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 φανερή 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 πλεονεκτήματα 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/ένέσεις/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 καθετήρος, 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 δοκιμάσθηκαν 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 αποσύρθυκε από την κυκλοφορία μετά από λίγους μήνες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

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 ultrastracture 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, Korbutt 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 διάλυμα[1] (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 ταχείας δράσης ινσουλίνη, που χορηγείται υποδορίως, έχει μεγαλύτερη διάρκεια δράσης, σε σύγκριση με την ενδογενώς παραγόμενη ινσουλίνη.[3]

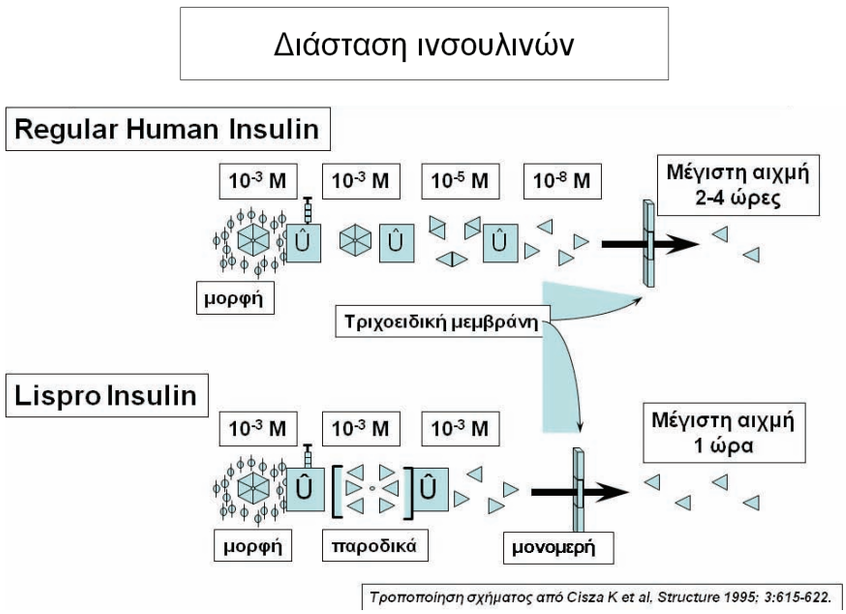
Τα ανθρώπινα σκευάσματα ινσουλίνης απορροφώνται ελαφρώς ταχύτερα απ' ό,τι τα χοίρειας ή βόειας προέλευσης.[4] Σήμερα, στην Ελλάδα κυκλοφορούν μόνο ανθρώπινου τύπου ινσουλίνες και έχουν αποσυρθεί οι χοίρειες και οι βόειες. Επίσης κυκλοφορούν ανάλογα ινσουλίνης που είναι τροποποιημένα μόρια ανθρώπινης. (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.

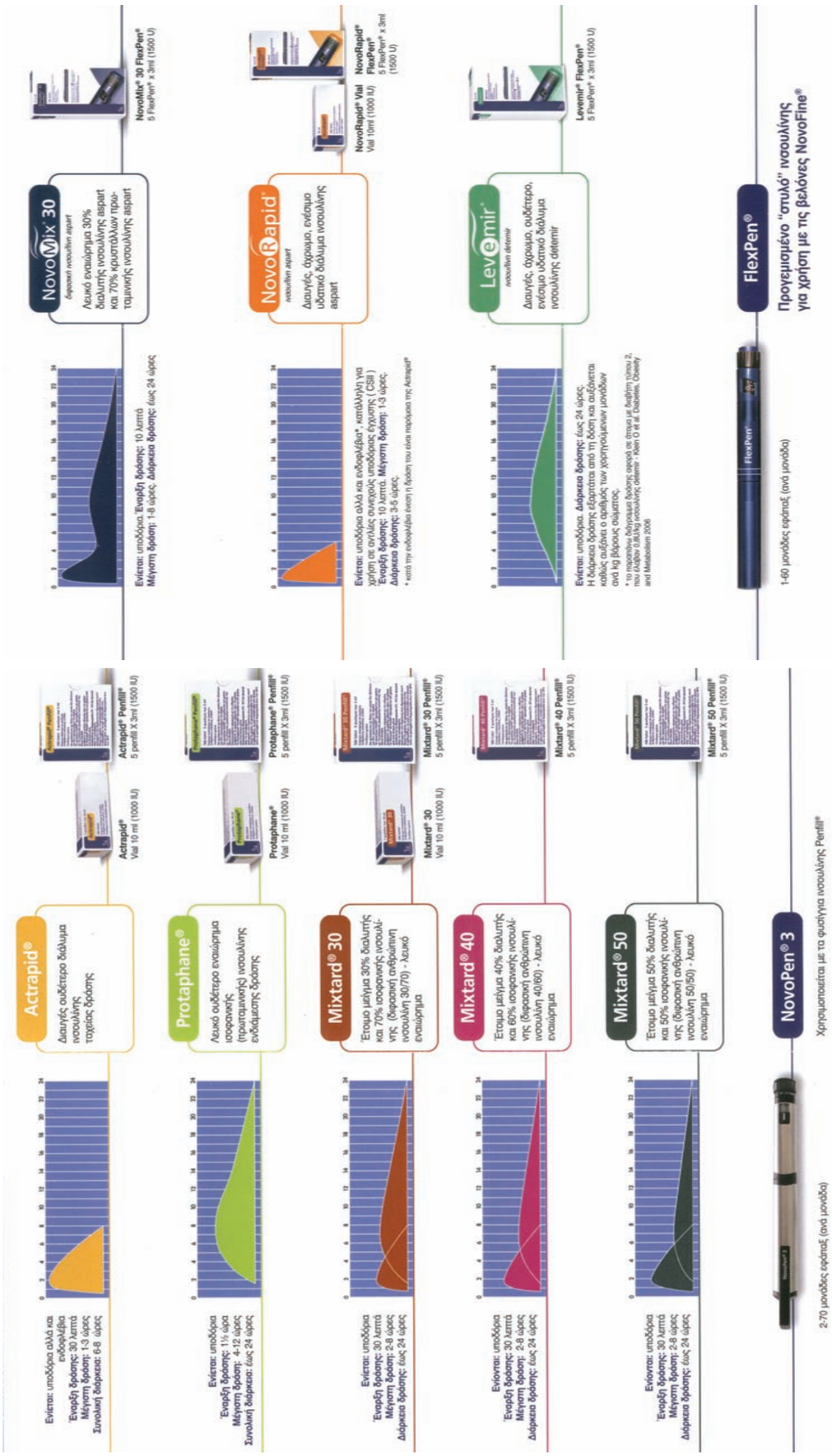
Το σημείο της ένεσης έχει σημασία για την ταχύτητα απορρόφησής της. Η ένεση απορροφάται ταχύτερα ύστερα από ένεση στο δέρμα της κοιλιάς απ' ό,τι στους μηρούς. Η απορρόφηση από τους βραχίονες είναι καλύτερη απ' ό,τι από τους μηρούς, αλλά λίγο βραδύτερη σε σύγκριση με την απορρόφηση από την κοιλιά.[5] 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.

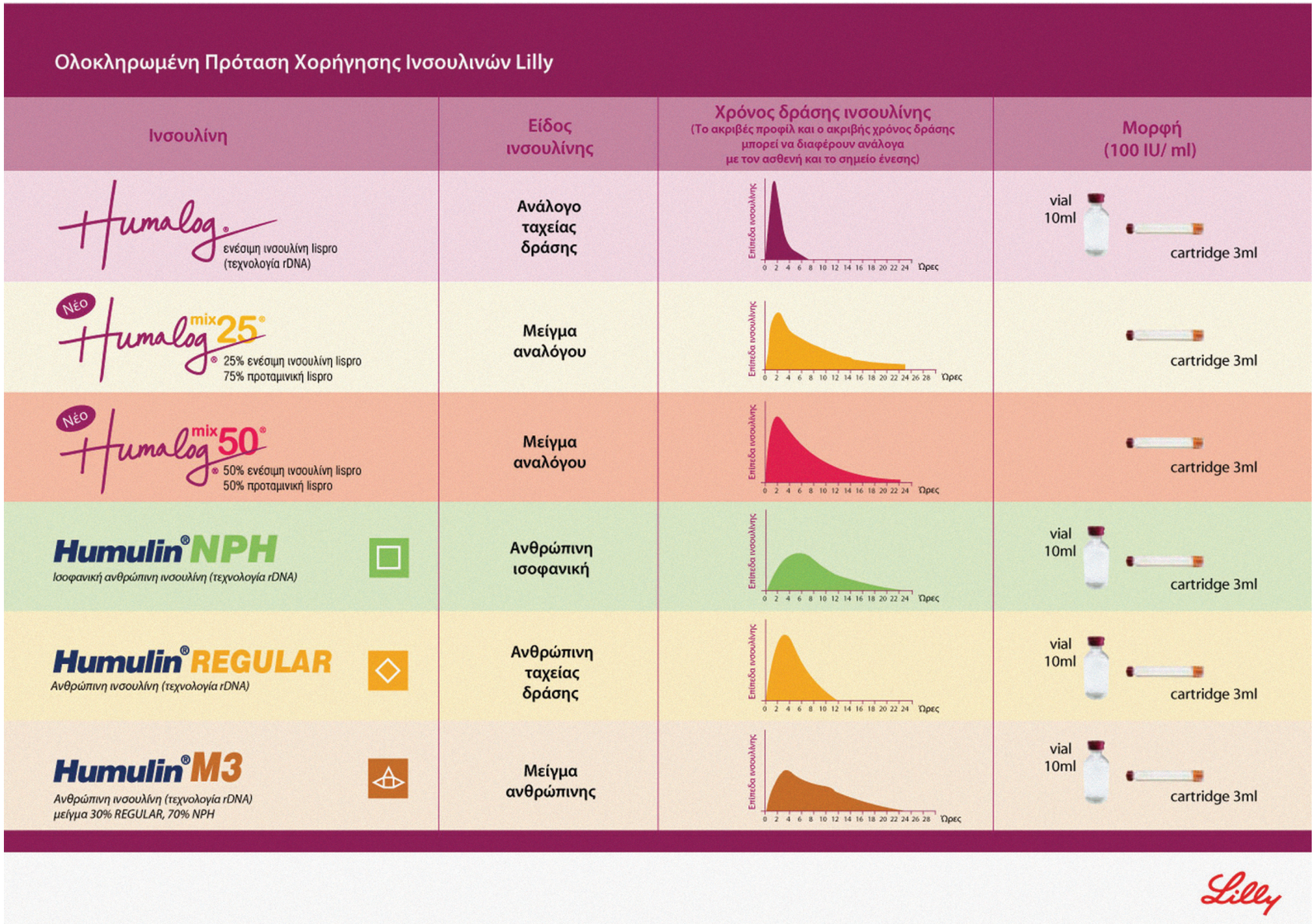
Η ταχείας δράσης ινσουλίνη χορηγούμενη υποδορίως έχει μεταβλητότητα στην απορρόφηση 10-20%. Γι' αυτό και σε δυσρύθμιστους ή σε απορρυθμισμένους ασθενείς είναι σκόπιμο να περιλαμβάνεται στο θεραπευτικό σχήμα ταχείας δράσης ανθρώπινη ινσουλίνη



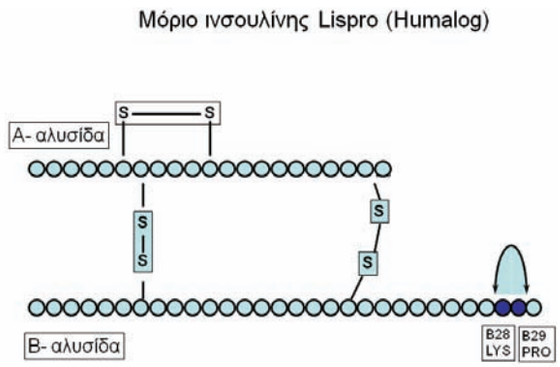
σχήμα 6.2.3.1 Διάσταση ινσουλινών μετά την υποδόρια χορήγηση. Τα αρχικά εξαμερή μετατρέπονται σε διμερή και μονομερή. Η διάσπαση των εξαμερών της ινσουλίνης Lispro γίνεται ταχύτερα από ό,τι συμβαίνει με την ανθρώπινου τύπου ταχείας δράσης ινσουλίνη.



