Klinger A. The relationship between periodontal diseases and diabetes: an overview. *Ann Periodontol* 2001;6:91-98.
- 14 Rees TD. Periodontal management of the patient with diabetes mellitus. *Periodontology* 2000;23:63-72.
- 15 Vernillo AT. Diabetes mellitus: relevance to dental treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endont* 2001;91:263-270.
- 16 Chavez EM, Taylor GW, Borell LN et al. Salivary function and glycemic control in older persons with diabetes. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endont* 2000;89:305-311.
- 17 Moore PA, Guggenheimer J, Etzel KR et al. Type I diabetes mellitus, xerostomia, and salivary flow rates. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endont* 2001;92:281-291.
- 18 Sreebny LM, Yu A, Green A et al. Xerostomia in diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1992;15:900-904.
- 19 Russoto SB. Asymptomatic parotid gland enlargement in diabetes mellitus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1981;52:594-598.
- 20 Lopez R, Fernandez O, Jara G et al. Epidemiology of necrotizing ulcerative gingival lesions in adolescents. *J Periodont Res* 2002;37:439-444.
- 21 Guggenheimer J, Moore PA, Rossie K et al. Insulin-dependent diabetes mellitus and oral soft tissue pathologies: II. Prevalence and characteristics of candida and candidal lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endont* 2000;89:570-576.
- 22 Λάσκαρης ΓΧ. *Θεραπευτική νόσων στόματος*. Εκδόσεις Λίτσας: Αθήνα, 2005.
- 23 Petrou-Americanou C, Markopoulos AK, Belazi M, Karamitsos D. Prevalence of oral lichen planus in diabetes mellitus according to the type of diabetes. *Oral Dis* 1998;4:37-40.
- 24 Albrecht M, Banoczy J, Dinya E et al. Occurrence of oral leukoplakia and lichen planus in diabetes mellitus. *J Oral Pathol Med* 1992;21:364-346.
- 25 Lamey PJ, Gibson J, Barclay SC et al. Grinspan's syndrome: a drug-induced phenomenon? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990;70:184-185.
- 26 Van Dis ML, Parks ET. Prevalence of oral lichen planus

in diabetes mellitus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endont* 1995;79:696-700.

- 27 Guggenheimer J, Moore PA, Rossie K et al. Insulin-dependent diabetes mellitus and oral soft tissue pathologies: I. Prevalence and characteristics of non-candidal lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endont* 2000;89:563-569.
- 28 Grushka M. Clinical features of burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987;63:30-36.
- 29 Gorsky M, Silverman S, Chinn H. Clinical characteristics and management outcome in the burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991;72:192-195.
- 30 Moore PA, Orchard T, Guggenheimer J et al. Diabetes and oral health promotion: a survey of disease prevention behaviors. *JADA* 2000;131:1333-1341.

16.2

Η ΟΔΟΝΤΙΑΤΡΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

A. Ματιάκης

Με την ολοένα αυξανόμενη συχνότητα του σακχαρώδη διαβήτη η οδοντιατρική αντιμετώπιση διαβητικών ατόμων αποτελεί πλέον συχνή καθημερινή πρακτική. Ο σύγχρονος οδοντίατρος οφείλει να αντιμετωπίζει σωστά τον διαβητικό ασθενή, άρα πρέπει να γνωρίζει τις ιδιαιτερότητες που προκύπτουν εξαιτίας του σακχαρώδη διαβήτη κατά την άσκηση του θεραπευτικού του έργου.

Η λήψη ιστορικού αποτελεί την πρώτη ενέργεια. Ένα καλό ιστορικό θα πληροφορήσει για το πόσο καλά είναι ρυθμισμένη η γλυκόζη του αίματος του οδοντιατρικού ασθενούς (ανώτατο επιτρεπτό όριο για οδοντιατρικές εργασίες τα 180 mg/dl γλυκόζης) και με ποιο τρόπο γίνεται η ρύθμιση (λήψη αντιδιαβητικών φαρμάκων ή/και ινσουλίνης). Επίσης, ένα καλό ιστορικό μπορεί να δώσει πληροφορίες ενδεχομένως για τη συνύπαρξη άλλων παθολογικών καταστάσεων – επιπλοκών του σακχαρώδη διαβήτη – όπως η νόσος των στεφανιαίων αρτηριών, η νεφρική ανεπάρκεια και η νευροπάθεια του ANΣ, τις οποίες και πρέπει να λάβει σοβαρά υπόψη του ο οδοντίατρος.

Κυρίως τρία ζητήματα απασχολούν τον οδοντίατρο στην αντιμετώπιση του διαβητικού ασθενούς:

-Η πρόληψη της υπογλυκαιμίας.

-Η επιτυχής αντιμετώπιση μικροβιακών φλεγμονών

σε συνδυασμό με διδασκαλία και εφαρμογή μεθόδων προληπτικής οδοντιατρικής.

-Η τροποποίηση της οδοντιατρικής θεραπείας λόγω εκδηλωμένων επιπλοκών του σακχαρώδη διαβήτη ή συνοδών νοσημάτων (καρδιοπάθειες, νεφρική ανεπάρκεια, νευροπάθεια ΑΝΣ).

Η υπογλυκαιμία σε οδοντιατρικές επεμβάσεις

Η εκδήλωση της υπογλυκαιμίας κατά τη διάρκεια της οδοντιατρικής θεραπείας αποτελεί σοβαρό σύμπτωμα, αφού η κατάληξή του -αν δεν εφαρμοστεί θεραπεία- είναι το υπογλυκαιμικό κώμα που αποτελεί ιδιαίτερα σοβαρή και δυνητικά επικίνδυνη κατάσταση (βλ. κεφ. 7.2).

Για την πρόληψη της υπογλυκαιμίας πρέπει:

- Ο οδοντιατρικός ασθενής να μην είναι νηστικός, αλλά να έχει πάρει το ενδεδειγμένο πρόγευμα και την τρέχουσα θεραπεία του (δισκία, ινσουλίνη).
- Η οδοντιατρική συνεδρία να είναι, εφόσον είναι δυνατόν, πρωινή και βραχείας διάρκειας, χωρίς έντονη καταπόνηση.
- Η ηρεμία του ασθενούς να εξασφαλιστεί και επί ιδιαιτέρως αγχώδους ασθενούς να εφαρμοστεί ήπια καταστολή.
- Ο οδοντίατρος σε συνεργασία με τον θεράποντα γιατρό του ασθενούς να πληροφορηθεί τότε υφίσταται η μέγιστη δράση των αντιδιαβητικών φαρμάκων, αλλά κυρίως της ινσουλίνης, και να αποφύγει την οδοντιατρική θεραπεία κατά το χρονικό αυτό διάστημα.
- Ο οδοντίατρος πρέπει να εκτιμήσει τη δυνατότητα λήψης τροφής εκ μέρους του ασθενούς του. Ως γνωστόν, υπάρχουν οδοντιατρικές επεμβάσεις (όπως π.χ. η αποτρύγωση των δοντιών, οι εμφράξεις, η ενδο-οδοντική θεραπεία) στις οποίες ο ασθενής μπορεί να λάβει τροφή αμέσως ή ύστερα από σύντομο χρονικό διάστημα μετά το πέρας της οδοντιατρικής επέμβασης. Υπάρχουν όμως οδοντιατρικές επεμβάσεις (όπως χειρουργικές εξαγωγές δοντιών ή ριζών ή εκτεταμένες προσθετικές αποκαταστάσεις), όπου ο ασθενής αδυνατεί να λάβει τροφή σχετικά σύντομα. Στις περιπτώσεις αυτές ο οδοντίατρος πρέπει να συστήσει στον ασθενή του τη λήψη χυμών και υδαρών ή πολτοποιημένων τροφών.
- Σε ειδικές περιπτώσεις που ο διαβητικός οδοντιατρικός ασθενής δεν μπορεί να τραφεί σωστά, ο οδοντίατρος πρέπει να θέσει το πρόβλημα αυτό στον θεράποντα γιατρό, ο οποίος ενδεχομένως θα προβεί στη μείωση των αντιδιαβητικών φαρμάκων ή της δόσης της ινσουλίνης.
- Ο οδοντίατρος πρέπει να είναι σε θέση να αναγνωρίζει τα συμπτώματα και σημεία της υπογλυκαιμίας (ταχυκαρδία, εφίδρωση, τρόμος, ναυτία, αίσθημα

πείνας, περιστοματική αιμωδία, διαταραχή συμπεριφοράς). Στην περίπτωση αυτή διακόπτεται η οδοντιατρική συνεδρία και χορηγείται στον ασθενή διάλυμα γλυκόζης ή χυμός πορτοκαλιού που περιέχει ζάχαρη. Ωστόσο, χρειάζεται προσοχή στο θέμα της περιστοματικής αιμωδίας, εφόσον έχει προηγηθεί περιοχική αναισθησία. Εξάλλου μερικές φορές μετά την εξαγωγή δοντιού ενδέχεται να παραμείνει επί μήνες παραισθησία στη περιστοματική περιοχή και έτσι χάνεται η αξιοπιστία ενός συμπτώματος υπογλυκαιμίας.¹

Αντιμετώπιση των μικροβιακών φλεγμονών του στόματος

Η αντιμετώπιση των μικροβιακών φλεγμονών του στόματος, καθώς και η εξάλειψη κάθε φλεγμονώδους εστίας, είναι απαραίτητο να γίνονται με επιμέλεια. Επεμβάσεις για την αντιμετώπιση οδοντοφατνιακού αποστήματος ή χειρουργικής του περιοδοντίου και γενικότερα κάθε αιματηρή επέμβαση πρέπει να καλύπτονται από αντιβιοτικά ευρέος φάσματος.

Τα παιδιά και οι έφηβοι με ΣΔ τύπου 1 εμφανίζουν περιοδοντοπάθεια, συχνότερα απ' ό,τι τα αντίστοιχης ηλικίας μη διαβητικά άτομα. Η εν λόγω περιοδοντοπάθεια μπορεί να αρχίσει πολύ νωρίς στη ζωή των παιδιών και να επιδεινωθεί καθώς τα παιδιά γίνονται έφηβοι.²

Σε μια μελέτη με 88 άτομα με ΣΔ τύπου 2 ηλικίας 18-67 χρόνων, η σοβαρή περιοδοντοπάθεια στη βασική γραμμή συσχετίστηκε με τον πτωχό γλυκαιμικό έλεγχο, (HbA1c > 9%). Σε αυτό τον ίδιο πληθυσμό, η θεραπεία της περιοδοντικής λοίμωξης και η μείωση της φλεγμονής οδήγησαν σε σημαντική μείωση της HbA1c.³

Σε μετα-ανάλυση 200 άρθρων για τη συσχέτιση του ΣΔ με την περιοδοντοπάθεια οι συγγραφείς κατέληξαν ότι πράγματι υπάρχει μεγαλύτερη συχνότητα και βαρύτητα της περιοδοντοπάθειας σε διαβητικά άτομα και ότι η ύπαρξή της δυσχεραίνει τη ρύθμιση της γλυκαιμίας.⁴ Συνιστάται μια περιοδοντική εξέταση να εκτελείται μετά τη διάγνωση διαβήτη και να εκτελείται έκτοτε θεραπεία για την περιοδοντοπάθεια για να βελτιώσει τον γλυκαιμικό έλεγχο.⁴

Σημαντικός είναι βεβαίως ο ρόλος της προληπτικής οδοντιατρικής, που περιλαμβάνει:⁵

- τακτικό ενδοστοματικό έλεγχο,
- αποκατάσταση οδοντικών βλαβών σε αρχικό στάδιο,
- περιοδοντική θεραπεία και διατήρησή της,
- διδασκαλία και επίδειξη μεθόδων προληπτικής οδοντιατρικής, όπως το σωστό βούρτσισμα των δοντιών και των ούλων, η χρήση του οδοντικού νήματος και η χρήση ζελέ φθοριούχου κασσίτερου (κυρίως επί

ξηροστομίας, η οποία ευνοεί την τερηδόνα και την περιοδοντική νόσο).

Σε περίπτωση αντιμετώπισης ασθενούς με περιοδοντική φλεγμονή πρέπει να μη λησμονούνται τα παρακάτω:

- Οι ανάγκες σε ινσουλίνη αυξάνονται λόγω της φλεγμονής, η οποία προκαλεί αντίσταση στην ινσουλίνη.
- Οι ανάγκες σε ινσουλίνη επανέρχονται στα προ της περιοδοντικής νόσησης επίπεδα μετά την αποτελεσματική αντιμετώπιση της φλεγμονής. Το τελευταίο φαινόμενο οδηγεί σε υπογλυκαιμία, αν δεν μειωθούν εγκαίρως οι δόσεις της ινσουλίνης που είχαν αυξηθεί προηγουμένως.⁶

Διαβήτης με άλλα συμπαρομαρτούντα νοσήματα και επιπλοκές

Ιδιαίτερη μέριμνα πρέπει να λαμβάνεται επί συνυπάρξεως και άλλων παθολογικών καταστάσεων ή επιπλοκών λόγω του σακχαρώδη διαβήτη, όπως η νόσος των στεφανιαίων αρτηριών, η νεφρική ανεπάρκεια και η διαβητική νευροπάθεια του ΑΝΣ.^{7,8}

Ασθενείς με νόσο στεφανιαίων αρτηριών

Η αντιμετώπιση του διαβητικού ασθενούς που πάσχει από στεφανιαία νόσο ή που έχει υποστεί παλαιό έμφραγμα του μυοκαρδίου πρέπει να γίνεται σε συνεργασία με τον θεράποντα γιατρό. Πολλοί ασθενείς λαμβάνουν αντιαμοπεταλιακά φάρμακα, π.χ. ασπιρίνη ή κλοπιδογρέλη, τα οποία πρέπει να διακοπούν για λίγες ημέρες πριν από αιματηρές οδοντιατρικές εργασίες. Ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτικά (δικουμαρόλη) πρέπει να διακόπτουν τη δικουμαρόλη και να κάνουν μικρού μοριακού βάρους ηπαρίνη τέσσερις ημέρες πριν από την επέμβαση. Ιδιαίτερως δεν πρέπει να μένουν ακάλυπτοι από αντιπηκτική αγωγή ασθενείς που έχουν τεχνητές βαλβίδες.

α. Λαμβάνεται σοβαρά υπόψη (ειδικότερα επί αιματηρών επεμβάσεων) η αντιαμοπεταλιακή αγωγή στην οποία βρίσκεται ο ασθενής, ιδιαιτέρως εφόσον η φαρμακευτική αυτή αγωγή περιλαμβάνει σαλικυλικά. Κανονικά σε αιματηρές επεμβάσεις τα σαλικυλικά πρέπει να διακόπτονται τέσσερις τουλάχιστον ημέρες πριν από την επέμβαση.

β. Εφόσον χορηγείται τοπικό αναισθητικό που περιέχει αδρεναλίνη ως αγγειοσυσπαστικό, πρέπει σε μία συνεδρία να χορηγούνται το μέγιστο 4 φύσιγγες τοπικού αναισθητικού περιεκτικότητας σε αδρεναλίνη 1:200.000 ή 2 φύσιγγες τοπικού αναισθητικού περιεκτικότητας σε αδρεναλίνη 1:100.000.

γ. Γενικώς συνιστάται η αναμονή έξι μηνών σε ασθενείς με πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου για προ-

γραμματισμένη οδοντιατρική θεραπεία –αποκατάσταση, ενώ στο διάστημα αυτό αντιμετωπίζονται μόνον επείγουσες καταστάσεις.

δ. Ασθενής με σταθερή μορφή στηθάγχης πρέπει να αντιμετωπίζεται με πολλή προσοχή. Προληπτική χορήγηση ηρεμιστικού και μικρή διάρκεια της συνεδρίας είναι μέτρα που λαμβάνονται για να προλάβουν εκδήλωση στηθάγχης στη διάρκεια της οδοντιατρικής εργασίας. Το αυτό ισχύει και για υπερτασικούς διαβητικούς ασθενείς.⁹

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Οι διαβητικοί ουραιμικοί ασθενείς που υποβάλλονται σε χρόνια αιμοκάθαρση εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο για οδοντικά προβλήματα και ξηροστομία. Το χαμηλότερο σιελογόνο pH και ο πτωχός γλυκαιμικός έλεγχος μπορούν να έχουν επιπτώσεις στις στοματολογικές εκδηλώσεις. Οι διαβητικοί οδοντιατρικοί ασθενείς που πάσχουν από νεφρική ανεπάρκεια πρέπει να αντιμετωπίζονται σε συνεργασία με τον θεράποντα γιατρό.

Η ιδιαιτερότητα των ασθενών αυτών αφορά σε δύο θέματα:

α. Θρομβοκυτταροπάθεια. Αυτή εμφανίζεται λόγω της νεφρικής ανεπάρκειας στην οποία λόγω της ουραιμίας δημιουργείται παθολογική λειτουργία των αιμοπεταλίων. Άρα οι ασθενείς αυτοί αιμορραγούν εύκολα και επομένως απαιτείται ιδιαίτερη αντιμετώπιση και προσοχή στην αιμόσταση, όσον αφορά στις χειρουργικές επεμβάσεις.

β. Χορήγηση φαρμάκων, αντιβιοτικών και μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών (NSAIDs). Πρέπει να αποφεύγεται η χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών (NSAIDs), που χορηγούνται συχνά στην καθ' ημέραν πράξη, καθώς και αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης-2 (COX2). Για αναλγητική δράση μπορεί να χορηγηθούν κωδεϊνούχα σκευάσματα. Επίσης η ακεταμινοφαίνη μπορεί να χορηγηθεί με φειδώ (επιτρεπόμενη ανώτερη συνολική δόση 4g το 24ωρο). Σε τέτοιες περιπτώσεις οι ασθενείς δεν πρέπει να πίνουν οινοπνευματώδη ποτά, γιατί αυξάνουν την τοξική επίδραση της παρακεταμόλης στο ήπαρ και τους νεφρούς.¹⁰ Από τα αντιβιοτικά μπορεί να χορηγηθούν οι πενικιλίνες, οι κεφαλοσπορίνες και η κλινταμυκίνη.

Αντενδείκνυται η χορήγηση των μακρολιδίων και των τετρακυκλινών (εξαιρείται η δοξυκυκλίνη, επειδή μεταβολίζεται στο ήπαρ).

Ασθενείς με νευροπάθεια του ΑΝΣ.

Αυτοί οι ασθενείς μπορεί να εμφανίζουν ορθοστατική υπόταση και να ζαλίζονται κατά την απότομη ανόρθωση από την οδοντιατρική κλίνη. Αυτό το αίσθημα ζά-

λης δεν πρέπει να εκληφθεί ως υπογλυκαιμία. Εξάλλου, αυτή η ζάλη εξαλείφεται με την εκ νέου κατάκλιση, σε αντίθεση με τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας που υποχωρούν μόνο με τη λήψη γλυκόζης ή ζάχαρης. Οι ασθενείς με σοβαρού βαθμού νευροπάθεια μπορεί να μην αντιλαμβάνονται καλά την υπογλυκαιμία και γι' αυτό ιδιαίτερα σε αυτούς, (αλλά και γιατί όχι σε όλους;), καλό είναι να γίνεται με σακχαρόμετρο μέτρηση της γλυκόζης αίματος πριν από κάθε οδοντιατρική εργασία.

Συμπερασματικά, ο οδοντίατρος, που είναι ο γιατρός της στοματικής κοιλότητας, καλείται στην καθημερινή πρακτική να παίξει σημαντικό ρόλο στη θεραπευτική αντιμετώπιση διαβητικών ασθενών. Η επιστημονική κατάρτιση, η κλινική πείρα και η συνεργασία με γιατρούς άλλων ειδικοτήτων αποτελούν τα θεμέλια προς την κατεύθυνση αυτή.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Jowett NI, Cabot LB. Early warning signs of impending hypoglycaemia masked by post-extraction labial paraesthesia. *Br Dent J* 1998;185:70-71.
- 2 Lalla E, Cheng B, Lal S et al. Periodontal changes in children and adolescents with diabetes: a case-control study. *Diabetes Care* 2006;29:295-299.
- 3 Oliver RC, Tervonen T. Diabetes-a risk factor for periodontitis in adults? *J Periodontol* 1994;65(5 Suppl):530-538.
- 4 Mealey BL, Oates TW; American Academy of Periodontology. Diabetes mellitus and periodontal diseases. *J Periodontol* 2006;77:1289-303.
- 5 Moore PA, Orchard T, Guggenheimer J et al. Diabetes and oral health promotion: a survey of disease prevention behaviors. *JADA* 2000;131:1333-1341.
- 6 Schulze A, Schönauer M, Busse M. Sudden improvement of insulin sensitivity related to an endodontic treatment. *J Periodontol* 2007;78:2380-2384.
- 7 Lalla RV, D'Ambrosio JA. Dental management considerations for the patient with diabetes mellitus. *JADA* 2001;132:1425-1432.
- 8 Vernillo AT. Diabetes mellitus: relevance to dental treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endont* 2001;91:263-270.
- 9 American Association of Periodontology. Diabetes and periodontal diseases (position paper). *J Periodontol* 1999;70:935-949.
- 10 Krähenbuhl S, Brauchli Y, Kummer O, et al. Acute liver failure in two patients with regular alcohol consumption ingesting paracetamol at therapeutic dosage. *Digestion* 2007;75:232-237.



Η Εκπαίδευση του Διαβητικού

Δ. Καραμήτσος

17

Η ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΤΟΥ ΔΙΑΒΗΤΙΚΟΥ

Δ. Καραμήτσος

Η σημασία της εκπαίδευσης των διαβητικών σε θέματα που αφορούν στη ρύθμιση του ΣΔ ήταν γνωστή από την πρώτη εποχή της ινσουλινοθεραπείας. Στα πρώτα και μεγάλα διαβητολογικά κέντρα (Joslin's Clinic, King's College Hospital κ.ά.) είχε γίνει συνείδηση από παλιά ότι η καλή εκπαίδευση του διαβητικού είναι προϋπόθεση για καλύτερη ποιότητα ζωής και πρόγνωση. Ο διαβητικός πρέπει να μάθει να ζει αντιμετώπιζοντας μόνος του καθημερινά τον διαβήτη του, εφόσον οι συμβουλές από τον γιατρό δεν είναι πρακτικά δυνατόν να δίνονται κάθε ημέρα. Στη δεκαετία του 1980 η εκπαίδευση των διαβητικών επανήλθε στο προσκήνιο του ενδιαφέροντος των διαβητολόγων. Ιδρύθηκαν ειδικές εταιρίες, έγιναν συνέδρια, ειδικά σεμινάρια και γενικώς αναζωπυρώθηκε το ενδιαφέρον για την καλύτερη εκπαίδευση των διαβητικών, των οικογενειών τους και του κοινού γενικότερα. Κύριοι φορείς αυτής της προσπάθειας για την εκπαίδευση των διαβητικών ήταν η American Diabetes Association με την American Association of Diabetes Educators και η European Association for the Study of Diabetes με την European Education Study Group και τη Mediterranean Group for the Study of Diabetes.

Το 1991 η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (ΠΟΥ) αναγνώρισε ότι ο ΣΔ είναι ένα μείζον πρόβλημα υγείας παγκοσμίως. Πολλά κράτη έδωσαν προτεραιότητα στην αντιμετώπιση του προβλήματος του ΣΔ με τη χρηματοδότηση προγραμμάτων και την οργάνωση ειδικών υπηρεσιών υγείας. Στην πόλη του Αγίου Βικεντίου έγινε συνέδριο που κατέληξε στη διακήρυξη των στόχων για τον διαβήτη, στην επόμενη πενταετία. Οι στόχοι αυτοί ήταν: μείωση των ακρωτηριασμών κατά 50%, της τύφλωσης κατά 30% και της ΧΝΑ με ανάγκη υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας κατά 30%.¹

Ατυχώς οι στόχοι αυτοί μάλλον δεν επιτεύχθηκαν, αλλά σίγουρα υπήρξε πρόοδος.

Τα οφέλη της εκπαίδευσης των διαβητικών

Έχει αποδειχθεί ότι η καλή εκπαίδευση των διαβητικών συντελεί:

- Στον καλύτερο μεταβολικό έλεγχο και την καλή

συμμόρφωση στις οδηγίες του γιατρού.^{1,2}

- Στην καλύτερη πρόληψη και αντιμετώπιση των υπογλυκαιμιών.

- Στην πρόληψη των απορρυθμίσεων του ΣΔ (τα επεισόδια κετοξέωσης μειώθηκαν κατά τα 2/3, σύμφωνα με μια στατιστική).³⁻⁸

- Στη μείωση των προβλημάτων των ποδιών των διαβητικών (μείωση των ακρωτηριασμών επιτεύχθηκε σε σημαντικό ποσοστό).^{4,5,9,10}

- Στον καλύτερο έλεγχο της υπέρτασης και τη μείωση των επιπτώσεών της.¹¹

- Στη συχνότερη εξωνοσοκομειακή παρακολούθηση, αλλά και στην παράλληλη μείωση των ημερών νοσηλείας στα νοσοκομεία (μείωση ημερών νοσηλείας σε νοσοκομείο από 5,4 σε 1,7 το χρόνο).^{4,12-14}

- Στην καλύτερη μεταβολική ισορροπία κατά τη διάρκεια έντονης σωματικής άσκησης.

- Στη μείωση των ψυχολογικών προβλημάτων των διαβητικών και την καλύτερη κοινωνική προσαρμογή.¹⁵

- Στη μείωση της συχνότητας και της βαρύτητας των χρόνιων διαβητικών επιπλοκών.^{11,16}

- Στη μείωση των ημεραργιών των διαβητικών.

Ως προς την επίτευξη καλύτερης ρύθμισης με την εκπαίδευση των διαβητικών υπάρχουν και δημοσιεύσεις, σύμφωνα με τις οποίες τα αποτελέσματα είναι παροδικά.^{17,18}

Με την έμφαση που δόθηκε στην εκπαίδευση των ατόμων με νεανικό διαβήτη, υπάρχει ισχυρή τάση να μη νοσηλεύονται παιδιά για ρύθμιση του διαβήτη τους, εκτός αν χρειάζονται χορήγηση υγρών ενδοφλεβίως.^{12,13,19}

Τα πλεονεκτήματα αυτής της τακτικής είναι προφανή και μπορεί να συνοψιστούν στα εξής:

- Δεν διαταράσσεται η ζωή του ασθενούς με τη νοσηλεία σε νοσοκομείο.

- Μειώνεται το οικονομικό κόστος για τον ασθενή και τον ασφαλιστικό φορέα υγείας.

- Ελαττώνεται το ψυχολογικό στρες.

- Δεν υπάρχει απομάκρυνση από συγγενείς και φίλους.

- Δεν διακόπτεται το σχολείο ή η εργασία.

Για την καλύτερη απόδοση των συστημάτων εκπαίδευσης χωρίς νοσηλεία, απαραίτητη προϋπόθεση

είναι η δυνατότητα τηλεφωνικής πρόσβασης στον γιατρό ή το διαβητολογικό ιατρείο του νοσοκομείου.

Ποιος θα εκπαιδεύσει τους διαβητικούς

Στην ιδιωτική άσκηση της ιατρικής ο γιατρός είναι συνήθως ο μόνος υπεύθυνος για την εκπαίδευση των διαβητικών. Όποιος επομένως ασχολείται με διαβητικούς ασθενείς, πρέπει να έχει τις γνώσεις, αλλά και την υπομονή, για να εκτελέσει τον εκπαιδευτικό του ρόλο, που συχνά απαιτεί πολλές ώρες σε επαναλαμβανόμενες συνεδρίες. Στα νοσοκομεία και τα διαβητολογικά εξωτερικά ιατρεία τους, τον ρόλο των εκπαιδευτών μοιράζονται ο γιατρός, η διαιτολόγος, η νοσηλεύτρια, η επισκέπτρια αδελφή, ενδεχομένως και η κοινωνική λειτουργός. Οι συνθήκες λειτουργίας των εξωτερικών ιατρείων είναι τέτοιες που πιέζουν ασφυκτικά τον γιατρό από την πλευρά του χρόνου· μόνο με κατάλληλη οργάνωση, καταμερισμό αρμοδιοτήτων και ορθολογιστική χρήση του χρόνου είναι δυνατόν τα ιατρεία να αποδώσουν εκπαιδευτικό έργο. Η εκπαίδευση των διαβητικών όμως πρέπει να γίνεται από κατάλληλα πρόσωπα με όλο το υπόστρωμα γνώσεων που απαιτεί το έργο αυτό. Έχει γίνει συνείδηση ότι και οι εκπαιδευτές χρειάζονται εκπαίδευση.²⁰

Η ιδανική εκπαίδευση γίνεται όταν ένας εκπαιδευτής έχει να εκπαιδεύσει κατά μόνας έναν ασθενή. Η εκπαίδευση στην περίπτωση αυτή είναι εξατομικευμένη και εστιάζεται στις ανάγκες του ασθενούς. Στις ομαδικές εκπαιδευτικές ομιλίες, περισσότερο ωφελείται ο διδάσκων παρά ο διδασκόμενος. Για να είναι αποτελεσματική μία ομιλία, πρέπει να έχει το στοιχείο της συμμετοχής του κοινού με ερωτήσεις, απαντήσεις και ελεύθερο διάλογο. Τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιούνται και οι ηλεκτρονικοί υπολογιστές (και συνοδός βιντεοπροβολέας) με προγράμματα αλληλεπίδρασης (interactive) για την εκπαίδευση των διαβητικών.²¹

Τέτοια προγράμματα έχουν κατασκευάσει φαρμακευτικές εταιρίες και αφορούν σε φάρμακα ή σε συσκευές μέτρησης γλυκόζης που ενδιαφέρουν διαβητικούς, αλλά και διάφορα διαβητολογικά κέντρα και διαβητολογικές επιστημονικές εταιρίες. Οι ενδιαφερόμενοι μπορούν να βρουν τέτοια προγράμματα και μέσω του διαδικτύου (internet).

Τρόποι και μέσα για την εκπαίδευση των διαβητικών

Τα μέσα που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την εκπαίδευση των διαβητικών είναι τα ακόλουθα:

- Συνέντευξη με τον γιατρό ή άλλα αρμόδια πρόσωπα.
- Χρησιμοποίηση φυλλαδίων και μικρών εγχειριδίων.
- Χρησιμοποίηση διαφανειών, φιλμ, βίντεο.
- Ομιλίες σε ομάδες διαβητικών που έχουν ΣΔ ίδιου

κλινικού τύπου και είναι ανάλογης ηλικίας.²²

- Ομιλίες σε οικογένειες διαβητικών ατόμων καθώς και σε γενικό κοινό.

- Χρησιμοποίηση των μέσων μαζικής ενημέρωσης (τύπος, ραδιόφωνο, τηλεόραση).²³

- Ομαδική ζωή και εκπαίδευση σε κατασκήνωση.²⁴

Από τα παραπάνω, το πλέον αποδοτικό μέσο είναι η εκπαίδευση ενός διαβητικού από έναν εκπαιδευτή. Η μέθοδος αυτή είναι, όμως, η πιο χρονοβόρα.

Παράγοντες επιτυχίας της εκπαίδευσης των διαβητικών

Για να επιτύχει η εκπαίδευση του διαβητικού, απαραίτητη προϋπόθεση είναι να θέλει ο διαβητικός να εκπαιδευτεί. Μερικές φορές ο γιατρός συναντά αδιαφορία, απαισιοδοξία, αρνητική διάθεση ή ψυχολογική αναστάτωση τέτοια, που οι ασθενείς δεν επιδέχονται πρόσληψη γνώσεων. Τέτοια περίπτωση αποτελούν οι ασθενείς εκείνοι που “αρνούνται ψυχολογικά την ύπαρξη του διαβήτη και επαναστατούν εναντίον του”. Οι άρρωστοι αυτοί είναι συνήθως έφηβοι ή νεαρής ηλικίας άτομα. Στις περιπτώσεις που οι ασθενείς δεν αποδέχονται εύκολα την εκπαίδευση, απαιτείται ιδιαίτερη δεξιότητα του εκπαιδευτή, υπομονή και εκμετάλλευση ευκαιριών που δίνουν λαβή για εκπαίδευση. Τέτοιες ευκαιρίες είναι η εγκυμοσύνη, νοσησεις από νοσήματα που παροξύνουν τον ΣΔ, εποχές αστάθειας του ΣΔ και ανακάλυψη κάποιας αρχόμενης χρόνιας επιπλοκής. Αν δεν υπάρχουν εμφανή κίνητρα, είναι χρέος του γιατρού να τα ανακαλύψει.