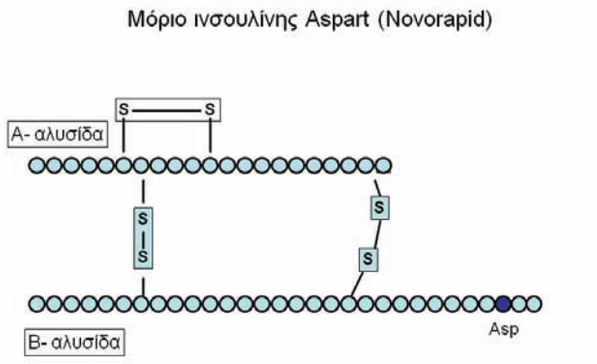
εικόνα 6.2.3.1 Η φαρμακοκινητική των ινσουλινών του φαρμακευτικού οίκου Novo Nordisk (από έντυπο της εταιρίας).



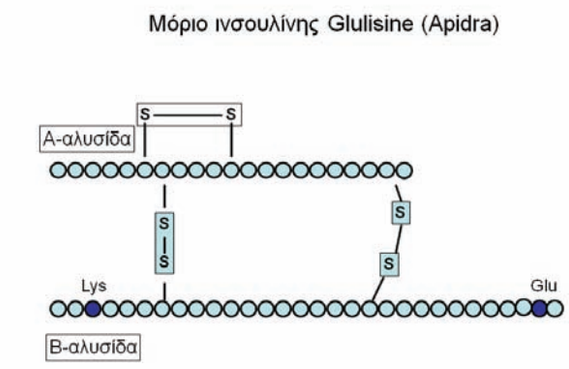
εικόνα 6.2.3.2 Η φαρμακοκινητική των ινσουλινών του φαρμακευτικού οίκου Φαρμασέρβ-Lilly (από έντυπο της εταιρίας).



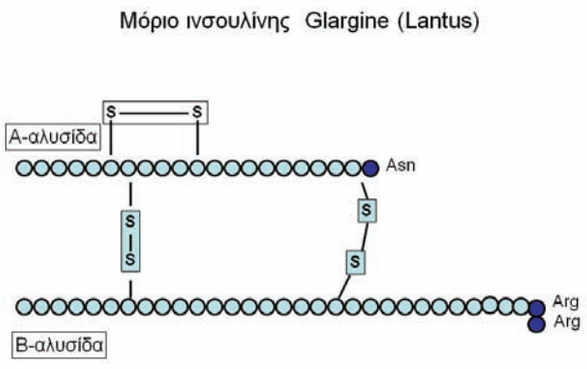
σχήμα 6.2.3.2 Το μόριο της ινσουλίνης Lispro. Στις θέσεις 28 και 29 γίνεται αντιμετάθεση της λυσίνης με την προλίνη



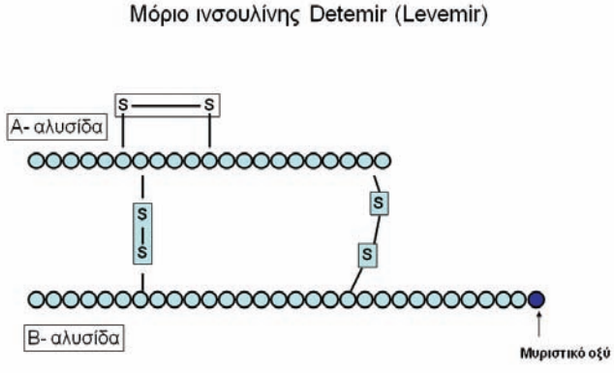
σχήμα 6.2.3.3 Το μόριο της ινσουλίνης Aspart. Στη θέση 28 της β-αλυσίδας φεύγει η προλίνη και αντικαθίσταται από ασπαρτικό οξύ.



σχήμα 6.2.3.4 Το μόριο της ινσουλίνης Glulisine. Στη θέση 3 της β-αλυσίδας , μπαίνει λυσίνη και στη θέση 29 γλουταμινικό οξύ.



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.



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 πρωϊνές τιμές σακχάρου, χωρίς συχνότερες νυχτερινές υπογλυκαιμίες.[10]

Η υποδόρια απορρόφηση μπορεί να επηρεαστεί από διάφορους παράγοντες:

- Γίνεται ταχύτερη με τη θέρμανση,[11] το μασάζ [12] 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 περιοχές[15] 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 πρακτικές 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 Steno 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 iv 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 σουλφονυλουριών 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, παράταση 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 πρωϊνή 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 συμβουλεύεται κάθε φορά που μετράει γλυκόζη αίματος (π.χ. αν το σάκχαρο είναι 60-80 mg/dl βάλε 6 u, αν 81-120 mg/dl βάλε 7 u, αν 121-160 mg/dl βάλε 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

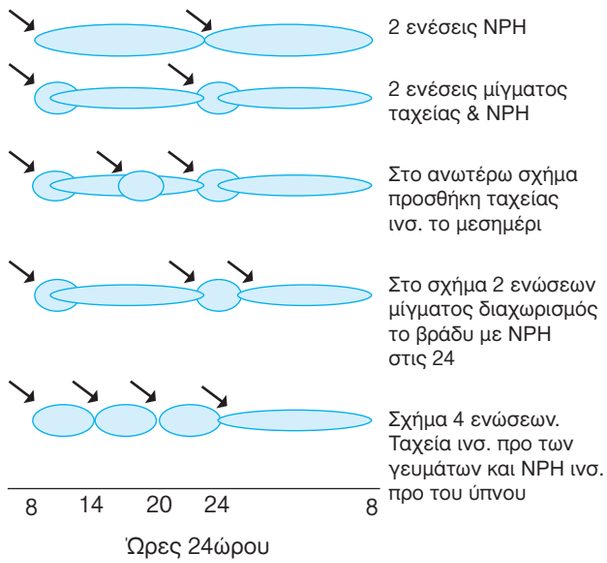
Η συχνότητα και ο χρόνος αυτοελέγχου της γλυκόζης του αίματος με ατομικό μετρητή (σακχαρόμετρο) ποικίλλει από κέντρο σε κέντρο και από ασθενή σε ασθενή. Υπάρχουν κέντρα πολύ απαιτητικά που ζητούν π.χ. 3-6 ελέγχους κάθε μέρα και άλλα κέντρα λιγότερο απαιτητικά που ζητούν π.χ. 3-4 ελέγχους μία ή δύο μέρες 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' ό,τι 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 πρωϊνή δόση, σύμφωνα με κλασικά βιβλία, πρέπει να είναι τα 2/3 της συνολικής. Εμείς προτιμούμε διαφορετικές αναλογίες και συνήθως δίνουμε τα 3/5 στην πρωϊνή 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 ±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 απορρόφησή 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 τρίωρου διαστήματος. Το πλεονέκτημα των ανάλογων 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 χορήγησής 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 τεσσάρων 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 αποτελεσματικότητα 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 Glargine [54] 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 μετφορμίνη.[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' ότι 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 ανάλογων μορφών ινσουλινών δεν έχουν πλήρη αντιστοιχία δόσεων με τα μείγματα ανθρώπινης ινσουλίνης 30/70. Έτσι, με τα μείγματα ανάλογων 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 Novomix + 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 αναίσθητη περιοχή ως προτιμούμενη 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 διαβεβαιωθεί ο ασθενής για τον καλοήθη 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 γλυκονεογένεσης. 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 σουλφονυλουριών. 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).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1 Kang S, Brange J, Burch A, Volund A, Owens DR. Subcuta-neous insulin absorption explained by insulin's physicochemi-cal properties. *Diabetes Care* 1991;14:942-948.

2 Pullen RA, Lindsay DG, Wood SP et al. Receptor-binding region of insulin. *Nature* 1976;259:369-373.

3 TurnheimK, Waldhäusl WK. *Essentials of insulin pharmacokinetics.* Wiener Klinische Wochenschrift 1988;100:65-72.

4 Koivisto VA. Various influences on insulin absorption. *Neth J Med* 1985;28(Suppl 1):25-28.

5 Binder C, Lauritzen T, Faber O, Pramming S. Insulin pharmacokinetics. *Diabetes Care* 1984;7:188-199.

6 Frid A, Linde B. Clinically important differences in insulin absorption from abdomen in IDDM. *Diabetes Res Clin Pract* 1993;21:137-141.

7 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.

8 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 assesed in a conscious pig model. *Diabetes* 1997;46:548-556.

9 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.

10 Rosskamp RH, Park G. Long-acting insulin analogs. *Diabetes Care* 1999;22 Suppl 2:B109-113.

11 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.

12 Dillon R. Improved serum insulin profiles in diabetic individuals who massaged their insulin injection sites. *Diabetes Care* 1983;6:399-401.

13 Thow JC, Johnson AB, Antisferov M, Home PD. Exercise augments the absorption of isophane (NPH) insulin. *Diabet Med* 1989;6:342-345.

14 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.

15 Young RJ, Hannan WJ, Frier BM, Steel JM, Duncan LJP. Diabetic lipohypertrophy delays insulin absorption. *Diabetes Care* 1984;7:479-480.

16 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.

17 Klemp P, Staberg B, Madsbad S, Kolendorf K. Smoking reduces insulin absorption from subcutaneous tissue. *BMJ* 1982;284:237.

18 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.

19 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.

20 Hirsch IB, Farkas-Hirsch R, Skyler JS. Intensive insulin therapy for treatment of type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1990;13:1265-1283.

21 Berger M, Jorgens V. *Η ινσουλινοθεραπεία στην πράξη*. Επιμέλεια Ν. Κατσιλάμπρου. Εκδόσεις Παρισιάνος, Αθήνα 1985.

22 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, Iravani 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, Ziemen 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, Lüddeke 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, Kukolja 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 I 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, Derezinski 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-naive 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 I 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, OStergaard 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, Καραμπέρη Ε και Χαροούλης 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;i: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 Χ. 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 ψευδαργυρούχου 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 δυσρύθμιστοι 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 ινσουλίνης[5] 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 πρωϊνές 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 κετοξέωσης[13] ήταν να δοκιμαστεί η αντλία ινσουλίνης και για καθημερινή ρύθμιση. Δοκιμάστηκαν η μέθοδος της ενδοφλέβιας,[14] της υποδόριας,[15,16] της ενδομυϊκής[17] και της ενδοπεριτοναϊκής[18] 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 αλανίνη[23] 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.[34,48α] Επιπρόσθετοι παράγοντες που συμβάλλουν στη δημιουργία κετοξεώσεων 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 κετοξεώσεις 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 κετοξεώσεις 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 τοποθέτηση

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 κετοξεώσεις ή σοβαρότερες γενικευμένες λοιμώξεις. Έχουν, σχετικά, περιγραφεί ενδοκαρδίτιδα[41] 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, σοβαρές[19] 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 βελονών 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 κετοξεώσεις
-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 κετοξεώσεις.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 μικρολευκωματινουρία.[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 σημαντικού 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 παρακάμπτει 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 υποδόρια 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;

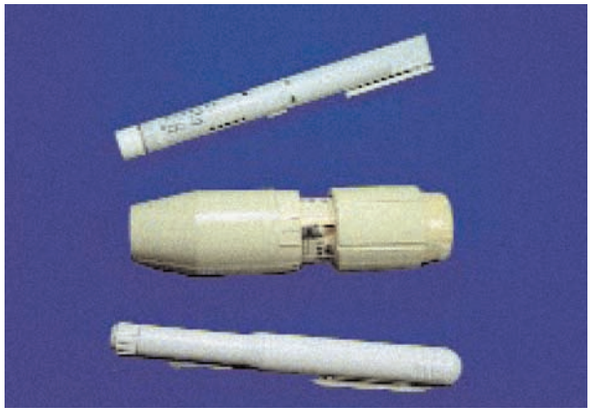
Ως προς το πρώτο ερώτημα η απάντηση είναι σχετική. Αν ο ασθενής ενδιαφέρεται πράγματι για την καλύτερη ρύθμιση του διαβήτη του, ο αριθμός των ενέσεων δεν τον ενοχλεί. Επιπλέον, η αποδοχή του συστήματος των πολλαπλών ενέσεων από τους ασθενείς βελτιώθηκε τα τελευταία χρόνια, με τη διάδοση φορητών μηχανισμών 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	HbA1 προ	HbA1 αντλία	HbA1 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
Saurbrey και συν. 1988[97]							Καλύτερες τιμές HbA1c κατά 1,1% με αντλία

* Οι τιμές HbA1 δεν αναφέρονται στο κείμενο γι' αυτό και εκτιμήθηκαν αδρώς από σχηματική παράσταση.
** Φρουκτοζαμίνη αντί HbA1.