Η εκπαίδευση του διαβητικού πρέπει να λέγεται, κατά τον Ι. Αλιβιζάτο, “αγωγή υγείας του διαβητικού”, γιατί έχει ευρύτερο περιεχόμενο από μια απλή εκπαίδευση, εφόσον περιέχει:

- α) την παροχή πληροφοριών για τη νόσο,
- β) την άσκηση δεξιοτήτων (π.χ. ενέσεις, αυτοφροντίδα),
- γ) την αλλαγή συμπεριφοράς σε σχέση με την υγεία.²⁵

Ο γιατρός πρέπει να σκύψει πάνω στο πρόβλημα του ασθενούς με ενδιαφέρον και να προσπαθήσει, με κατάλληλη φρασεολογία, να τον κάνει να νιώσει ότι συναποφασίζει τις περαιτέρω ενέργειες που του προτείνει. Εξάλλου, μία εντολή του γιατρού, αν δεν έχει την αποδοχή του ασθενούς, δεν πρόκειται να εφαρμοστεί. Τέλος, οφείλουμε να αντιμετωπίζουμε τον άρρωστο ως ψυχοσωματικό σύνολο, που πρέπει να λειτουργεί αρμονικά και όχι μόνο σαν όργανο ή όργανα που πάσχουν.²⁵ Για την πλήρη εκπαίδευση του ΣΔ τύπου 1 θεωρείται ότι είναι ακατάλληλη η πρώτη επαφή με τον γιατρό μετά τη διάγνωση. Η ψυχολογική αναστάτωση του ασθενούς και της οικογένειάς του δεν είναι καλές

προϋποθέσεις για “εις βάθος” εκπαίδευση. Στις πρώτες επισκέψεις στον γιατρό, ο ασθενής πρέπει να μάθει τα τελείως απαραίτητα και ουσιώδη. Είναι λάθος, για παράδειγμα, να μιλάει ο γιατρός για τη φροντίδα των ποδιών σε διαβητικούς νεαρής ηλικίας, αμέσως μετά τη διάγνωση του διαβήτη. Πολλοί συνιστούν για την αρχική φάση ακόμη και την αποφυγή της οποιασδήποτε αναφοράς στη χρονιότητα της νόσου και στις χρόνιες διαβητικές επιπλοκές. Όταν ο ασθενής και η οικογένειά του συνέλθουν από το αρχικό shock, πράγμα που απαιτεί διάστημα ενός μηνός τουλάχιστον, έρχεται η εποχή για λεπτομερέστερες πληροφορίες και επιζήτηση της συμμετοχής του ασθενούς στη ρύθμιση του διαβήτη του.

Φάσεις εκπαίδευσης

Πολλοί διακρίνουν στην εκπαίδευση των διαβητικών τρεις φάσεις:

α) Την αρχική εκπαίδευση. Σε αυτήν παρέχονται οι απαραίτητες πληροφορίες για την αρχική αντιμετώπιση του ΣΔ. Αν πρόκειται για ΣΔ τύπου 1, γίνεται και η εκμάθηση της χορήγησης ινσουλίνης από τον ίδιο τον ασθενή, εκτός αν πρόκειται για παιδί σε ηλικία μικρότερη των 12 ετών. Εξηγούνται θέματα σχετικά με την πρόληψη κετοξέωσης, την πρόληψη και την αντιμετώπιση υπογλυκαιμίας, την εφαρμογή δίαιτας, τις εξετάσεις ούρων για σάκχαρο και τις μικρές προσαρμογές των δόσεων της ινσουλίνης.

β) Τη “σε βάθος” εκπαίδευση που είναι προορισμένη να εξυπηρετήσει τις τρέχουσες ανάγκες του ασθενούς, να προσφέρει σύγχρονες γνώσεις, να υπενθυμίσει παλιές, να ελέγξει τις διδαχθείσες. Αυτή μπορεί να γίνει από τον θεράποντα γιατρό, εφόσον διαθέτει χρόνο, ή από ομάδα εκπαιδευτών στο πλαίσιο οργανωμένου προγράμματος.²⁶

γ) Τον έλεγχο της αποτελεσματικότητας της εκπαίδευσης και την επανεκπαίδευση. Όλοι οι ασχολούμενοι με την εκπαίδευση των διαβητικών ασθενών συμφωνούν σε δύο σημεία:

- Πρέπει να γίνεται έλεγχος των γνώσεων των διαβητικών και επισήμανση των λαθών ή των εσφαλμένων αντιλήψεων.²⁷ Επίσης, πρέπει να γίνεται αξιολόγηση του εκπαιδευτικού προγράμματος.²⁴

- Όλοι οι ασθενείς χρειάζονται κατά καιρούς επανεκπαίδευση. Το εκπαιδευτικό πρόγραμμα πρέπει να είναι μία συνεχής διαδικασία εκπαίδευσης, επιβεβαίωσης και επανεκπαίδευσης.²⁸

Ο έλεγχος των γνώσεων είναι απαραίτητο στοιχείο της εκπαίδευσης των διαβητικών. Έχει αποδειχθεί ότι με την πάροδο του χρόνου ο βαθμός εκπαίδευσης εξασθενεί και γίνονται βασικά λάθη στη θεραπευτική αντιμετώπιση του διαβήτη.²⁹

Είναι σκόπιμο να δίδονται κατά αραιά διαστήματα μικρά εκπαιδευτικά έντυπα. Τέτοιο έντυπο που δόθηκε πριν από την εποχή των θερινών διακοπών, είχε ως αποτέλεσμα καλύτερη ρύθμιση του διαβήτη.³⁰

Ο γράφων έχει προσωπική πείρα από τη συμπλήρωση ερωτηματολογίου με το σύστημα των ερωτήσεων πολλαπλής επιλογής (multiple choice questions) από ασθενείς με ΣΔ τύπου 1. Οι ασθενείς βρήκαν τη μέθοδο ενδιαφέρουσα, επιθυμούν την επανάληψή της, αλλά και με τις συχνά λαθεμένες απαντήσεις τους έδειξαν πόσο ανάγκη έχουν από συνεχιζόμενη εκπαίδευση.³¹

Θέματα για εκπαίδευση

Τα στοιχεία που πρέπει να αποτελούν αντικείμενο εκπαίδευσης των διαβητικών παρατίθενται στον πίνακα 17.1.

Εκπαιδευτική τακτική κατά ηλικία

Είναι ευνόητο ότι δεν είναι δυνατόν να υπάρχει το ίδιο πρόγραμμα στην εκπαίδευση των διαβητικών κάθε ηλικίας. Πρέπει να διακρίνουμε την εκπαιδευτική διαδικασία και το περιεχόμενό της στις παρακάτω κατηγορίες:

1. Παιδιά 3-5 ετών. Σε αυτά τα μικρά παιδιά γίνεται κυρίως προσπάθεια επιβράβευσης της σωστής συμπεριφοράς τους, που βοηθά στη ρύθμιση του διαβήτη τους.³²

2. Παιδιά 5-7 ετών. Σε αυτή την ηλικία τα παιδιά άρσκονται να συμμετέχουν στη διαδικασία της ρύθμισής τους, π.χ. κάνουν την εξέταση αίματος με την επίβλεψη των γονέων. Επιβραβεύεται η σωστή συμπεριφορά του παιδιού.³²

3. Παιδιά 7-12 ετών. Στα 10-11 έτη της ηλικίας, πολλά παιδιά μπορούν να κάνουν μόνα τους την ένεση της ινσουλίνης. Μπορεί να ωφεληθούν από τη συμμετοχή τους σε κατασκήνωση διαβητικών παιδιών.³³

4. Έφηβοι 12-18 ετών. Στην ηλικία αυτή υπάρχει δυνατότητα ανάληψης ευθύνης από τον έφηβο για τη ρύθμιση του διαβήτη, αλλά η σχετική ανταπόκριση ποικίλλει. Έφηβοι που θέλουν να είναι ανεξάρτητοι, αρχίζουν νωρίς να παίρνουν πρωτοβουλία. Είναι ευνόητο ότι η εκπαίδευσή τους στο σημείο αυτό πρέπει να είναι πλήρης και να ελέγχεται η αποτελεσματικότητα της ρύθμισής τους με μετρήσεις HbA1c, γιατί οι μετρήσεις της γλυκόζης στο αίμα μπορεί να μη γράφονται με ειλικρίνεια.

Η μεταβίβαση της ευθύνης στον έφηβο συχνά συνοδεύεται από χειροτέρευση της ρύθμισης του διαβήτη και επίδειξη αμέλειας. Φαίνεται ότι απαιτείται πάντοτε κάποιος έλεγχος από τους γονείς, έστω και αν πρέπει να γίνεται με διακριτικότητα.^{34,35}

πίνακας 17.1 Στοιχεία που πρέπει να αποτελούν αντικείμενο εκπαίδευσης των διαβητικών ασθενών.

- Γενικές πληροφορίες για τον διαβήτη (μεταβολισμός, σακχαρουρία, οξονουρία, συμπτώματα).
- Η σημασία της ρύθμισης του διαβήτη.
- Επιπλοκές του διαβήτη, πρόληψη και αντιμετώπιση αυτών.
- Δίαιτα. Θρεπτικά συστατικά, υπολογισμός ποσοτήτων και κατανομή τους. Φυτικές ίνες κ.λπ.
- Υπογλυκαιμικά φάρμακα. Τρόπος δράσης και περιορισμοί.
- Σωματική άσκηση και διαβήτη.
- Η ινσουλίνη στον οργανισμό.
- Χρονοδιάγραμμα δράσης ινσουλίνης, διενέργεια ενέσεων, ανάμειξη ινσουλινών.
- Περί υπογλυκαιμίας από ινσουλίνη ή δισκία.
- Αυτοέλεγχος σακχάρου αίματος, σακχάρου ούρων, οξόνης ούρων, καταγραφή αποτελεσμάτων.
- Στόχοι ρύθμισης της γλυκόζης στο αίμα.
- Προσαρμογές δόσεων ινσουλίνης.
- Αντιμετώπιση απορρυθμίσεων του διαβήτη.
- Απορρυθμίσεις του διαβήτη με την έμμηνη ρύση.
- Αντιμετώπιση εμπύρετων νοσημάτων, διαρροιών, εμέτων.
- Προγραμματισμός εγκυμοσύνης.
- Κύηση και διαβήτη.
- Υπερατλαντικά ταξίδια.
- Φροντίδα υγιεινής των ποδιών.

Οι έφηβοι πρέπει επιπλέον να εκπαιδευτούν στα εξής θέματα:

- Σωματική άσκηση.
- Οινοπνευματώδη και τη σχέση τους με τη ρύθμιση του διαβήτη.
- Σεξουαλική συμπεριφορά και αντισύλληψη.
- Κάπνισμα.
- Οδήγηση μεταφορικών μέσων σε σχέση με την υπογλυκαιμία.

Τέλος, ο γιατρός είναι σε κάποιο βαθμό σύμβουλος στον επαγγελματικό προσανατολισμό του νεαρού διαβητικού, ο οποίος δεν πρέπει να επιλέξει επάγγελμα που θα παρεμποδίζει την καλή ρύθμιση του διαβήτη.

5. Νεαροί ενήλικες. Όσα αναφέρονται για τους εφήβους ισχύουν σε πολλά σημεία και για τους νεαρούς ενήλικες, με μικρές όμως προσαρμογές. Η προσαρμογή της διαίτας σε κάποιο βαθμό ελευθερίας επιλογών, μετά τη σχετική εκπαίδευση και έναν κατάλληλο προγραμματισμό είναι δυνατή.³⁶

Προσοχή απαιτείται στην τήρηση λογικών ωραρίων ύπνου. Αυτό είναι ένα ιδιαίτερα δύσκολο ζήτημα και πολλές φορές οι νεαροί διαβητικοί αναστατώνονται στην ιδέα ότι πρέπει να αποκτήσουν λογικές και τακτές ώρες νυκτερινού ύπνου. Ο γιατρός, αφού δώσει τις απαραίτητες πληροφορίες, πρέπει να πει ότι η τή-

ρηση αυτών των κανόνων είναι ζήτημα που επαφίεται στον ίδιο των νεαρό διαβητικό, ο οποίος θα αποφασίσει ζυγίζοντας τα υπέρ και τα κατά κάθε απόφασης.

6. Ενήλικες και μεσήλικες. Πολλές φορές αμελούν τη ρύθμιση του διαβήτη από την επαγγελματική υπερασχόλησή τους.

7. Υπερήλικες. Υπάρχει συχνά πρόβλημα στην κατανόηση των οδηγιών, μειωμένη μνήμη και παγιωμένες αντιλήψεις για θέματα υγείας και διατροφής που πολύ δύσκολα επιδέχονται τροποποίηση. Κατά κανόνα δύσκολα δέχονται να αρχίσουν ινσουλινοθεραπεία. Δίδεται ιδιαίτερη έμφαση στην πρόληψη προβλημάτων στα πόδια.

Ο ρόλος της οικογένειας στην εκπαίδευση του διαβητικού και στη ρύθμιση του διαβήτη

Η οικογένεια παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του διαβήτη ενός μέλους της, ασχέτως της ηλικίας του διαβητικού ατόμου. Εκτός από τους γονείς των παιδιών, και άλλα μέλη της οικογένειας έχουν ρόλο στην προσπάθεια για την ανακούφιση από το άγχος που δημιουργεί η ύπαρξη ΣΔ σε ένα παιδί τους.³⁷

Στους ενήλικες σημαντικός είναι ο ρόλος του/της συζύγου. Για παράδειγμα, ο σύζυγος που έχει κατανόηση δεν θα πηγαίνει στο σπίτι του φορτωμένος με γλυκά. Θα γνωρίζει τι πρέπει να κάνει σε περίπτωση υπογλυκαιμίας. Θα γνωρίζει να κάνει ένεση γλυκαγόνης. Θα ξέρει το τηλέφωνο του διαβητολόγου που παρακολουθεί τη σύζυγο. Οικογενειακοί καυγάδες επηρεάζουν αρνητικά την ποιότητα ρύθμισης του διαβήτη, γι' αυτό πρέπει να καταβάλλεται προσπάθεια να υπάρχει ήρεμο κλίμα στην οικογένεια.^{38,39}

Ο ρόλος των οργανώσεων και εταιριών στην εκπαίδευση των διαβητικών

Ο ρόλος των διαφόρων εταιριών και οργανώσεων στην εκπαίδευση των διαβητικών είναι σημαντικός, αλλά η αποτελεσματικότητά τους εξαρτάται από τη μεθοδολογία τους, την ομαλή λειτουργία τους, την επιμονή τους και την προσήλωση στον στόχο τους, καθώς και από τη γενική αποδοχή τους από τους διαβητικούς και την κοινωνία. Οι διάφορες οργανώσεις που ασχολούνται με την εκπαίδευση των διαβητικών διακρίνονται σε:

1. Οργανώσεις και σωματεία των ασθενών ή των γονέων διαβητικών παιδιών. Υπάρχουν πολλά τέτοια σωματεία σε πολλές πόλεις της χώρας μας και έγινε προσπάθεια να δημιουργηθεί συνομοσπονδία των συλλόγων αυτών, αλλά τελικώς ιδρύθηκαν δύο ομοσπονδίες που εκδίδουν και περιοδικά για τα άτομα με ΣΔ. Πολύ καλή δραστηριότητα έχει η Διαβητολογική Εταιρία Κύπρου με έδρα τη Λευκωσία.

πίνακας 17.2 Περιοδικά διαβητολογικού περιεχομένου που κυκλοφορούν στη χώρα μας

Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά	Επιστημονικό περιοδικό απευθυνόμενο σε γιατρούς. Εκδίδεται ανά τρίμηνο Έκδοση: ΔΕΒΕ, Τσιμισκή 109, 546 22 Θεσσαλονίκη, τηλ 2310-250034.
Διαβητολογικά Νέα	Τριμηνιαίο Περιοδικό της Ελληνικής Διαβητολογικής Εταιρίας, απευθυνόμενο σε άτομα που έχουν σακχαρώδη διαβήτη. Διεύθυνση: Μαιάνδρου 9, 115 28 Αθήνα. Τηλ: 210-7210935
Ανάστροφη μέτρηση	Περιοδική έκδοση του Συλλόγου Γονέων Ατόμων με Νεανικό Διαβήτη. Έδρα : Ερμού, Θεσσαλονίκη
Το Βήμα της ΠΕ.Ν.ΔΙ	Τριμηνιαίο περιοδικό απευθυνόμενο σε άτομα που έχουν σακχαρώδη διαβήτη. Εκδίδεται στα Ιωάννινα. Διεύθυνση: Μπουμπουλίας 4, 454 45, Ιωάννινα Τηλ/Φαχ: 26510-73634
Γλυκειά Ζωή	Περιοδικό απευθυνόμενο σε άτομα που έχουν σακχαρώδη διαβήτη της Πανελλήνιας Ομοσπονδίας Συλλόγων-Σωματείων ατόμων με Σακχαρώδη Διαβήτη. Μακρυγιάννη 9 και Βουδούρη, 185 37 Πειραιάς.
Νεανικός Διαβήτης, Τα νέα μας	Φυλλάδιο που απευθύνεται σε άτομα που έχουν νεανικό διαβήτη και κυκλοφορεί τακτικά από τη διαβητολογική μονάδα της Παιδιατρικής Κλινικής του Νοσοκομείου "Αγλαΐα Κυριακού" στην Αθήνα.
Σακχαρώδης Διαβήτης -Φροντίδα για όλους	Περιοδικό για άτομα που έχουν ΣΔ που εκδίδει η ΕΛΟΔΙ (Ελληνική Ομοσπονδία για το Διαβήτη) Γ! Σεπτεμβρίου 90, Πλ. Βικτωρίας 10434 Αθήνα.

2. Ιατρικές εταιρίες, τοπικές ή εθνικές. Στη χώρα μας υπάρχει η Ελληνική Διαβητολογική Εταιρία (ΕΔΕ) με έδρα την Αθήνα και η Διαβητολογική Εταιρία Βόρειας Ελλάδας (ΔΕΒΕ) με έδρα τη Θεσσαλονίκη. Η ΕΔΕ οργανώνει πανελλήνιο συνέδριο κάθε δύο χρόνια στην Αθήνα ή σε άλλες πόλεις και η ΔΕΒΕ οργανώνει ετήσιο συνέδριο κάθε χρόνο στη Θεσσαλονίκη. Πολλά άλλα συνέδρια και ημερίδες πραγματοποιούνται με πρωτοβουλία διαφόρων φορέων, ιατρικών εταιριών, κλινικών, συλλόγων ασθενών, φαρμακευτικών εταιριών κ.λπ. Οι συμμετέχοντες πρέπει να μπορέσουν να διακρίνουν την προσπάθεια διαφήμισης προϊόντων από την καθαρή επιστημονική ενημέρωση.

3. Διαβητολογικά περιοδικά. Περιοδικά επιστημονικά ή εκλαϊκευμένα κυκλοφορούν είτε από επιστημονικές εταιρίες είτε από συλλόγους διαβητικών ατόμων (πίνακας 17.2).

Η ΕΔΕ εκδίδει το περιοδικό Διαβητολογικά Νέα για τους ασθενείς (εικόνα 17.1) και η ΔΕΒΕ το επιστημονικό περιοδικό Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά που απευθύνεται σε γιατρούς (εικόνα 17.2). Περιοδικό με ενδιαφέρουσα ύλη για τον νεανικό διαβήτη εκδίδεται

από την παιδιατρική κλινική του Νοσοκομείου Παίδων Αθηνών "Αγλαΐα Κυριακού". Επίσης περιοδικά κυκλοφορούν από τους συλλόγους διαβητικών ατόμων με εκλαϊκευμένα άρθρα για διάφορα πρακτικά θέματα ή εξελίξεις στον τομέα της έρευνας για νέες θεραπευτικές μεθόδους.

4. Διαβητολογικές κλινικές και κέντρα εκπαίδευσης διαβητικών. Στη χώρα μας λειτουργούν Διαβητολογικά Ιατρεία στα μεγάλα νοσοκομεία. Τα ιατρεία αυτά ιδρύθηκαν άτυπα με τον ενθουσιασμό των γιατρών που ασχολούνται με διαβητικούς ασθενείς και αναγνωρίζονται από την πολιτεία, αλλά δυστυχώς – πρέπει να λεχθεί αυτό– δεν ενισχύονται με προσωπικό και εξοπλισμό. Επίσης, έχουν ιδρυθεί από το 1990 ορισμένα Διαβητολογικά Κέντρα, που και αυτά έχουν να αντιμετωπίσουν πολλά προβλήματα έλλειψης προσωπικού και χώρων. Το 1990 έγιναν τα πάντα στα χαρτιά, αλλά το πώς θα λειτουργούν τα Διαβητολογικά Ιατρεία και Κέντρα αφέθηκε στην καλή προαίρεση του εκάστοτε προέδρου νοσοκομείου και των γιατρών, διευθυντών των Παθολογικών και Παιδιατρικών κλινικών. Προς το παρόν τα Διαβητολογικά Κέντρα δεν είναι κλι-

νικές μονάδες με αυτοτέλεια και μόνιμο προσωπικό, όπως προβλέπει και το Υπουργικό διάταγμα της ίδρυσής τους (με νοσηλεύτριες, διαιτολόγους, κοινωνικές λειτουργούς, επισκέπτριες αδελφές, παρασκευάστριες, γραμματέα). Όταν γίνουν όλα όσα πρέπει, τότε μόνο θα μπορέσουν τα Διαβητολογικά Ιατρεία και Κέντρα να προσφέρουν αυτά για τα οποία έχουν ιδρυθεί.

Τα τελευταία χρόνια ιδρύθηκε το Εθνικό Κέντρο Εκπαίδευσης και Διάγνωσης του Διαβήτη(ΕΚΕΔΙ) και στο Υπουργείο Υγείας λειτουργεί γνωμοδοτική επιτροπή για θέματα σακχαρώδη διαβήτη.

5. Διεθνείς εταιρίες με σκοπό την εκπαίδευση των διαβητικών. Τέτοιες εταιρίες με πολλή δράση είναι η International Diabetes Federation και η Juvenile Diabetes Foundation International (πίνακας 17.3). Στην Ευρώπη δραστηριοποιείται η European Association for the study of Diabetes (EASD) και στην Αμερική η American Diabetes Association (ADA) και η Canadian Diabetes Association (CDA). Ιδιαίτερα δραστήρια είναι και η Australian Diabetes Society (ADS).

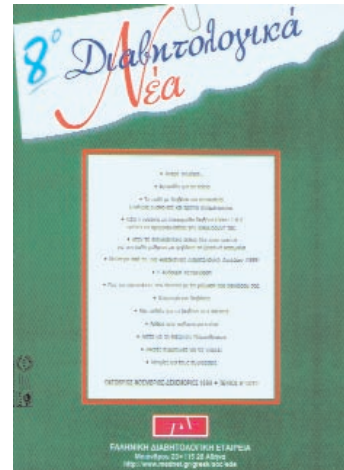
Διαδίκτυο (Internet) και διαβήτη

Με τη διάδοση του διαδικτύου κάθε διαβητικός μπορεί με έναν ηλεκτρονικό υπολογιστή να έχει πρόσβαση σε μεγάλο αριθμό ιστοσελίδων, που έχουν θέμα τον σακχαρώδη διαβήτη. Στον πίνακα 17.3 παρατίθενται μερικές διευθύνσεις που μπορεί ο ενδιαφερόμενος να χρησιμοποιήσει για ενημέρωσή του σχετικά με τον διαβήτη. Η κάθε διεύθυνση πρέπει να πληκτρολογηθεί ακριβώς στη θέση όπου γράφεται η διεύθυνση στο πρόγραμμα επικοινωνίας με το διαδίκτυο, π.χ. το Mozilla ή το Internet Explorer. Φυσικά για να γίνει αυτό απαιτούνται ένας σύγχρονος ηλεκτρονικός υπολογιστής και ένα σύστημα επικοινωνίας (κατά προτίμηση με ADSL) μέσω ενός παρόχου, π.χ. Otenet, Forthnet, Hellas on line, Vodafone net κ.λπ. Ελληνικές διευθύνσεις διαβητολογικού περιεχομένου στο διαδίκτυο είναι αυτές της Ελληνικής Διαβητολογικής Εταιρίας (ΕΔΕ) και της Διαβητολογικής Εταιρίας Βόρειας Ελλάδας (ΔΕΒΕ).

Στη διεύθυνση της Food and Drug Administration (FDA) μπορεί ο καθένας να βρει πληροφορίες για παρενέργειες φαρμάκων, νέες προειδοποιήσεις που ενσωματώθηκαν μετά το πόρισμα μιας έρευνας, κ.ο.κ.

Στη διεύθυνση της Medscape μπορεί να βρει κανείς πλήρη άρθρα, καθώς και εκπαιδευτικά βίντεο με λειτουργία αλληλεπίδρασης (interactive).

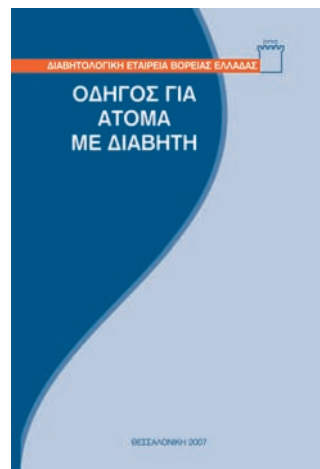
Στον πίνακα 17.4 φαίνονται διευθύνσεις στο διαδίκτυο φαρμακευτικών εταιριών που έχουν διαβητολογικά φάρμακα. Σε αυτές τις διευθύνσεις υπάρχουν συχνά ωραία εκπαιδευτικά κείμενα ή βίντεο, αλλά και η διαφήμιση είναι πάντοτε παρούσα.



εικόνα 17.1.1 Εξώφυλλο Διαβητολογικών Νέων.



εικόνα 17.1.2 Εξώφυλλο Ελληνικών Διαβητολογικών Χρονικών.



εικόνα 17.1.3 Εξώφυλλο Οδηγού Διαβητικού.

πίνακας 17.3. Διευθύνσεις διαβητολογικού ενδιαφέροντος στο διαδίκτυο

Διευθύνσεις στο διαδίκτυο	Ιστοσελίδα
http://www.who.int/diabetes/en/	Παγκόσμια Οργάνωση Υγεία
http://www.idf.org/	Παγκόσμια Ομοσπονδία Διαβήτη
http://www.diabetes.org/	Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρία
http://www.easd.org/	Ευρωπαϊκή Εταιρία Μελέτη Διαβήτη
http://www.diabetesaustralia.com.au	Αυστραλιανή Διαβητολογική Εταιρία
http://www.diabetes.org.uk/	Βρετανική Διαβητολογική Εταιρία
http://www.diabetes.ca/	Καναδέζικη Διαβητολογική Εταιρία
http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/	Γερμανική Εταιρία Διαβήτη
http://www.jdf.org/	Ίδρυμα Έρευνας Νεανικού Διαβήτη
http://www.diabetes.com.au/	Διεθνές Ίδρυμα Διαβήτη Αυστραλίας
http://www.fda.gov/diabetes/index.html	Food and Drug Administration
http://www.diabetesinfocenter.org/	Βιβλιοθήκη Πληροφοριών για τον Διαβήτη
http://www.worlddiabetesfoundation.org/	Παγκόσμιο Ίδρυμα Διαβήτη
http://www.diabetes.com.au/	Διεθνές Ίδρυμα Διαβήτη
http://www.diabetes.fi/index.php?lk_id=3	Φινλανδική Εταιρία Διαβήτη
http://www.euradia.org/	Συμμαχία για Έρευνα στον Διαβήτη
http://www.worldwidediabetes.com/	Παγκόσμια πρωτοβουλία εκπαίδευσης ΣΔ
http://www.ispad.org/	Διεθνής Εταιρία Παιδικού και Εφηβικού ΣΔ
http://www.fend.org/	Ομοσπονδία Νοσηλευτών Διαβήτη
http://www.nutrition.org/	Αμερικανική Εταιρία Διατροφής
http://www.medscape.com/viewarticle/538781	Αμφισβήτηση μεταβολικού συνδρόμου
http://www.bddiabetes.com/	BD-Worldwide
http://www.diabetesresearch.org/DiabetesResearchInstitute.htm	Diabetes research institute
http://www.eatright.org	Διατροφολογική Αμερικανική Εταιρία
http://www.ede.gr/	Ελληνική Διαβητολογική Εταιρία
http://www.ngda.gr/	Διαβητολογική Εταιρία Β. Ελλάδας
http://www.medscape.com/diabetes-endocrinology	Medscape
http://www.diabetescounselling.com.au/	Συμβουλές για τον διαβήτη στο διαδίκτυο (Αυστραλίας)
http://diabetes.niddk.nih.gov/	NDKD (Εθν. Ίδρ. ΣΔ & νοσημάτων... ΗΠΑ)
http://www.diabetes.usyd.edu.au/foot/	Οδηγίες για φροντίδα των ποδιών στον ΣΔ (Αυστραλίας)
http://yourtotalhealth.ivillage.com/diabetes-endocrine?	YourTotalHealth

πίνακας 17.4. Διευθύνσεις φαρμακευτικών εταιριών στο διαδίκτυο που έχουν διαβητολογικά φάρμακα.

Διευθύνσεις στο διαδίκτυο φαρμακευτικών εταιριών	Φαρμακευτικές Εταιρίες
http://www.abbottdiabetescare.com/	Abbot
http://www.bayerdiabetes.com/gr/index.asp	Bayer
http://www.bms.com/	Bristol-Myers Squibb
http://www.gsk.com/yourhealth/diabetes.htm	GlaxoSmithKline
http://www.lifescan.com/	Lifescan
http://www.lilly.com/	Lilly
http://www.menarini.com/	Menarini
http://www.minimed.com/	Medtronic
http://www.msddiabetes.net/login.html	MSD
http://nibr.novartis.com/DiseaseAreas/Diabetes/	Novartis
http://www.novonordisk.com/	Novonordisk
http://www.pfizer.com/home/	Pfizer
http://www.roche.com/	Roche
http://en.sanofi-aventis.com/	Sanofi-Aventis
http://www.servier.com/	Servier
http://www.slife.gr/	S life
http://www.diabetesnet.com/diabetes_technology/continuous_monitoring.php	Diabetes mal
http://www.diabetesnet.com/diabetes_technology/insulin_pump_models.php	Diabetes Mal

Στον πίνακα 17.5 φαίνονται διευθύνσεις στο διαδίκτυο από διεθνή περιοδικά διαβητολογικού περιεχομένου. Πολλά από αυτά παρέχουν δωρεάν πρόσβαση στην ύλη που δημοσιεύουν, εν όλω ή εν μέρει. Τα πολύ προβεβλημένα περιοδικά συνήθως απαιτούν συνδρομή για τα πρόσφατα άρθρα τους.

Ο αναζητών πληροφορίες στο διαδίκτυο για τον ΣΔ πρέπει να είναι ενημερωμένος για το ότι οτιδήποτε παρουσιάζεται στο διαδίκτυο δεν υπόκειται σε έλεγχο αλήθειας ή ακρίβειας, εκτός αν ο φορέας του είναι από τη φύση του ελεγχόμενος και παρέχει τα εχέγγυα της τεκμηρίωσης των πληροφοριών, τις οποίες μεταδίδει με το διαδίκτυο.

Πολλές φορές ιστοσελίδες για τον σακχαρώδη διαβήτη είναι τελικά διαφημιστικές. Τα άτομα που έχουν ΣΔ δεν πρέπει να εμπιστεύονται οποιαδήποτε διαφήμιση. Πολλές φορές πρόκειται για μη καθιερωμένες θεραπείες ή για προσπάθεια πώλησης διαφόρων δήθεν τονωτικών σκευασμάτων και βιταμινών. Άλλοτε πάλι γίνεται προσπάθεια προώθησης προς πώληση ενός βιβλίου π.χ. διατροφής. Σε κάθε περίπτωση οι ενδιαφερόμενοι ας ρωτήσουν τον θεράποντα γιατρό πριν προβούν σε κάποια αγορά μέσω διαδικτυακών διαφημίσεων.

Λογισμικό για τον διαβήτη

Οι κάτοχοι ηλεκτρονικού υπολογιστή μπορεί να χρησιμοποιήσουν λογισμικό για διάφορους σκοπούς που αφορούν στην καθημερινή ανάγκη για ρύθμιση του διαβήτη. Έτσι υπάρχει ποικιλία από λογισμικό για διαιτολόγια και ανάλυση περιεκτικότητας τροφών σε θρεπτικά συστατικά και θερμίδες. Υπάρχει λογισμικό για μεταφορά στοιχείων από τη μνήμη του μετρητή γλυκόζης και την εμφάνιση σε διάγραμμα των διακυμάνσεων των μετρήσεων.

Το λογισμικό συνήθως πωλείται, σπανίως παρέχεται δωρεάν, γι' αυτό και καλό θα ήταν όποιος ενδιαφέρεται για κάποιο λογισμικό να έχει τη δυνατότητα να το δει στην πράξη, πριν να το αγοράσει. Στο σημείο αυτό θα θέλαμε να κάνουμε την υπόμνηση, χρήσιμη για όσους δεν έχουν πρόσβαση σε ηλεκτρονικό υπολογιστή, ότι δεν είναι απαραίτητο να καταφεύγει ο ασθενής στην προηγμένη τεχνολογία των λογισμικών για τον διαβήτη. Είναι αρκετό και αποτελεσματικό να κάνει αυτοέλεγχο σακχάρου στο αίμα, να κρατά τις απαραίτητες σημειώσεις και να συμβουλευεται τον γιατρό του έχοντας μαζί του το σημειωματάριο με τα αποτελέσματα σωστά γραμμένα.

Ειδικά προβλήματα κατανόησης οδηγιών

Πολλοί παράγοντες επηρεάζουν την ικανότητα των ασθενών ή των γονέων μικρών παιδιών στην εκμάθηση των απαραίτητων γνώσεων που απαιτούνται για την καλή ρύθμιση του διαβήτη. Διαφορετική θεώρηση της νόσου έχουν οι άνδρες από τις γυναίκες και οι γυναίκες έχουν μεγαλύτερο δείκτη κατάθλιψης συγκριτικά με τους άνδρες.⁴⁰ Το μορφωτικό επίπεδο

είναι ένας παράγοντας η έλλειψη του οποίου δρα αρνητικά. Ωστόσο, κάθε μορφωμένος ασθενής δεν είναι και “καλός” ασθενής. Η ψυχολογική κατάσταση του ατόμου είναι ο κύριος παράγοντας για την επίδειξη ψυχραιμίας και προσοχής κατά την εκπαίδευση. Άτομα ψυχολογικά ασταθή δεν αντέχουν το φορτίο της διάγνωσης του διαβήτη. Η ψυχολογική υποστήριξη στις περιπτώσεις αυτές, από τον γιατρό ή ακόμη και από ψυχολόγο ή ψυχίατρο, βοηθά στη βελτίωση της κατά-

πίνακας 17.5 Διεθνή περιοδικά Διαβητολογικού περιεχομένου

Διευθύνσεις στο διαδίκτυο	Ιστοσελίδα
http://www.americanjournalofdiabetes.com/index.php	American Journal of Diabetes
http://content.karger.com/ProdukteDB/produkte.asp?Aktion=JournalHome&ProduktNr=223977	Annals of diabetes and metabolism
http://www.diabetes.ca/Section_Professionals/pub_cjd.asp	Canadian Journal of Diabetes
http://clinical.diabetesjournals.org/	Clinical diabetes
http://www.sciencedirect.com/science/journal/02615614	Clinical Nutrition
http://www.co-clinicalnutrition.com/	Clinical Nutrition and Matabolic Care
http://diabetes.diabetesjournals.org/	Diabetes
http://care.diabetesjournals.org/	Diabetes Care
http://www.diabetes.org/diabetes-forecast.jsp	Diabetes Forecast
http://spectrum.diabetesjournals.org/	Diabetes Spectrum
http://www.diabeticfootjournal.co.uk/	The Diabetic Foot Journal
http://www.blackwellpublishing.com/journal.asp?ref=0742-3071&site=1	Diabetic Medicine
http://www.liebertpub.com/publication.aspx?pub_id=11	Diabetes Technology & Therapeutics
http://www.diabetologia-journal.org/	Diabetologia
http://ijod.uaeu.ac.ae/	International Journal of Diabetes and Metabolism
http://www.elsevier.com/wps/find/journaldescription.cws_home/505770/description#description	Journal of Diabetes and its Complications
http://www.elsevier.com/wps/find/journaldescription.cws_home/505949/description#description	Diabetes Research and Clinical Practice
http://www3.interscience.wiley.com/journal/10009394/home	Diabetes Metabolism Research and Review
http://www.blackwellpublishing.com/journal.asp?ref=1462-8902	Diabetes Obesity and Metabolism
http://www.endo.theclinics.com/	Endocrinology and Metabolism Clinics of North America
http://www.elsevier.com/wps/find/journaldescription.cws_home/707242/description#description	Insulin
http://www.nature.com/ijo/index.html	International Journal of Obesity
http://journals.elsevierhealth.com/periodicals/ymeta	Metabolism Clinical and Experimental
http://www.elsevier.com/wps/find/journaldescription.cws_home/704955/description#description	Nutrition, metabolism and cardiovascular disease
http://www.blackwellpublishing.com/journal.asp?ref=1399-543X&site=1	Pediatric diabetes
http://www3.interscience.wiley.com/journal/70003726/home	Practical research
http://tde.sagepub.com/	The Diabetes Educator

στασης, ώστε στο άτομο που μας ενδιαφέρει να γίνει πιο ευπρόσδεκτη η εκπαίδευση. Σε μερικές οικογένειες υπάρχουν ψυχολογικά προβλήματα μεταξύ των γονέων που διαταράσσουν το κλίμα και δεν βοηθούν στη ρύθμιση του διαβήτη των παιδιών τους. Το καθημερινό στρες και τα οικονομικά προβλήματα, επίσης, είναι παράγοντες που επηρεάζουν την πιστή εφαρμογή του προγράμματος που έχει θέσει ο γιατρός. Άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν την ικανότητα εκπαίδευσης είναι η αρχική κατάθλιψη, από την οποία υποφέρουν μερικοί ασθενείς. Ειδικό πρόβλημα δημιουργεί η διαφορετική εθνικότητα και η αδυναμία συνεννόησης,

κάτι το οποίο τελευταίως συναντάμε με τους οικονομικούς μετανάστες. Τέλος, προβλήματα υπάρχουν και με ασθενείς που πάσχουν από ψυχικά νοσήματα ή άνοια. Μερικές φορές σε επανεξέταση ασθενούς διαπιστώνεται αδυναμία κατανόησης οδηγιών. Σε τέτοιες περιπτώσεις μία μέτρηση σακχάρου συχνά αποκαλύπτει υπογλυκαιμία.

Γενική αρχή που πρέπει να ακολουθείται είναι ότι το εύρος των προσφερόμενων στον ασθενή πληροφοριών και ο τρόπος μετάδοσής τους πρέπει να εξατομικεύονται.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1 Workshop Report. Diabetes care and research in Europe: the St Vincent Declaration. *Diabet Med* 1990;7:360.
- 2 Brown S. Studies of educational interventions and outcomes in diabetic adults: a meta-analysis revisited. *Patient Educ Couns* 1990;16:189-215.
- 3 Tildesley HD, Mair K, Sharpe J, Piaseczny M. Diabetes teaching-outcome analysis. *Patient Educ Couns* 1996;29:59-65.
- 4 Miller LV, Goldstein J. More efficient care of diabetic patients in a country hospital setting. *N Engl J Med* 1972;286:1388-1391.
- 5 Davidson JK, Alonga M, Glodsmith M, Borden J. Assessment of program effectiveness at Grady Memorial Hospital, Atlanta. In: Steiner G et al. *Educating Diabetic Patients*. New York: Springer 1981;329-348.
- 6 Clement S. Diabetes self-management education (Technical Review). *Diabetes Care* 1995;18:1204-1214.
- 7 Funnel MM, Haas LB. National standards for diabetes self-management education programs (Technical Review). *Diabetes Care* 1995;18:100-116.
- 8 Brown SA. Meta-analysis of diabetes patient education research: variations in intervention effects across studies. *Res Nurs Health* 1992;15:409-419.
- 9 Malone JM, Snyder M, Anderson G, Bernhard VM, Holloway GA, Bunt TJ. Prevention of amputation by diabetic education. *Am J Surg* 1989;158:520-543.
- 10 Most RS, Sinnock P. The epidemiology of lower extremity amputations in diabetic individuals. *Diabetes Care* 1983;6:87-91.
- 11 Chase HP. Avoiding the short and long-term complications of juvenile diabetes. *Pediatr Rev* 1985;7:140-149.
- 12 Kostraba LN, Gay EG, Rewers M, Chase HP, Klingensmith GJ, Hamman RF. Increasing trend of outpatient management of children with newly diagnosed IDDM. *Diabetes Care* 1992;15:95-100.
- 13 Swift PGF, Heanshaw JR, Botha JL, Wright G, Raymond NT, Jamieson KF. A decade of diabetes: keeping children out of hospital. *Br Med J* 1993;307:96-98.
- 14 Neresian W. Impact of diabetes outpatient education. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1982;31:307-313.
- 15 Anderson RM. The personal meaning of having diabetes: implications of behaviour and education, or kicking the bucket theory. *Diabet Med* 1986;3:85-89.
- 16 Wang PH, Lau J, Chalmers TC. Meta analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type 1 diabetes. *Lancet* 1993;341:1306-1309.
- 17 Graben A, Davidson P, Brown A, McCrae T, Wooldridge K. Drop-out and relapse during diabetes care. *Diabetes Care* 1992;15:1477-1483.
- 18 Korhonen T, Huttunen J, Aro A, Henttinen M, Ihjalalain O, Majenden H et al. A controlled trial on the effects of patient education in the treatment of insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1989;6:256-261.
- 19 Laron Z, Galtzer A, Shoshana A, Gil R, Darp M, Mimouni M. A multidisciplinary, comprehensive, ambulatory treatment scheme for diabetes mellitus in children. *Diabetes Care* 1979;2:342-348.
- 20 Ecoe JM. New trends in diabetes education, the cornerstone of diabetes care. *Dialogue* 1996;15-22.
- 21 Lewis D. Computer-based patient education: use by diabetes educator. *Diabetes Ed* 1996;22:140-145.
- 22 Tattersall RB, McCulloch DK, Aveline M. Group therapy in the treatment of diabetes. *Diabetes Care* 1985;8:180-188.
- 23 Alivisatos JG. Patient education: individual, group and mass media medical teaching: advantages and problems. In: Assal JP et al. *Diabetes Education. How to Improve Patient Education*. Amsterdam, Excerpta Medica 1983;131-132.
- 24 Pieber TR, Brunner GA, Schnedel WJ, Schattenberg

- S, Kaufman P, Krejs GJ. Evaluation of a structured outpatient group education program for intensive insulin therapy. *Diabetes Care* 1995;18:624-629.
- 25 Αλιβιζάτος Ι. Η φροντίδα υγείας του διαβητικού. *Ελλ Διαβ Χρον* 1989;2:81-89.
- 26 Skinner TC, Carey ME, Cradock S, Daly H, Davies MJ, Doherty Y, Heller S, Khunti K, Oliver L; DESMOND Collaborative. Diabetes Education and Self-Management for Ongoing and Newly Diagnosed (DESMOND): process modelling of pilot study. *Patient Educ Couns* 2006;64:369-377.
- 27 Benroubi M, Christacopoulos P, Karamitsos D et al. Evaluating diabetes education. The teaching letter, Diabetes Education Study Group of EASD, Athens 1987.
- 28 American Diabetes Association. National standards for diabetes self-management education programs and American Diabetes Association review criteria. *Diabetes Care* 1997;20 (Suppl 1):S67-S70.
- 29 Lawrence PA, Cheely J. Deterioration of diabetic patients' knowledge and management skills as determined during outpatients visits. *Diabetes Care* 1980;3:214-218.
- 30 Chen HS, Wu TE, Jap TS, Chen RL, Lin HD. Effects of health education on glycemic control during holiday time in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Manag Care* 2008;14:45-51.
- 31 Καραμήτσος Δ, Μπακατσέλος Σ. Χρησιμοποίηση ερωτηματολογίου για τον έλεγχο γνώσεων και εκτίμηση ψυχολογικής κατάστασης διαβητικών τύπου 1. *Επετηρίδα Ιατρικής σχολής*. 1988;17:107-115.
- 32 Anderson B, Ho J, Brackett J, Finkelstein D, Laffel L. Parental involvement in diabetes management tasks: relationships to blood glucose monitoring adherence and metabolic control in young adolescents with insulin dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 1997;13:257-265.
- 33 Smith KE, Schreiner B, Brouhard, Luther BT. Impact of a camp experience on choice of coping strategies by adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes ED* 1991;17:49-52.
- 34 Allen DA, Tennen H, McGrade BJ, Affleck G, Ratzan S. Parent and child perceptions of the management of juvenile diabetes. *J Pediatr Psychol* 1983;8:129-141.
- 35 Sainetti-Rose B. Developmental issues in managing children with diabetes. *Pediatric Nurs* 1994;20:11-14.
- 36 Papanas N, Maltezos E. Education for dietary freedom in type 1 diabetes? Yes, it's possible. *Diabetes Educ* 2008;34:54-58.
- 37 Blankfeld DF, Hoahan CJ. Family support, coping strategies and depressive symptoms among mothers of children with diabetes. *J Family Psychol* 1996;10:173-179.
- 38 Bobrow ES, AvRuskin TW, Siller J. Mother-daughter interaction and adherence to diabetes regimens. *Diabetes Care* 1985;8:146-51.
- 39 Jacobson AM, Hauser ST, Lavori P et al. Family environment and glycemic control: a four-year prospective study of children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Psychosom Med* 1994;56:401-409.
- 40 Gucciardi E, Wang SC, DeMelo M, Amaral L, Stewart DE. Characteristics of men and women with diabetes: observations during patients' initial visit to a diabetes education centre. *Can Fam Physician* 2008;54:219-227.

Παραρτήματα για τον ασθενή

ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΓΕΥΜΑΤΩΝ (ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 1)*

1. Εισαγωγή

Εφόσον έχεις διαβήτη, έχεις αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα. Η ινσουλίνη θα βοηθήσει τον οργανισμό σου να τη χρησιμοποιήσει. Είναι δικό σου έργο να ισορροπήσεις το σάκχαρο του αίματος με τη βοήθεια της ινσουλίνης (που ρίχνει το σάκχαρο) και των τροφών που τρως, οι οποίες το ανεβάζουν.

ΕΙΝΑΙ ΣΗΜΑΝΤΙΚΟ ΝΑ ΠΑΙΡΝΕΙΣ ΑΡΚΕΤΟΥΣ ΥΔΑΤΑΝΘΡΑΚΕΣ, ΩΣΤΕ ΝΑ ΣΟΥ ΔΩΣΟΥΝ ΕΝΕΡΓΕΙΑ, όπως ψωμί, ζυμαρικά, ρύζι, πατάτες, φρούτα. **Αυτοί πρέπει να μοιραστούν σε 3 κυρίως γεύματα και 2-3 ενδιάμεσα γεύματα (σνακ) κατά τη διάρκεια της ημέρας.** Η ζάχαρη, το μέλι, τα γλυκά και τα αναψυκτικά ΔΕΝ πρέπει να αποτελούν μέρος της καθημερινής διατροφής. Μπορούν να καταναλωθούν κατά τη διάρκεια έξτρα μυϊκής άσκησης ή για την αντιμετώπιση της υπογλυκαιμίας.

2. Θυμήσου

- Η τροφή με υδατάνθρακες ανεβάζει το σάκχαρο αίματος.
- Η ινσουλίνη το κατεβάζει.
- Η άσκηση κατεβάζει το σάκχαρο.
- Όταν δεν τρώμε αρκετούς υδατάνθρακες, παθαίνουμε υπογλυκαιμία.

3. Συμβουλές

- Μην παραλείπεις γεύμα, να το παίρνεις τη σωστή ώρα.
- Προσπάθησε να τρως την ίδια ποσότητα τροφής καθημερινά.
- Αν αυξήσεις τη σωματική σου δραστηριότητα, το σάκχαρό σου θα κατέβει, γι' αυτό πρέπει να φας επιπλέον υδατάνθρακες, π.χ. έναν χυμό φρούτου, μία φέτα ψωμί για μία ώρα κανονικού βαδίσματος.
- Ελέγχοντας το σάκχαρο αίματος θα δεις και θα καταλάβεις την επίδραση που έχει η άσκηση και το φαί στα επίπεδα του σακχάρου αίματος. Αυτό θα σου δώσει μεγαλύτερη ευελιξία στο μέλλον.
- Το οινόπνευμα κατεβάζει το σάκχαρο αίματος, αν το πίνεις νηστικός.
ΚΙΝΔΥΝΟΣ (ο διαβήτης δεν ρυθμίζεται με οινόπνευμα).
- Μπορείς να καταναλώνεις διαιτητικά ποτά.
- Έχε πάντα μαζί σου ζάχαρη. Αν το ζάχαρό σου πέσει πολύ χαμηλά θα νιώσεις ζάλη και τρεμούλα (ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑ). Αμέσως πάρε 3-4 κύβους ζάχαρη ή πιες έναν χυμό φρούτου.

*Από ειδικό έντυπο της Diabetes Education Study Group (Έκδοση NOVOCARE).

ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΓΕΥΜΑΤΩΝ (ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 2)

Αυτό το φυλλάδιο δεν υποκαθιστά το γραπτό διατολόγιο, αλλά θα σε βοηθήσει να ξεκινήσεις κάποιες διατροφικές αλλαγές.

Οι παρακάτω απλοί κανόνες μπορούν να σε βοηθήσουν να βελτιώσεις την υγεία σου, να μειώσεις το σάκχαρο αίματος και να αποφύγεις τις επιπλοκές από τον διαβήτη.

1. Το σύνολο της ημερήσιας τροφής πρέπει να μοιράζεται σε 3 κυρίως γεύματα και 2 μικρά ενδιάμεσα (σνακς). Αυτό θα ελαττώσει την πείνα και θα μειώσει την αύξηση του σακχάρου που ακολουθεί τα γεύματα.

2. Μπορείς να τρως ελεύθερα λαχανικά (ντομάτες, αγγούρια, μαρούλια, σπανάκι, χόρτα, καρότα κ.λπ.), να πίνεις καφέ, τσάι ή αναψυκτικά χωρίς ζάχαρη. Οι τροφές αυτές έχουν ελάχιστες ή και καθόλου θερμίδες. Οι σαλάτες είναι πλούσιες σε φυτικές ίνες καθώς και σε βιταμίνες, γεγονός που βοηθάει στη ρύθμιση του σακχάρου.

3. Θυμήσου ότι πρέπει να μειώσεις στο μισό την ποσότητα του ψωμιού, της πατάτας, του ρυζιού, των ζυμαρικών και των φρούτων. Προσπάθησε να μειώσεις τις ποσότητες κρέατος, τυριών και γαλακτοκομικών.

4. Αν απαιτείται να χάσεις βάρος, πρέπει να αποφεύγεις τα λιπαρά (βούτυρο, μαργαρίνη, λάδι, λουκάνικα, παχιά τυριά, παχύ κρέας και ψάρι, σάλτσες, κρέμα, κονσερβαρισμένο κρέας και ψάρι, τηγανητά, ξηρούς καρπούς) και το οινόπνευμα (κρασί, μπίρα, ουίσκι).

5. Δεν πρέπει να τρως γλυκά, μέλι ή να πίνεις ποτά που περιέχουν ζάχαρη (Coca-cola, πορτοκαλάδες κ.λπ.). Θυμήσου ότι οι φυσικοί χυμοί έχουν τη ζάχαρη του ίδιου του φρούτου.

6. Πρόσεχε τις τροφές “για διαβητικούς” που περιέχουν φρουκτόζη, μπορεί να είναι μερικές φορές πλούσιες σε λίπος.

7. Προσπάθησε να μειώσεις το αλάτι στην τροφή σου, ιδίως αν έχεις υψηλή πίεση.

8. Πρόσθεσε στα φαγητά καρυκεύματα και μυρωδικά για να γίνουν πιο νόστιμα.

ΑΠΩΛΕΙΑ ΒΑΡΟΥΣ (ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 2)

Η μείωση του σωματικού βάρους θα βελτιώσει το σάκχαρο του αίματος και θα μειώσει την ανάγκη για φάρμακα (χάπια ή ινσουλίνη). Μπορεί να συμβάλει και στην αντιμετώπιση άλλων συνοδών καταστάσεων όπως υπέρταση, υπερχοληστεριναιμία, δισκοπάθεια και οσφυαλγία. Δεν πρέπει να χάνει κανείς πάνω από 1 κιλό την εβδομάδα, ο ιδανικός ρυθμός είναι 1 με 3 κιλά το μήνα.

Είναι γνωστό ότι ο βασικός τρόπος για να μειωθεί το σωματικό βάρος είναι η μείωση της προσλαμβανόμενης τροφής.

Αν ξέρεις ότι τρως κάποια τροφή υπερβολικά (π.χ. μακαρόνια, ρύζι, ψωμί, κρέας, τυρί) μείωσε τη στο μισό. Αν πίνεις κρασί, μπίρα ή άλλα οινόπνευμα ποτά προσπάθησε να τα αποφύγεις την περίοδο που κάνεις δίαιτα για αδυνάτισμα.

Αν τρως λίγο και δεν πίνεις κρασί, μπορεί παρ όλα αυτά να ανακαλύψεις διατροφικά λάθη. Για 3 ημέρες γράψε την ακριβή ποσότητα των τροφών που τρως. Μπορεί να ανακαλύψεις λάθη που δεν είχες συνειδητοποιήσει και να τα κουβεντιάσεις με τον γιατρό σου.

Μερικές συμβουλές για να βοηθηθείς στη δίαιτα:

- Σκέψου ότι η μείωση του βάρους μπορεί να πραγματοποιηθεί σε 2 φάσεις: α) σε μικρό χρονικό διάστημα, όταν τρως λιγότερο και β) μακροχρόνια, όταν θα τρως τη σωστή ποσότητα, έτσι ώστε να διατηρήσεις το βάρος που απέκτησες.
 - Τρώγε πρωινό και ενδιάμεσο γεύμα μεταξύ των κυρίων γευμάτων. (Αν έτσι έχει οριστεί).
 - Ένα κολατσιό (σνακ) μπορεί να βοηθήσει να κοπεί η όρεξη πριν από κάποια έξοδο.
 - Αν πεινάς πολύ και δεν μπορείς να κρατηθείς μέχρι το επόμενο γεύμα, φάε σαλατικά (αγγούρι, καρότο, χόρτα κ.λπ.).
 - Αν διψάς, πιες νερό ή ποτά χωρίς ζάχαρη.
 - Μην έχεις μεγάλες ποσότητες τροφών στο ψυγείο, μην αφήνεις μπισκότα και γλυκίσματα γύρω σου.
 - Ζήτησε βοήθεια στην προσπάθεια που κάνεις από την οικογένεια και τους φίλους, μάθε να αφήνεις λίγο φαΐ στο πιάτο σου.
 - Μερικοί άνθρωποι φοβούνται να χάσουν βάρος, γιατί νομίζουν ότι θα δείχνουν άρρωστοι. Είναι αλήθεια ότι ανεπιθύμητη απώλεια βάρους μπορεί να σχετίζεται με νόσο (π.χ. αρρυθμιστος διαβήτης) αλλά η επιδιωκόμενη απώλεια βάρους είναι έκφραση υγείας και νεανικότητας.
- Η μείωση του βάρους είναι σχετικά εύκολη, η διατήρηση των αποτελεσμάτων μπορεί να είναι δύσκολη.**
- Ο κυριότερος τρόπος για να το επιτύχεις είναι να εντάξεις τη φυσική άσκηση στις καθημερινές συνήθειές σου, π.χ. μία ώρα περπάτημα ή μισή ώρα ποδήλατο. Απόφυγε την έντονη άσκηση, έως ότου εξασκηθείς.
 - Τρώγε όσο γίνεται λιγότερο λίπος, π.χ. βούτυρο, ξηρούς καρπούς, τυριά, τηγανητά.

ΟΔΗΓΙΕΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Αντιμετώπιση και πρόληψη της παχυσαρκίας με κατάλληλο διαιτολόγιο (Μικρές τροποποιήσεις από οδηγίες της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρίας, ADA)

Τι κάνει τους ανθρώπους να αποκτούν πλεόνασμα λίπους;

Μετά τη λήψη τροφής, ο οργανισμός μας επεξεργάζεται τα θρεπτικά συστατικά της για να τα χρησιμοποιήσει ως ενέργεια ή για να δημιουργήσει και να επισκευάσει κύτταρα. Αν κάποιος τρώει περισσότερο φαγητό από όσο χρειάζεται το σώμα του, ό'τι ενέργεια (θερμίδες) είναι περισσευούμενη αποθηκεύεται ως λίπος, για να χρησιμοποιηθεί αργότερα, αν χρειαστεί. Δυστυχώς, στην εποχή που ζούμε, σε αντίθεση με παλαιότερα, πολλοί άνθρωποι δεν χρησιμοποιούν ποτέ το λίπος που συσσωρεύεται στο σώμα τους και με την πάροδο των ετών γίνονται αρκετά υπέρβαροι ή παχύσαρκοι.

Μερικοί άνθρωποι ίσως είναι, εκ πρώτης όψευς, υπέρβαροι, αλλά μπορεί να μην έχουν περιττό λίπος, αν έχουν υπέρμετρη μυϊκή ανάπτυξη ή βαρύ σκελετό. Ο γιατρός ή η διαιτολόγος μπορούν να υπολογίσουν ποιο είναι το ιδανικό σας βάρος.

Τρεις παράγοντες μπορεί να συμβάλλουν στο να γίνει κάποιος υπέρβαρος:

- Η λήψη περισσότερης τροφής από όση το σώμα μπορεί να χρησιμοποιήσει.
- Η έλλειψη σωματικής άσκησης.
- Η υιοθέτηση συνηθειών ή τρόπου ζωής που παρεμβαίνουν στην υγιεινή διατροφή και δραστηριότητες.

Η πρόσληψη επιπλέον λίπους μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρά προβλήματα υγείας. Η υψηλή πίεση, οι καρδιακές παθήσεις και ο σακχαρώδης διαβήτης παρουσιάζονται συχνότερα, όταν υπάρχει παχυσαρκία. Ο διαβήτης ελέγχεται πιο δύσκολα, όταν ένα παχύσαρκο άτομο τρώει επιπλέον θερμίδες.

Πρέπει να μάθετε να ελέγχετε την πρόσληψη θερμίδων και τροφών που έχουν πολλές θερμίδες. Για παράδειγμα, δεν πρέπει να χρησιμοποιείτε πολλή ζάχαρη. Επίσης, πρέπει να μάθετε να αναγνωρίζετε και να μειώνετε την πρόσληψη τροφών που έχουν πολύ λίπος, χοληστερίνη και νάτριο (αλάτι). Τέλος, για να αυξήσετε τις τροφές που έχουν πολλές φυτικές ίνες, πρέπει να καταναλώνετε κάθε μέρα φυλλώδη λαχανικά, πιτυρούχο ψωμί και όσπρια.

Πώς μπορούμε να έχουμε το βάρος μας υπό έλεγχο;

Υπάρχουν πολλά τεχνάσματα και πρόσκαιρες δίαιτες που υποστηρίζεται ότι είναι αποτελεσματικές στο να βοηθήσουν τους ανθρώπους να χάσουν βάρος. Παρόλα αυτά, για να είναι επιτυχημένος ο έλεγχος του βάρους,

μακροπρόθεσμα και μόνιμα, πρέπει να συμβάλουν τρεις παράγοντες:

- Η τροφή
 - Η άσκηση
 - Η αλλαγή συμπεριφοράς
- Η τροφή είναι σημαντική γιατί το σώμα σας τη χρειάζεται για να λειτουργήσει σωστά. Αλλά αν η τροφή είναι περισσότερη απ' ό,τι χρειάζεται, αυξάνονται τα αποθέματα του λίπους.
- Με την άσκηση καταναλώνονται θερμίδες και χρησιμοποιείται σε καύσεις λίπος του σώματος.
- Οι αλλαγές συμπεριφοράς βοηθούν στην εξάλειψη κακών συνηθειών, π.χ. να βλέπετε τηλεόραση και να τρώτε ξηρούς καρπούς, και σας παρακινούν να αλλάξετε οριστικά τρόπο ζωής, ώστε να είστε και να παραμένετε υγιείς. Ο γιατρός ή η διαιτολόγος μπορούν να σας βοηθήσουν να ισορροπήσετε αυτούς τους τρεις παράγοντες, ώστε να πετύχετε τους στόχους ελέγχου του βάρους σας.

ΚΑΘΟΡΙΣΜΟΣ ΣΤΟΧΩΝ ΓΙΑ ΕΝΑ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΕΛΕΓΧΟΥ ΤΟΥ ΒΑΡΟΥΣ ΣΑΣ

Οι ατομικοί ρεαλιστικοί στόχοι είναι πολύ σημαντικοί

Ο κάθε άνθρωπος έχει διάφορους λόγους για να αρχίσει ένα πρόγραμμα ελέγχου του σωματικού βάρους. Σε ορισμένους ανθρώπους υπάρχει η ανάγκη να ελεγχθεί η υψηλή αρτηριακή πίεση ή το αυξημένο σάκχαρο στο αίμα. Για πολλούς ανθρώπους το κίνητρο είναι ίσως η ανάγκη για καλύτερη εμφάνιση. Όποιο κι αν είναι το κίνητρο, μην ξεχνάτε ότι οι στόχοι πρέπει να είναι ρεαλιστικοί, ώστε να είναι δυνατόν να επιτευχθούν. Για παράδειγμα, η μείωση βάρους που ζητάει ο γιατρός μπορεί να είναι 750g κάθε εβδομάδα. Αν περιμένετε να χάσετε 2 κιλά κάθε εβδομάδα, θα απογοητευθείτε. Μεγαλύτερη απώλεια βάρους μπορεί να γίνει μόνο σε επείγουσες καταστάσεις, π.χ. καρδιοπαθείς που αρχίζουν διουρητικά ή με ολιγοθερμιδικά διαιτολόγια που εφαρμόζονται υπό ιατρική παρακολούθηση για συγκεκριμένη διάρκεια ολίγων μηνών. Στα ιδιαίτερα ολιγοθερμιδικά διαιτολόγια πρέπει να υπάρχει και κάλυψη των αναγκών σε βιταμίνες, μέταλλα και ιχνοστοιχεία με φαρμακευτική χορήγηση. Μακροπρόθεσμοι στόχοι οδηγούν σε μακροπρόθεσμα σημαντικά αποτελέσματα, αρκεί να υπάρχει συνέχεια και προσήλωση κάθε φορά στον επόμενο στόχο. Ο πρώτος στόχος μπορεί να είναι η μείωση του βάρους κατά 5 Kg και ο επόμενος για άλλα 5 Kg κ.ο.κ.