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 πολλαπλών 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 λευκωματίνης στα ούρα μειώθηκε ιδιαίτερα στην ομάδα της αντλίας (26 +/- 5 σε 16 +/- 4 mg/24ωρο) και λιγότερο στην ομάδα εντατικοποιημένης πολλαπλής ινσουλινοθεραπείας (17,3 +/- D σε 14 +/- 3 mg/24ωρο), ενώ δεν μεταβλήθηκε στην ομάδα συμβατικής ινσουλινοθεραπείας (21 +/- 4 σε 22 +/- 5 mg/24ωρο).

Στη θεραπεία με αντλία παρατηρούνται μικρότερου βαθμού ακραίες διακυμάνσεις της γλυκόζης του αίματος, όπως αυτές εκφράζονται με την τιμή του δείκτη M[102] 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 Baskevant 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; 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 Novopen.[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

* Η αντλία που χρησιμοποιήθηκε ήταν παλαιάς τεχνολογίας με «δύσκαμπτο» προγραμματισμό.

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 υπερέχει 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 (καρβοξυμεθυλυσίνη), 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 υποδορίως 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 δίαιτα στις σύγχρονες μεθόδους και τα σχήματα ινσουλινοθεραπείας

Η δίαιτα 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). Παρακολουθήθηκαν 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±27 mg/dl με τις πολλαπλές ενέσεις και η HbA1c σε 7,34%±0,8 και 7,54%±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]

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

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, Hautecouverture 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, Stepherd 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 monito-ring. *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. *Diabetology* 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 Chanteleau 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 Chanteleu 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 subcuta-neous 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. *Dia-betes 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. Am-sterdam-New York-Oxford. *Excerpta Medica* 1987;123-129.
40 Center of disease control. Deaths among patients using continuous subcutaneous insulin infusion pumps. USA. *Morbib 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 al-ready. *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 aureous 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 lipodystropies 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 Johson S. Severe hypoglycaamia during maxi-mized 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 expereience with 198 patients. *Diabetes* 1983;32 (suppl 1):35 Abst.
54 Kitzmiller JL, Younger MD, Hare JW et al. Continuous sub-cutaneous insulin therapy during early pregnacy. *Obstet Gy-necol* 1985;606-611.
55 Ζούπας Χ. Ινσουλινοθεραπεία στην εγκυμοσύνη. Εις Ζούπα Χ, έκδ, *Εξελίξεις στην ινσουλινοθεραπεία.* Αθήνα, Nordisc Gentofte 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 Laatikaenen 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 hypeglycaemia 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 indulin 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, Albissez AM et al. Controlled cross-over study of subcutaneous and intravenous inulin 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-satisfactorely 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 absorprion. *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´insulinotherapie: 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 Konventionele insulin therapie bei kindern und Jugendlichen mit type 1-diabetes. *Monatsschr Kinderheilkd* 1987;135:770-774.
83 Schönle EJ. Intensivierte insulin-therapie bie adoles-zenten 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;I: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 infections 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 cardriged soluble human insulin in adolscents 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 effi-cacy therapy in insulin dependent (type I) diabetic patients. *Acta Diabetol Lat* 1985;22:279-294.
94 Skyler JS. Intesive insulin therapy. Accelerated application by simple advances. *Proc of the third Intern Hvidore Symp*. Copenhagen 1985;19-22.
95 Chiasson JL, Ducros RN, Poliquin-Hamet M et al. Continuous Subcutaneous insulin infusion (Mill-Hill infuser) versus multiple infections (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 Saurbrey N, Arnold-Larsen S, Moller-Jensen B, Kuhl C. Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple insulin injections using the NovoPen. *Diabet 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. Intesified insulin therapy in thetype I diabetic adolescent: A controlled trial. *Diabetes Care* 1984;7:107-113.
100 Lecavalier L, Havrancova J, Hamet P, Chiasson JL. Effects of continuous subccutaneous 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 internsified 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 Bendtson 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 Baskevant 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*. Postrad 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 Dia-betol 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, Aagenaes O, Mosand R. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII), multiple injections (MI) and conventional insulin the-rapy (CT) in self-selecting insulin-dependent diabetic pati-ents. A comparison of metabolic control, acute complications and patient preferences. *J Intern Med* 1990;228:457-464.
116 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 Suppl 2:B29-34.
117 Chantelau E, Schiffers 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 1diabetes: 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, addolescents 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.
122α Grinvalsky 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, Raccah D, Vialettes B, Sodoyez JC, Vague P. Immunogenicity of long-term intrape-ritoneal insulin administration with implantable programm-able 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 Χρονικών [3] 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. Αυτοέλεγχο σακχάρου αίματος 3-4/24 h
5. Αντλία ινσουλίνης ή πολλαπλές ενέσεις (3-4)[4]
6. Εκμετάλευση αυτοελέγχου-αλγόριθμο δόσεων ΙΝΣ
7. Χρησιμοποίηση θέσεων-ώρας ένεσης
Κατανομής 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 αντιπαρέρχεται 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 Hirsh[4].

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 αιμοληψίες. 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 λιποϋπερτροφικών 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 πληθυσμό[13] 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 υπερινσουλιναιμία, 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 καθεαυτή 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 αμφιβληστροειδοπάθεια[4] 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 εφάρμοζαν 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 κετοξεώσεις 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 κετοξεώσεων 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. Αμφιβληστοειδοπάθεια;
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 γι' 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 ενδιαμέσου 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 Suissa[33] 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 develoment 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. Intesive 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 glucosylated 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.

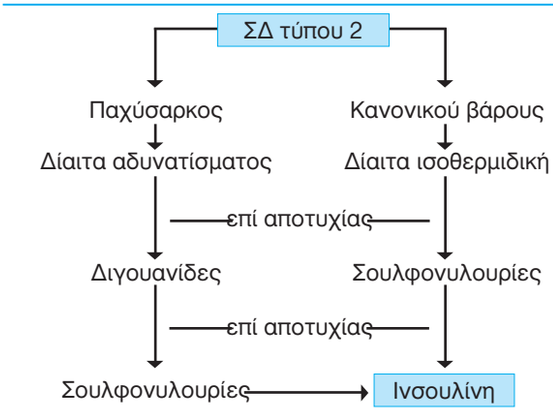
15 Mazze RS, Lucido D, Shamoon H. Psychological and social correlates of glycemic control. *Diabetes Care* 1984;7:360-

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 Opthalmol* 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 com-plications 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 hor-mone 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. Predicticting nocturmal hypoglycemia in patients with type I diabetes treated with continuous subcu-taneous 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 ιδιαιτέρως πρακτικό ενδιαφέρον η ινσουλινοθεραπεία στους διαβητικούς



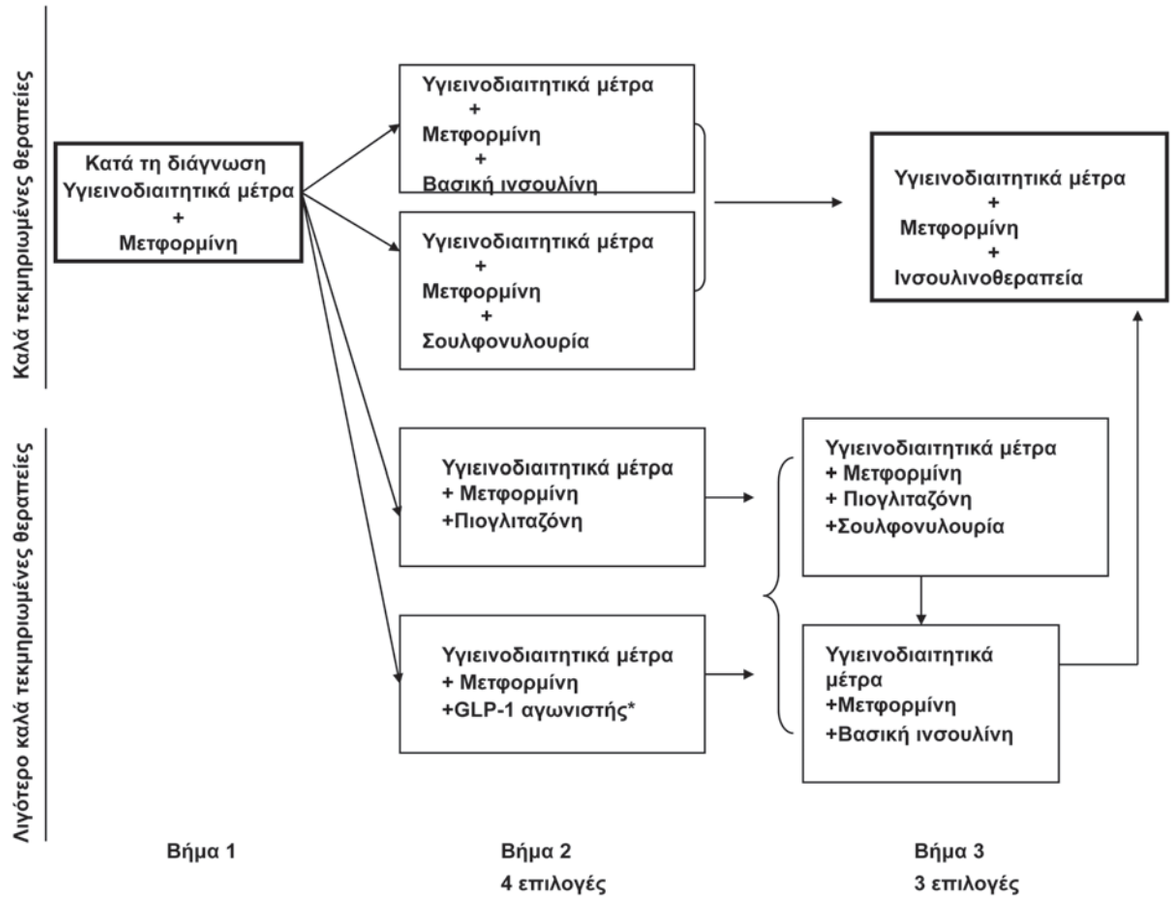
σχήμα 6.2.6.1 Θεραπευτική τακτική που ακολουθείται στην αντιμετώπιση του ΣΔ τύπου 2.(Δεν περιλαμβάνονται νεότερα φάρμακα)

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 σουλφονυλουρίες (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 βάσιμα να υποτεθεί 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 συνηθειών. 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 διγουανίδες. 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 (σουλφονυλουρία και μετφορμίνη).

Επίσης, πρέπει να τονιστεί ότι η δραστικότητα 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 δραστικότητας 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 σακχαρουρία.

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.

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

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.