Λογικό βάρος

Είναι σημαντικό να τρώτε τη σωστή ποσότητα φαγητού που θα σας βοηθήσει να επιτύχετε και να διατηρήσετε ένα λογικό σωματικό βάρος. Οι θερμίδες που χρειάζεστε εξαρτώνται από το μέγεθος που έχει το σώμα σας, την ηλικία σας και τις δραστηριότητές σας. Είναι σημαντικό να τρώτε τη σωστή ποσότητα φαγητού για αρκετούς λόγους.

Οι **περισσότερες θερμίδες** θα εμποδίσουν ή θα καθυστερήσουν τη μείωση του βάρους σας.

Οι **λιγότερες θερμίδες** θα στερήσουν από το σώμα την ενέργεια και τα θρεπτικά συστατικά που χρειάζεται για να λειτουργεί σωστά.

Συμφωνήστε μαζί με τον γιατρό ποιος είναι ένας λογικός στόχος βάρους, πόσες θερμίδες χρειάζεστε κάθε μέρα για να φτάσετε στον στόχο σας και αν χρειάζεται να παίρνετε συμπλήρωμα βιταμινών και μετάλλων, όσο ακολουθείτε ένα πρόγραμμα δίαιτας αδυνατίσματος. Η άσκηση είναι επίσης πολύ σημαντική βοήθεια. Ενώ σας βοηθάει να χάσετε βάρος, αυξάνει τον μυϊκό τόνο και τη δύναμη. Κάνει καλό στην καρδιά, τους πνεύμονες και τα κύτταρα του αίματος. Μπορείτε να αυξήσετε τις δραστηριότητές σας με το περπάτημα, την ποδηλασία, το κολύμπι, με εργασίες κήπου ή απλώς με το να χρησιμοποιείτε τις σκάλες αντί του ανελκυστήρα. Αν θέλετε να ξεκινήσετε ένα πρόγραμμα προπόνησης, συμβουλευθείτε πρώτα τον γιατρό σας. Αν έχετε καιρό να ασκηθείτε και είστε άνω των 35 ετών, συμβουλευθείτε τον καρδιολόγο σας. Αν είστε άνω των 50 ετών, καταφύγετε σε άσκηση που είναι συμβατή με τις δυνατότητές σας, π.χ. γρήγορο βάδισμα ή κολύμπι.

Καλή διατροφή

Είναι σημαντικό να τρώτε μια ποικιλία τροφών κάθε μέρα. Το σώμα σας λειτουργεί καλύτερα αν έχετε ισορροπημένα γεύματα που περιέχουν τη σωστή ποσότητα βιταμινών, μετάλλων, υδατανθράκων, λίπους και νερού. Οι υδατάνθρακες είναι η κύρια πηγή ενέργειας. Οι πρωτεΐνες δημιουργούν μυες και δίνουν λίγη ενέργεια. Το λίπος είναι ενέργεια σε αποθηκευμένη μορφή. Οι περισσότερες τροφές περιέχουν ένα μίγμα από αυτά.

- Οι υδατάνθρακες παρέχουν τέσσερις θερμίδες το γραμμάριο και βρίσκονται σε αμυλούχες τροφές, στο ψωμί, τα φρούτα, τα λαχανικά και το γάλα.
- Οι πρωτεΐνες παρέχουν επίσης τέσσερις θερμίδες σε κάθε γραμμάριο. Οι πρωτεΐνες βρίσκονται στο κρέας, το γάλα και πολύ λίγη ποσότητα πρωτεΐνης υπάρχει στις αμυλούχες τροφές, το ψωμί και τα λαχανικά.
- Το λίπος παρέχει περισσότερες θερμίδες, εννέα σε κάθε γραμμάριο. Λίπος υπάρχει στο λάδι, τα σπορέλαια, το βούτυρο, το κρέας, τα γαλακτοκομικά προϊόντα και τους

ξηρούς καρπούς. Διακρίνεται σε ζωικό και φυτικό λίπος.

Μερικές αρχές σωστής και υγιεινής διατροφής

➤ **Αποφεύγετε τα πολλά λίπη.** Το υπερβολικό λίπος μπορεί να συμβάλει στη δημιουργία καρδιαγγειακών παθήσεων. Να τρώτε περισσότερο ψάρι, πουλερικά χωρίς πέτσα και άπαχα κρέατα. Προσέχετε τις μερίδες των κρεάτων, είναι πολύ εύκολο να φάτε περισσότερο. Τρώτε λιγότερες λιπαρές τροφές όπως είναι οι σάλτσες, τα παγωτά, οι ξηροί καρποί. Χρησιμοποιείτε κατά προτίμηση προϊόντα με χαμηλά λιπαρά, όπως άπαχο γάλα ή γιαούρτι (0 ή 1,5% σε λίπος), ημιαποβουτυρωμένα τυριά και αντικαταστήστε τα γλυκά με φρέσκα φρούτα. Το ότι τρώτε αποβουτυρωμένα προϊόντα δεν σημαίνει ότι δεν παρέχουν θερμίδες, επομένως η ποσότητά τους δεν είναι απεριόριστη.

➤ **Τρώτε περισσότερους υδατάνθρακες** (αμυλούχες τροφές, ψωμί, φρούτα και λαχανικά) ιδιαίτερα όσες τροφές έχουν πολλές φυτικές ίνες. Οι τροφές που έχουν πολλούς υδατάνθρακες είναι μια καλή πηγή ενέργειας, βιταμινών και μετάλλων. Οι ίνες στις τροφές μπορεί να βοηθήσουν στη μείωση του λίπους στο αίμα. Βοηθούν επίσης στην καλή λειτουργία του πεπτικού συστήματος. Πολλοί διαβητικοί νομίζουν ότι πρέπει να ελαχιστοποιήσουν τους υδατάνθρακες που τρώνε. Αυτό είναι λάθος, γιατί ο οργανισμός χρειάζεται τις τροφές που περιέχουν υδατάνθρακες, αλλά και γιατί αλλιώς θα έτρωγαν πολύ ζωικό λίπος που αυξάνει την αρτηριοσκλήρωση. Οι περισσότεροι άνθρωποι πρέπει να αυξήσουν την ποσότητα αμύλου και ινών που τρώνε. Αυτό μπορεί να γίνει με το να τρώνε περισσότερο φασόλια, αρακά, φακές, ψωμί ολικής αλέσεως, δημητριακά, φρέσκα φρούτα και λαχανικά.

➤ **Αποφεύγετε την υπερβολική ζάχαρη.** Για να ελέγξετε το βάρος σας, τρώτε ζάχαρη με μέτρο. Η ζάχαρη έχει μόνο θερμίδες και καθόλου βιταμίνες ή μεταλλικά στοιχεία, αυξάνει γρήγορα το σάκχαρο στο αίμα και μπορεί να δημιουργήσει τερηδόνα στα δόντια. Τροφές με πολλή ζάχαρη είναι τα επιδόρπια όπως τούρτες, κέικ, τηγανίτες και λουκουμάδες με ζάχαρη ή μέλι και σιρόπι. Ένα απλό αναψυκτικό μπορεί να περιέχει ως και 4 κουταλάκια ζάχαρη!

➤ **Αποφεύγετε το πολύ αλάτι.** Πολλοί από εμάς τρώνε υπερβολικό αλάτι. Παρόλο που το αλάτι δεν περιέχει θερμίδες, το νάτριο που υπάρχει στο αλάτι μπορεί να προκαλέσει κατακράτηση υγρών και μπορεί να επηρεάσει την αρτηριακή πίεση μερικών ανθρώπων. Αν έχετε υψηλή πίεση, μπορεί να αυξηθεί αν τρώτε πολύ αλάτι και νάτριο. Προσπαθήστε να χρησιμοποιείτε λιγότερο αλάτι στο φαγητό και το τραπέζι. Τροφές με πολύ νάτριο είναι οι επεξεργασμένες και έτοιμες τροφές.

➤ **Χρήση αλκοόλ με μέτρο.** Είναι προτιμότερο να

αποφεύγετε τελείως τα οινόπνευματώδη ποτά, εφόσον παρέχουν αρκετές θερμίδες (7 θερμίδες ανά γραμμάριο οινόπνευματος). Γνωρίζοντας την περιεκτικότητα ενός ποτού σε οινόπνευμα, μπορείτε να υπολογίσετε πόσο οινόπνευμα παίρνετε, π.χ. με μία μερίδα ουϊσκι 50 cc, που περιέχει 40 γραμμάρια οινόπνευμα ανά 100 cc, παίρνετε 20 γραμμάρια οινόπνευμα, που προσφέρει $20 \times 7 = 140$ θερμίδες. Αν θέλετε να απολαμβάνετε ένα ποτηράκι πού και πού, ο γιατρός ή η διαιτολόγος σας μπορεί να το ενσωματώσει στο πλάνο των γευμάτων σας.

Πώς θα πετύχετε αυτούς τους στόχους

Ένα διαιτολόγιο ελέγχου του βάρους σας και οι κατάλογοι ανταλλαγών ισοδύναμων τροφών θα σας βοηθήσουν να πετύχετε όλους αυτούς τους στόχους. Αρχικά πρέπει να μιλήσετε με τον γιατρό ή τη διαιτολόγο σας, που θα προσδιορίσουν τις καθημερινές ανάγκες σας και θα σας βοηθήσουν να φτιάξετε το δικό σας πρόγραμμα διατροφής, στο οποίο θα καθορίζονται οι θερμίδες, οι υδατάνθρακες, οι πρωτεΐνες και το λίπος ανάλογα με τις δραστηριότητές σας.

Τι είναι ένα διαιτολόγιο ελέγχου του βάρους σας;

Εσείς και ο γιατρός ή η διαιτολόγος θα καταστρώσετε ένα ειδικό πρόγραμμα γευμάτων για σας. Αυτό το πρόγραμμα είναι ένας οδηγός που δείχνει τον αριθμό των ισοδύναμων μονάδων (ανταλλαγών) που μπορείτε να φάτε σε κάθε γεύμα ή κολατσιό. Το πρόγραμμα γευμάτων σας πρέπει να είναι έτσι σχεδιασμένο, ώστε να τρώτε τις μισές ή και περισσότερες συνολικά από τις θερμίδες της τροφής σας ως υδατάνθρακες και τις υπόλοιπες από λίπη και πρωτεΐνες.

Ποιές είναι οι κατηγορίες ισοδύναμων τροφών για ανταλλαγές

Υπάρχουν έξι κατηγορίες ισοδύναμων τροφών για ανταλλαγές που βοηθούν στη λειτουργία του προγράμματος διατροφής. Οι τροφές που ανήκουν στην ίδια κατηγορία έχουν κάποια κοινά χαρακτηριστικά στα θρεπτικά συστατικά που περιέχουν. Κάθε τροφή μιας κατηγορίας έχει περίπου την ίδια ποσότητα υδατανθράκων, πρωτεΐνης, λίπους και θερμίδων. Στις ποσότητες που καταγράφονται, όλες οι επιλογές σε κάθε κατάλογο είναι ίσες. Οποιαδήποτε τροφή σε έναν κατάλογο μπορεί να αντικατασταθεί (δηλαδή να γίνει αμοιβαία αλλαγή) με οποιαδήποτε άλλη τροφή που ανήκει στην ίδια κατηγορία. Οι έξι κατηγορίες τροφών είναι:

- Γαλακτοκομικά
- Λαχανικά
- Φρούτα
- Αμυλούχες τροφές/Ψωμί

- Κρέας και υποκατάστατά του

- Λίπος

Οι κατάλογοι ανταλλαγών παρέχουν μια μεγάλη ποικιλία διατροφικών επιλογών. Ακολουθώντας το πρόγραμμα γευμάτων σας θα ελέγξετε την κατανομή των θερμίδων, των υδατανθράκων, των πρωτεϊνών και του λίπους στη διάρκεια της ημέρας, ώστε η πρόσληψη τροφής να είναι ισορροπημένη.

Ίσως πρέπει να αλλάξετε τον τρόπο με τον οποίο τρώτε τώρα

Ίσως χρειαστεί να αλλάξετε τις διατροφικές σας συνήθειες. Πολλοί ρωτούν αν μπορούν να τρώνε ό,τι και η υπόλοιπη οικογένεια. Το διατροφικό σας πρόγραμμα δεν είναι διαφορετικό από αυτό που η υπόλοιπη οικογένεια θα έπρεπε να έχει. Είναι όμως αλήθεια ότι πολλοί άνθρωποι χρειάζεται να αλλάξουν κάποιες συνήθειές τους, ώστε να τρώνε πιο υγιεινά. Και είναι δύσκολο να αλλάξουν συνήθειες, ειδικά συνήθειες σχετικές με φαγητό. Να θυμάστε να κάνετε σταδιακές αλλαγές, να θέτετε μακροπρόθεσμους στόχους και να ανταμοίβετε τον εαυτό σας με άλλα πράγματα και όχι με φαγητό, όταν πετυχαίνετε τον στόχο σας.

Για να πετύχει το πρόγραμμά σας πρέπει να τρώτε ό,τι έχει καθοριστεί για σας

Οι σωστά ζυγισμένες ή υπολογισμένες μερίδες είναι πολύ σημαντικός παράγοντας για την επιτυχία. Αν τρώτε περισσότερο, ακόμη και αν είναι υγιεινές τροφές, θα πάρετε βάρος. Αν τρώτε λιγότερο απ' ό,τι σας έχει καθοριστεί, θα πεινάτε και αργότερα μπορεί να φάτε περισσότερο. Για να υπολογίζετε σωστά τις μερίδες θα πρέπει να τις μετράτε και να τις ζυγίζετε την πρώτη εβδομάδα και μετά θα κάνετε τον υπολογισμό με το μάτι, αλλά θα ζυγίζετε από καιρό σε καιρό για σιγουριά. Είναι επίσης σημαντικό να συμβουλευέστε τη διαιτολόγο σας, καθώς μαθαίνετε να χρησιμοποιείτε το πρόγραμμα γευμάτων και τους καταλόγους ισοδύναμων τροφών για ανταλλαγές, γιατί μπορεί να χρειάζεται κάποια αλλαγή, αν αποδειχθεί ότι κάτι δεν είναι καλό για σας ή δεν σας ταιριάζει.

Θα παραμένει πάντα σταθερό το διαιτολόγιο που είναι κατάλληλο για σας;

Μπορεί να χρειαστεί να αλλάξει το πρόγραμμα γευμάτων σας, όσο περνάει ο καιρός. Αλλαγές στον τρόπο ζωής, όπως ο τύπος εργασίας, το ωράριο εργασίας, το σχολείο, οι διακοπές, τα ταξίδια, μπορεί να επιβάλουν αλλαγές στο πρόγραμμα γευμάτων σας. Καθώς το βάρος σας αλλάζει, το πρόγραμμα της διατροφής σας μπορεί να χρειάζεται μια νέα κατάσταση. Με τον γιατρό ή τη διαιτολόγο σας ανανεώνετε συχνά το πρόγραμμα γευμάτων σας. **Να**

εκφράζετε τις απορίες σας και να μαθαίνετε καινούριες πληροφορίες για τη διατροφή. Η συχνή διατροφική υποστήριξη από τον γιατρό ή τη διαιτολόγο σας βοηθά να κάνετε θετικές αλλαγές στις διατροφικές σας συνήθειες.

Να θυμάστε: Το πρόγραμμα γευμάτων σας είναι γραμμένο αποκλειστικά για σας, παίρνει υπόψη του τα προσωπικά σας γούστα, είναι ευέλικτο και προσαρμόζεται κάθε φορά στις ιδιαίτερες ανάγκες σας. Σκοπός του είναι να σας βοηθήσει να πετύχετε τους διατροφικούς στόχους σας. Μπορείτε, είναι δηλαδή δυνατόν, να αλλάξετε τις επιλογές φαγητών και τις διατροφικές σας συνήθειες, οπότε και θα αισθάνεστε καλύτερα και θα είστε πιο υγιείς.

Κατάλογοι ανταλλαγών ισοδύναμων τροφών

Διακρίνουμε τις τροφές σε έξι διαφορετικές κατηγορίες, επειδή οι περιεκτικότητές τους ποικίλλουν ως προς τους υδατάνθρακες, τις πρωτεΐνες, τα λίπη και τις θερμίδες που περιέχουν. Κάθε κατάλογος ανταλλαγών περιέχει τροφές που είναι παρόμοιες, οπότε κάθε επιλογή περιέχει

περίπου το ίδιο ποσό υδατανθράκων, πρωτεϊνών, λίπους και θερμίδων.

Ο παρακάτω πίνακας δείχνει τις ποσότητες των θρεπτικών συστατικών από κάθε κατάλογο ανταλλαγών που χρησιμοποιείται από την Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρία.

Καθώς διαβάζετε τους καταλόγους ανταλλαγών, παρατηρείτε ότι η μία επιλογή (ισοδύναμη μονάδα) συχνά είναι μεγαλύτερη ποσότητα τροφής από μία άλλη επιλογή της ίδιας κατηγορίας. Επειδή οι τροφές είναι τόσο διαφορετικές, κάθε μία μετριέται ή ζυγίζεται, ώστε οι υδατάνθρακες, οι πρωτεΐνες, τα λίπη και οι θερμίδες να είναι τα ίδια σε κάθε επιλογή.

Αν έχετε μία προτίμηση που δεν περιέχεται στις ομάδες των τροφών ρωτήστε τη διαιτολόγο. Ίσως μπορέσει να την ενσωματώσει στο πρόγραμμά σας.

Κατηγορία τροφών	Υδατάνθρακες	Πρωτεΐνες	Λίπη	Θερμίδες
Γάλα αποβουτυρωμένο	12	8	ίχνη	90
Γάλα ημιαποβουτυρωμένο	12	8	5	120
Γάλα πλήρες	12	8	8	150
Λαχανικά	5	2		25
Φρούτα	15			60
Αμυλούχα/ψωμί	15	3	ίχνη	80
Κρέας άπαχο		7	3	55
Κρέας ημίπαχο		7	5	75
Κρέας παχύ		7	8	100
Λίπη			5	45

Κατάλογοι με ποσότητες ισοδύναμων τροφών που χρησιμοποιεί η Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρία

Κατηγορία Λαχανικών

Σπαράγγια	1 μερίδα*	Σκόρδο	1 μερίδα	Κολοκυθάκια μαγειρεμένα	1 μερίδα
Φασολάκια φρέσκα	»	Ραπανάκια	»	Ντομάτα	1 μεγάλη
Μπρόκολα	»	Πράσα	»	Αγγινάρα	1/2 μεγάλη
Λαχανάκια Βρυξελλών	»	Μανιτάρια	»		
Λάχανο	»	Κρεμμύδια	»		
Καρότα	»	Πράσινες πιπεριές	»		
Κουνουπίδι	»	Σπανάκι (μαγειρεμένο)	»		

*1 μερίδα=1/2 κ. μαγειρεμένα ή 1/2 σε χυμό ή 1κ. ωμά

Κατηγορία Φρούτων

Φρούτα		Φρούτα	
Μήλο (μέτριο)	1	Ανανάς (κονσέρβα)	1/3 κ.
Βερύκοκα μέτριο	4	Δαμάσκηνο	2
Βερύκοκα (κονσέρβα)	1/2 κ.* ή 4 μισά	Φράουλες	1 1/4 κ.
Μπανάνα	1/2	Μανταρίνι	2
Μούρα	3/4 κ.	Καρπούζι	1 1/4 κ.
Κεράσια (μεγάλα)	12	Ξερά Φρούτα	
Σύκα (ωμά)	2	Μήλα	4 ροδέλες
Γκρέιπφρουτ (μέτριο)	1/2	Βερύκοκα	7 μισά
Σταφύλια (μικρά)	15 ρόγες	Σύκα	1 1/2
Ακτινίδιο (μεγάλο)	1	Σταφίδες	2 κουταλιές σούπας
Νεκταρίνια	1	Δαμάσκηνα	3 μέτρια
Πορτοκάλι	1	Χυμοί Φρούτων	
Παπιάια	1 κ.	Χυμός μήλου	1/2 κ
Ροδάκινο	1	γκρέιπφρουτ	1/2 κ.
Ροδάκινο (κονσέρβα)	1/2 κ. ή 2 μισά	σταφυλιού	1/3 κ.
Αχλάδι	1/2 μεγάλο ή 1 μικρό	πορτοκαλιού	1/2 κ.
Αχλάδι (κονσέρβα)	1/2 κ. ή 2 μισά	ανανά	1/2 κ.
Ανανάς (ωμός)	3/4 κ.	δαμάσκηνο	1/3 κ.

*κ=κύπελλο

Κατηγορία Άρτου

Δημητριακά, Σπόροι, Ζυμαρικά		Αμυλούχα-Λαχανικά	
All Bran δημητριακά	1/3 κ.*	Καλαμπόκι	1/2 κ.
Μπληγούρι	1/2 κ.	Καλαμπόκι (12 εκατοστά)	1
Νιφάδες δημητριακών (έτοιμα-χωρίς ζάχαρη)	3/4 κ.	Ψητή πατάτα	1 μικρή
Ζυμαρικά (μαγειρεμένα)	1/2 κ.	Πατάτα πουρές	1/2 κ.
Ρύζι (μαγειρεμένο)	1/3 κ.	Τηγανιτές πατάτες	10
Ξερά Φασόλια-Αρακάς-Φακές		Ψωμί	
Φασόλια - Αρακάς (μαγ.)	1/3 κ.	Άσπρο (γαλλικό - ιταλικό)	1 φέτα
Φακές (μαγ.)	1/3 κ.	Ολικής Αλέσεως	1 φέτα
Ψητά Φασόλια	1/4 κ.	Ψωμάκι (χάμπουργκερ-χοτ-ντογκ)	1/2 κ.
Σνακς		Κρουτόν (χαμηλά λιπαρά)	1 κ.
Ποπ-Κορν (χωρίς λάδι)	3 κ.	Κριτσίνια	2 (15g)
Φυστίκια	22 g		

*κ=κύπελλο

Κατάλογοι με ποσότητες ισοδύναμων τροφών που χρησιμοποιεί η Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρία

Κατηγορία Κρέατος και Υποκατάστατα			
Άπαχα κρέατα και υποκατάστατα (Μια ανταλλαγή είναι ισοδύναμη με οποιοδήποτε από τα ακόλουθα είδη)			
Βοδινό (κόντρα-φιλέτο, μπριζόλα, κιμάς) 30 g Χοιρινό (άπαχο ζαμπόν, ψαρονέφρι) 30 g Μοσχαρίσιο (όλα τα μέρη του ζώου εκτός από παιδάκια) 30 g Πουλερικά (κότα, γαλοπούλα) χωρίς πέτσα 30 g Κυνήγι Κουνέλι - Λαγός - Σκίουρος Φασιανός - Πάπια - Χήνα (χωρίς πέτσα) 30 g Τυρί Όλα τα χωριάτικα 1/4 κ. Παρμεζάνα τριμμένη 2 κουτ. σ. Διαίτης 30 g	Ψάρι Φρέσκα - κατεψυγμένα όλων των ειδών 30 g Καβούρι - Αστακός - Γαρίδες - Κτένια - Μύδια 60 g Στρείδια 6 μέτρια Σαρδέλες σε κονσέρβα μέτριες 2 Ρέγγα καπνιστή 30 g Τόνος σε νερό 1/4 κ. Άλλα Άπαχο Luncheon meat (Zwan-Tulip κλπ.) 45 g Ασπράδια αυγών 3		
Μέτριου πάχους κρέατα και υποκατάστατα (Μια ανταλλαγή είναι ισοδύναμη με οποιοδήποτε από τα ακόλουθα είδη)			
Βοδινό μπριζόλα κιμάς φιλέτο 30 g (Τα περισσότερα είδη βοδινού ανήκουν σ' αυτή την κατηγορία) Χοιρινό μπριζόλα παιδάκια ψαρονέφρι 30 g (Τα περισσότερα είδη χοιρινού ανήκουν σε αυτή την κατηγορία) Μοσχαρίσιο παιδάκια 30 g (Τα περισσότερα είδη μοσχ. ανήκουν σε αυτή την κατηγορία) Πουλερικά πουλερικά (με πέτσα) πάπια - χήνα γαλοπούλα 30 g	Αρνίσιο στήθος μπουτί πλευρές 30 g Ψάρι Τόνος (σε λάδι - στραγγισμένος) 1/4 κ. Σολωμός (σε κονσέρβα) 1/4 κ. Τυρί Άπαχα - ημιάπαχα 1/4 κ. Μοσαρέλλα 30 g Διαίτης (56-80 θερμίδες/30 g) 30 g Άλλα Luncheon meat 30 g * Αυγό (3 τη βδομάδα) 1 * Συκώτι - Καρδιά - Νεφρά 30 g		
Ολόπαχα κρέατα και υποκατάστατα Προσοχή: Αυτά τα είδη είναι υψηλά σε κορεσμένα λίπη, χοληστερίνη και θερμίδες και πρέπει να λαμβάνονται μόνο 3 φορές την εβδομάδα. (Μια ανταλλαγή είναι ισοδύναμη με οποιοδήποτε από τα ακόλουθα είδη).			
Βοδινό Κορν μπηφ παιδάκια 30g Χοιρινό Λουκάνικα* κιμάς 30g Αρνίσιο Κιμάς 30g Ψάρι όλα τα τηγανητά 30g	Τυρί Τσένταρ - Γκούντα - Ελβετικό Ροκφόρ 30 g Άλλα Σαλάμι* - Παρίζα* - Luncheon meat* 30 g Λουκάνικο* 30 g Λουκάνικο Φρανκφούρτης* (γαλοπούλα - κότας) 1		
*Μετρήστε σαν 1 ολόπαχο κρέας + 1 λίπους ανταλλαγή.			

Κατάλογοι με ποσότητες ισοδύναμων τροφών που χρησιμοποιεί η Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρία

Κατηγορία Γάλακτος			
Άπαχο και πολύ χαμηλό σε λιπαρά		Χαμηλό σε λιπαρά	
Άπαχο γάλα	1 κ.*	2% λιπαρά γάλα	1 κ.
1/2% λιπαρά γάλα	1 κ.	Γιαούρτι	240 g
1% λιπαρά γάλα	1 κ.	Πλήρες	
Ξυνόγαλα χαμηλό σε λιπαρά	1 κ.	Πλήρες γάλα	1 κ.
Γάλα εβαπορέ άπαχο	1/2 κ.	Εβαπορέ πλήρες γάλα	1/2 κ.
Γιαούρτι χωρίς λιπαρά	240 g	Γιαούρτι πλήρες	240 g
*κ=κύπελλο			
Κατηγορία Λίπους			
Μη κεκορεσμένα - Ακόρεστα Λίπη		Έλαια	
Αβοκάντο	1/8 (μέτριο)	Καλαμποκέλαιο	1 κ.τ.
Μαργαρίνη	1 κ.τ.*	Ηλιέλαιο	»
Μαργαρίνη (διαίτης)	1 κ.σ.**	Σογιέλαιο	»
Μαγιονέζα	1 κ.τ.	Βαμβακέλαιο	»
Μαγιονέζα (χαμηλή σε λιπαρά)	1 κ.σ.	Ελαιόλαδο	»
Καρποί - Σπόροι		Φυστικέλαιο	»
Αμύγδαλα ψημένα	6 ολόκληρα	Ελιές	10 μικρές ή 5 μεγάλες
Κάσιους φυστίκια	1 κ.σ.	Ντρέσιγκ σαλάτας	
Πεκάν	2 ολόκληρα	Με βάση τη μαγιονέζα	2 κ.τ.
Φυστίκια	20 μικρά	Με βάση τη μαγιονέζα (χαμηλό σε λιπ.)	1 κ.σ.
Καρύδια	2 ολόκληρα	Με βάση το λάδι	1 κ.σ.
Σπόροι (κουκουναρι, ηλιόσποροι)	1 κ.σ.	Χαμηλών θερμίδων	2 κ.σ.
Κολοκυθόσποροι	2 κ.τ.	Κεκορεσμένα Λίπη	
Άλλοι καρποί	1 κ.σ.	Βούτυρο	1 κ.τ.
		Μπέηκον	1 φέτα
		Κρέμα γάλακτος	2 κ.σ.
		Σαντιγύ	1 κ.σ.
		Κρεμώδες τυρί	1 κ.σ.
*κ.τ.=κουταλάκι τσαγιού			
**κ.σ.=κουταλιά σούπας			
Τροφές που επιτρέπονται ελεύθερα			
Ποτά	Υποκατάστατα ζάχαρης	Καρυκεύματα	
Αναψυκτικά χωρίς ζάχαρη	Ζελατίνα χωρίς ζάχαρη	Φρέσκος βασιλικός	
Σόδα	Μαστίχα	Σκόνη Τσίλι	
Καφές	Μαρμελάδα	Κανέλλα	
Τσάι	Ζαχαρίνη	Κάρρυ	
Τόνικ	Ασπαρτάμη	Βανίλια	
Λαχανικά		Μέντα	
Λάχανο		Σκόρδο	
Σέλινο		Βότανα	
Αγγούρι		Σάλτσα καυτερής πιπεριάς	
Πράσινα κρεμμυδάκια		Λεμόνι	
Καυτερές πιπεριές		Χυμός λεμονιού	
Μανιτάρια		Ρίγανη	
Ραπανάκια		Σκόνη κρεμμυδιού	
Κολοκυθάκια		Πάπρικα	
Μαρούλι		Πιπέρι	
Σπανάκι		Σόγια (σάλτσα)	
		Κρασί (1/2 κ.)	

ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΕΝΕΣΕΩΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ

- Τα φιαλίδια ινσουλίνης πρέπει να φυλάσσονται στο ψυγείο σε θερμοκρασία 2 έως 8°C.
- Δεν τοποθετούμε ποτέ την ινσουλίνη στην κατάψυξη, γιατί καταστρέφεται.
- Η ινσουλίνη διατηρείται, αν χρειαστεί, σε θερμοκρασία δωματίου (κάτω από τους 30° C) επί ένα μήνα.
- Πριν αναρροφήσουμε τη δόση, ανακινούμε περιστροφικά στα χέρια μας το φιαλίδιο για να ανακατευθεί η ινσουλίνη που κατακάθεται.
- Δεν πρέπει να γίνεται έντονη ανακίνηση, γιατί σχηματίζεται αφρός όπου συγκεντρώνεται περισσότερη ινσουλίνη με αποτέλεσμα λάθη στη δόση.
- Οι σύριγγες ινσουλίνης που χρησιμοποιούνται σήμερα είναι οι εξής:
100 u/1,0 cc
50 u/0,5 cc
30 u/0,3 cc
- Προσοχή το φιαλίδιο να έχει ένδειξη 100 u/cc ή 100 u/ml. Δεν πρέπει να χρησιμοποιηθούν άλλοι τύποι σύριγγας.

Τεχνική εκτέλεσης της ένεσης

- Η ένεση απαιτεί προσοχή και σωστή τεχνική.
- Δεν πρέπει να γίνεται πολύ επιφανειακά, αλλά στα βαθύτερα στρώματα του υποδόριου ιστού, ώστε η απορρόφησή της να γίνει στον προβλεπόμενο χρόνο. Συνήθως γίνεται καθέτως ή με ελάχιστη κλίση, ενώ με το άλλο χέρι κρατάμε το δέρμα ανασηκωμένο σε πτυχή.
- Δεν χρειάζεται να γίνεται αναρρόφηση.
- Περιοχές όπου πρέπει να γίνεται η ένεση είναι τα μπράτσα, οι μηροί, οι γλουτοί και η κοιλιά. Πρέπει να αποφεύγεται η επανειλημμένη ένεση στο ίδιο σημείο για να μη δημιουργηθεί λιποϋπερτροφία. Η ένεση δεν πρέπει να γίνεται σε ήδη λιποϋπερτροφικές περιοχές, γιατί η απορρόφησή της τότε καθυστερεί και είναι απρόβλεπτη.
- Ειδικά για την κοιλιά. Ορίζουμε τρεις κύκλους με κέντρο τον ομφαλό και κάνουμε τις ενέσεις κάθε φορά σε διαφορετική θέση, δύο δάκτυλα δίπλα από την προηγούμενη. Όταν συμπληρωθεί ένας κύκλος συνεχίζουμε σε άλλο κύκλο κ.ο.κ.
- Δεν τρίβουμε πολύ το δέρμα με οινόπνευμα για να μη σκληραίνει.
- Η ένεση στις περισσότερες περιπτώσεις πρέπει να γίνεται 30 min προ φαγητού, εκτός από την ένεση Lente που γίνεται και μία ώρα πριν από το φαγητό.
- Οι ώρες των ενέσεων σε σχήματα 2 ενέσεων είναι 8 π.μ. και 8 μ.μ., άρα το βραδινό γεύμα αναγκαστικά πρέπει να καθυστερήσει, αν νοσηλεύεστε σε νοσοκομείο.

Χορήγηση ινσουλίνης

Στους διαβητικούς ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 η ινσουλίνη είναι απαραίτητη εφ' όρου ζωής. Αν διακόψουν την ινσουλίνη, παθαίνουν διαβητική κετοξέωση μέσα σε λίγες ώρες ή 1-2 ημέρες. Στους διαβητικούς τύπου 2 η ινσουλίνη χορηγείται όταν τα αντιδιαβητικά χάπια και η διαίτα δεν επαρκούν. Το μόνο πρόβλημα από τη χορήγηση της ινσουλίνης είναι οι υπογλυκαιμίες. Συμβαίνουν γιατί με τον τρόπο που χορηγείται σήμερα η ινσουλίνη δεν γίνεται πλήρης και απόλυτη απομίμηση της φυσιολογικής έκκρισής της.

Σε πολύ ισχνά άτομα, κατά την έμπαρση της βελόνας το δέρμα ανασηκώνεται με το άλλο χέρι, ώστε να μην υπάρχει ενδεχόμενο χορήγησής της ενδομυϊκώς. Δεν χρειάζεται να γίνεται αναρρόφηση. Η απορρόφηση της ινσουλίνης είναι καλύτερη από την κοιλιά και τα μπράτσα.

Η σύριγγα της ινσουλίνης μπορεί να χρησιμοποιηθεί και δεύτερη φορά, αρκεί να παραμένει με το κάλυμα της βελόνας στο ψυγείο. Σήμερα πολλοί προτιμούν τη χορήγησή της με "στυλό ινσουλίνης" που είναι πιο πρακτικός και εύχρηστος τρόπος.

Οι περισσότερες ινσουλίνες σήμερα είναι "ανθρώπινου τύπου" εκτός από τη Humalog που είναι τροποποιημένη ανθρώπινου τύπου ινσουλίνη. Οι ανθρώπινου τύπου ινσουλίνες παρασκευάζονται 100% στο εργαστήριο και δεν παραλαμβάνονται από άνθρωπο, όπως πολλοί, εσφαλμένα, νομίζουν.

Ανάμειξη ινσουλινών

Αν πρέπει να αναμείξετε ινσουλίνες σε σύριγγα από δύο διαφορετικά φιαλίδια, ακολουθείστε την εξής σειρά ενεργειών:

- Βάλτε αέρα στη θολή ινσουλίνη, χωρίς να πάρετε ινσουλίνη.
- Βάλτε αέρα στη διαυγή ινσουλίνη και πάρετε τη σωστή δόση ακριβώς.
- Πάρετε από τη θολή ινσουλίνη τη σωστή δόση ακριβώς.

ΗΜΕΡΕΣ ΑΔΙΑΘΕΣΙΑΣ ΚΑΙ ΚΑΝΟΝΕΣ ΡΥΘΜΙΣΗΣ, ΟΞΟΝΗ (ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 1)

Μία αρρώστια μπορεί να απορρυθμίσει το διαβήτη σου, αυτό ισχύει κυρίως αν έχεις εμέτους, διάρροια ή πυρετό.

1. ΠΟΤΕ ΜΗ ΔΙΑΚΟΨΕΙΣ ΤΗΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ!

Δεν πρέπει ποτέ να παραλείψεις την κανονική δόση ινσουλίνης. Μπορεί να χρειαστεί να αναπροσαρμόσεις τις δόσεις.

2. ΑΥΞΗΣΕ ΤΑ ΤΕΣΤ

Όταν είσαι άρρωστος βλέπεις συχνότερα υψηλές τιμές σακχάρου αίματος απ' ό,τι όταν είσαι καλά. Η μέτρηση σακχάρου του αίματος σου δίνει ζωτικές πληροφορίες. Είναι σημαντικό να το ελέγχεις κάθε 2 ή 3 ώρες. Έλεγξε τα ούρα σου για οξόνη και αν είναι +++ (3 συν, χρώμα βαθύ βυσσινί) ζήτησε αμέσως ιατρική βοήθεια. Σε περίπτωση αμφιβολίας, κάλεσε τον γιατρό σου.

3. ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΗΣΕ ΑΜΕΣΩΣ

Αν έχεις εμέτους και +++ οξόνη, ενημέρωσε αμέσως τον γιατρό σου. Μπορεί να πρέπει να πας απευθείας στο νοσοκομείο.

4. ΑΝΑΠΡΟΣΑΡΜΟΣΕ ΤΗ ΔΟΣΗ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ

Ανάλογα με τα αποτελέσματα των εξετάσεων, μπορεί να χρειάζεται να κάνεις περισσότερες μονάδες ινσουλίνης ταχείας δράσης. Ακολουθεί ένας οδηγός (γι' αυτούς που κάνουν 40-50 μονάδες ημερησίως) για το πώς να γίνεται η αναπροσαρμογή της δόσης ινσουλίνης.

Οι δόσεις αυτές εξατομικεύονται. Θυμήσου να εξετάσεις πάλι το σάκχαρό σου μετά 3 ώρες και να εκτιμήσεις την ανάγκη για ινσουλίνη σύμφωνα με τον παρακάτω πίνακα.

ΑΝ ΔΕΝ ΥΠΑΡΧΕΙ ΟΞΟΝΗ ΣΤΑ ΟΥΡΑ

90-180 mg%:	δεν χρειάζεται πρόσθετη ινσουλίνη
180-250 mg%:	2 έξτρα μονάδες ταχείας δράσης
250-350 mg%:	4 έξτρα μονάδες ταχείας δράσης
350-450 mg%:	6 έξτρα μονάδες ταχείας δράσης
άνω του 450 mg%:	6 έξτρα μονάδες ταχείας δράσης

ΑΝ ΥΠΑΡΧΕΙ ΟΞΟΝΗ ΚΑΙ ΤΟ ΣΑΚΧΑΡΟ ΕΙΝΑΙ ΠΑΝΩ ΑΠΟ 180 mg%

πρόσθεσε: 10 μον. ινσουλίνης ταχείας δράσης για ++ οξόνη

πρόσθεσε: 15 μον. ινσουλίνης ταχείας δράσης για +++ οξόνη

5. ΛΗΨΗ ΤΡΟΦΗΣ ΚΑΙ ΥΓΡΩΝ

Προσπάθησε να παίρνεις τη συνηθισμένη ποσότητα τροφής σε κανονικά χρονικά διαστήματα. Αν δεν μπορείς να φας, πάρε την τροφή σε υγρή μορφή: τσάι με ζάχαρη (10 κουταλάκια του γλυκού σε 1 λίτρο τσαγιού) ή άλλα ροφήματα με ζάχαρη όπως κανονική Coca-Cola ή λεμονάδα. Πιες τουλάχιστον 2-3 λίτρα νερό το 24ωρο ή και περισσότερο, αν διψάς. Συνιστάται ιδιαίτερα η σούπα με αλάτι. Τα υγρά και το αλάτι χρειάζονται για να αντικαταστήσουν την απώλεια ύδατος από τους εμέτους, τη διάρροια ή την εφίδρωση λόγω του υψηλού πυρετού.

ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑ

Η υπογλυκαιμία είναι η κατάσταση εκείνη που παρατηρείται όταν το σάκχαρο του αίματος πέσει πολύ χαμηλά, συνήθως κάτω από τα 50 mg. Οι περισσότερες υπογλυκαιμίες είναι ελαφρές ή ανεπαίσθητες, μερικές φορές όμως δημιουργούνται έντονες υπογλυκαιμίες που χρειάζονται γρήγορη και σωστή αντιμετώπιση.

Τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας είναι πολλά και συνήθως παρουσιάζονται δύο ή περισσότερα μαζί. Κάθε διαβητικός που παθαίνει υπογλυκαιμία αντιδρά με τα δικά του συμπτώματα, που συνήθως είναι τα ίδια. Μερικές φορές, όμως, ίσως με τα χρόνια που περνάνε, τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας μεταβάλλονται και χρειάζεται προσοχή για την αναγνώρισή τους.

Τα πιο συνηθισμένα συμπτώματα υπογλυκαιμίας είναι τα παρακάτω: αδυναμία πνευματικής συγκέντρωσης, ανεξήγητη υπνηλία και κομάρα, τρεμούλα, ταραχή, ξαφνική πείνα, ταχυπαλμία, ιδρώτας, ζάλη, θάμπωμα στα μάτια, διπλή όραση, μούδιασμα στο στόμα, κεφαλόπονος και, σπανιότερα, αλλαγή συμπεριφοράς, π.χ. σαν μεθυσμένος. Αν δεν ληφθούν τα κατάλληλα μέτρα, μπορεί να έχουμε λιποθυμία και ακόμη πιο σπάνια σπασμούς.

• Την ώρα της υπογλυκαιμίας πρέπει να πιεις γρήγορα δύο κουταλάκια ζάχαρη ή γλυκόζη ή να λειώσεις δύο-τρεις μεγάλες καραμέλες στο στόμα σου, ή δύο καραμέλες γλυκόζης B-D.

• Αφού περάσει η υπογλυκαιμία, σκέψου τι έφταιξε.

- Έφαγες λιγότερο;

- Καθυστέρησες να φας;

- Παρέλειψες γεύμα;

- Άργησες να πέσεις να κοιμηθείς;

- Κουράστηκες υπερβολικά;

(παιχνίδι, αθλητισμός, χειρωνακτική εργασία)

- Ήπιες οιοπνευματώδη;

• Αν τίποτε από αυτά δεν έφταιξε, τότε έφταιξε η δόση της ινσουλίνης και πρέπει να την ελαττώσεις. Συνήθως ελαττώνουμε 2 ή 4 μονάδες από τη δόση της ινσουλίνης που θεωρείται υπεύθυνη για την υπογλυκαιμία.

Σε έντονη υπογλυκαιμία, οπότε ο ασθενής δεν μπορεί να καταπιεί, πρέπει να γίνεται ένεση γλυκαγόνης (Glucagen 1 mg ενδομυϊκώς).

Να θυμάσαι ότι πολλές υπογλυκαιμίες οφείλονται σε ακατάστατο ωράριο ενέσεων και φαγητού.

Δεν ανεβάζουμε τη δόση της ινσουλίνης, αν έχουμε συχνές και αδικαιολόγητες υπογλυκαιμίες.

Οδηγίες για την οδήγηση οχημάτων

Η υπογλυκαιμία μπορεί να συμβεί την ώρα που οδηγείτε αυτοκίνητο, δίκυκλο, τρακτέρ ή οποιοδήποτε άλλο όχημα. Πολλοί ασθενείς δεν έχουν ικανοποιητική

αντίληψη της υπογλυκαιμίας και ή δεν αντιλαμβάνονται καθόλου τα υπογλυκαιμικά συμπτώματα ή τα αντιλαμβάνονται αρκετά καθυστερημένα. Πολλές φορές μπορεί να συμβεί υπογλυκαιμία και ο ασθενής να μην έχει τη δυνατότητα να σκεφτεί σωστά και να αντιδράσει άμεσα παίρνοντας γλυκόζη ή ζάχαρη. Φαίνεται ότι οι διαβητικοί παθαίνουν συχνότερα αυτοκινητιστικά ατυχήματα και για το γεγονός αυτό ευθύνονται κυρίως οι υπογλυκαιμίες. Ακόμη και μετά τη διόρθωση μιας υπογλυκαιμίας, η ικανότητα οδήγησης είναι μειωμένη για τα επόμενα 45 λεπτά.

Για να μη συμβαίνουν ατυχήματα στους διαβητικούς οδηγούς, πρέπει να τηρούνται υπεύθυνα από τους ίδιους οι παρακάτω αρχές και οδηγίες:

➤ 1. Δεν πρέπει να οδηγούν όσοι αποδεδειγμένα παθαίνουν υπογλυκαιμία χωρίς να το αντιλαμβάνονται, γιατί σε διαφορετική περίπτωση βάζουν σε κίνδυνο τόσο τη δική τους ζωή όσο και των άλλων ανθρώπων.

➤ 2. Όσοι διαβητικοί αντιλαμβάνονται καλά την υπογλυκαιμία πρέπει να λαμβάνουν μέτρα, ώστε να μη συμβαίνουν υπογλυκαιμίες στη διάρκεια της οδήγησης. Για τον σκοπό αυτό πρέπει:

- Να έχουν σταθερές ώρες ενέσεων, φαγητού και ύπνου.

- Να κάνουν μέτρηση σακχάρου στο αίμα τους πριν από την οδήγηση και κατά διαστήματα 2-3 ωρών, αν πρόκειται για μεγάλο ταξίδι.

- Να έχουν μαζί τους τα μέσα για ταχεία διόρθωση της υπογλυκαιμίας, όπως είναι δισκία γλυκόζης, και αναψυκτικά που περιέχουν γλυκόζη, π.χ. Lucozade.

- Να τρώνε ενδιάμεσα γεύματα, αν η οδήγηση κρατάει πολλές ώρες. Να έχουν μαζί τους σάντουιτς για τον σκοπό αυτό.

- Να παίρνουν γλυκόζη προφυλακτικώς, όταν η τιμή της στο αίμα είναι κάτω από 90 mg/dl πριν από την οδήγηση.

- Να μην πίνουν οιοπνευματώδη, όταν κάνουν διάλειμμα από την οδήγηση, γιατί το οινόπνευμα προδιαθέτει σε υπογλυκαιμία, αλλά και ελαττώνει τα αντανακλαστικά της οδήγησης.

- Αν πάθουν υπογλυκαιμία ενώ οδηγούν, να ανάψουν τα alarm, να σταθούν δεξιά, να πάρουν γλυκόζη και να περιμένουν τουλάχιστον 45 λεπτά πριν να ξεκινήσουν πάλι την οδήγηση.

➤ 3. Γενικά οι διαβητικοί που κάνουν ινσουλινοθεραπεία δεν πρέπει να οδηγούν με μεγάλη ταχύτητα.

➤ 4. Οι ινσουλινοθεραπευόμενοι διαβητικοί δεν πρέπει να οδηγούν μεγάλα οχήματα.

ΟΔΗΓΙΕΣ ΠΡΟΣ ΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΚΑΙ ΤΗΝ ΠΕΡΙΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΠΟΔΙΩΝ ΤΟΥΣ

ΠΡΟΣΕΧΕ ΤΑ ΠΟΔΙΑ ΣΟΥ!

Τα πόδια των διαβητικών αποκτούν ιδιαίτερη ευαισθησία ύστερα από αρκετά χρόνια διαβήτη που δεν ρυθμίζεται καλά, γιατί δεν λειτουργούν πλέον σωστά τα νεύρα του ποδιού. Για τον λόγο αυτό υπάρχει ο κίνδυνος τα πόδια να εμφανίσουν άτονα έλκη (πληγές που δεν κλείνουν) και φλεγμονές. Για να αποφύγετε αυτό το ενδεχόμενο πρέπει να εξετάζετε και να φροντίζετε τακτικά τα πόδια σας. Αν δεν βλέπετε καλά ή αν δεν μπορείτε να κάνετε τον έλεγχο, κάποιος άλλος πρέπει να τον κάνει. Μην περιμένετε ότι θα πονέσει το πόδι σας και θα το φροντίσετε μετά. Είναι πιθανό το πόδι σας να μη αισθάνεται κανονικά τον πόνο.

ΠΡΑΚΤΙΚΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΚΑΙ ΣΥΜΒΟΥΛΕΣ

1. Να πλένετε κάθε μέρα τα πόδια σας με χλιαρό νερό και σαπούνι. Προσοχή, όχι ζεστό νερό, γιατί μπορεί να πάθετε έγκαυμα, χωρίς να το καταλάβετε. Η θερμοκρασία του νερού πρέπει να είναι πάντοτε μικρότερη των 37°C. Η δοκιμή θερμοκρασίας του νερού να γίνεται με θερμόμετρο ή στην ανάγκη με τον αγκώνα.
2. Μετά το πλύσιμο να σκουπίζετε καλά το δέρμα και ιδίως ανάμεσα στα δάκτυλα, χωρίς όμως έντονο τρίψιμο.
3. Περιποιηθείτε το δέρμα των ποδιών σας.
 - Αν το δέρμα των ποδιών σας είναι πολύ ξηρό, βάλτε μετά το σκούπισμα μία μαλακτική αλοιφή, όχι όμως ανάμεσα στα δάκτυλα.
 - Αν το δέρμα των ποδιών σας είναι πολύ λεπτό, να κάνετε εντριβή με οινόπνευμα μία φορά την εβδομάδα.
4. Κόβετε προσεκτικά τα νύχια σας, ευθέως χωρίς καμπύλη. Αν υπάρχει κάποιο πρόβλημα στα νύχια σας, να τα δείξετε στον γιατρό. Αν ο ασθενής δεν μπορεί να κόψει τα νύχια του, κάποιος άλλος πρέπει να το κάνει.
5. Να φοράτε φαρδιά παπούτσια με μαλακό δέρμα.
 - Όχι μυτερά στενά παπούτσια, όχι κόμποι εσωτερικά στο δέρμα.
 - Να εξετάζετε καθημερινά το εσωτερικό των παπουτσιών για ανωμαλίες, ζαρώματα της φόδρας ή του πάτου ή για μικρά ξένα σώματα (πετραδάκια, νομίσματα, καρφιά κ.ά.).
 - Μη φοράτε τα παπούτσια σας διαρκώς όλη την ημέρα.
 - Τα καινούρια σας παπούτσια να τα φοράτε λίγη ώρα τις πρώτες 30 μέρες, μέχρι να πάρουν σιγά σιγά τη φόρμα του ποδιού σας.
6. Προσέχετε τί κάλτσες φοράτε.
 - Απαιτείται καθημερινή αλλαγή των καλτσών.
 - Μη φοράτε στενές κάλτσες.
 - Πρέπει να φοράτε καθαρές, μαλακές, βαμβακερές ή μάλλινες κάλτσες, που εφαρμόζουν καλά.
 - Οι κάλτσες δεν πρέπει να έχουν τρύπες, ραφές ή να είναι μανταρισμένες.
 - Αποφεύγετε τις ανδρικές νάυλον κάλτσες και τις καλτσοδέτες.
 - Αποφεύγετε να κάθεστε σταυροπόδι, γιατί ελαττώνετε την κυκλοφορία.
7. Προσοχή στους κάλους. Απευθυνθείτε στον ειδικό για την περιποίηση των κάλων. Δεν πρέπει να χρησιμοποιείτε για την περιποίηση των κάλων χημικές ουσίες ή οτιδήποτε άλλο, π.χ. ειδικά αυτοκόλλητα. Οι κάλοι συνήθως ξαναγίνονται στο ίδιο σημείο. Χρειάζονται συχνή περιποίηση για να μη μεταβληθούν σε έλκος (πληγή).
8. Αποφεύγετε το κάπνισμα, γιατί στενεύει τα αγγεία και δημιουργεί κίνδυνο για γάγγραινα.
9. Προσοχή στην αυξημένη θερμοκρασία. Μην ακουμπάτε τα πόδια σας σε θερμοφόρες, θερμάστρες, καλοριφέρ, ζεστά μπουκάλια ή κεραμίδια. Χωρίς να το καταλάβετε, μπορεί να πάθετε έγκαυμα και γάγγραινα.
10. Να μην πατάτε ποτέ ξυπόλυτοι στο έδαφος ή στο πάτωμα.
11. Προσοχή σε προβλήματα που εμφανίζονται στα πόδια. Αν στα πόδια σας αναπτύσσονται μύκητες (δημιουργούν φαγούρα και σκασίματα ανάμεσα στα δάκτυλα), ή αν παρατηρήσετε οποιαδήποτε ανωμαλία, ερεθισμό, φουσκάλα, μαυρίλα ή πληγή, πρέπει να συμβουλευθείτε τον γιατρό σας.
12. Αν προσέχετε σωστά τα πόδια σας θα αποφύγετε σοβαρά προβλήματα.

Να ξαναδιαβάσετε και άλλες φορές τις οδηγίες αυτές και να τις εφαρμόζετε. Η πρόληψη είναι προτιμότερη από τη θεραπεία.

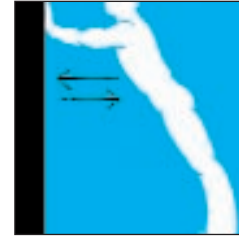
Ασκήσεις για τα πόδια των διαβητικών



Βάδισμα: Κάνετε ένα καθημερινό περίπατο μισής ή μιας ώρας με γρήγορο βηματισμό. Προσπαθήστε να αυξήσετε την απόσταση κάθε φορά.



Άσκηση σκάλας: Ανεβείτε γρήγορα τις σκάλες χρησιμοποιώντας μόνο το ακροστήριγμα του πέλματος.



Τέντωμα της γάμπας: Ακουμπήστε σε τοίχο, κρατώντας συγχρόνως τα πόδια σας σε μεγάλη απόσταση, με το πέλμα σταθερά στο πάτωμα. Διπλώστε και επαναφέρετε τους βραχίονες 10 φορές, με την πλάτη και τα πόδια σας



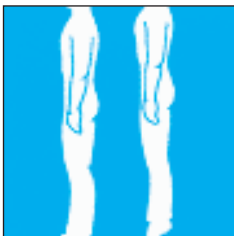
Άσκηση καθίσματος: Καθήστε σε μια καρέκλα και ανυψωθείτε 10 φορές χωρίς να αλλάξετε τη στάση σας, κρατώντας τα χέρια



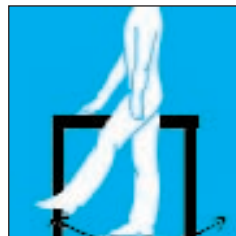
Άσκηση στις μύτες των ποδιών: Κρατηθείτε σε μία καρέκλα και ανεβοκατεβάστε τον εαυτό σας στηριζόμενοι στις μύτες των ποδιών σας χωρίς να μετακινηθείτε.



Κάμψη γονάτων: Στηριζόμενοι σε μια καρέκλα κάνετε 10 βαθιές κάμψεις γονάτων, κρατώντας ίσια την πλάτη σας.



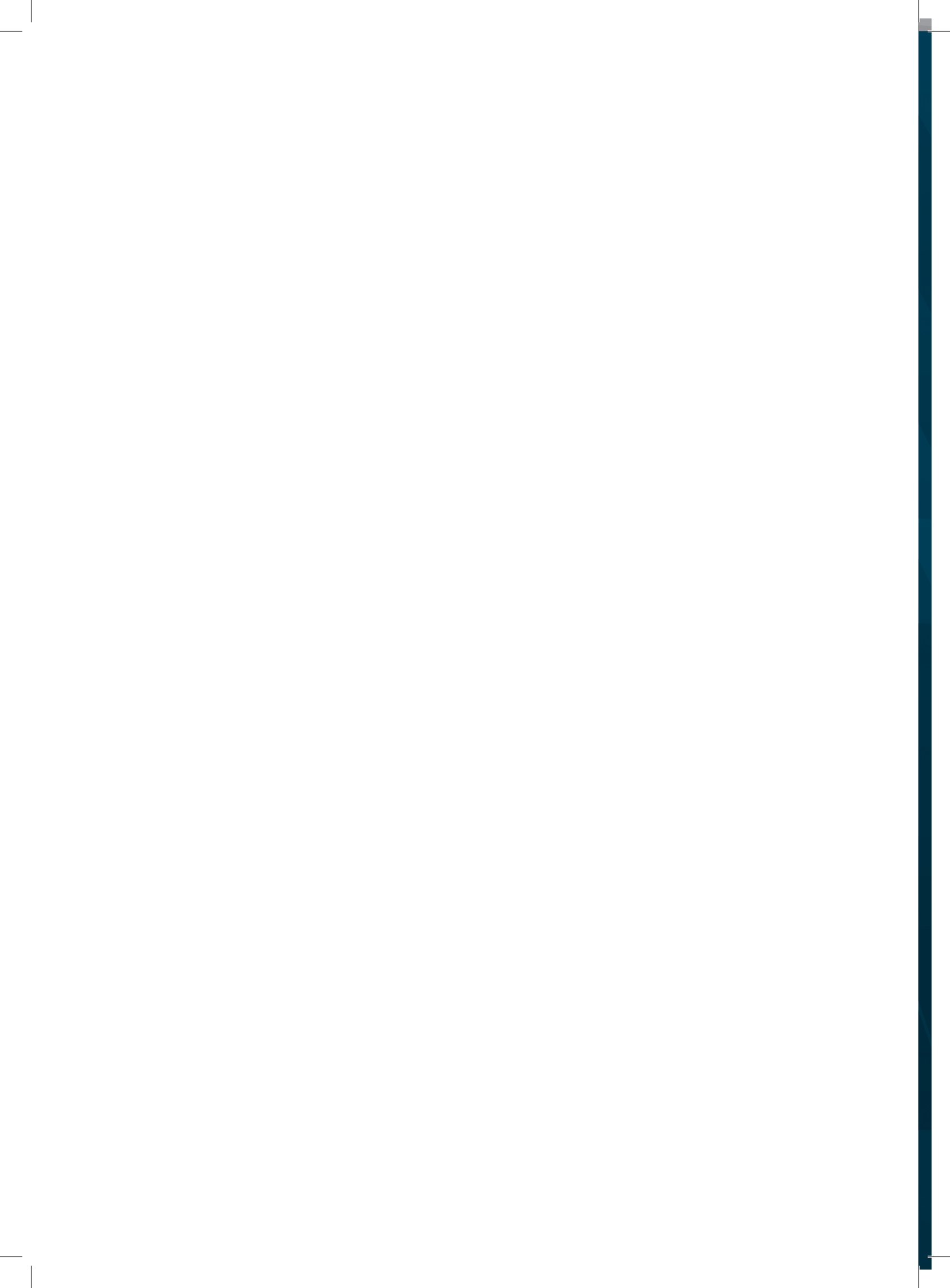
Ανασήκωμα της φτέρνας: Ανυψωθείτε στις μύτες των ποδιών σας και επανέλθετε στην αρχική σας θέση. Επαναλάβετε 20 φορές. Κατά την ανύψωση ισορροπείτε ρίχνοντας το βάρος σας τότε στο ένα και τότε στο άλλο πόδι, χωρίς να



Ταλάντωση των κάτω άκρων: Σταθείτε με το ένα πόδι υπερυψωμένο από το πάτωμα, π.χ. πατώντας πάνω σ' ένα βιβλίο. Κρατηθείτε από μία καρέκλα και ταλαντεύετε το άλλο πόδι μπρος πίσω 10 φορές. Επαναλάβετε την άσκηση με το άλλο



Περιστροφή των ποδιών: Καθήστε στο πάτωμα γέρνοντας προς τα πίσω. Περιστρέψτε τα πόδια σας ως που να τα νιώσετε ξεκούραστα και ζεστά.