Το βάρος των ασθενών πριν και μετά την ινσουλινοθεραπεία

Η δίαιτα, 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 δίαιτα. 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 δίαιτα 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 αρρύθμιστος ο διαβήτης, χάνουν μυϊκή μάζα και ζωτικές δυνάμεις. Είναι απαραίτητο να γίνει αυτή η διευκρίνιση. Άλλο ζήτημα είναι η απώλεια βάρους με δίαιτα αδυνατίσματος και ρυθμισμένο τον διαβήτη και άλλο η απώλεια βάρους με κατ' εξακολούθηση αρρύθμιστο 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 ινσουλίνης 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 δίαιτα, χωρίς αμφιβολία θα ωφεληθεί από την ινσουλινοθεραπεία. Ο διαβητικός που δεν εφαρμόζει σωστά τη δίαιτα, 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 αρρύθμιστους 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, βασιζόμενες 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, αξιόλογα 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 ολριστάτη που, ως αναστολέας της λιπάσης στο έντερο, ελαττώνει την απορρόφηση του λίπους. Η απώλεια βάρους με την ολριστάτη, 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 τιθασευόμενη 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 διαβάζει 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 αλατοκατακρατητική 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 μεταϋποδοχεακού 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 δραστικότητα 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 αντιρρόπιση 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 αρρύθμιστοι 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 υπεργλυκαγοναιμίας (η γλυκαγόνη έχει μικρή διουρητική δράση και με την έναρξη της ινσουλινοθεραπείας μειώνονται τα επίπεδα γλυκαγόνης). Ενδεχομένως παίζει ρόλο και το κολπικό νατροδιουρητικό πεπτίδιο 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 λεχθεί 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 διαβήτης 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 ινωδόλυση).[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 σουλφονυλουρίες 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 μοντέλα[28] 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 εφάρμοζαν 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 προϊνσουλίνης. Σήμερα γνωρίζουμε ότι στον ΣΔ τύπου 2 μεγάλη αναλογία της ολικής ανοσοαντιδρώσας ινσουλίνης είναι προϊνσουλίνη και παράγωγά της (32-33 σχασθείσα προϊνσουλίνη), που έχουν διαφορετική και μειωμένη βιολογική δραστικότητα. Επομένως, απαιτείται νέα σειρά ερευνών με καλά σχεδιασμένα πρωτόκολλα, που κατά τη γνώμη του συγγραφέα είναι μάλλον απίθανο να διαπιστώσουν αθηρωματογόνο επίδραση.

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 ινωδόλυσης.
7. Μείωση θρομβωτικής διάθεσης.

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 υπερωσμωτικού 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 λέγουν 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 (ταχείας 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 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 καλύτερη[44] 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]

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

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, Olef-sky 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 Olristat 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-1in 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, Aurousseau 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* 198:7;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 adjustmant of therapy: A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study fo 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 ιδιαιτέρως 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 παθογνωμονικό, 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 ινσουλινοθεραπευόμενος 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 διασταυρωμένη 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 βαρύτατη 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 προκλήθηκε 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 συμπαρομαρτούντες 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 αντιρροπιστικών 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 αντιρροπιστικών 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 διαφορές 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 δραστικότητα 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.

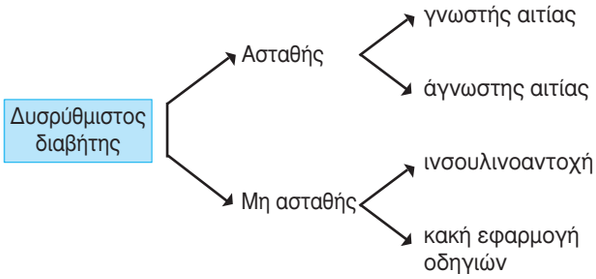
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

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, Mokan M, Cryer P, Gerich J. Induction of hypoglycemia unawareness by asymptomatic nocturnal hypoglycemia. *Diabetes* 1993;42:1233-1237.
12 Mokan 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 δυσρύθμιστου διαβήτη σε ασταθή και μή 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 ταύτισή 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 είκοσί 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 Pyke[10] καθώς και ο Lufkin[11] 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 γυναίκες (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 δυσρύθμιστο 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 Block[14] και Reynolds[15] 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 διαβήτης 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 επιτυχέστερη 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 γλουκαγόνης. Ο ρυθμός και ο βαθμός της πτώσης της γλυκόζης στο αίμα καθορίζει την ένταση της έκκρισης της γλουκαγόνης.[27] Η δράση πάντως της γλουκαγόνης ύστερα από ενδοφλέβια έγχυση δεν ξεπερνάει συνήθως τα 90 λεπτά.[23] Η συνεχής έγχυση σωματοστατίνης, η οποία αναστέλλει την έκκριση της γλουκαγόνης, 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 γλουκαγόνης 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 υπεύθυνη 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 περπτώσεις 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 ασταθή διαβήτη:

1. Ασυμπτωματικές περίοδοι με αρνητικά ούρα για σακχαρουρία 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 ανθρώπινου 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 "ανθρώπινη", 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 ενέγχονται 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 υποδορίως 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 υποδορίως 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 κατάσταση 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 νοσημάτων[67] 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 νοσηλειών 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] Επανειλημμένα 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 προσέλκυσης 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 ψυχογλωσσικών 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 απίσχναση, 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 διάγνωσή 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 ασταθή 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 πολλαπλών 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 επιλύνονται 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 ελέχθη, 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 McCullagh[3] 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 κατα-χρηστικά 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.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

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 splachnic 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-Loebenstein 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 occurence 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 δυσρύθμιστου 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 treat-ment. *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 τύπου2 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 δυνητικά 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, τριαμτερένη, 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 θειαζίδη 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 υδροχλωροθειαζίδη 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 Hill[35] 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 Hollifield[39] 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 συγκρίσιμη 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, παρακολουθήθηκαν 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 τυχαιοποιημένων 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 οφειλόμενης σε αποκλεισμό της μεταβολικής διαδικασίας φωσφορυλίωσης[23] 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 θειαζίδης 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 δοσοεξαρτώμενη 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
ΑΤ1	-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 πρώτης 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 profil, μακροχρονίως μπορεί να επηρεάσουν την καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνητότητα στα διαβητικά άτομα. Έτσι, δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται ως πρώτης 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 συγχορήγηση 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 δράσης 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]

Β-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 υπογλυκαιμίας[80-84] 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 ασθενών[89] 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

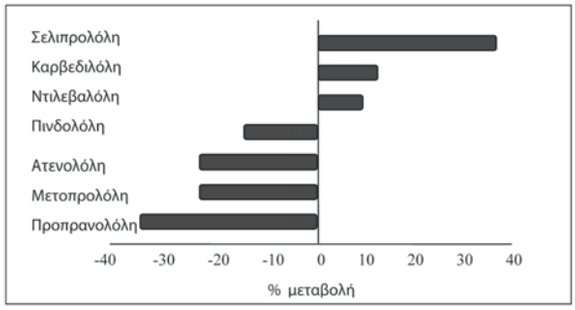
να απαιτηθεί χρονικό διάστημα 3 έως 6 μηνών για την υποστροφή της μεταβολικής διαταραχής.[91]

Η συγχορήγηση 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 ΑΝΣ 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 μέλετες 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 vitro[124] 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 τερβουταλίνης,[129] όπως και μετά την ενδοφλέβια χορήγηση ριτοντρίνης (Yutopar, 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 ντοπαμίνη[134] και η θεοφυλλίνη[135] 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 απορρύθμιση 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 ριφαμπικίνης[141] 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 Ε.[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 νησίδια φάνηκε ότι το λίθιο αναστέλλει την έκκριση ινσουλίνης.[159] Από το λίθιο έχει προκληθεί και υπερωσμωτικό 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 χρειάζεται 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 υπερωσμωτικό 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 αμιλσουλπρίδη 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 αριπιπραζόλης[170-172] 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 παρατηρηθήκαν 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 αλλά 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/KgBΣ 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

• Πάγκρεας	Δευτεροπαθής σακχαρώδης διαβήτης
• Επινεφρίδια	Ατροφία, σύνδρομο Cushing
• Καρδιαγγειακό σύστημα	Δυσλιπιδαιμία, ΑΥ, θρόμβωση, αγγειίτιδα
• ΚΝΣ	Διαταραχές συμπεριφοράς και θυμικού, εγκεφαλική ατροφία
• Γαστρεντερικό σύστημα	Αιμορραγία, παγκρεατίτιδα, πεπτικό έλκος
• Ανοσολογικό σύστημα	Ανοσοκαταστολή, ευκαιριακές λοιμώξεις
• Δέρμα	Ατροφία, καθυστερημένη επούλωση, ακμή,ερύθημα,υπερτρίχωση, τελαγγειεκτασίες, πετέχειες
• Μυοσκελετικό σύστημα	Οστεονέκρωση, μυϊκή ατροφία, οστεοπόρωση, καθυστέρηση οστικής αύξησης
• Οφθαλμοί	Καταρράκτης, γλαύκωμα
• Νεφροί	Κατακράτηση νατρίου, απώλεια καλίου
• Αναπαραγωγικό σύστημα	Καθυστέρηση 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/kgΒΣ 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]

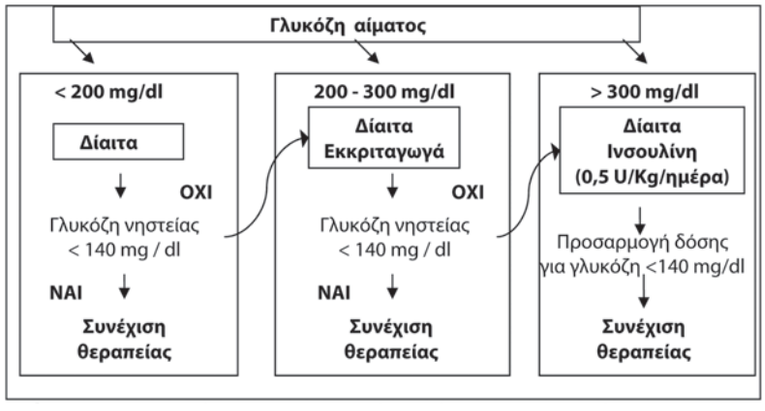
Τα κορτικοειδή προκαλούν υπεργλυκαιμία διότι ανταγωνίζονται τη δράση της ινσουλίνης αυξάνοντας την ινσουλινοαντίσταση (πίνακας 6.3.5),[199-201] ενώ ίσως έχουν και αρνητική επίδραση στην έκκριση της ινσουλίνης.[202,203] Προκαλούν συγκριτικά μεγαλύτερη αύξηση της μεταγευματικής γλυκόζης σε σχέση με την 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 (σουλφονυλουρίες, 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 εκκριταγωγά
- 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 χορηγησής 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 ενδοαρθρικώς.[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 ινσουλίνης[210] αναστέλλει και τη δράση των σουλφονυλουριών στα Β κύτταρα.[211,212] Σε συγχορήγηση κυκλοσπορίνης με γλιβενκλαμίδη, τα επίπεδά της αυξάνονται κατά 57% ακόμη και με φυσιολογικής ηπατικής και νεφρικής λειτουργία.[213] Κατά συνέπεια, η συγχορήγηση με σουλφονυλουρίες 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 δοσοεξαρτώμενη 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 αντινησιδιακών 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 τύπου1.[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 δραστικότητας (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, νελφιναβίρη, ριτοναβίρη, σακουϊναβίρη/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, διαβήτης 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 μεγαλό 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 αντιπονεκτίνης, αλλά και η αύξηση του TNFa 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 λεϊσμανίασης 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 κακόηθες ινσουλίνωμα.[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 ιστού[241-243] 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 λίπος[250] και αναστέλλει την πρόσληψη των τριγλυκεριδίων από τον λιπώδη ιστό των ανδρών,[251] πιθανώς μέσω επίδρασης στη δραστικότητα της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης. Επιπλέον, η χορήγηση τεστοστερόνης σε άνδρες μειώνει τα επίπεδα του TNFa, 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 δραστικότητας των γλυκοκορτικοειδών.[256]