Ευρετήριο

ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ

2,3 διφωσφορογλυκερινικό οξύ (2,3 DPG) 393, 437
 3-οξοοξύ CoA-τρανσφεράση 13
 6-φωσφορική γλυκόζη 5, 9, 24
 7B2 18
 99mTc-κολλοειδές 807

A

- A κύτταρα 17, 72, 721
 Αμυλίνη 95, 104
 Αγγειακή θεωρία νευροπάθειας 503
 Αγγειοδιασταλτικά φάρμακα 528
 Αγγειοκινητικές διαταραχές 525
 Αιμορρολογικές διαταραχές 504
 Αιμορρολογικοί παράγοντες 437
 Αιμοχρωμάτωση 45, 110, 568
 Αιθανόλη και υπερλιπιδαιμία 195
 Αλδοστερονισμός 45
 Αλλεργία στα υπογλυκαιμικά φάρμακα 568
 Αλλεργία στην ινσουλίνη 309, 568
 Ανάγκες σε ινσουλίνη 732, 783
 Αναστολείς της αναγωγής της αλδόζης 528, 531
 Ανθρώπινη ινσουλίνη 160, 296, 343
 Ανοσολογικοί μηχανισμοί 507
 Αντι-ινσουλινικά αντισώματα 73, 721, 724
 Αντίσταση στην ινσουλίνη 47, 96, 101, 825
 Αντίσταση στην ινσουλίνη και υπέρταση 825
 Αντίσταση των Β κυττάρων στο GLP-I 95
 Αντισώματα GAD 73, 721, 724
 Αντισώματα IA-2 73
 Αντισώματα έναντι ινσουλίνης 45
 Αντισώματα έναντι υποδοχέων ινσουλίνης 45, 49
 Αντισώματα τυροσινωσφρατάσης 73, 721
 Αντιυπερτασική θεραπευτική αγωγή 468
 Ανωμαλίες φλεβών βυθού 430
 Αποκόλληση αμφιβληστροειδούς 430
 Απόπνοια οξόνης 393
 Αποπρωτεΐνες 850, 852
 Απορρύθμιση του ΣΔ 794
 Αρτηριακή Υπέρταση 868
 Αρτηριακή πίεση 441
 Ασβεστοποίηση των επιμήκων συνδέσμων 654
 Αταξία τελαγγειεκτασία 110
 Αταξία του Friedreich 111
 Αυξημένη HbA1c 437
 Αυτοανοσοποίηση 72
 Αυτοέλεγχος γλυκόζης αίματος 304
 Αχονδροπλαστικός νανισμός 111
 Αμινογουανιδίνη 457, 458, 459, 505
 Αμιοδαρόνη 642
 Αμυλάση 394, 493
 Αμυλίνη 18, 22, 24, 93-95, 264, 270, 668, 669
 Αμυλοειδές 22, 24, 95
 Αμφιβληστροειδοπάθεια 435, 685
 Αμφιβληστροειδοπάθεια παραγωγική 435
 Αμφιβληστροειδοπάθεια προπαραγωγική 435
 Αμφιβληστροειδοπάθεια, παθογένεια 436
 A1-αποκλειστές των αδρενεργικών μετασυναπτικών υποδοχέων 840
 A-ιντερφερόνη 45
 A-MEA 147, 360, 446, 459, 461, 468, 469, 502, 531-534, 589, 590, 607-609, 620, 632, 686, 765, 832, 834-839, 840-842
 A-αποκλειστές 360, 840
 Αγγειακές αναστομώσεις 492
 Αγγειογραφία Laser Υψηλής Ταχύτητας (HRA 2) 434
 Αγγειογραφία ενδαρτηριακή ψηφιακή αφαιρετική 626
 Αγγειογραφία του βυθού 434
 Αγγειοδραστικά φάρμακα 622
 Αγγειοδραστικό ανασταλτικό πεπτικό 32
 Αγγειοδραστικό εντερικό πεπτικό 27
 Αγγειοπλαστική 34, 202, 590, 591, 594-597, 620, 621, 623, 628, 630, 634
 Αγγειοτενσίνη 206, 461, 462, 469, 484, 502, 528, 531, 532, 589, 602, 607-609, 686, 740, 823-825, 829, 836, 837, 841
 Αγενεσία του ιερού 689, 692
 Άγχος 55, 189, 351-353, 380-383, 415, 726, 731, 733, 734, 738, 892, 903
 Αδενυλκυκλάση 10, 27, 33, 36
 Αδενωματώδης πολυποδίαση 255
 Αδιάλυτες ίνες 174
 Αδιπονεκτίνη 118, 214, 215, 218, 225, 866, 876
 Αδρεναλίνη 27, 349, 362, 410, 411, 414, 581, 772, 780, 895
 Αζωθαιμία 191, 393, 684, 686, 799, 822
 Αθροματική πλάκα 594, 868
 Αθρομάτωση 49, 111, 155, 160, 166, 201, 202, 205, 340, 422, 424, 571-574, 577, 580, 582, 583, 588, 594, 596, 607, 613, 634, 635, 848, 855, 856, 861, 863, 865, 868, 880
 Αθρομάτωσης παθογένεια σε ΣΔ 572
 Άθληση 772
 Αθλοπαιδιές 734, 741
 Αιμοδυναμικές διαταραχές 252, 460
 Αιμοκάθαρση 382, 402, 405, 422, 454, 470, 480-485, 488, 799, 879, 895
 Αιμόλυση οξεία 402
 Αιμοπετάλια 393, 503, 581
 Αιμοπεταλίων συγκολλητικότητα 437
 Αιμορραγίες 289, 430-432, 437, 443, 445, 696, 740, 780, 803
 Αιμορραγίες μεγάλες 430
 Αιμορραγίες μικρές 430
 Αιμορραγίες φλογοειδείς 430, 431
 Αιμοσιδήρωση 651
 Αιμοχρωμάτωση 48, 645, 651
 Αιδοιοκολπίτιδες 153
 Αιθανόλη και ευαισθησία στην ινσουλίνη 196
 Αιθανόλη στην ανοχή της γλυκόζης 195
 Αιθανόλη στην έκκριση ινσουλίνης 195
 Αιθανόλη ως αίτιο υπογλυκαιμίας 194
 Αίσθημα ζάλης 895
 Αίσθηση αφής 518, 536, 657
 Αίσθηση θερμού και ψυχρού 537
 Αίσθηση πόνου 516, 536, 537
 Αισθητήρας της γλυκόζης 24, 25, 113, 743
 Ακαρβόζη 36, 146, 147, 256, 257
 Ακεταμινοφαίνη 895
 Ακετόνη 12, 55, 291, 392, 404, 685, 713
 Ακετοξικό οξύ 8, 12, 55, 55, 192, 392, 404, 731
 Ακετυλ-Coa 25
 Ακετυλο-συνένζυμο A 12
 Ακετυλοχολίνη 410
 Ακράτεια ούρων 765
 Ακρωτηριασμός 382, 588, 614, 616, 620, 622, 624, 657, 667, 803

- Αλάτι 166, 188, 190, 840, 913, 914, 915, 922
 Αλγόριθμος 303, 330, 335, 341, 353, 354, 758, 759, 863
 Αλδοστερόνη 410, 607, 780
 Α-Λιποϊκό οξύ 529
 Αλκαλική φωσφατάση 645, 665, 670
 Αλκοολούχα ποτά 832
 Αλτεπλάση 635
 ANP 461
 Αναβολισμός 14
 Αναγωγή της αλδόζης 201, 460, 499, 500-502, 505, 528, 531-533, 535, 658, 659
 Αναίμια 110, 154, 187, 189, 248, 254, 270, 483, 520, 651
 Αναίσθησία 781
 Αναστολείς HIV πρωτεάσης 367
 Αναστολείς α-γλυκοσιδασών 256
 Αναστολείς διαύλων Ca⁺ 360, 362, 399, 590, 837-842
 Αναστολείς Διπεπτιδυλ-πεπτιδάσης IV (DPP-IV) 269
 Ανδρογόνα 117, 367, 368, 663
 Ανεγκεφαλία 689, 692
 Ανθρώπινου τύπου ινσουλίνες 297, 305, 307, 313, 346, 713, 921
 Άνοια 635, 637
 Ανορεξιογόνα φάρμακα 337, 338
 Ανοσοαντιδρώσα ινσουλίνη 46
 Ανοσοκατασταλτικά 239, 366
 Ανοσολογικός διαβήτης 49
 Ανοσολογικού διαβήτη ασυνήθεις μορφές 45, 49
 Ανοσοφθορισμός 21
 Ανοχή γλυκόζης διαταραγμένη 44
 Ανταγωνιστές δράσης ινσουλίνης προ του υποδοχέα 117
 Ανταλλάξιμο νάτριο 823, 824, 838, 869
 Αντιαιμοπεταλιακά 260, 567, 596, 620, 622, 895
 Αντιμεταφορά Na⁺/Li⁺ 825, 827
 Αντιμεταφορά νατρίου-υδρογόνου 462
 Αντιγόνα 21, 74, 75, 77, 82, 108, 721, 741
 Αντιγόνα ιστοσυμβατότητας 71
 Αντιδιαβητικά δισκία 262, 762
 Αντιινσουλινικά αντισώματα (IAA) 74
 Αντιπνεκτίνη 251, 367, 670, 671, 672
 Αντίσταση στην ινσουλίνη 14, 45, 46, 48, 49, 51, 89, 90-95, 97-101, 110, 113, 116-119, 121, 145, 184, 196, 215, 225, 228, 336, 338-340, 362, 368, 409, 488, 570, 573, 584, 588, 590, 608, 613, 633, 643, 644, 647, 651, 671, 704, 705, 708, 711, 729, 734, 773, 774, 781, 787, 794, 824-827, 839, 857-859, 865, 866, 868-870, 873-876, 895
 Αντίσταση στην ισχαιμία 504
 Αντισώματα 21, 48, 49, 71-80, 61, 79, 268, 297, 313, 324, 344, 348, 350, 353, 448, 505, 507, 509, 518, 650, 671, 685, 696, 705, 723, 741, 742, 800, 807, 808
 Αντισώματα έναντι ινσουλίνης 117, 324, 350, 696
 Αντισώματα έναντι υποδοχών ινσουλίνης 117
 Αντιυπερτασικά φάρμακα 673
 Αντιυπερτασικής αγωγής στόχοι 833
 Αντιφυματικά φάρμακα 362
 Αντιψυχωσικά άτυπα 363
 Αντλία 56, 62, 122, 295, 306, 309, 314-324, 333, 339, 341, 381, 390, 441, 691, 698, 713, 730, 731, 743, 782, 788, 826
 Αντοχή κατά την άσκηση 521
 Ανυσματικός δείκτης των κυκλικών μεταβολών των R-R διαστημάτων 544
 Ανώδυνο έμφραγμα 588
 Άξονας της σωματοτροπίνης 876
 Άξονας Υποθάλαμος-Υπόφυση-Επινεφρίδια 875
 Αξονική αγγειογραφία 618, 626
 Αξονική τομογραφία 493, 588, 635, 638, 645, 654, 796, 803
 Αορτής σκλήρυνση 822, 823, 869
 Αορτική διατασιμότητα 604
 Αορτική λειτουργία 604
 Αορτοστεφανιαία παράκαμψη 591, 594, 787, 595-597, 787-789
 Απεικόνιση με 18F-FDG-PET 808
 Απίσχυανση 723, 728, 740
 Απομυελίνωση 505, 509, 524, 526, 539
 Αποπρωτεΐνη 8, 848-852, 856-858
 Απόπτωση των Β κυττάρων 95
 Απορροφησιομέτρηση 664
 Απορρύθμισης του διαβήτη, αντιμετώπιση 739
 Αποτυχία σουλφονουλουριών 235
 Αποφρακτική θρομβοαγγειίτιδα 613
 Αραχιδονικό οξύ 27, 502
 Αργινίνη 27, 46, 300, 411, 502, 578
 Αργοπυριμιδίνη 202, 658
 Αρθροπάθεια Charcot 156, 515, 518, 537, 655, 799, 807, 810, 816
 Άρθρωση Charcot 503, 514, 515, 517, 531, 653, 654, 816-818
 Αρνητικά φορτία 463
 Αρρυθμίες 121, 184, 344, 346, 416, 519, 588, 758, 789
 Αρρυθμιογένεση 788
 Αρτηριακή πίεση 156, 184, 190, 245, 253, 270, 364, 393, 395, 461, 464, 465, 466, 468, 482, 521, 545, 546, 589, 691, 713, 740, 774, 824, 831-833, 835, 837-840, 865, 869, 881, 914, 915
 Αρτηριακή υπέρταση 572, 614, 642, 724, 764
 Αρτηριακής πίεσης 24ωρη μέτρηση 547
 Αρτηριακός δείκτης 613, 615
 Αρτηριακός διαχωρισμός 618
 Αρτηριοσκήρυνση 118, 155, 613, 615
 Αρτηριοφλεβικές αναστομώσεις 432, 503, 511, 512, 516
 Αρτηριοφλεβική επικοινωνία 482, 484
 Ασβέστιο 25, 36, 167, 189, 190, 231, 362, 396, 399, 401, 402, 469, 492, 502, 528, 534, 588, 590, 602, 654, 663, 665, 669, 673, 674, 689, 761, 799, 832, 836-842
 Ασβεστιουρία 665, 669, 673
 Άσκηση 26, 55, 113, 136, 144-147, 185, 237, 251, 256, 261, 301, 303, 349, 353, 354, 366, 378, 416, 427, 463, 465, 488, 519, 520, 521, 537, 543, 589, 613, 614, 616, 620, 621, 625, 632, 661, 673, 696, 734, 735, 738, 755, 756, 761-763, 765, 769, 772-775, 837, 874, 877, 888, 893, 901, 903, 912-915
 Ασπιρίνη 363, 446, 447, 492, 533, 567, 589, 590, 596, 620-622, 632, 635, 642, 764, 895
 Ασταθής βάση Schiff 58
 AT1 360, 463, 469, 632, 765, 836, 837, 840, 841, 842
 AT1 αποκλειστές 632, 765, 836, 837, 842
 Αταξία τηλεαγγειεκτασία – αταξία Friedreich 117
 Άτονη megacystis 534
 Ατορβαστατίνη 635, 647, 862
 Αυξημένος τόνος του συμπαθητικού και υπέρταση 824
 Αύξηση βάρους 198, 253, 307, 338
 Αυξητική ορμόνη 5, 7, 10, 15, 17, 25, 47, 82, 110, 117, 120, 135, 136, 140, 196, 197, 209, 210, 225, 237, 349, 368, 390, 391, 410, 411, 413, 415, 427, 442, 448, 460, 698, 728, 730, 739, 740, 757, 772, 780, 794, 824, 839, 876, 878
 Αυξητικής ορμόνης μεμονωμένη έλλειψη 110
 Αυτοάνοση αντίδραση 21
 Αυτοανοσοποιητική εξεργασία 21, 74

Αυτοαντισώματα 46, 49, 73, 75, 76, 78, 82, 507, 721, 725
 Αυτοέλεγχος της γλυκόζης 301, 324, 330, 331, 731, 697, 765
 Αφαιμάξεις 647, 651
 Αφρώδη κύτταρα 580, 583, 858
 Αφυδάτωση 152, 156, 190, 202, 203, 226, 248, 309, 338, 339,
 392, 393, 394, 399, 400, 401, 403, 404, 456, 534, 581, 658,
 728, 739, 758, 760, 780, 794, 796, 799, 824
 Αυχενικής διαφάνειας 692

B

Βάρος γέννησης χαμηλό 94
 Β κύτταρα 17, 90, 117
 Βαμβακόμορφα (μαλακά) εξιδρώματα 430
 Βιοχημική υπογλυκαιμία 408
 Βιταμίνες 189
 Βιταμίνες και μέταλλα 189
 Βυθοσκόπηση 430
 Β2 αδρενεργικοί αγωνιστές 45
 Β2-συμπαθητικομιμητικά φάρμακα 695
 Βαδίσματος διαταραχές 657
 Β-αδρενεργικοί διεγέρτες 362
 Βαζοπρεσίνη 461, 780
 Βαλανοποσθίτιδα 153
 Βαλπροϊκό οξύ 642
 Β-αποκλειστές 45, 239, 360, 361, 468, 525, 589, 590, 608, 609,
 632, 835, 837-842, 871
 Βαρενικλίνη 880, 881
 Βάρος των ασθενών 238, 337, 340, 647
 Βάρους απώλεια 34, 48, 99, 145-147, 152, 153, 157, 167, 182-
 185, 209-211, 214, 215, 245, 261, 267, 336-338, 383, 393,
 511, 522, 523, 589, 642, 646, 670, 723-725, 728, 756, 757,
 760, 773, 775, 832, 833, 869, 913, 914
 Βάσεις Schiff 201, 578, 658
 Βασική μεμβράνη 428, 436, 437, 456, 459, 460, 503, 509, 604
 Βασικός μεταβολισμός 188
 Βεσπεριλυσίνη 202, 658
 Βιομικροσκόπηση 433, 445
 Βιοφυσικό προφίλ 693, 694, 708
 Βιοψία μυός 638
 Βιοψία ήπατος 640, 642, 645
 Βιταμίνες 187, 189, 761, 915
 Βιταμίνη D 82
 Βιταμίνη E 646
 Β-καζομορφίνη 81
 Βλάβη κυττάρου-στόχου 117
 Βοθρωτά (lacunar) μικρά έμφρακτα 631
 Βουφλομεδίλη 620
 Βραδυκινίνη 461
 Β-υδροξυβουτυρικό οξύ 12, 55, 196, 392, 404

G

G-GT 645
 Γάγγλια 32, 502, 509, 511, 533
 Γάγγραινα 483, 484, 514, 515, 614-617, 622, 625, 627, 784, 797,
 798, 924
 Γάγγραινα τοπική 515
 Γαλακτική οξέωση 248, 392, 403
 Γαλακτικό οξύ 9, 10, 14, 97, 98, 192, 193, 196, 246, 248, 314,
 350, 392, 403, 404, 405, 501, 567, 602, 614, 780, 781, 784
 Γαλακτόζη 4, 6, 36, 174, 499, 500

Γαλανίνη 27
 Γαστρεντερικές διαταραχές 237, 247
 Γαστρικό ανασταλτικό πεπτικό (GIP) 27, 30, 34, 35, 264
 Γαστρίνη 18, 30, 209, 212, 410
 Γαστροπάρεση 352, 522, 534
 Γενετικά σύνδρομα σπάνια 45, 48, 110
 Γενετικές διαταραχές δράσης ινσουλίνης 45, 47
 Γενετικές διαταραχές λειτουργίας των Β-κυττάρων 45, 47
 Γενετικοί μηχανισμοί 507
 Γενετικοί παράγοντες 82, 117, 655, 755, 756
 Γευστική εφίδρωση 523, 524, 534
 Γευστική ικανότητα 187
 Γκαμπαπεντίνη 529
 Γκεφιμπροζίλη 635
 Γκρελίνη 209, 225
 Γλαύκωμα 111, 434, 439, 446, 449
 Γλιμεπιρίδη 230, 253
 Γλιβενκλαμίδη 201, 228-238, 241, 252, 253, 255, 258, 259, 366,
 581, 706
 Γλικεντίνη 17
 Γλικλαζίδη 228, 230, 232, 233, 235, 237, 247, 581, 762
 Γλιπιζίδη 230
 Γλοιότητας του αίματος 437, 457, 483
 Γλουκαγονόμορφο πεπτικό 1 210, 226
 Γλουκαγόνομα 45
 Γλουταμίνη 10
 Γλουταθειόνη 196, 505, 506, 576
 Γλουτένη 82
 Γλυκαγόνη 5, 9, 10, 12, 13, 15, 17, 20, 21, 25, 27, 32-36, 47, 48,
 61, 95, 196, 232, 237, 270, 339, 349, 390, 391, 399, 409,
 410, 411, 413, 414, 416, 417, 526, 639, 721, 736-739, 763,
 772, 780, 794, 903, 923
 Γλυκαιμικός δείκτης 175
 Γλυκαιμικός έλεγχος 440, 606, 765
 Γλυκαιμικός ουδός 410, 415, 740
 Γλυκερόλη 5, 8, 10, 11, 13, 14, 350, 362, 500, 501, 607, 685, 704,
 848, 849, 867
 Γλυκομεταφορείς 4, 9
 Γλυκογενή αμινοξέα 8
 Γλυκογόνο 4, 5, 9, 10, 11, 25, 53, 61, 97, 99, 100, 110, 113, 121,
 197, 244, 290, 456, 457, 567, 580, 639, 640, 772, 773
 Γλυκογονόλυση 5, 9, 10, 11, 14, 15, 20, 98, 197, 225, 256, 339,
 349, 360, 362, 391, 399, 416, 417, 695, 714, 772, 773, 780,
 839, 875
 Γλυκογόνου σύνθεση 99
 Γλυκόζη νηστείας διαταραγμένη τιμή 44
 Γλυκόζης μεταβολισμός 13, 116, 117, 121, 195, 197, 359, 362,
 367, 414, 753, 839, 841, 874, 875
 Γλυκόζης συνεχής καταγραφή 61, 743
 Γλυκοζο-6-φωσφατάση 9, 25, 26, 243
 Γλυκοζουρία 42, 53, 57, 58, 113, 135, 152, 154, 226, 285, 336,
 338, 353, 569, 581, 669, 685, 725, 729, 738, 760, 795
 Γλυκοζουρία κύησης 58
 Γλυκοζουρία σε γαστρεκτομηθέντες 58
 Γλυκοζυλιωμένη LDL 504, 583, 856, 858
 Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη 58-61, 202, 280, 333, 358, 383,
 440, 687, 691, 696, 697, 731, 762, 817
 Γλυκοζυλιωμένη αλβουμίνη 60
 Γλυκοζυλιωμένη φρουκτοζαμίνη 60
 Γλυκοζυλίωση 60, 160, 201, 204, 322, 428, 430, 436, 440, 457,
 460, 467, 504-508, 569, 510, 529, 535, 576-580, 583, 602,
 607, 657, 658, 669, 789, 858, 888

Γλυκοζυλίωση λιποπρωτεϊνών 580
 Γλυκοζυλίωση πρωτεϊνών 436, 457, 460
 Γλυκοκινάση 5, 9, 24-26, 47, 55, 113, 245
 Γλυκοκορτικοστεροειδή 45, 364
 Γλυκολιποτοξικότητα 92, 98
 Γλυκόλυση 5, 6, 24-26, 44, 92, 243, 576, 607
 Γλυκονογένεση 6, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 20, 21, 42, 93, 97, 98, 100, 113, 118, 192, 194, 196, 197, 215, 225, 237, 243, 245, 256, 309, 349, 391, 403, 414, 644, 684, 727, 772, 780, 794, 875
 Γλυκοσεπάνη 202, 658
 Γλυκοτοξικότητα 91-93, 95
 Γνωσιακή ανεπάρκεια 765
 Γονίδια παθολογικά 108
 Γονίδια που προδιαθέτουν σε διαβήτη 108
 Γονίδιο της ινσουλίνης 24, 33
 Γονίδιο του υποδοχέα της αγγιοτενσίνης 2 462
 Γονότυπος 3 651
 Γουανοσίνη 25

Δ

Δακτυλιοειδές κοκκίωμα 567, 568
 Δακτυλοβραχιόνιος αρτηριακός δείκτης 615
 Δείκτες οστικής ανακατασκευής 665
 Δείκτης 30:15 544, 545
 Δερματικές εκδηλώσεις σχετιζόμενες με τη θεραπεία 568
 Δεύτερη φάση έκκρισης ινσουλίνης 91
 Δευτεροπαθής αποκόλληση του αμφιβληστροειδούς 446
 Διμερή 19, 296, 297
 Διαβήτης τύπου 2 20, 104, 108, 119, 131, 142, 170, 180, 226, 251, 254, 275, 280, 282, 334, 335, 342, 343, 365, 381, 650, 666, 667, 683, 685, 705, 773, 843, 857, 866, 878, 883
 Διαβήτης κύησης 47, 362, 683, 695, 706, 708
 Διαβήτης της εγκυμοσύνης 704
 Διαβήτης τύπου 2 σε παιδιά με παχυσαρκία 724
 Διαβήτης τύπου MODY 113, 154, 723-725, 729
 Διαβητική νευροπάθεια 498
 Διαβητικά έλκη 622
 Διαβητικό πόδι 144, 382, 423, 503, 624, 625, 630, 803-805, 807-809, 816, 817
 Διάγνωση νευροπάθειας ANΣ 526
 Διάγνωση πολυνευροπάθειας 512
 Διάγνωση του ΣΔ 42, 46, 132, 152, 154, 465, 468, 504, 513, 567, 713, 724, 725, 752, 753, 756, 757, 766, 822
 Διαγνώσης οστεομυελίτιδας 792, 802
 Διαγνωστικά κριτήρια ΔΑΓ 706
 Διαγνωστικά κριτήρια υπερηλίκων 756
 Διαγνωστικές δοκιμασίες νευροπάθειας ANΣ 543
 Διαδερμική οξυμετρία 615, 617
 Διαδίκτυο (Internet) 905
 Διαθλαστικές ανωμαλίες 153
 Δίαιτα 43, 52, 57, 82, 93, 113, 117, 118, 136, 144, 145-147, 160, 162-164, 167, 169-172, 174, 176, 177, 180-186, 189-191, 198, 202, 203, 205, 215, 232, 236, 247, 253, 251, 256, 258-261, 280, 323, 335, 354, 336, 337, 342, 352, 366, 402, 461, 467, 469, 470, 523, 594, 645, 646, 650, 671, 684, 690, 696, 706, 708, 710, 725, 726, 733, 734, 753, 755, 798, 760, 761-763, 768, 774, 838, 840, 863, 903, 913, 921, 913,
 Δίαιτα με μικρή ποσότητα πρωτεϊνών 469
 Δίαιτα Atkins 182
 Δίαιτα διατήρησης πρωτεϊνών, χαμηλή σε υδατάνθρακες (20-60 g/24h) 182

Δίαιτα Zone 181
 Δίαιτες αδυνατίσματος 160, 180
 Δίαιτες κετογενείς 182, 184, 185
 Δίαιτες ολιγοθερμιδικές 337
 Διαιτολογία 46, 162, 163, 165-167, 169, 172, 173, 175-177, 180-182, 184, 185, 188, 189, 337, 378, 383, 645, 685, 698, 727, 728, 761, 863, 907, 914, 916
 Διαιτολογικές συστάσεις 166, 864
 Διαιτολογίων τήρηση 166
 Διακυλ-γλυκερόλη 500
 Διαλείπουσα χωλότητα 155, 613-615, 619, 620, 625, 839
 Διαλυτές ίνες 174
 Διάρκεια του διαβήτη 22, 236, 345, 409, 425, 427, 439, 440, 441, 466, 490, 498, 509, 511-514, 518, 587, 652, 740, 783, 827, 878
 Διάρροια 523, 534, 664
 Διατροφή των υπερηλίκων 160, 187
 Διατροφικές συνήθειες 380
 Δίαιλοι Ca⁺ 26
 Διάχυση διευκολυνόμενη 212, 684
 Διγουανίδες 242, 229, 258, 336, 403, 404, 405, 523, 672, 729, 783
 Διδύμων μελέτες 108
 Διεγχειρητική παρακολούθηση 782
 Διεθνείς εταιρίες 905
 Διλιταζέμη 642, 834
 Διπλωπία 155, 512
 Διπτανθρακικά 396, 404, 405, 491, 492
 Διϋδροξυακετόνη 11
 Διφαινυλοϋδαντοΐνη 45
 Διχλωροζικό οξύ 405
 Δοκιμασία μεταβολής αρτηριακής πίεσης 546
 Δοκιμασία Valsalva 526, 545, 548
 Δοκιμασία ανοχής γλυκόζης 14, 42-44, 50, 52, 53, 58, 59, 61, 101, 118-120, 133, 142, 154, 155, 175, 195, 633, 683, 705, 706, 709, 725, 742
 Δοκιμασία ανοχής γλυκόζης ενδοφλεβίως 53, 120, 195
 Δοκιμασία ανοχής ινσουλίνης 118, 120
 Δοκιμασία βαθέος καθίσματος 548
 Δοκιμασία καταστολής ινσουλίνης 118, 120, 121
 Δοκιμασία της οξυτοκίνης 693
 Δοκιμασία του Ratschow 616
 Δοκιμασία υπερινσουλιναϊμικού clamp 121
 Δοξαζοσίνη 837, 840
 Δρόμος εξοζαμίνης 458
 Δυσβηταλιποπρωτεΐναιμία 642
 Δυσκαμψία 49, 619, 654, 655, 659
 Δυσκοιλότητα 174, 187, 190, 483, 523, 534
 Δυσλειτουργία διαστολική 483, 520, 521, 601, 602, 605
 Δυσλειτουργία ενδοθελίου 507, 572
 Δυσλιπιδαιμία 113, 117, 173, 176, 198, 215, 364, 573, 574, 589, 607, 614, 625, 632, 633, 645, 652, 724, 725, 761, 765, 824-826, 834, 838, 839, 855, 859, 862, 863, 865, 868, 871
 Δυσλιπιδαιμίες επίκτητες 853
 Δυσλιποπρωτεΐναιμιες 820, 855

Ε

Εγκεφαλικό οίδημα 396, 402
 Εγκεφαλικά επεισόδια 155, 233, 253, 260, 400, 416, 423, 466, 485, 613, 631, 758, 832, 833, 841, 862
 Εγκεφαλικό στέλεχος 216

- Εγκεφαλικών συζυγιών παραλύσεις 512
 Έγχρωμη υπερηχοτομογραφία 626
 Εικονικό φάρμακο 360
 Έκζεμα 568
 Έκκριση ινσουλίνης 5, 9, 10, 14, 21, 22, 24-27, 30-32, 34, 43, 45, 46, 52, 53, 61, 71, 73, 74, 89-99, 101, 102, 108, 109, 113, 114, 119, 120-122, 154, 183, 195, 197, 200, 201, 210, 212, 225, 226, 231, 232, 240, 257, 264, 266, 267, 295, 302, 308, 336, 339, 348, 361-363, 391, 399, 411, 573, 639, 651, 669, 684, 685, 704, 705, 711, 725, 741, 743, 753-756, 758, 760, 763, 772, 784, 787, 826, 839, 840, 866, 867
 Έκκριση ινσουλίνης πρώτη φάση 91
 Εκκριτικά κοκκία 17, 18, 19, 24, 26, 95
 Εκπαίδευση των γονέων 729, 734
 Εκπαίδευση των διαβητικών 310, 900-905
 Εκτρώσεις αυτόματες 687
 Εκφύλιση παγκρέατος 110
 Εκφύλιση νευραξόνων 509, 524
 Ελαιόλαδο 166, 176, 177, 204-206, 728, 864
 Ελάττωση βιταμίνης B12 248
 Ελεύθερα λιπαρά οξέα 5, 8, 10, 11, 13, 250, 265, 314, 392, 412, 484, 580, 581, 602, 643, 644, 646, 772, 848, 849, 857
 Ελεύθερες ρίζες οξυγόνου 205, 463, 501, 505, 529, 575-577, 788, 794
 Έλλειψη βιταμίνης D 189
 Εμφυσηματική κυστίτιδα 797
 Εμφυσηματική πυελονεφρίτιδα 796
 Εμφυσηματική χολοκυστίτιδα 797
 Εναλλακτικές θεραπείες 740
 Ενδαγγειακές επεμβάσεις 618, 621, 629
 Ενδαρτηρεκτομή 627, 628, 634, 635
 Ενδομήτρια βραδύτητα ανάπτυξης 687
 Ενδομήτριος θάνατος 687, 688
 Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία 203, 588, 590, 594, 604, 633
 Ενδοθηλίνη 202, 459, 461, 504, 579, 604, 658
 Ενδοθήλιο 6, 202, 205, 250, 269, 460, 503, 504, 572, 577, 583, 607, 658, 858, 861
 Ενδοκανναβινοειδές σύστημα 208, 218
 Ενδοκυττάρια ή ορμονοευαίσθητη λιπάση 10, 13, 849, 855
 Ενδονεφρική υπέρταση 460
 Ενδοσπειραματική πίεση 428, 461, 463, 468, 526, 835
 Ενδοφλέβια δοκιμασία ανοχής γλυκόζης 53, 120, 195
 Ενδοκρινοπάθειες 45, 48
 Ενδοϋαλοειδική αιμορραγία 430, 446
 Ενεργοποιημένη P13 κινάση 25
 Ενεργοποίηση μακροφάγων 506
 Ενούρηση νυκτερινή 152, 723
 Εξέταση των ούρων για σάκχαρο 54
 Επείγουσες επεμβάσεις 784
 Επιδερμοφυτίες 568, 569
 Επιπλοκές μη ειδικές 424
 Επιπλοκές ειδικές 424
 Ερυθρά 77, 722
 Εφηβεία 442
 Εμμηνορρυσίας διαταραχές 152
 Εμβολή 618
 Εμβρυϊκή υπερινσουλιναιμία 685, 689
 Εμβρυϊκός θάνατος 693
 Εμβρυϊκού υπερηχοκαρδιογραφήματος 692
 Έμετοι 394
 Έμφραγμα μυοκαρδίου 191, 344, 402, 410, 422, 466, 520, 587, 588, 589, 590, 600, 606, 608, 613, 632, 633, 756, 758, 762, 838
 Έμφραγμα μύος 638
 Ενδοπεπτιδάση ουδέτερη 461
 Εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία 56, 304, 318, 320, 321, 323, 329, 330-333, 344, 409, 415, 467, 470, 668, 713, 850
 Εντεροίνσουλινοξονο 29, 120
 Εντεροϊοί 76, 77
 Εξαμερή ινσουλίνη 19, 296
 Εξιδρώματα 430-432, 435-437, 443, 444
 Εξιδρώματα σκληρά (κηρώδη) 430, 431
 Εξιδρωματικές βλάβες 456
 Εξοκινάσης 5, 9, 42, 99, 113
 Εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος 48, 95, 213, 492
 Εξωκύτωση 25-27, 231
 Εξωνεφρική αζωθαιμία 393
 Εξωσωματική κυκλοφορία 778, 787
 Επαναιμάτωση του μυοκαρδίου 423, 591, 594
 Επαναιμάτωση χειρουργική 595, 597, 622
 Επαναστένωση του stent 594
 Επεμβάσεις μικρές 784
 Επιβίωση του παγκρεατικού μοσχεύματος 494
 Επιδερμικός αυξητικός παράγοντας 668
 Επιδημιολογία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 128
 Επιδημιολογία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 131
 Επιπλοκές του διαβήτη 59, 60, 112, 114, 144, 198, 317, 346, 380, 382, 416, 428, 469, 490, 567, 572, 638, 666, 671, 673, 685, 686, 734, 741, 781, 879, 880
 Επιπολασμός 128, 132-143, 587, 625, 720, 752, 753, 755, 757, 766, 873
 Επίπτωση ΣΔ 128, 129, 130, 134, 136, 140, 442, 613, 721, 755, 757, 836
 Επισήμανση των λευκών αιμοσφαιρίων 806
 Επουλωτική ικανότητα 888
 Ερυθροποιητίνη 689
 Εστέρες χοληστερόλης 850, 856
 Εστιακή φωτοπηξία 444, 445
 Εστιακό οίδημα 436, 444
 Ευαισθησία σε αγγειοσυσπαστικές ουσίες 824
 Ευαισθητοποιητές στην ινσουλίνη 242, 646
 Εφηβεία 214, 364, 442, 640, 664, 667, 671, 730, 732, 733, 740
 Εφίδρωση διαταραχές 523
- ## Z
- Ζάλη 895
 Ζάχαρη 163, 166, 169, 176, 182, 288, 726, 894, 912-915, 922, 923
 Ζιδοβουντίνη 642
- ## H
- Ηλεκτροφυσιολογικές διαγνωστικές δοκιμασίες 538
 Ηπατίτιδα 650, 800
 Ηλεκτρομυογράφημα 638
 Ηλεκτρολύτες 122, 208, 392, 394, 396, 523, 739, 788, 831
 HOMA 119
 Ηπαρίνη 173, 492, 619, 635
 Ηπατικά ένζυμα 254
 Ηπατική ανεπάρκεια 233, 246, 252
 Ηπατική ανεπάρκεια 233, 246, 252
 Ηπατική γλυκογονίαση 423, 639
 Ηπατική ίνωση 640
 Ηπατική παραγωγή γλυκόζης 10, 20, 96, 97, 100, 120, 121, 197, 245, 266, 391, 780, 787, 868