Αντιθέτως, η μακρά χορήγηση χαμηλών δόσεων οιστρογόνων φαίνεται ότι επιδρά ευνοϊκά στην έκκριση της ινσουλίνης και στην ομοιόσταση 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 πάγκρεας[257] αλλά και έμμεση επίδραση τόσο μέσω ανταγωνισμού της δράσης της γλουκαγόνης[258-260] όσο και μέσω υποκλινικών αυξήσεων των επιπέδων των γλυκοκορτικοειδών[261] και της αυξητικής ορμόνης.[262]

Πράγματι, σε δύο τυχαιοποιημένες διπλές τυφλές μελέτες φάνηκε ότι η χορήγηση θεραπείας υποκατάστασης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, με συνδυασμό οιστρογόνου και προγεστερονοειδούς 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 προγεστερονοειδούς στις παραπάνω μελέτες έθεσε την υποψία ότι μπορεί να μείωσε την ευνοϊκή επίδραση των οιστογόνων 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 προγεστερονοειδούς 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]

Προγεστερονοειδή

Τα προγεστερονοειδή 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]

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

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 0. Hamet P. Cantin M. eds. *Hypertension*. 2nd kd. 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, Zarowtiz 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 hycrochlorothiazide ('Co-Betaloc') in general practice. *Curr Med Res Onin* 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 diuretics 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 Enidemiol Communitv 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 antihvnertensive 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. *Pracitioner* 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;90:42S-44S.
49 Neaton JD, Grimm RH Jr, Prineas RJ, te 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 hydrochlorthiazide 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 Phermacol* 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 intoler ante with hypokalemia: an increased proportion of circulating circulating nreinsulin-like comnonent. *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, Gun&he 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 .H, 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 hgdrochlorothiazide 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 Mancia 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 (Supp 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 (Supp 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 0. 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. Inhibitation 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, McCullich 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 manby 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 Cardio*l 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 Wincour 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 Röjdmark 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 Gundoglou 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, Buhi 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 Des* 1982;125:23-27.
142 Dickson I. Glycosuria and diabetes following INH therapy. *Med J Aust* 1962;1:325-326.
143 Baciewitz 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, Bevilacquez 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, Fernadez 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, Cogin AK, Bleicher SJ, Anderson JB, Silbert SK, Foster AE. Alcochol 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 alcocholic 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 Vestergaaard 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 chloropromazine-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 antiphychotics increase the risk of diabetes? A critical review of 17 pharmacoeepidemiologic studies. *Ann Clin Phyciatry* 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 carboxydrate 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. Inhibitary 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. Grug selection and the management of corticosteroid-related diabetes mellitus. *Rheum Dis Clin North Am* 1999;25:489-505.
195 Hjelmesaeth 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 intergrated 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 IInvest* 2002;32:345–353.
201 Meyer G, Badenhoop 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, Szefler 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 Walhlstrom 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 diabetoginic 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 diaminides 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. *Diabete*s 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. Diabetc ketoacidosis following pentamidine therapyin 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 stydies 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 ψυχοπιεστικό γεγονός, το οποίο μπορεί να προκαλέσει έντονα αρνητικά συναισθήματα στον πάσχοντα, έτσι ώστε να καταστεί συχνά ανίκανος να χειριστεί την κατάστασή 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. Ειδικοί 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 απερισκεψίες.[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 γνωσιακή 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 Baiyewu[45] 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 επέλεγαν 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 ανασκόπησή[49] 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 μέτριου 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 Trial[55] έδειξε ότι όσο πιο «επιθετική» είναι η θεραπεία τόσο περισσότερο καθυστερεί η εμφάνιση και εξέλιξη μικροαγγειακών επιπλοκών.[56] Γι' 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 ιδιαιτέρως 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 έρευνα[66] χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από ένα διαπολιτισμικό δείγμα 21.620 Σουηδών και 2.072 «ξένων-Σουηδών» (γεννημένων εκτός Σουηδί-

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 συνήθεις 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 Apelquist[67] 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 εμφανιζόταν 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 έρευνα[68] 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 διατροφικές 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 υγιεινοδιαιτητικών 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 μελέτης[70] 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 άν 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 Michalos[71] 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 αξιολόγησαν 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 δοκιμών[77-88] 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 επηρέαζε 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, άν 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 προλαβαίνει την εκδήλωση ή επιδείνωσή τους. Από μελέτες φαίνεται ότι η διάρκεια της πάθησης δεν σχετίζεται με την ποιότητα ζωής.[2,10,97] Επίσης, αναμένεται να υπάρχει 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]

Συμπερασματα

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.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1 Barbara J. Anderson PhD, Richard R. Rubin PhD. Practical Psychology for diabetes clinicians. 2nd edition American Diabetes Association. 2001.

2 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.

3 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.

4 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.

5 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.

6 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 Stockhholm Diabetes Intervention Study (SDIS) after 5 years. *Journal of Int Med* 199; 230:101-108.

7 Taylor SE. Management of Chronic Illness. *Health Psychology* 1991;12:367-398.

8 Diabetes Research Group, Royal Holloway, University of London, UK, edited by Clare Bradley. *Handbook of Psychology and Diabetes* 1994;5:65-87.

9 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.

10 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.

11 Γρηγοριάδου Ε. Λειτουργικότητα και ποιότητα ζωής στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1. Μεταπτυχιακή εργασία τμήματος ψυχολογίας Α.Π.Θ. 2005.

12 Δούραλη Μ. Ο διαβήτης και η ψυχολογία του ασθενούς με χρόνιο νόσημα, τα συναισθήματα που δημιουργούνται σε άτομα που ανακαλύπτουν ότι πάσχουν από χρόνια ασθένεια. *Διαβητολογικά Νέα* 2003;21:20-24.

13 Πήτα Ρ,Γρηγοριάδου Ε,Ελευθερίου Μ,Κουβάτσου Ζ,Καραμήτσος Δ. Ποιότητα ζωής και σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1. *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* 2006;19:282-294.

14 Καλιφρονάς Μ. Διαβήτης και ψυχολογική δυσφορία ή επηρεάζει η ψυχολογική ένταση τη ρύθμιση του διαβήτη. *Διαβητολογικά Νέα* 2004;27:14-18.

15 Καραμήτσος ΔΘ. Διαβητολογία: Θεωρία και Πρακτική στην αντιμετώπιση του Σακχαρώδη Διαβήτη. Θεσσαλονίκη: Ιατρικές Εκδόσεις Σιώκης, Θεσσαλονίκη 2000.

16 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.

17 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.

18 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 Pharmaeconomics 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.

31α Harris MD. Psychosocial aspects of diabetes with an emphasis on depression. *Current Diabetes Reports* 2003;3:49-55.

31β 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 Revews* 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. Sociademographic 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 Resesearch* 2005; 14:1-10.

56 Berger B, Stenstrom G, Chang YF, Sundkivist 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 hyperosmoral 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, Eftekhar 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, Didaggelos 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, Borsey 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 πρόσληψη 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

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 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 ιδιαιτέρως 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 νοσηλείας[2] 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 HCO3<16 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 ετών[6] 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]

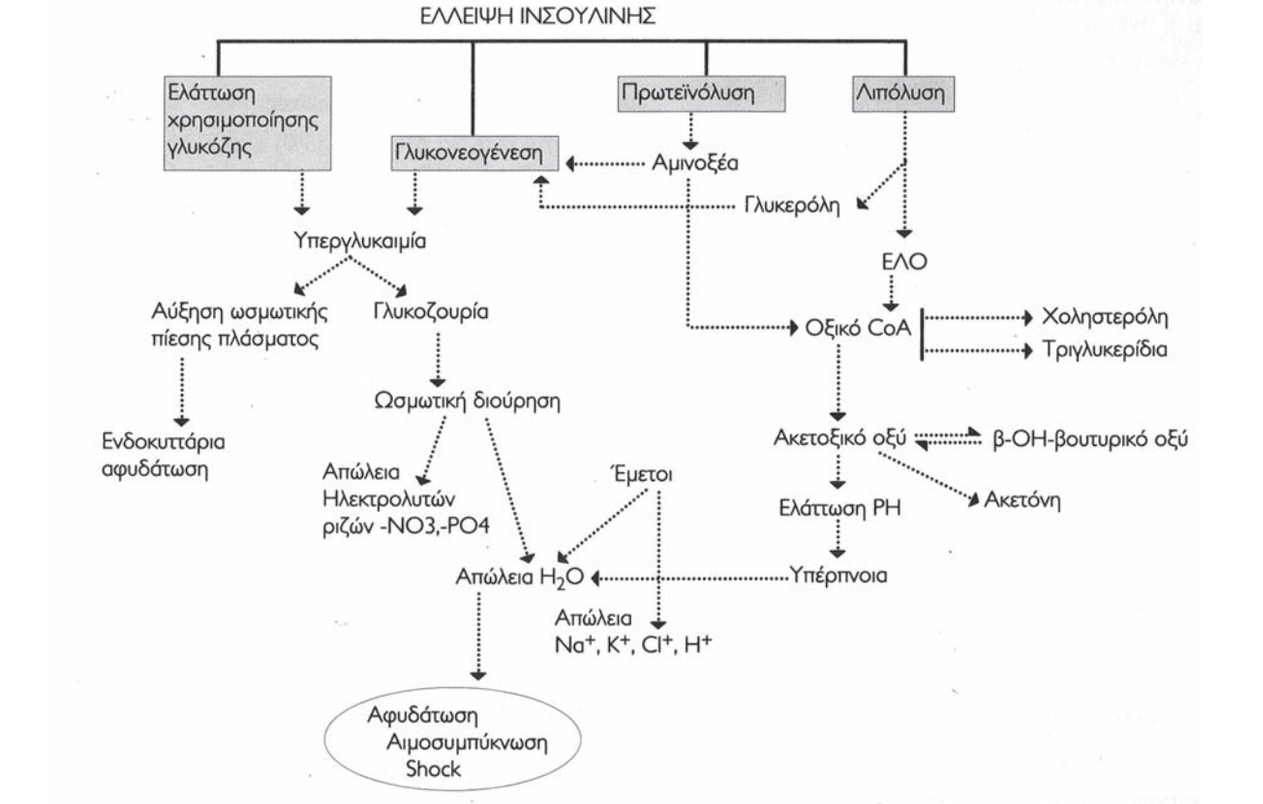
Παθοφυσιολογία

Η μεταβολική διαταραχή που χαρακτηρίζει τη ΔΚΟ είναι αποτέλεσμα απόλυτης ή μεγάλης έλλειψης ινσουλίνης. Τα χαμηλά ή μηδαμινά επίπεδα ινσουλίνης είναι ανεπαρκή για να αντιρροπήσουν 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]

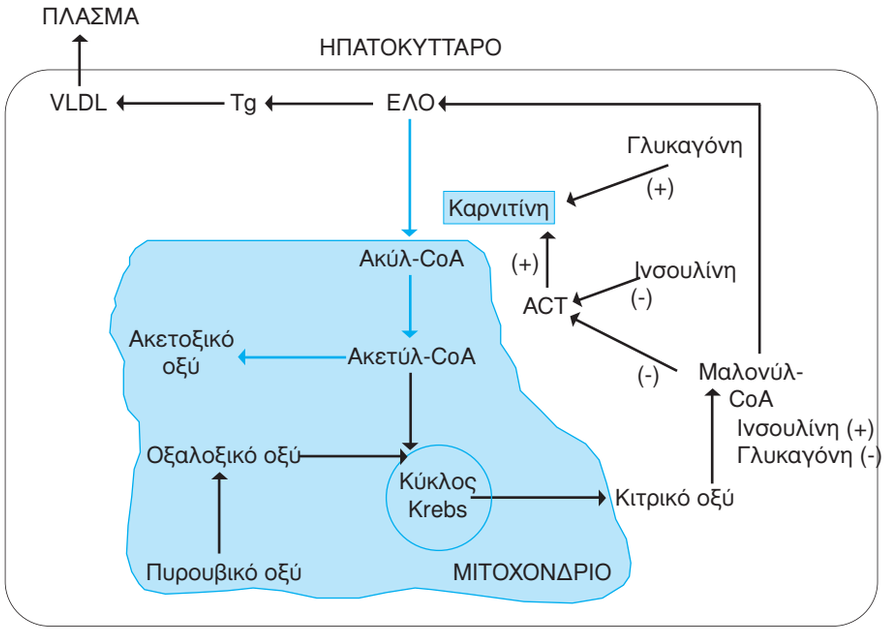
Μεταβολισμός γλυκόζης. Στα φυσιολογικά άτομα, σε κατάσταση νηστείας, η γλυκόζη στο αίμα διατηρείται σταθερή μέσα στο εύρος των 55-90 mg/dl προερχόμενη αποκλειστικά από την ηπατική παραγωγή της. Η γλυκογονόλυση και γλυκονεογένεση προκαλούνται από την επίδραση της γλυκαγόνης, της αυξητικής ορμόνης και 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 αντιρροπήσει 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 Ι της καρνιτίνης και τα αυξημένα επίπεδα γλυκαγόνης αναστέλλουν τον σχηματισμό του μαλονυλ-CoA, το οποίο αναστέλλει την τρανσφεράση Ι. 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-καρνιτίνο-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) Να+ 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 ketoaci-dosis).[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	Διττανθρακικά	400