Ηπατική παραγωγή τριγλυκεριδίων 855
 Ηπατίτιδα αυτοάνοση 645
 Ηπατίτιδες Β και C 645
 Ηπατομεγαλία 48, 640, 644, 651, 726
 Ηπατοκυτταρικός καρκίνος 651
 Ηπατοστεάτωση μη αλκοολική 640-645, 647

Θ

Θάνατοι από υπογλυκαιμία 739
 Θειαζίδες 45
 Θειαζολιδινεδιόνες 225, 242, 246-248, 250-255, 257, 260, 268, 366, 633, 671, 672, 674, 762
 Θεϊκή ηπαράνη 428, 456, 463, 464, 582
 Θερμίδες ανάγκες 166, 180, 188, 761
 Θεραπεία με αντλία ινσουλίνης σε παιδιά και εφήβους 730
 Θεραπεία της υπέρτασης 831
 Θηλαία νέκρωση 796
 Θηλασμός 81, 140, 708, 723
 Θρομβοεμβολικά επεισόδια 393
 Θρομβοκυτταροπάθεια 895
 Θρομβολυτική θεραπεία 590, 635
 Θρομβοφιλία 581, 614
 Θρομβοφλεβίτιδα 638, 795
 Θρομβώσεις 317, 402, 437, 492, 581, 633, 687, 861, 866
 Θρόμβωση ανευρύσματος 618
 Θρόμβωση οξεία 618
 Θυρεοειδικές ορμόνες 45
 Θυροξίνη 5, 10, 11

Ι

Ιατρικές εταιρίες 904
 Ιδιοπαθής κνησμός 568
 Ιδιοπαθής πομφολύγωση 568, 569
 Ινολιθιασική παγκρεατοπάθεια 45
 Ινσιτόλη φωσφατιδική φωσφορική PIP3 33
 Ινσουλίνη 340, 395, 404, 871
 Ινσουλινική λιποδυστροφία (ατροφία-υπερτροφία) 568
 Ινσουλινικό οίδημα 309
 Ινσουλινοθεραπεία στον ΣΔ τύπου 2 334
 Ινώδης ιστός 430
 Ιοί Coxsackie 722
 Ιός Epstein-Barr 80
 Ιστοπαθολογοανατομικά ευρήματα νευροπάθειας ΑΝΣ 526
 Ιστορία της ινσουλίνης 160, 284
 Ιώσεις 76
 Ιμιδαζολόνες 202, 658
 Ιχθύωση επίκτητη 569
 Ινκρετίνες 264, 267
 Ινκρετινομιμητικά 267
 Ινσίνη 25
 Ινοτρόφαφαρμάκα 787
 Ινσουλίνη ανθρώπινη 160, 296, 343
 Ινσουλίνη νηστείας 119
 Ινσουλίνη Detemir 307, 729
 Ινσουλίνη Glargine 268, 300, 307, 712, 729
 Ινσουλίνη Glulisine 300
 Ινσουλίνη Lispro 297, 300, 301, 306
 Ινσουλίνη Aspart 300
 Ινσουλίνης αυξημένη αποδόμηση 117
 Ινσουλίνης ανάγκες 166, 309, 321, 352, 353, 466, 698, 710, 711, 721, 732, 735, 784, 787, 796, 895

Ινσουλίνης ανάλογα 239, 297, 301, 305-308, 697, 712, 713, 783, 800
 Ινσουλίνης ανταγωνιστές 117
 Ινσουλίνης απορρόφηση 301, 350
 Ινσουλίνης δόση έναρξης 302
 Ινσουλίνης πλάσματος 60
 Ινσουλίνης υποδοχείς 25, 338
 Ινσουλινική νευρίτιδα 503, 512
 Ινσουλινικό οίδημα 339
 Ινσουλινόμορφοι αυξητικοί παράγοντες 20
 Ινσουλινοαντίσταση 229, 580, 754, 875
 Ινσουλινοαντοχή 116-122, 708
 Ινσουλινοαντοχή τύπου Α, Β και C 117
 Ινσουλινοθεραπεία στην εγκυμοσύνη 680, 710
 Ινσουλινοθεραπεία 45-47, 56, 57, 61, 74, 92, 93, 111, 114, 154, 183, 190, 213, 225, 234, 236, 237, 240, 246, 252, 258, 259, 260, 292, 294, 296, 301, 304, 310, 313-317, 320-324, 326, 329, 330-334, 336-341, 344-346, 350, 352, 353, 363, 390, 409, 415, 439, 440, 441, 443, 449, 457, 460, 467, 470, 496, 527, 528, 531, 581, 582, 640, 650, 651, 654, 668, 690, 691, 696, 706, 707, 710, 711-714, 723, 724, 726, 729, 730, 764, 772-774, 781, 784, 785, 796-798, 826, 850, 903, 923
 Ινσουλινοθεραπεία εντατικοποιημένη 56
 Ινσουλινοθεραπείας επιπλοκές 339
 Ινσουλινοθεραπείας πειραματικές μέθοδοι 323
 Ινσουλινοθεραπείας σχήματα 304, 341, 696, 712
 Ινσουλινοπενία 110, 668
 Ινσουλινών προκατασκευασμένα μείγματα 305
 Ιντερλευκίνη-6 118
 Ιντερφερόνη 21, 48, 239, 366, 650, 651, 800
 Ινώδης ιστός 433, 446
 Ίνωση των νησιδίων 22
 Ιοί Coxsackie Β 49
 Ιός της παρωτίτιδας 49, 78, 722
 Ισοδύναμο τροφής 163
 Ισοζύγιο του αζώτου 187
 Ιστικό Doppler 601, 605
 Ισχαμία του αμφιβληστροειδούς 436, 437
 Ισχαμία κρίσιμη 615, 616, 618, 620, 622, 625, 630
 Ισχαμία σιωπηλή 520, 521, 588, 594
 Ισχαμικό μυοκάρδιο 34, 788
 Ιχνοστοιχεία 203, 761
 Ιώσεις 21, 71, 74, 75, 80, 81, 136, 140, 721, 722, 739, 800
 Ιώσεις 800

Κ

Καθυστέρηση του ύπνου 735
 Κακοήθης εξωτερική ωτίτιδα 797
 Κάπνισμα 442
 Καροτιναιμία 568
 Καρωτίδες 634
 Καταστάσεις που βρίσκονται συχνότερα στους διαβητικούς 568
 Κηλίδες ατροφίας 568
 Κληρονομικός πανυποπόφυσιακός νανισμός 110
 Κλινική υπογλυκαιμία 408
 Κνησμός 152, 569
 Κνησμός γεννητικών οργάνων 152
 Κοινωνική προσαρμογή 741
 Κράμπες 394
 Κύηση 442, 903

- Κυστική ίνωση 45, 110
 Κυτταρομεγαλοϊός 45, 79, 722
 Καζεΐνης 81
 Καλιτονίνη 18, 22, 509, 668, 689
 Κάπνισμα 52, 101, 117, 203, 258, 301, 382-381, 440, 442, 462, 482, 534, 543, 572, 588, 589, 607, 613, 616, 625, 633, 634, 666, 733, 740, 741, 764, 831, 870, 878-881, 891, 903, 924
 Κάπνισμα και ρύθμιση του διαβήτη 878
 Καρβοξυμεθυλσίνη 202, 322, 658
 Καρδιαγγειακή νόσος 261, 264, 482, 573, 587, 614, 760
 Καρδιακή ανεπάρκεια 246, 252, 254, 831, 834
 Καρδιοτοκογράφημα ηρεμίας 692, 693
 Καρνιτίνη 11, 12, 391, 392, 412, 484, 501
 Καρνιτινοπαλιτοϋλτρανσφεράσες 11
 Κασπάση-3 33
 Καταβολισμός 7, 8, 14, 225, 297-296, 780, 852-851, 852, 853, 855, 856, 858
 Κάταγμα 187, 255, 516, 517, 654, 663, 664-669, 671-674, 688, 758, 803, 805, 808,
 Κατάθλιψη 380, 765
 Κατάθλιψης σκορ 380
 Κατακλίσεις 402
 Κατάλοιπα των χυλομικρών 8
 Κατάταξη διαβητικής νευροπάθειας 510
 Κατεχολαμίνες 10, 15, 120, 117, 121, 349, 351, 391, 409, 410, 412-415, 526, 633, 639, 737, 780, 784, 787, 788, 794, 824, 839, 875, 878
 Κausαλγίες 529
 Καφεΐνη 364
 Καφές 52, 190
 Καψαϊκίνη 530
 Κετογένεση 10, 12-15, 184, 192, 196, 290, 392, 400, 412, 484, 685, 728, 773, 780
 Κετογενή αμινοξέα, 8
 Κετόνες 685, 758
 Κετονικά σώματα 12, 13, 392, 731
 Κετοξέωση 13, 14, 21, 46, 55, 76, 156, 196, 267, 315, 316, 321-323, 332, 348, 351-353, 362, 363, 366, 367, 390-394, 396-403, 405, 406, 490, 522, 531, 582, 640, 683, 685, 686, 691, 695, 697, 710, 712-714, 722, 723, 725, 729, 730, 732, 740, 756, 758, 783, 784, 794-796, 798, 799, 855, 856, 900, 902, 921
 Κετοξέωση αλκοολική 196, 405
 Κεφαλουραίο μήκος 692
 Κιναπρίλη 531, 533, 534
 κινάσες MAP 509
 Κινητικότητα των αρθρώσεων 423, 657
 Κίρρωση 48, 110, 156, 196, 198, 233, 640, 642, 644, 645, 646, 647, 650, 651, 800
 Κιτρικό οξύ 6, 11-13, 92, 100, 192, 193
 Κλινικές και κέντρα εκπαίδευσης διαβητικών 904
 Κλινική εξέταση του διαβητικού 155
 Κλωνιδίνη 239, 362, 529, 534, 840
 Κοιλιακά άλγη 257, 393, 394, 404, 640, 723
 Κοκαΐνη 364, 642
 Κολλαγόνο 156, 202, 322, 424, 428, 436, 456, 458, 503, 505, 525, 569, 578, 581, 602, 604, 607, 654, 655, 657-659, 669, 678, 789, 888
 Κολλαγόνο III 456
 Κολλαγόνο τύπου IV 428, 456, 578
 Κολλαγόνου προπεπτίδιο 654
 Κολπικό νατριοδιουρητικό πεπτίδιο 410, 868
 Κόρης του οφθαλμού διαταραχές 525
 Κορτιζόλη 5, 10, 11, 15, 82, 117, 120, 196, 349, 390, 410, 411, 413, 415, 633, 684, 688, 694, 704, 772, 780, 794, 850, 875, 878
 Κορτικοστεροειδή 52, 239, 642
 Κροσλίνη 202, 658
 Κύηση-Γαλουχία 233, 246, 252
 Κυκλικό AMP 27, 95
 Κύκλος του Randle 92
 Κύκλος του Cori 9, 97
 Κύκλος του Krebs 6, 12, 25, 92, 574, 575, 602
 Κύκλος των πολυολών 576
 Κυκλοσπορίνη 366
 Κυλιόμενος τάπητας 618
 Κυτοκίνες 75, 780, 858
 Κυτταρίτιδα νεκρωτική 798
 Κυτταροκίνες 876
 Κωδεϊνούχα σκευάσματα 895
- ## Λ
- Λαμινίνης 428, 506, 578, 678
 Λεμφοκυτταρική διήθηση 21
 Λεκιθίνης σχέση προς σφιγγομυελίνη 694
 Λεκιθινο-χολεστερολ-ακυλ-τρανσφεράση 850
 Λεπρεχωνισμός 45
 Λεπτίνη 118, 209, 212-218, 225, 647, 669, 670, 672, 705, 866, 876
 Λεύκη 570
 Λευκίνη 8, 25, 27
 Λεύκωμα αγελαδινού γάλακτος 81
 Λευκώματα 4
 Λευκωματουρία 156, 442, 456, 462, 463, 465, 466, 468, 469, 632, 686, 687, 741, 822, 836, 837, 842, 854, 879
 Λίθιο 363
 Λιπαρά οξέα 5, 8, 10-14, 92, 95, 100, 101, 117, 118, 176, 180, 181, 193, 196, 203, 205, 215, 225, 243, 250, 265, 314, 351, 362, 367, 391, 392, 400, 501, 502, 523, 528, 578, 580, 602, 607, 643, 647, 684, 685, 704, 772, 788, 824, 848, 849, 855, 857, 867, 868, 878
 Λιπαρό-οξικό-CoA 11
 Λιπαρού-ακυλο-συνένζυμου A 12
 Λιπάση 5, 8, 9, 10, 11, 13, 244, 849, 855
 Λιπάση των λιποπρωτεϊνών 868
 Λίπη 4, 5, 10, 11, 12, 166, 167, 172, 176, 180-182, 437, 567, 864, 915-917
 Λιπίδια 442, 765, 848, 867
 Λιποατροφικός διαβήτης 45, 48, 110, 570
 Λιποδιάλυτες βιταμίνες 187
 Λιποδυστροφία 117, 642
 Λιποειδική νεκροβίωση 567, 568
 Λιποκυτταροκίνες 876
 Λιπόλυση 10, 11, 13, 15, 184, 362, 368, 229, 391, 399, 400, 580, 646, 684, 685, 780, 850, 852, 856
 Λιπόλυση επιταχυνόμενη 15, 184, 684, 685
 Λιποπρωτεΐνες 11, 13, 202, 436, 583-582, 658, 848, 850, 855, 857
 Λιποπρωτεΐνη α 848
 Λιποπρωτεϊνική λιπάση 8, 9, 11, 849, 855
 Λιποπρωτεϊνών μεταβολισμός 850, 851, 855
 Λιποτοξικότητα 92, 862

- Λιποϋπερτροφία 309
 Λιπώδης νόσος του ήπατος μη αλκοολική 641
 Λιραγλουτίδη 268
 Λογισμικό για τον διαβήτη 907
 Λοιμώξεις 45, 48, 60, 78-80, 111, 117, 130, 155, 187, 233, 315-317, 353, 364, 390, 396, 398, 399, 424, 486, 491, 492, 524, 530, 569, 570, 628, 642, 650, 651, 687, 707, 732, 756, 758, 759, 760, 784, 785, 789, 792, 794-800, 804, 806, 808, 816-818, 888, 891
 Λοιμώξεις ενδοστοματικές 891
 Λοιμώξεις – καταστάσεις στρες 117
 Λοιμώξεις και μύκητες 794
 Λοιμώξεις ουροφόρων οδών 796
 Λοιμώξεις στα σημεία της έγχυσης 316
 Λοιμώξεις του δέρματος 569, 797
 Λοίμωξη 21, 77-81, 288, 393, 394, 490, 514, 569, 624, 629, 633, 722, 723, 796-800, 803, 805-807, 816, 817, 891
 Λοιπές διαταραχές 45
 Λοσαρτάνη 469, 531, 836, 837
 Λυσίνη 300, 428, 578
- M**
- Μ-υδροξονονεάλης 644
 Μαγνησίου 396, 401, 402, 665, 761, 788
 Μαγνητική αγγειογραφία 618, 626
 Μαγνητική τομογραφία 493, 517, 588, 638, 795, 797, 799
 Μάζας των Β κυττάρων 91, 94
 Μακροσωμία 685, 688, 697, 704, 707
 Μακροφάγα 73-75, 79, 196, 202, 244, 250, 269, 436, 437, 506, 526, 527, 578, 580-583, 668, 678, 808, 856-858, 861, 888
 Μαλακά ή βαμβακόμορφα εξιδρώματα 431
 Μέγεθος νεφρών 457, 460
 Μέθοδος DXA 664
 Μειονεκτική έκκριση ινσουλίνης 46, 89, 93, 98, 99, 101, 102, 109, 114, 651, 704, 705
 Μελέτες ACAS 634
 Μελέτες DCCT 424, 427, 589
 Μελέτη Αιγινίου 133, 141
 Μελέτη Διαμαντόπουλου 140
 Μελέτη Κατσιλάμπρου 141
 Μελέτη Κούτη και συν. 141
 Μελέτη Παναγιωτάκου 141
 Μελέτη Παπάζογλου 141
 Μελέτη Tzagournis και Reynertson 258
 Μελέτη DECODE 632
 Μελέτη 4S 862
 Μελέτη CARDS 862
 Μελέτη CARE 862
 Μελέτη DCCT 59, 60, 295, 322, 333, 426, 427, 440, 443, 464, 498, 513, 532, 690, 713, 731
 Μελέτη DCCT/EDIC 426, 427, 532
 Μελέτη ETDRS 445
 Μελέτη EUCLID 446
 Μελέτη EURODIAB 442, 539, 587
 Μελέτη Feldman 258
 Μελέτη FIELD 863
 Μελέτη HHS 863
 Μελέτη HPS 862
 Μελέτη Keen 258
 Μελέτη LIPID 862
 Μελέτη MICRO-HOPE 601, 607
 Μελέτη NIP-diabetes. (Nutritional Intervention to Prevent diabetes) 742
 Μελέτη Paasakivi 258
 Μελέτη proactive 252-254, 260, 261, 633
 Μελέτη RENAAL 469, 607, 836
 Μελέτη RESEARCH 595
 Μελέτη UGDP 258, 310
 Μελέτη UKPDS 247, 258, 260, 264, 317, 340, 427, 441, 464, 465, 468, 632, 827, 831, 832, 857, 879
 Μελέτη Γκίκα 141
 Μελέτη MACE 595
 Μελέτη CHARM-Added 608
 Μελέτη DCCT 426, 589
 Μελέτη EDTRS 444
 Μελέτη STENO-2 427
 Μεσαγγειακή ουσία 455, 456, 459
 Μεσάγγειο 428, 455, 456, 457, 459, 460-462, 467
 Μέση ρομβοειδής γλωσσίτιδα 892
 Μεσογειακή αναιμία 651
 Μεταβλητότητα καρδιακής συχνότητας 543
 Μεταβολικό σύνδρομο 49, 94, 573, 865, 866, 870, 873
 Μεταγράφημα CART 215, 217
 Μεταλλάξεις 47, 99, 100, 108, 112-115, 214, 217, 651
 Μεταστατικοί όγκοι μυών 638
 Μεταύποδοχιακό μειονέκτημα 339
 Μεταφορές γλυκόζης 4, 26, 409, 772
 Μετφορμίνη 57, 145, 146, 226, 242, 243, 245-253, 255, 257-259, 261, 264, 267-271, 307, 309, 336, 365, 403, 404, 427, 488, 633, 646, 710, 762-764
 Μη αλκοολική ηπατοστεάτωση 641, 642, 645
 Μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος 641
 Μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα 48, 641, 642, 644-647
 Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη 248, 895
 Μητρική θνησιμότητα 682
 Μικρά-πυκνά LDL 581
 Μικροαγγειοπάθεια 43, 110, 202, 260, 329, 381, 422, 424-426, 428, 430, 436, 442, 455-457, 462, 467, 494, 495, 509, 535, 567, 589, 614, 626, 632, 655, 685, 686, 693, 723, 794, 832, 833
 Μικροβιακές φλεγμονές 893, 894
 Μικρολευκωματινουρία 156, 317, 442, 454, 455, 457, 460, 462-465, 467-470, 582, 588, 589, 740, 766, 825-827, 832-838, 841, 842, 854, 856, 869
 Μιτοχόνδρια 13
 Μονομερή 19, 296, 297
 Μονογλυκερίδια 5, 8, 10, 11
 Μονοκύτταρα 73, 99, 117, 215, 320, 582, 604, 754, 858, 876
 Μονοξείδιο του αζώτου (NO) 502, 578
 Μονοσακχαρίτες 4, 5, 166, 176, 177, 180
 Μοριακή μίμηση 74, 77, 78, 80
 Μυϊκή αδυναμία 152, 153, 537, 619, 667, 756
 Μυϊκή άσκηση 197, 330, 772, 773, 912
 Μυκήλια 5
 Μυκητίαση του βλεννογόνου 891
 Μυκητιασικές λοιμώξεις 795
 Μυκορμύκωση ρινοεγκεφαλική 795
 Μυοϊνσοσιτόλη 500, 690
 Μυοκαρδιοπάθεια 483, 601, 602, 605-607, 609
 Μυοπάθεια 111
 Μεγαλακρία 45
 Μειονεκτική αντιρρόπηση υπογλυκαιμίας 409

Μελανίζουσα ακάνθωση 568, 570
 Μεταμόσχευση παγκρέατος 422, 489
 Μεταβολισμός γλυκόζης 391
 Μεταβολισμός κετονικών σωμάτων 391
 Μεταγευματική υπερλιπιδαιμία 858
 Μεταλλάξεις υποδοχέων 99
 Μεταφορά και φωσφορυλίωση γλυκόζης 99
 Μετεγχειρητικές λοιμώξεις 784
 Μετεγχειρητική παρακολούθηση 783
 Μηριαία μονονευροπάθεια 512
 Μικροανευρύσματα 430
 Μικροβιακές δερματικές λοιμώξεις 568
 Μικροβιακή πνευμονία 796
 Μικρολευκματινουργία 462
 Μιτοχονδριακές βλάβες 115
 Μιτοχονδριακό DNA, μετάλλαξη 32, 43, 45
 Μονιλιάσεις 568, 569
 Μονογονιδιακές μορφές διαβήτη 109
 Μυοτονική δυστροφία 45, 110
 Μαγνητική τομογραφία 803
 Μακροαγγειακές επιπλοκές 879
 Μεθοτρεξάτη 642
 Μείγματα αναλόγων ινσουλίνης 303, 307
 Μελέτη Da Qing 145
 Μελέτη RECORD 261
 Μελέτη Xendos 147
 Μελέτη Α. Μελιδώνη 142
 Μελέτη Θ. Λοΐζου 142
 Μελέτη Χριστακόπουλου 140
 Μετα-ανάλυση των Nissen και Wolski 261
 Μεταβολικό σύνδρομο 117
 Μεταγράφημα CART 217
 Μετοφορμίνη 242, 253, 265, 729
 Μη παραγωγική διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια 435
 Μικροαγγειοπάθεια 604
 Μοξονιδίνη 840
 Μπομπεσίνη 209, 212
 Μπουπροπιόνη 880, 881
 Μυοκαρδιακή ίνωση 602
 Μυοκαρδιοπάθεια 423, 600
 Μυοτονική δυστροφία (Duchenne) 117

N

Νεκρωτική κυτταρίτιδα 798
 Νεοαγγειακό γλαύκωμα 439, 446
 Νεογνικά και περιγεννητικά προβλήματα 707
 Νεοπλάσματα παγκρέατος 45
 Νεόπλαστα τριχοειδή αγγεία 430
 Νευρογενής ανορεξία 728
 Νευρογενής βουλιμία 728
 Νευροπαθητικό οίδημα 534
 Νευροτροφικοί παράγοντες 528, 531
 Νεφρική γλυκοζουρία 57
 Νικοτινικό οξύ 45
 Νιτροζαμίνες 82
 Νοσήματα εξωκρινούς παγκρέατος 45
 Νόσος αποθηκείωσης γλυκογόνου τύπου Ι 110
 Νόσος του Machado 111
 Νατεγλινίδη 239, 240, 241, 242
 Νάτριο και όγκος πλάσματος 823
 Ναφτιδροφοουρίλη 620

Νεογνική Μακροσωμία 688
 Νεογνικής πολυκυτταραιμίας 685
 Νεόπλαστα τριχοειδή 432, 433, 457
 Νευρογενή συμπτώματα 408-414, 736, 737
 Νευρογλυκοπενικά συμπτώματα 345, 411, 412, 415
 Νευροπάθεια 6, 114, 155, 156, 198, 226, 317, 329, 352, 414, 430, 442, 466, 483, 494, 495, 498-514, 517-531, 533, 535-539, 543, 546, 547, 548, 560, 569, 588, 605, 625, 638, 657, 664, 667, 671, 757, 794, 831, 841, 873, 879
 Νευροπάθεια, αρχική περιφερική αισθητική 511
 Νευροπάθεια αυτόνομου νευρικού συστήματος 412, 483, 484, 518, 605, 661, 873, 893, 895
 Νευροπάθεια ισχαιμική μονομελής 484
 Νευροπάθεια μικρών ινών 518
 Νευροπάθεια οξεία επώδυνη διάχυτη 511
 Νευροπάθειας διαφορική διάγνωση 513, 527
 Νευροπάθειας θεραπεία διαβητικής 527
 Νευροπάθειες από πίεση 512
 Νευροπάθειες οξείες ιάσιμες 511
 Νευροπάθειες προοδευτικά επιδεινούμενες 512
 Νευροπαθητικά έλκη 156, 514, 517, 518, 530
 Νευροπαθητικό πόδι 514
 Νευροπαθητικός πόνος 625, 765
 Νευροπεπίδια 26, 208, 213, 215, 269, 410
 Νευροπεπίδιο Υ 27, 208, 215-217, 219, 225, 269, 338
 Νεφρικές παθήσεις 114, 436, 445, 761
 Νεφρική ανεπάρκεια 60, 114, 156, 189, 202, 228, 233, 240, 241, 246-248, 251, 254, 257, 267, 269, 309, 352, 353, 382, 398, 400, 402, 422, 455, 463, 465, 468, 469, 482, 483, 594, 614, 615, 674, 686, 740, 758, 762, 763, 783, 796, 798, 799, 834, 835, 836, 840, 893, 894, 895
 Νεφρικός ουδός 42, 54, 58, 152
 Νεφρίνη 463
 Νεφροπάθεια 111, 115, 155, 156, 163, 166, 202, 317, 357, 382, 422, 424, 427, 430, 442, 454-457, 459-464, 467-470, 485, 494, 498, 526, 547, 572, 582, 587, 588, 604, 653, 673, 674, 677, 684, 686, 687, 692, 693, 695, 740, 756, 757, 761, 762, 822, 823, 825-827, 833-837, 840, 854, 856, 863, 869, 879
 Νεφροπάθειας φυσική εξέλιξη 465
 Νησίδια του Langerhans 29, 31, 76, 284
 Νησίδια του παγκρέατος 17, 30, 31, 79, 284, 362
 Νησιδίτιδα 21, 76, 79
 Νιμοδιπίνη 635
 Νικοτίνη 878, 880
 Νικοτινικό οξύ 239, 362
 Νιτρώδη 528, 534, 590
 Νοητική λειτουργία 758
 Νοραδρεναλίνη 5, 27, 410, 526, 547, 824, 838
 Νόσος στεφανιαίων αρτηριών 20, 181, 360, 879, 895
 Νόσος Buerger 613, 618
 Νόσος του Wilson 645
 Νυκτουρία 153

Ξ

Ξανθελάσματα 568
 Ξανθοχρωμία (καροτιναιμία) 568
 Ξανθώματα (φυματώδη και εξανθηματικά) 568
 Ξηροστομία 152, 153, 840, 880, 888, 891, 895

Ο

Οξεοβασική ισορροπία 392
 Ορθοστατική υπόταση 519, 533
 Οστεοαρθρίτιδα 654
 Οστεοπόρωση 654
 Ομαλός λειχήνας 888, 892
 Ομαπατριλάτη 461
 Ομοιοστατικό μοντέλο (HOMA) 119
 Οδός Εξοζαμίνης 576
 Οδός πρωτεϊνικής κινάσης C 577
 Οδός της MAP κινάσης 33
 Οδός του γλυκονικού οξέος 5, 13
 Οδού πολυολών 201, 460, 499-502, 505, 507, 508, 510, 528, 658, 659
 Οζώδεις αλλοιώσεις 455
 Οίδημα 156, 254, 255, 301, 309, 339, 344, 396, 398, 402, 417, 431, 432, 435-437, 443-445, 447, 449, 453, 454, 466, 483, 491, 503, 509, 514, 517, 525, 534, 536, 539, 569, 601, 621, 622, 633, 638, 687, 692, 713, 739, 763, 795, 796, 797, 798, 802-804, 813, 816, 832, 842, 868
 Οίδημα εστιακό 436, 444
 Οιδήμα ωχράς κηλίδας 255, 434, 435, 436, 438, 443-446, 449
 Οινόπνευμα 363
 Οινόπνευμα και διαβητικές επιπλοκές 197
 Οινοπνεύματος μεταβολισμός 191
 Οινοπνευματώδη 167, 190-197, 363, 525, 645, 655, 733, 741, 895, 913, 916, 923
 Οισοφάγος 522, 654
 Οιστρογόνα 368, 642, 663, 667, 673, 684, 704
 Ολιγονουκλεοτίδια 448
 Ολριστάτη 338
 Όνειρα εφιαλτικά 737
 Οξαλοξικό οξύ 13
 Οξειδάσης της γλυκόζης 42
 Οξειδίο του αζώτου 461
 Οξειδωμένης LDL 861
 Οξειδωση των λιπών 100
 Οξειδωση της αιθανόλης 192, 194
 Οξειδωτικό στρες 265, 458
 Οξειδωτικό στρες 60-59, 428, 458, 459, 507-509, 529, 588, 651, 687, 837, 875, 888
 Οξέωση του εμβρύου 687, 695
 Οξυντομοντουλίνη 209, 211
 Οξύς καταρράκτης 152
 Οπισοειδή 218
 Οπιούχα 364
 Οπισθοβολβικός πόνος 512
 Οπτική οξύτητα 442-446, 454, 760
 Οπτική τομογραφία συνοχής 434
 Ορμονικοί ανταγωνιστές 117
 Ορμονοευαίσθητη λιπάση 10, 849, 855
 Όρασης διαταραχές 153, 393, 394
 Οργανογένεσης 690, 713
 Όρεξη 152, 153, 169, 184, 188, 190, 208, 210, 212, 218, 338, 390, 668, 669, 875, 881, 913
 Ορλιστάτη 147, 647
 Οστεομυελίτιδα 530, 799, 800, 802-813, 816-818
 Οστεομυελίτιδα, απεικόνιση και σπινθηρογράφημα μυελού των οστών 807
 Οστεομυελίτιδα, απεικόνιση με in vitro επισημασμένα λευκά αιμοσφαίρια 806

Οστεοαρθροπάθεια Charcot 663, 809, 817
 Οστεοβλάστες 665, 668-671
 Οστεοκαλσίνη 665, 666, 668
 Οστεοκλάστες 665, 669, 671
 Οστεοπενία 516, 663-668, 672, 673
 Οστεοποϊός μυΐτιδα 638
 Οστεοπόρωση 111, 189, 255, 364, 365, 653, 654, 663, 664, 666-669, 671-674
 Οστεοπόρωση μετεμμηνοπαυσιακή 666
 Οστική μάζα 664
 Οστική απορρόφηση 654-666, 668-670
 Οστική πυκνότητα 654
 Οστική πυκνομετρία 663
 Οστικός μεταβολισμός 663, 669, 670, 804
 Ουδετεροποιητικά μονοκλωνικά αντισώματα 448
 Ουλοστοματίτιδα ερπητική 891
 Ουρικής αρθρίτιδας 184, 193, 655
 Ουροδόχο κύστη 54, 55, 491-494, 524, 525, 757, 781, 797
 Ουρολοιμώξεις 466, 739
 Οφθαλμοσκόπηση 766