* Το χάσμα ανιόντων υπολογίζεται από την εξίσωση:
Χάσμα ανιόντων = $(Na^+ + K^+) - (Cl^- + HCO3^-)$
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 ενδοκυττάριου 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 εξωκυττάριας ωσμωτικότητας, η οποία μετακινεί νερό από τον ενδοκυττάριο στον εξωκυττάριο χώρο. Το γεγονός αυτό ευθύνεται, εν μέρει, για την υπονατριαιμία 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 ενδοκυττάριου ύδατος των νευρικών κυττάρων είναι ο υπεύθυνος παράγοντας. Η υπερτριγλυκεριδαιμία που υπάρχει στη διαβητική κετοξέωση μπορεί να προκαλεί ψευδοϋπονατριαιμία. Υπομαγνησιαιμία 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 διφωσφορογλυκερινικού 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 υπονατριαιμία, 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 βλεννογόνος είναι στεγνός, ακόμη και στην ουλοπαρειακή αύλακα. Ο τόνος των βολβών είναι ελαττωμένος. Συχνά, διαπιστώνεται θολερότητα 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, απώλειες ούρων
Απόπνοια οξόνης	
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 κετοξεώσεις. 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 αλλη 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 ανοικτόχρωμα 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 ανήσυχοι 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 παρατηρηθεί 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 ημιισότονο 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, παράδοξη 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 δειχθεί 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 ασθενού 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, ιδιαιτέρως 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 καλλιεργειών. 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, ιδιαιτέρως 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, ιδιαιτέρως 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, ιδιαιτέρως 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 υπονατριαιμία και ο γρήγορος ρυθμός χορήγησης υγρών. Σπάνια αναπτύσσεται εγκεφαλικό οίδημα, όταν η συγκέντρωση

Έντυπο παρακολούθησης διαβητικής κετοξέωσης

Ώρα	Σφύξεις	Αρτηρ. Πίεση	Αναπν. /min	Κεντρική Φλ. Πίεση	Θερμοκρ. ορθού	Επίπεδο Συνείδ.	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+ ενδοκυτταρίως 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 τριχοκυψελιδικό φραγμό, η οποία αυξάνει τη διαπερατότητά του και προκαλείται το σύνδρομο.

Ραβδομυόλυση. Επιπλοκή της διαβητικής κετοξέωσης συνδυαζόμενη με οξεία νεφρική ανεπάρκεια είναι η ραβδομυόλυση. 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 (σύνδρομο 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 υπερώσμωση 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 +οξόνης).
3. Μεγάλη αύξηση της ωσμωτικής πίεσης του πλάσματος (συνήθως πάνω από 330 mOsm/Kg H2O).

Σχετική υπερνατριαιμία 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 ΩΠ 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 καρδιαγγειακά[54] 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] προπανολόλη,[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 καρδιάς[64] 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 υπερινσουλινισμένου 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 δίψας[70] 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 αναγωγάση 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 αποκαλύπτει 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 ωσμώμετρο, αλλά στην πράξη υπολογίζεται από την εξίσωση:

$$\text{Δραστική ΩΠ ή τονικότητα} = 2(Na^{+}+K^{+}) + \frac{\text{γλυκόζη (mg/dl)}}{18}$$

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 υπονατριαιμία 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 υπερνατριαιμία 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 αιματοκρί-της.[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 iv 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 οξέωσης. 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 ολιγωρία 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 οιδήματος 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 έμφραγμα 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 δραστικότητά τους είναι μικρή στους σπασμούς από την υπερωσμωτικότητα˙ ειδικά η φαινυλυδαντοΐνη 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 ραβδομυόλυση 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 ραβδομυόλυση 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 Pinies 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 γλυκονεογένεσης 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 ασιτία. 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. φαινφορμίνη, 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 φαινφορμίνη, 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 φαινφορμίνη.[84] Σύμφωνα με μία εργασία βρέθηκε ότι η εισαγωγή της μετφορμίνης στις ΗΠΑ δεν αύξησε τις περιπτώσεις γαλακτικής οξέωσης[85] 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 φαινφορμίνης. Μερικά άτομα έχουν συγγενώς αδυναμία να εξουδετερώσουν τη φαινφορμίνη.[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 φαινφορμίνη 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 ακετοοξικό οξύ και ακετόνη, ενώ δεν ανιχνεύουν το β-υδροξυβουτυρικό οξύ. Αν η αναλογία β-υδροξυβουτυρικού 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 ενδοκυττάριου 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 δειχθεί 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".

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1 Genuth S. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hypero-smolar coma in adults. In Lebovitz HE, *Therapy for diabetes millitus 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, Blacwell Scientific Publications 1968:420-455.

13 Καραμήτσος Δ, Μπακατσέλος Σ, Παπαδημητρίου Β. Η αιτιολογία και αντιμετώπιση του δυσρύθμιστου και ασταθή διαβήτη. Ελλην Ιατρ 1986;52:30-36.

14 Albert KGGM, Hockaday TDR. Diabetic Coma: anappraisal 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 Adrogue 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 Adrogue HJ, Lederer ED, Suki WN, Eknoyan 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 ketoaci-dosis. *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. Clini-cal 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. *Diabete 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 glycose concentration. *Diabetes* 1979;28:577-584.
32 Adrogue HJ, Barrero J, Eknoyan 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. Zeromortality under verylow-dose insulin application. *Diabetes Care* 1999;22:674-677.
37 Adrogue HJ, Wilson H, Boyd AE 3d, Suki WN, Eknoyan G. Plasma acid-base patterns in diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 1982;23:1603-1610.
38 Okuda Y, Adrogue 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 ραβδομυόλυση 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 Arrief AI, Carroll HJ. Non Ketotic hyperosmolar coma with hypeglycemia. *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 Inglish 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* 1073;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, Ζαμπούλης 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, Bennaceaur 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 hypersmolar nonketotic coma. *Diabetes* 1971;20:228-238.
67 Ziegler KL, Rabinovitz D. Effect of very small concentrations of insulin on forearm metabolism. Persistece 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 N A* 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, Latare 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 phemformin 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 Cl N 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
Νευρικότητα	συγκέντρωσης	Κόπωση*
Παλμοί	Σύγχυση	Κεφαλαγία
Τρόμος	Ζάλη	
Πείνα	Αιμωδία περιστοματική	
Εφίδρωση	Υπνηλία	
Ωχρότητα	Κόπωση	
Αίσθημα θερμότητας	Δυσκολία στην ομιλία	
Έκλυση στηθάγχης	Διαταραχές της οράσης	
	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 ινσουλινοθεραπευόμενο 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 EURODIAB[9] 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 συνθέτει ούτε να αποθηκεύει 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

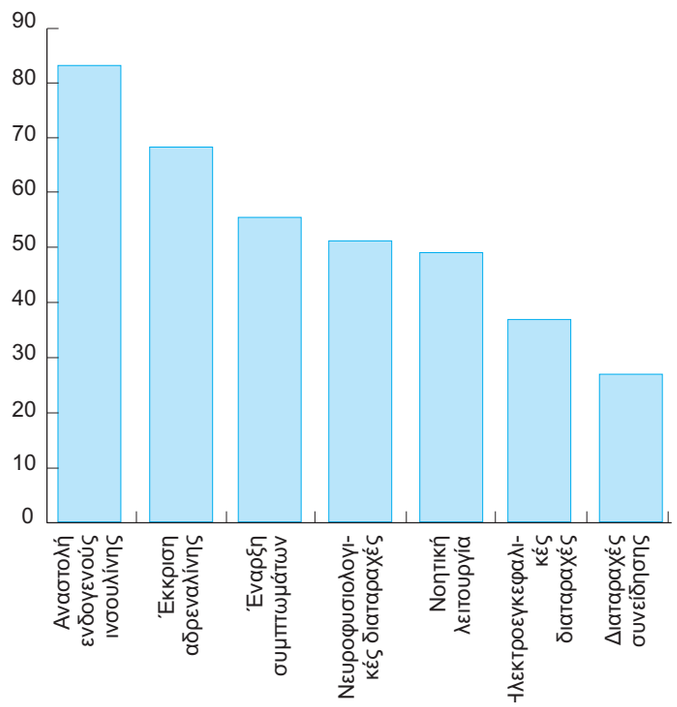
στα κύτταρα των αγγείων του πυλαιοηπατικού συστήματος. Ο ρόλος αυτών των υποδοχέων κατά την οξεία υπογλυκαιμία στον άνθρωπο μελετήθηκε πρόσφατα και φαίνεται ότι παίζουν κάποιο ρόλο στον καθορισμό της φυσιολογικής απάντησης στην υπογλυκαιμία.[20]

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 κολπικό 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, συγκρίσιμο 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 ΑΝΣ 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,

Ιεραρχία υπογλυκαιμίας	Γλυκόζη mg/dl
Αναστολή ενδογενούς ινσουλίνης	83
Έκκριση αδρεναλίνης	68,4
Έναρξη συμπτωμάτων	55
Νευροφυσιολογικές διαταραχές	51
Νοητική λειτουργία	49
Ηλεκτροεγκεφαλικές διαταραχές	36
Διαταραχές συνείδησης	27



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)

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.

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 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 μέδοδοι 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	Σύγχιση	13-53

γλυκόζης.

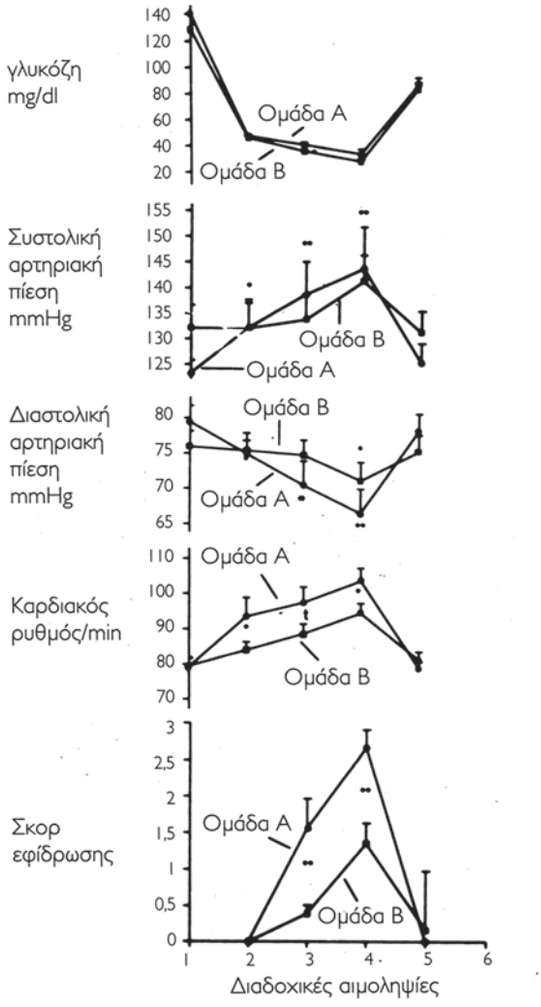
Τα νευρογενή συμπτώματα που προειδοποιούν για την υπογλυκαιμία, σιγά-σιγά με την πάροδο πολλών ετών διαβήτη ή και αιφνιδίως οποτεδήποτε, μπορεί να αλλάξουν χαρακτήρα και να μη γίνονται αντιληπτά, οπότε έχουμε το φαινόμενο της ανεπίγνωστης υπογλυκαιμίας. Η αναφερόμενη συχνότητα (%) των υποκειμενικών συμπτωμάτων 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 δυσλειτουργία 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



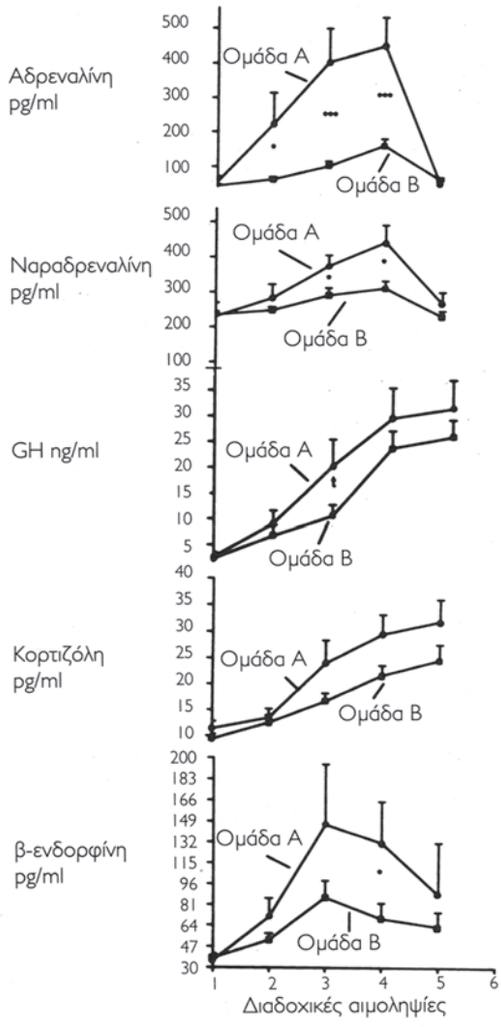
σχήμα 7.2.2 Μεταβολές της γλυκόζης του αίματος, της αρτηριακής πίεσης, του καρδιακού ρυθμού και του σκορ εφίδρωσης στη διάρκεια της υπογλυκαιμίας. Παριστάνονται οι μέσες τιμές και το σταθερό σφάλμα. Μία βουλίτσα σημαίνει σημαντικότητα $p<0,05$, δύο βουλίτσες σημαίνουν σημαντικότητα $p<0,01$ και τρεις 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 Α=καλή αντίληψη υπογλυκαιμίας, ομάδα Β=κακή αντίληψη υπογλυκαιμίας.των βιοχημικών αντιδράσεων. Το (+) σημαίνει θετική επίδραση, το (-) σημαίνει αναστολή. ACT=Ακετύλ-καρνιτίνο-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 μας[30] 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.

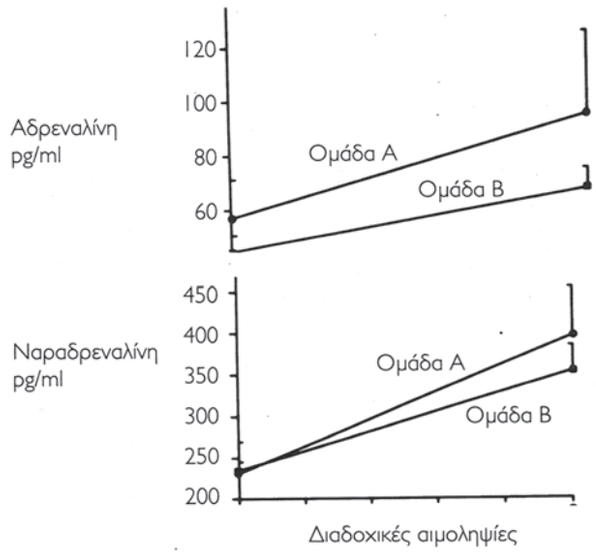
Το ίδιο φαινόμενο αποδείχθηκε και στον ΣΔ τύπου 1



σχήμα 7.2.3 Μεταβολές της αδρεναλίνης, ναραδρεναλίνης, αυξητικής ορμόνης (GH), κορτιζόλης και β-ενδορφίνης στη διάρκεια δοκιμασίας υπογλυκαιμίας.

μετά την πρόκληση υπερινσουλιναιμικής 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 υπο**γ**λυκαιμίας.

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 τρείς 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 ραδιοσεσημασμένες 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 γλυκονεογένεση.[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 αντιρρόπησή 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 αρρύθμιστο 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 υπερβολικό 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, ανήσυχο ύπνο με εφιάλτες, πρωϊνή 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 ΑΝΣ	61	65	42
Συμπτώματα ΝΓΠ*	51	51	45
Εγκεφ. δυσλειτ.	48	48	43

*ΝΓΠ=Νευρογλυκοπενία

Ύστερα από μέτρια χρήση οινοπνεύματος 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 οινοπνεύματος 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 βραδυνό 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]

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 οινοπνεύματος 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 εμμήνου κύκλου
- Γαστροπάρεση, έμετος
- Σύνδρομο δυσαπορρόφησης
- Μειωμένη αντίληψη οδηγιών, λάθη ασθενούς στις δόσεις ινσουλίνης, το ωράριο και τη δίετα.

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. Άποψη 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 (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, πυρουβικού ή κετογλουταρικού οξέος προφυλάσσει τα ευαίσθητα νευρικά κύτταρα από ανεπανόρθωτες και μόνιμες βλάβες. Το γεγονός αυτό παρατηρήθηκε σε πειραματόζωα ακόμη και όταν το πυρουβικό 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 συγχορήγηση γλυκόζης και πυρουβικού 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 σουλφονυλουριών.[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 diabe-tes mellitus. *Horm Metab Res* 1997;29:92-96.

4 Heller S, Chapman J, McCloud J, Ward J. Unrealiability 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, Tchobroutsky 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 off brain capillary endothelial glucose transporter gene expression via GLUT1 mRNA stabi-lization. *J Neurochem* 1993;60:2290-2296.
18 Nishizaki T, Matsuoka T. Low glucose enhances Na+/ glucose transport in bovine brainartery 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, Santeusanio 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 Banarer 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. Unawereness 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. Evidense 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 noctu-rnal 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 hypoglyce-mia 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 Gabriely I, Shamoon 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 all. 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 noc-turnal 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 Administrated After Severe Hypoglycemia Reduces Neuronal Death and Congitive 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 επαναιμάτωσης 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
ΚΕΦΑΛΑΙΟ

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 μειώσεις του κινδύνου εμφάνισης επιπλοκών στις μελέτες DCCT, UKPDS, Kumamoto και STENO-2.

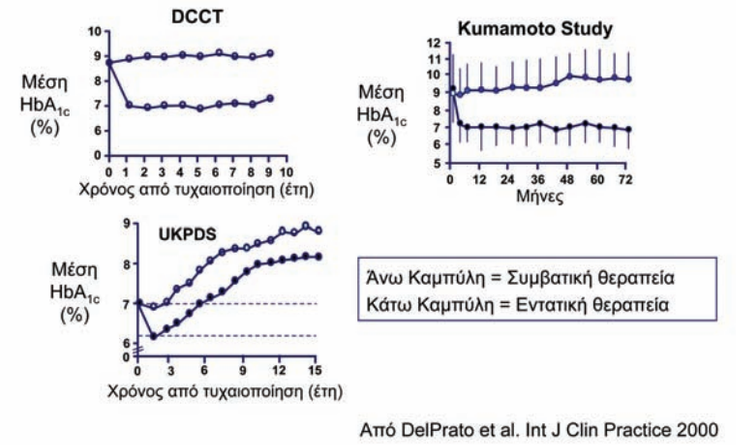
Στον σχήμα 1 φαίνεται η διακύμανση της HbA1c κατά τη διάρκεια των μελετών DCCT, UKPDS και Kumamoto.

* Σωστότερος όρος είναι η αρτηριοπάθεια.

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 Brownlee[1] 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 δραστικότητας των αντλιών ιόντων και της μεταβολής του ενδοκυττάριου 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



σχήμα 8.1.1 Επίπεδα HbA1c 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.

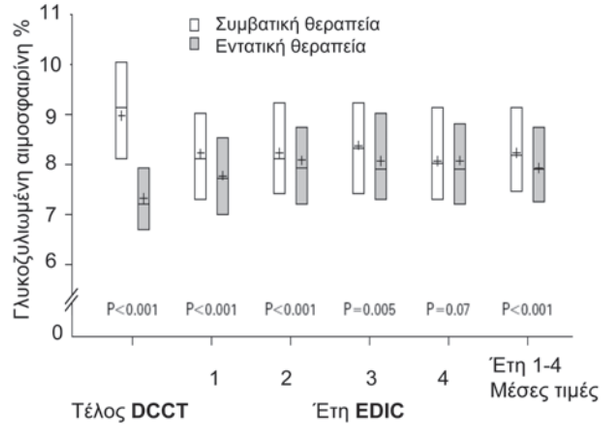
Η διάρκεια του ΣΔ και η ποιότητα του διαβητικού ελέγχου είναι παράγοντες πρωταρχικής σημασίας για την εμφάνιση των επιπλοκών, αλλά και με ίδιο επίπεδο ρύθμισης παρατηρούνται σημαντικές διαφορές στη συχνότητα και βαρύτητα των επιπλοκών. Υπολογίζεται ότι 25% των ασθενών δεν εμφανίζουν χρόνιες επιπλοκές 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.

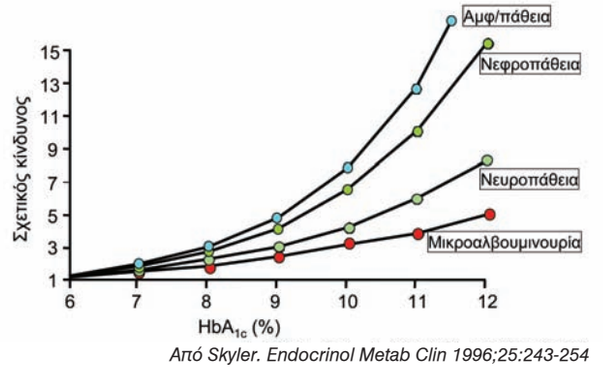
Όνομα μελέτης	DCCT	UKPDS	KUMAMOTO	STENO 2
Μείωση HbA1c	2%	0.9%	2%	0.5%
Αμφιβληστροειδοπάθεια	63%	17-21%	69%	58%
Νεφροπάθεια	54%	24-33%	70%	61%
Νευροπάθεια ΑΝΣ	60%	-	-	63%
Αγγειοπάθεια	41%	16%	-	53%

εμπλέκονται στην ευαισθησία ή στην αντοχή 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 παρέλθει 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 (HbA1c 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]



σχήμα 8.1.2 Διατήρηση καλύτερης ρύθμισης μετά την περίοδο εντατικής παρακολούθησης και ο ρόλος τη μεταβολικής μνήμης.