Π

Παγκρεαστατίνη 18, 27
 Παγκρεατεκτομή 45
 Παγκρεατικό πολυπεπτίδιο 17, 18, 208, 213, 215, 216, 225, 410
 Παγκρεατίτιδα 45, 394
 Παλλαισθησία 518, 528, 536, 537
 Παραμορφωσιμότητα μειωμένη ερυθρών 437
 Παραθορμόνη 292, 410
 Παισθησία 619
 Παρακαμπτήριων μοσχευμάτων 621
 Παράλυση 619
 Παραλύσεις εγκεφαλικών συζυγιών 512
 Παροδοντοπάθειες 156
 Παρωτίτιδα 49, 78, 79, 80, 81, 722
 Παχυσαρκία 22, 25, 45, 46, 92, 94, 99, 101, 102, 107, 108, 111, 113, 117, 118, 132, 142, 144, 153, 167, 174, 184, 212, 214-217, 219, 225, 257, 258, 337, 468, 569, 573, 633, 640-642, 644, 645, 650, 651, 666, 667, 670, 671, 674, 704, 705, 708, 711, 712, 724, 725, 752, 754, 755, 756, 761, 762, 772, 773, 783, 784, 789, 822, 824-826, 831, 858, 865-867, 869-871, 873-876, 914
 Πενταμιδίνη 45, 48, 239, 367
 Πεντοξυφιλίνη 620
 Πεντοσιδίνη 202, 322, 658
 Πεπτίδια του κολλαγόνου 665
 Πεπτίδιο ελευθέρωσης της γαστρίνης 32
 Πεπτίδιο ΥΥ 208
 Πεπτίδιο-1 προσομοιάζον στη γλουκαγόνη (GLP-1) 32
 Πεπτιδίου C 90, 348
 Περιαρθρίτιδα 655, 657
 Περιβαλλοντικοί παράγοντες 117, 755
 Περιγεννητική θνησιμότητα 682, 683, 691, 693, 707
 Περικύτταρα 425, 436, 437, 503
 Περινεφρικό απόστημα 797
 Περιοδικά 904
 Περιοδοντική νόσος 888
 Περιοδοντοπάθεια 894
 Περιτοναϊκή κάθαρση 317, 402, 422, 454, 486, 487, 488
 Περιτονιακή νέκρωση φλεγμονώδης 798
 Περιφερική αγγειοπάθεια 155, 498, 582, 594, 613, 816, 839

Περιφερική αρτηριακή νόσος 260, 572, 624, 879
 Περιφερική αρτηριοπάθεια 423, 613, 834
 Περιφερική αγγειακή νόσος 573, 574
 Περοξινιτρίτη 508
 Πιογλιταζόνη 249, 250-253, 255, 260, 261, 633, 646, 647
 Πλακουντιακές ορμόνες 684
 Πλακουντιακό γαλακτογόνο 684
 Πνευμονογαστρικό νεύρο 27, 33, 34, 267, 507, 522, 543
 Πνευμομεσοπνευμόνιο 398, 406
 Πομφολύγωση 568
 Ποδιών φροντίδα 765
 Ποδοκύτταρα 458, 459, 461, 463
 Ποιοτικές διαταραχές λιποπρωτεΐνες 856
 Πολλαπλή ενδοκρινική αδενωμάτωση 110
 Πολυγονιδιακές μορφές διαβήτη 109
 Πολυδιψία 152, 756, 757, 760
 Πολυκυτταραιμία 689
 Πολυνευροπάθεια διάχυτη συμμετρική 512
 Πολυουρία 152, 153, 183, 394, 400, 756, 757, 760
 Πολυφαρμακία 237, 759, 765
 Πόνος 619, 765
 Πόνος της διαβητικής νευροπάθειας 511
 Πορφυρία 45, 568
 Πορφυρία οξεία διαλείπουσα 110
 Ποσοτικές μεταβολές των λιποπρωτεϊνών 856
 Πραμλιντίδη 22, 270
 Προαμυλίνη 95
 Προγεστερόνη 684
 Προγεστερονοειδή 368
 Προεγχειρητική ετοιμασία 521, 782, 783
 Προεκλαμψία 687
 Προϊνσουλίνη 17, 18, 20, 24, 33, 46, 48, 60, 89, 90-93, 108, 119, 294, 340, 573, 685, 707, 712, 866, 867
 Προϊνσουλίνη 573
 Προλακτίνης 117
 Πρόληψη του ΣΔ τύπου 1 741
 Προπεπτίδια τύπου I 668
 Προπιομελανοκορτίνη 208, 215, 219
 Προπιομελανοκορτίνη (POMC system) 216
 Προ-προγλυκαγόνη 17
 Προ-προϊνσουλίνη 24
 Προσταγλανδίνες 447, 460, 461, 502, 607, 620, 796
 Προστακυκλίνη 502, 596, 622
 Προσωματοστατίνη 18
 Πρόωρος τοκετός 682
 Πρωτεΐνες IRS 118
 Πρωτεϊνικές δίαιτες χαμηλές σε υδατάνθρακες 182
 Πρωτεϊνική κίνηση 95, 118, 438, 500, 501, 602, 607
 Πρωτεϊνική κίνηση C 27, 424, 438, 457, 458, 459, 500, 501, 576, 577, 602
 Πρωτεϊνική κίνηση B 33
 Πρωτεϊνική κίνηση A 27
 Πρωτεϊνοσύνθεση 6, 7
 Πρωτεϊνουρία 461, 463, 464, 470, 741, 762, 836
 Πρωτεογλυκάνες 458, 459, 463, 654
 Πρωτόκολλο Portland CII 789
 Πτώσεις σοβαρές 765
 Πτώση του βλεφάρου 512
 Πυελονεφρίτιδα, οξεία 692
 Πυομοστίδα 638
 Πυρηνικός υποδοχέας PPAR-γ 118
 Πυρροβικό οξύ 6, 25, 574

P

Ραβδομύωση 398
 Ρετροϊοί 79, 723
 Ριζοπάθειες - νευροπάθειες πλεγμάτων 512
 Ρύθμιση της δόσης ινσουλίνης 302
 Ραβδομύωση 398, 400, 402, 406
 Ραδιονουκλιδικές μέθοδοι 804
 Ρεζιστίνη 118, 119, 215, 250, 670-672, 866, 876
 Ρενίνη 410, 461, 462, 465, 484, 520, 528, 607, 823-825, 836, 839, 841
 Ρεπαγλινίδη 239, 240, 241, 242
 Ρευματοειδούς αρθρίτιδας 655
 Ριβόζη 25, 505, 507
 Ροζιγλιταζόνη 147, 249, 251, 253, 646
 Ρύθμιση γλυκόζης 330, 711
 Ρύθμιση ΣΔ πτωχή 337

Σ

Σακχαρουρίες χωρίς γλυκόζη στα ούρα 58
 Σαξαγλιπτίνη 270
 Σάρκωμα Kaposi 568
 ΣΔ τύπου 1 45, 46, 70, 711, 740
 ΣΔ τύπου 2 45, 46, 108, 131, 424, 858
 Σεκρετίνη 31
 Σεξουαλική (στυτική) δυσλειτουργία 614
 Σεξουαλική ανικανότητα 524, 534
 Σιαλικό οξύ 428
 Σίδηρος 189, 190, 644
 Σιλασταζόλη 620
 Σιταγλιπτίνη 269
 Σκληροίδημα 569
 Σκλήρυνση δέρματος 568
 Σορβιτόλη 6, 177, 400, 428, 430, 436, 437, 453, 460, 499, 501, 502, 510, 528, 576, 794
 Σουλφονουριές 27, 57, 154, 193, 196, 228, 229, 231-241, 246, 247, 258, 259, 265, 271, 335, 340, 365, 366, 427, 581, 650, 672, 724, 729, 762, 783, 795, 796
 Σουλφονουριών αποτυχία 235, 335, 336
 Σπινθηρογράφημα 517, 588, 605, 638, 651, 803-813, 816, 817
 Σπινθηρογράφημα με αυτόλογα in vitro επισημασμένα λευκά αιμοσφαίρια 806
 Σπινθηρογράφημα με γάλλιο 638, 805
 Σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου 547
 Σπινθηρογράφημα οστών 804
 Σπονδυλικό κάταγμα 664, 666, 667
 Στάδια έλκους 514
 Στάδια κατά Fontaine 614
 Στατίνες 147, 255, 608, 609, 635
 Στεατοηπατίτιδα μη αλκοολική 48, 110, 156, 641, 642, 644-647, 650, 651
 Στεφανιαία νόσος 574, 582, 686, 863
 Στηθάγχη 422, 587, 834
 Στοματίτιδα από οδοντοστοιχίες 892
 Στοματοδυνία 892, 888
 Στομάχου κένωση 58, 211, 522
 Στόχοι ρύθμισης διαβήτη ή γλυκόζης 330, 711
 Στρες ψυχικό 82, 351, 891
 Συμπαθητική απονεύρωση 523, 547
 Συμπαθητικό νευρικό σύστημα 874
 Συμπαθητικού ΝΣ δραστηριότητα 101, 213

Συμπτώματα διαβητικών επιπλοκών 155
 Συγγενείς ανωμαλίες 688-690, 692, 713
 Συγγενής ερυθρά 45, 48, 75, 77
 Συγγειλίτιδα 892
 Συναισθηματικές αντιδράσεις 378, 379
 Σύνδρομο Down 45
 Σύνδρομο "Stiff man" 45
 Σύνδρομο μεταλλαγμένης ινσουλίνης 117
 Σύνδρομο Alstrom 111
 Σύνδρομο Cockayne 111
 Σύνδρομο Cushing 45
 Σύνδρομο Down 111
 Σύνδρομο Hermann 111
 Σύνδρομο Kiemmestiel 455
 Σύνδρομο Laurence-Moon-Biedel 111
 Σύνδρομο MELAS 115
 Σύνδρομο Mendenhall 111
 Σύνδρομο Prader-Willi 111
 Σύνδρομο Rabson-Mendenhall 45
 Σύνδρομο Turner 111
 Σύνδρομο Werner 111
 Σύνδρομο Wilson 455
 Σύνδρομο X 49, 51, 103, 313, 573, 584, 865, 871
 Σύνδρομο αιφνίδιου θανάτου 519
 Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας 685
 Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων 398
 Σύνδρομο άπνοιας -υπόπνοιας 820, 873
 Σύνδρομο μεταβολικό 117
 Σύνδρομο οπτικής ατροφίας και σακχαρώδη διαβήτη 111
 Σύνδρομο πολυενδοκρινικής ανεπάρκειας 110
 Σύνδρομο της αναπνευστικής δυσχέρειας 687, 688
 Σύνδρομο του δύσκαμπτου ανθρώπου 49
 Σύνδρομο ψευδο-Refsum 111
 Συνείδησης διαταραχή 394
 Συνθετάση του NO 502
 Συνθετάση του γλυκογόνου 5, 9, 25, 97, 99, 100
 Συνθετάση του κιτρικού οξέος 13, 193
 Συσκευή CPAP 874-876
 Συσκευή του Golgi 24
 Σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης 823
 Σύστημα των ισοδύναμων τροφών 167, 352
 Συχνές λοιμώξεις δέρματος 568
 ΣΦΠΚ 454, 480, 481, 487
 Σφυροβραχιόνιος αρτηριακός δείκτης 615, 625
 Σχέση λεκιθίνης προς σφιγγομυελίνη 694
 Σωματική άσκηση 755, 903
 Σωματική δραστηριότητα μειωμένη 101
 Σωματικού βάρους 118, 183, 213, 226, 232, 237, 238, 241, 245, 248, 253, 309, 339, 363, 488, 763, 764, 840, 878, 881
 Σωματικού βάρους 188, 309
 Σωματιοστατίνωμα 45
 Σωματοστατίνη 17, 18, 27, 30, 34, 121, 174, 213, 349, 399, 534, 876
 Σωληναριακές βλάβες 456

T

Ταξινόμηση του διαβήτη 43
 Ταχυκαρδία 533
 Τύπος A αντίστασης στην ινσουλίνη 45
 Γλυκόζης τοξικότητα 339
 Τ λεμφοκύτταρα 71, 75, 76, 270

Ταμοξιφένη 642
 Τακρόλιμους 366
 Ταξινόμηση της P. White 683
 Ταχείας δράσης ινσουλίνη 172, 297, 302, 305, 307, 313, 402, 729, 730, 737, 783, 800
 Ταχείες μέθοδοι προσδιορισμού γλυκόζης στο αίμα-αυτοέλεγχος 55
 Τελικά προϊόντα γλυκοζυλίωσης 430, 457, 576, 578, 579, 580, 888
 Τενόντιες αντανακλάσεις 538
 Τεραζοσίνη 840
 Τετρακυκλίνη 642
 Τεχνητό πάγκρεας 63
 Τεχνική διάχυσης αντιβραχίου 121
 Τολβουταμίδη 46, 193, 258
 Τοπική λιποατροφία 309
 Τοξοειδής πυρήνας 213, 215, 216, 219
 Τρανσαμινασών 640, 644, 645
 Τριαμκινολόνη 447
 Τριγλυκερίδια 5, 8-14, 118, 166, 169, 173, 174, 176, 177, 184, 185, 193, 196, 198, 243, 245, 250, 260, 314, 340, 368, 468, 509, 570, 572, 573, 589, 614, 643, 644, 645, 647, 761, 832, 839, 848-854, 856-859, 861-863, 865, 867, 869, 874, 878
 Τριγλυκερίδια ενδογενή 849
 Τρογλιταζόνη 146, 249, 254
 Τύπος A συνδρόμου αντίστασης 47
 Τύπος B συνδρόμου αντίστασης 48
 Τυροσινική κινάση 25, 99, 794
 Τύφλωση 111, 430, 432, 439, 440
 Τυχαίο δείγμα αίματος 43

Υ

Υαλοειδεκτομή 446
 Υπερθυρεοειδισμός 45
 Υπέρπνοια 393
 Υπερφόρτωση υγρών 396
 Υπερωσμωτικό μη υπεργλυκαιμικό κώμα 398
 Υποδοχείς ινσουλίνης 25, 338
 Υπολιπιδαιμική αγωγή 590
 Υπόταση 394
 Δίαιτες υποθερμιδικές 180, 696, 711
 Υαλίνη του Mallory 644
 Υαλινοποίηση 456, 503, 687
 Υγιεινοδιαιτητικά μέτρα 142, 144, 146, 646, 765, 831, 842, 862
 Υδατάνθρακες 4, 160, 171, 182, 183
 Ύδατος και ηλεκτρολυτών διαταραχές 392
 Υδράμνιο 687
 Υδροξυλυσίνη 428, 456
 ΥΜΚΥΚ 398-403, 756, 758
 Υπασβεστιαμία 669, 689, 707
 Υπερανδρογοναιμία (Σύνδρομο PCOS) 117
 Υπεραντιγόνα 76
 Υπερβαρικό οξυγόνο 622
 Υπεργλυκαιμία 100, 229, 313, 315, 398, 607, 632, 765
 Υπεργλυκαιμίας νηστείας 91, 96, 708
 Υπερδιήθηση 428, 459, 460, 484
 Υπερηχογράφημα 615, 617, 638, 640, 645, 693, 708, 796, 803, 831
 Υπερήχοι 434, 617, 625, 651, 691, 692, 797
 Υπερηχοκαρδιογράφημα Doppler 605
 Υπερηχοτομογραφία 803

Υπερινσουλιναιμία 48, 49, 92, 94, 98, 111, 117, 120, 331, 340, 573, 685, 688, 689, 694, 825-827, 865-870
Υπερκαλιαιμία 393, 398, 824, 835, 839
Υπερλιπιδαιμία 196, 258, 427, 440, 855, 856, 859, 863, 869
Υπερλιπιδαιμία οικογενής συνδυασμένη 853
Υπερλιπιδαιμίες III, IV και V 110
Υπερομοκυστεΐναιμία 614
Υπεροστώσεις 654
Υπερουριχαιμία 117, 193, 198, 633, 838
Υπερπηκτικότητα 614, 632
Υπερπρωΐνσουλιαιμία 117
Υπερπροστασία 351, 380, 734
Υπέρταση 51, 53, 101, 113, 117, 121, 156, 181, 188, 215, 309, 340, 358, 360, 362, 367, 418, 424, 425, 427, 431, 436, 440, 441, 445, 460-466, 468, 469, 482, 484, 521, 532, 534, 572-574, 583, 584, 588, 589, 600, 601, 605, 607, 614, 633, 634, 642, 646, 668, 673, 684, 686, 687, 692, 693, 696, 724, 725, 738, 741, 760, 761, 764, 820, 822-827, 831, 832, 835, 838-842, 855, 865, 868, 869, 871, 913
Υπέρταση ιδιοπαθής 101
Υπέρταση σε ΣΔ και κύηση 840
Υπέρταση συστολική 188, 634, 827, 838
Υπέρταση χρόνια 686
Υπερτασική νόσος της Κύπρου 692, 687
Υπερτριγλυκεριδαίμια 110, 393, 589, 642, 724, 826, 853, 855, 861, 863
Υπερτριγλυκεριδαίμια οικογενής 853
Υπερτροφία του καρδιακού μεσοκοιλιακού διαφράγματος 689
Υπερτροφικά νησίδα 22
Υπερχοληστερολαιμία 689
Υπερχοληστερολαιμία οικογενής 853
Υπερχοληστερολαιμία πρωτοπαθής μη οικογενής 853
Υπερωσμοτικότητα 393, 398-400, 402, 404, 787
Υπομαγνησιαίμια 665, 689
Υπογλυκαιμία 5, 15, 26, 48, 49, 56, 57, 61, 100, 110, 120, 121, 129, 154, 160, 180, 185, 192, 194-197, 228, 232, 233, 236, 237, 241, 247, 252, 285, 288, 294, 296, 301-305, 307-309, 313, 315, 316, 321-323, 332, 338, 339, 343-346, 348, 349, 351, 352, 360, 363, 366, 367, 390, 408-416, 410, 411-417, 509, 522, 523, 526, 632, 673, 684, 688, 689, 697, 698, 707, 712, 713, 727, 728, 730, 732, 733, 735, 736-739, 762, 763, 765, 772-774, 781, 782, 788, 839, 867, 894-896, 903, 908, 912, 923, 417
Υπογλυκαιμία ανεπίγνωστη 352, 408, 412, 526
Υπογλυκαιμία βιοχημική 408
Υπογλυκαιμίας έλλειψη αντίληψης 352, 408, 412
Υπογλυκαιμία μεταγευματική 154
Υπογλυκαιμία νυκτερινή 305, 307, 321, 415, 416, 727, 737, 774
Υπογλυκαιμίας πρόγνωση 416
Υπογλυκαιμίας συμπτώματα 411, 736
Υπογλυκαιμίας υπερβολική αντίληψη 415
Υπογλυκαιμικών φαρμάκων συνδυασμοί 257
Υποδοχείς ινσουλίνης 99, 296, 320, 339, 353
Υποθαλαμικά κέντρα 215
Υποθερμία 216, 350, 393, 394, 398, 404
Υποθυρεοειδισμός 184, 513, 854, 863
Υποΐνσουλιαιμία 91, 866, 868, 870
Υπόκριση 351, 352
Υπολευκωματιναιμία 483, 485
Υπολιπιδαιμικά φάρμακα 673
Υπολιπιδαιμική αγωγή 467, 589
Υποξαιμία 687, 875

Υποπαραθυρεοειδισμός 110, 665
Υπόταση 155, 184, 392, 393, 398, 400, 403, 404, 412, 414, 483, 484, 516, 518-520, 525, 527, 533, 546, 548, 664, 673, 757, 758, 760, 781, 798, 834, 840, 841, 895
Υπόταση ορθοστατική 155, 184, 412, 414, 484, 516, 518-520, 525, 527, 546, 548, 757, 841, 895
Υπο-υποφυσισμός 642
Υποφυσεκτομή 446
Υποφωσφαταιμία 393, 398, 402
Ύφεση του διαβήτη 731

Φ

Φαγοκυτταρική ικανότητα 789
Φαινόμενο Somogyi 348, 349, 350, 739
Φαινόμενο ινκρετίνης 30, 31, 36, 266
Φαινόμενο της αυγής 305, 313, 317, 349, 350, 712, 730, 739
Φαινότυποι δυσλιπιδαιμιών 853
Φαινοφορμίνη 242, 248, 258, 403, 404
Φαιοχρωμοκύττωμα 45, 110
Φάρμακα 48, 535, 642, 646, 647, 663, 673, 756, 765, 838
Φάρμακα ή χημικές επιδράσεις 45, 48
Φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις 238, 239, 242
Φάσεις του βήματος 660
Φενοφιμπράτη 647
Φερριτίνη 644, 645, 647, 651
Φθορίο 189
Φιμπρονεκτίνη 428, 436, 456, 459, 460, 578, 582, 604
Φινλανδική μελέτη πρόληψης του διαβήτη 145
Φλαβινοαδενινοουκλεοτίδη αναχθείσα 25
Φλέβες του βυθού 432
Φουκόζη 500
Φρουκτόζη 4, 6, 58, 174, 176, 177, 499, 501, 507, 576, 913
Φρουκτοζυλίωση 507
Φρουκτοκινάση 6
Φυματίωση 795
Φυσιολογία αντιρρόπησης της γλυκόζης 409
Φυτικές ίνες 107, 163, 166, 173-177, 181, 190, 337, 523, 534, 728, 761, 913-915
Φωσφατιδική φωσφορική ινοσιτόλη PIP3 33
Φωσφατιδογλυκερόλη 694
Φωσφολιπίδια 5, 8, 27, 202, 501, 567, 580, 658, 688, 694, 695, 848-852, 856
Φωσφορικής αφυδρογονάσης 602
Φώσφορος 396, 401, 402, 665, 669, 689
Φωσφορυλάση 5, 9, 15, 20
Φωσφορυλίωση 5, 9, 24, 25, 99, 113, 118, 243, 245
Φωτοπηξία 435, 436, 442-446, 686

X

Χαλκόχρους διαβήτη 651
Χορεία του Huntington 111
Χρόνιες διαβητικές επιπλοκές 740
Χρωμόσωμα 12, HNF1α (MODY 3) 45
Χρωμόσωμα 13, IPF1, (MODY 4) 45
Χρωμόσωμα 20, HNF4α (MODY 1) 45
Χρωμόσωμα 7, μειονέκτημα γλυκοκινάσης (MODY 2) 45
Χαμηλές σε λίπος δίαιτες 181
Χαμηλός ουδός αποβολής γλυκόζης 353
Χάσμα ανιόντων 393, 395
Χειροαρθροπάθεια 156, 569, 654, 655, 677

Χειρουργική επαναιμάτωση 595, 597, 622
 Χλωροπρομαζίνη 363
 Χλωροπροπαμίδη 194, 228, 650
 ΧΝΑ 422, 454, 455, 464, 466, 467, 469, 480, 481, 485, 836, 840,
 900
 117, 465
 Χοληδόχος κύστη 522, 797
 Χοληδόχος κύστη, διάτρηση 651
 Χοληστερίνη ή χοληστερόλη 5, 8, 173, 174, 184, 185, 191, 196,
 314, 468, 509, 572, 573, 614, 645, 651, 831, 839, 848, 849,
 851-853, 855, 857, 858, 862, 868, 870, 914
 Χοληστερολογένεση 196, 868
 Χολοκυστοατονία 187
 Χολοκυστοκινίνη 27, 31, 211, 225
 Χολολιθίαση 48, 184, 645, 651, 652
 Χολοστατικός ίκτερος 650
 Χυλομικρά 8, 11, 196, 198, 848-856

Ψ

Ψευδαργύρος 189, 231
 Ψευδομεμβρανώδης 891, 892
 Ψευδοϋπονατριαιμία 393
 Ψευδοϋποξία 501, 504
 Ψυχικό στρες 82, 351, 891
 Ψυχολογία και ποιότητα ζωής 160, 378
 Ψυχολογία των γονέων 733
 Ψυχολογική κατάσταση 466, 908
 Ψυχολογική υποστήριξη 354
 Ψυχοτρόπα φάρμακα 363
 Ψωρίαση 568, 655

Ω

Ω-3 λιπαρών 647
 Ωσμωτική διάρροια 177
 Ωσμωτική πίεση 152, 394, 398, 399, 400-402, 460, 499, 500, 758

ΑΓΓΛΙΚΟ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ

A

ACTH 217, 292, 410, 780
 ADH 192, 193, 238, 410
 AGEs 201-205, 457-459, 576-580, 607, 657, 658, 678, 888
 AGEs τροφών 202, 203
 Agouti πεπτίδιο 208, 215, 217, 219
 Amanita phalloides 642
 Anecortave acetate 447
 Ang II 459, 461
 ANP 461
 Apo(α) 850
 Apo-B48 850
 Apo-CI 850, 851
 Apo AI 850
 Atlas 609

B

Brittle διαβήτης 347, 348

C

C πεπτίδιο 17-20, 22, 30, 46, 47, 61, 90, 400, 441, 529, 667, 685,
 725, 732, 764
 CARDS 427, 635, 862
 CDS ή triplex 617
 Coxsackie 21, 49, 51, 76-80, 85, 86, 722
 Czap 874-877
 CPK 638
 Creb-binding protein 119, 123
 CRH 210, 219, 410, 875
 CRP 202, 203, 245, 265, 614, 705, 817, 866
 CTLA-4 71, 72

D

DCCT 59, 60, 295, 317, 322, 333, 381, 409, 424, 425, 426-427,
 440, 443, 464, 467, 468, 498, 513, 527, 528, 531, 532, 589,
 690, 713, 731, 740
 DCCT/EDIC 426, 427, 429, 475, 532
 Diabetes prevention trial - type 1 (DPT-1) 741
 DIGAMi study 589, 592, 606, 609, 612
 Duplex scan 617
 D κύτταρα 17, 30

E

EDTA 44, 52, 481
 EGF 668
 European nikotinamide diabetes intervention trial (ENDIT) 742

F

Fasting hyperglycemia study (FHS) 145
 FiELDS study 635
 Friedreich 45, 111, 117

G

GAD 18, 49, 51, 73-75, 78, 84, 85, 114, 366, 507, 705, 721, 722,
 724
 GFR 61, 246, 460, 461, 465, 466, 469-471, 479, 480, 825, 827,
 840, 880
 GH 25, 117, 220, 227, 281, 413, 438, 449, 460, 472, 474, 475,
 557, 698, 828, 876
 GHRH 876
 GIP 27, 31, 33-36, 38, 39, 174, 210, 212, 219, 220, 264, 265, 267,
 269, 270, 282, 669
 GLP-1 17, 25, 27, 32-34, 36, 38, 208-212, 215, 216, 218, 220, 226,
 264-270, 282, 283, 669, 763
 GLP-2 17, 32, 33, 210, 211, 269, 669
 Glut-1 9, 26, 409, 460, 474, 684
 Glut-2 4, 5, 24-26
 Glut4 29, 244, 251, 367, 602, 610
 Grid pattern 444-446

H

HbA1c 49, 58-60, 65, 74, 184, 235, 247, 249, 252, 253, 256, 259, 260, 262-264, 268-270, 274, 302, 305, 322-324, 329, 331, 335, 346, 354, 355, 359, 362, 409, 415, 424, 425-427, 437, 446, 468, 469, 478, 481, 488, 496, 582, 589, 606, 623, 632, 665, 677, 688, 690, 696, 697, 711, 726, 729, 730, 731, 737, 740, 745, 746, 748, 760, 762, 784, 841, 856, 858, 879, 894, 902
 HCV 51, 650, 651, 652
 HDL 173, 174, 185, 245, 260, 265, 340, 482, 509, 572, 573, 581, 589, 614, 633, 635, 636, 742, 761, 839, 848, 850-852, 854-858, 860, 861, 863, 864, 878
 HDL-χοληστερόλη 839, 858
 HDL2 573, 852, 854, 856-858, 860
 HDL3 851, 852, 857, 858
 HIF-1 607, 875
 HLA 21, 23, 70-78, 80, 83, 84, 86, 87, 108, 507, 554, 710, 721, 722, 741, 744
 HLA DR3 71-74, 77, 78, 721, 722
 HLA DR4 73, 74
 HNF-1A 114
 HNF-1beta 114
 HNF-4A 113
 HOMA 119
 HRA2 434
 H TRIGR pilot study (trial to reduce type 1 diabetes in the genetically at risk) 742
 Huntington 45, 111

I

IFG 43, 142, 144-146, 253, 753, 755, 757
 IGF-1 18, 20, 208, 437, 442, 449, 460, 472, 507, 531, 580, 611, 651, 668, 676, 712, 866, 876
 IGF-2 20, 474, 602, 604, 670, 685, 668, 715
 IGF-II 668
 IGT 14, 43, 44, 90, 91, 93, 94, 95, 99, 110, 119, 136, 142, 144-148, 253, 256, 258, 279, 364, 752, 753, 755, 756, 758, 867, 869
 IL-6 76, 118, 202, 367, 578, 579, 643, 658, 866, 876
 IPF1 114
 IRMA 90, 430, 432, 435, 469, 740, 836
 IRS-1 25, 28, 99
 IRS-2 25, 278

K

Klinefelter 45, 111

L

L-αργινίνη 502
 L-καρνιτίνη 620
 LADA 21, 72, 235, 705, 722
 Laser φωτοπηξίας 445, 447, 448
 Lawrence-Moon-Biedel 45
 LCAT 850, 852, 858
 LDL-χοληστερόλη 174, 839, 855, 857, 858
 Lp(a) 848, 854, 856, 858, 861

M

Malonyl-coa 12, 16, 28, 103, 244, 775
 Matrix 28, 429, 457, 471, 473, 474, 553, 585, 678
 MCP-1 643
 Minimal model 118, 120
 MODY 46, 47, 50, 89, 102, 108, 109, 112-116, 154, 424, 685, 704, 705, 723-725, 729, 745
 MODY 1 47, 113, 114
 MODY 2 47, 113, 114
 MODY 3 47, 50, 114, 116, 729
 MODY 4 47, 50, 114, 116
 MODY 5 114
 MODY 6 115
 Multicenter clinical study of oral antidiabetic drug 146

N

Na⁺/K⁺ ATPάση 602
 NADPH 474, 502, 505, 506, 508, 576, 794
 NASCET 634
 Neurometer 537
 NF-KB 461, 459
 NGF 507, 528
 NIDDM1 109, 112
 NO 459, 461, 502, 508, 578, 596, 607, 837, 839
 NTF 461
 Nurses' health study 359, 879

O

OCT 434

P

PAI-1 20, 22, 202, 245, 340, 343, 458, 504, 572, 573, 577, 581, 584, 658, 848, 861, 866
 PDGF 437, 458, 459, 473, 580, 581, 607
 PET/CT 808, 815
 PKCβ 428, 458, 459, 461, 602, 604
 PKC theta 643
 PPARγ 118, 248, 250, 251, 254, 278, 670, 672
 PP κύτταρα 17, 18, 21
 Prader-Willi 45, 111, 183, 186, 209, 211, 213, 221, 222
 Pregabalin 529, 565
 PRL 410
 PTH 665, 669

R

RAD 118
 RAGEs 578
 RANKL 669
 RESOLVD STUDY 600, 609
 RIA 46, 90, 91, 340, 867
 RPF 465, 469, 470

S

SaO₂% 873, 876
 SGOT 640, 644, 645

SGPT 254, 640, 644-647
Sleep heart health study 874, 877
SOLVD study 600, 609, 844
Steno study 325, 334, 533
STENT 203, 594-596, 598, 599, 621, 623, 629, 634
Stop NIDDM trial 146

T

Tacrolimus 376, 491, 494, 495, 497
TGF-2 114, 116
TGF-1 460, 577
TGF- β 459, 643, 461, 577, 604, 644
Thrombomodulin 564, 578, 866
TNF 202, 658, 866
TNF-a 118, 202, 578, 579, 643, 705, 672, 866, 876, 888
TKE 638
TRIPOD study 146
Two hit hypothesis 644

U

UKPDS 65, 85, 235, 237, 247, 258, 259, 260, 264, 274, 277, 281,
317, 340, 343, 424, 425, 427, 429, 441, 451, 464, 465, 468,
469, 477, 478, 589, 592, 606, 610, 612, 632, 633, 636, 637,
768, 827, 831, 832, 842, 857, 879, 882, 883
USRDS 471, 482-486

V

V-Heft II 600
VA-hit 635, 637, 638
Vacor 45, 48
VCAM 202, 205, 578, 579, 658
VEGF 438, 447, 448, 450, 459, 460, 473, 474, 577, 578, 604, 607,
611
VLDL 11, 12, 167, 173, 243, 340, 573, 581, 587, 644, 839, 848,
849, 850, 851-860, 867, 868
VLDL και τριγλυκερίδια 857

W

Wisconcin 491, 874
Wolfram 45, 47, 50, 558

Z

Zn 19



ISBN: 978-960-7461-66-7



9789607461667