Από Skyler. Endocrinol Metab Clin 1996;25:243-254

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

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 Krolewski [7] υποστήριξε ότι υπάρχει ένα γλυκαιμικό όριο, με κριτήριο την HBA1c <8%, κάτω από το οποίο τα διαβητικά άτομα προστατεύονται σε μεγάλο βαθμό από την εμφάνιση μικροαγγειοπάθειας και περαιτέρω μείωση της HBA1c δεν έχει επίδραση άξια λόγου στη συχνότητα των επιπλοκών. Αντίθετα ήταν τα πορίσματα της μελέτης DCCT (Diabetes Control Complication Trial), σύμφωνα με τα οποία όσο χαμηλότερη είναι η HBA1c τόσο μικρότερη είναι η συχνότητα εμφάνισης μικροαγγειοπάθειας[8] (σχήμα 8.1.3) . Φαίνεται ότι η σχέση της HBA1c με τη συχνότητα της αμφιβληστροειδοπάθειας είναι συνεχής μη γραμμική.[9]

Το όριο αυτό φαίνεται να καθορίζεται στις τιμές HBA1c <7% σύμφωνα και με την μελέτη KUMAMOTO, στην οποία παρακολουθήθηκαν 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 HBA1c >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 κόστος[11] (πίνακας 8.1.2).

Τα ευρήματα της μελέτης DCCT[8] 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 καρδιαγγεικά προβλήματα δεν ήταν στατιστικά ισχυρές και υπήρχαν αρκετές διαφωνίες για το άν 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 μικροαγγειοπαθητικών 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 (άριστος έλεγχος υπεργλυκαιμίας, ΑΥ, υπερλιπιδαιμίας, διακοπή του καπνίσματος, μείωση του σωματικού βάρους, σωστή διατροφή και άσκηση). [20]

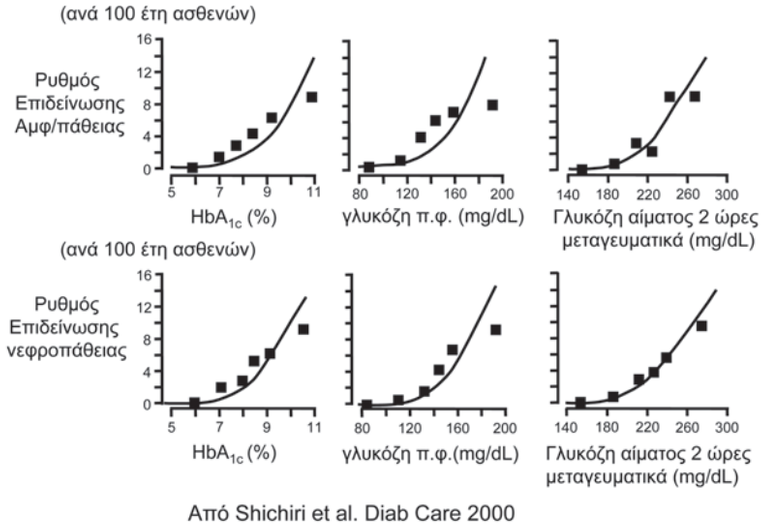
Στις ανωτέρω μελέτες, οι ευεργετικές επιδράσεις στα καρδιαγγειακά επεισόδια σε ασθενείς με ΣΔ του άριστου ελέγχου της ΑΥ και της υπερλιπιδαιμίας εμφανίστηκαν ύστερα από 4-5 χρόνια παρακολούθησης. Στις μελέτες DCCT/EDIC και STENO-2, ωστόσο, τα ευεργετικά αποτελέσματα του καλού γλυκαιμικού ελέγχου εμφανίστηκαν 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 σουλφονυλουρίες 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



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 φιμπρονεκτίνης και της λαμινίνης.
- Αύξηση της σύνδεσης πρωτεϊνών του πλάσματος (IgG, λευκωματίνη, IgM, C3).

Οι πιθανολογούμενοι παθογενετικοί μηχανισμοί της μικροαγγειοπάθειας είναι δυνατόν να ταξινομηθούν σε τρείς 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 Heamoglobin 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 complicati-ons 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, Sleigh 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

Ν. 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 αναγωγάση 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, αιμορρεολογικοί 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 Siperstein[1] 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 αιτίων 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 φλουοροαγγειογραφία φαίνονται ως υπερφθορίζοντα λευκωπά στίγματα και συνήθως εμφανίζουν διαρροή της χρωστικής (εικόνα 8.2.1.2).[7]

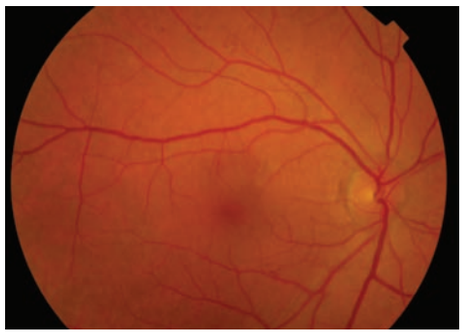
Οι αιμορραγίες εδράζονται συνήθως στο βάθος του αμφιβληστροειδούς, έχουν σχήμα στρογγυλό και μέγεθος ποικίλο. Οι μικρές αιμορραγίες συγχέονται με τα μικροανευρύσματα. Εντοπίζονται συχνά στην περιοχή της ωχράς κηλίδας, μεταξύ των άνω και κάτω κροταφικών αγγείων του βυθού (εικόνα 8.2.1.3). Οι αιμορραγίες, 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 φθορισμό[7] (εικόνα 8.2.1.2).

Τα εξιδρώματα του διαβητικού βυθού διακρίνονται σε μαλακά ή βαμβακόμορφα και σε σκληρά ή κηρώδη.

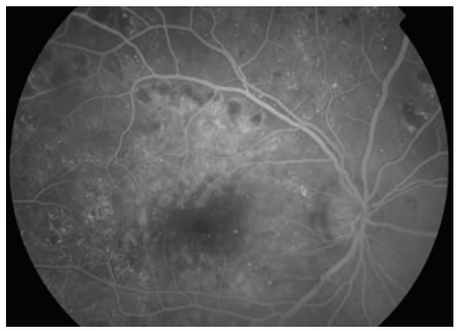
Τα **μαλακά ή βαμβακόμορφα εξιδρώματα** είναι λευκωπά, ευμεγέθη, παρόμοια με τα αντίστοιχα της υπερτασικής αμφιβληστροειδοπάθειας (εικόνα 8.2.1.4). Διαρκούν συνήθως λίγες εβδομάδες. Αν υπάρχουν περισσότερα από πέντε βαμβακόμορφα εξιδρώματα θεωρείται πιθανή η εμφάνιση υπερπλαστικής μορφής αμφιβληστροειδοπάθειας 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

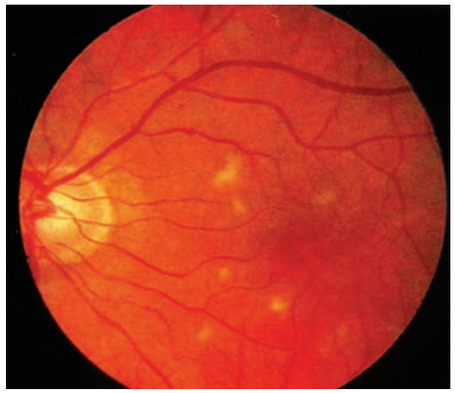


εικόνα 8.2.1.1 Μικροανευρύσματα.

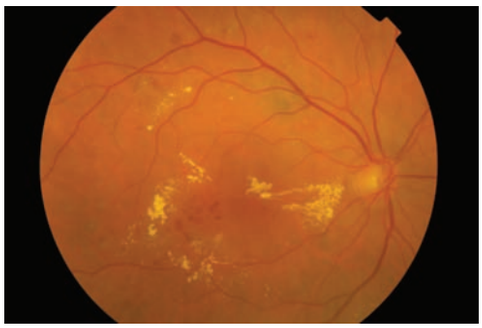


εικόνα 8.2.1.2 Φθοριοαγγειογραφία που δείχνει πολλά μικροανευρύσματα και άλλες αλλοιώσεις.

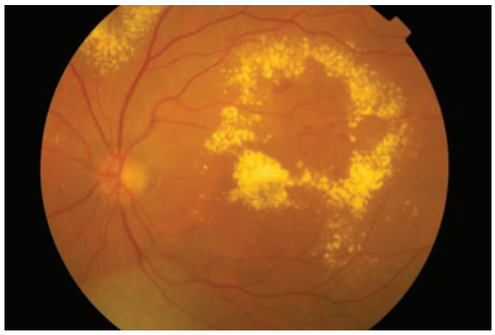
εικόνα 8.2.1.3 Μικρές αιμορραγίες.



εικόνα 8.2.1.4 Μαλακά εξιδρώματα.

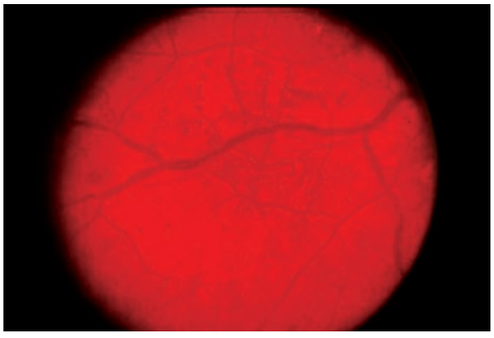


εικόνα 8.2.1.5 Σκληρά εξιδρώματα.



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 εξαγγείωση στοιχείων 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 στάδιό 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

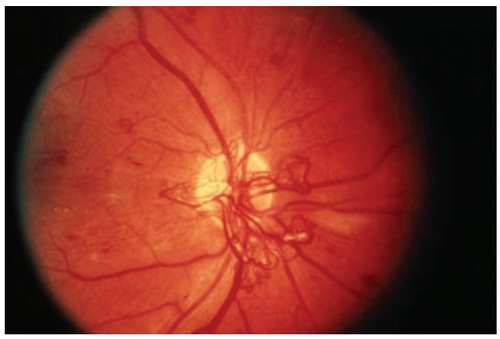
Η διαύγεια του υαλοειδούς μπορεί να επηρεαστεί από την πορεία μέσα σε αυτό νεόπλαστων τριχοειδών και από την ανάπτυξη ινώδους ιστού. Τα νεόπλαστα τριχοειδή είναι δυνατόν να αιμορραγήσουν και να χυθεί το αίμα μέσα στο υαλοειδές, το οποίο θολώνει. Τότε ο ασθενής έχει την εμπειρία αιφνίδιας απώλειας της 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

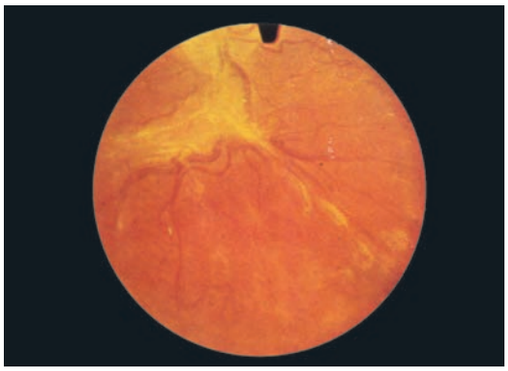
Η εμφάνιση νεόπλαστων τριχοειδών στην ίριδα προκαλεί τη λεγόμενη ερύθρωση της ίριδας. Χαρακτηρίζεται από την παρουσία πολυάριθμων μικρών αγγείων που αλληλοπλέκονται γύρω από τα όρια της κόρης και από άλλη ομάδα αγγείων που αναπτύσσονται στην περιφέρεια της ίριδας και συνδέονται συχνά με τα προηγούμενα (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*

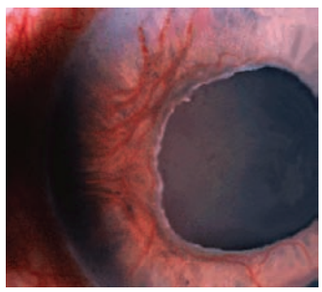
Στις δύο τελευταίες δεκαετίες υπήρξαν πολλές νέες τεχνικές για την υψηλής ανάλυσης απεικόνιση του αμφιβληστροειδούς που «μεταμόρφωσαν» εντελώς το τοπίο. Ωστόσο, η έρευνα συνεχίζεται και ολοένα



εικόνα 8.2.1.9 Νεόπλαστα τριχοειδή.



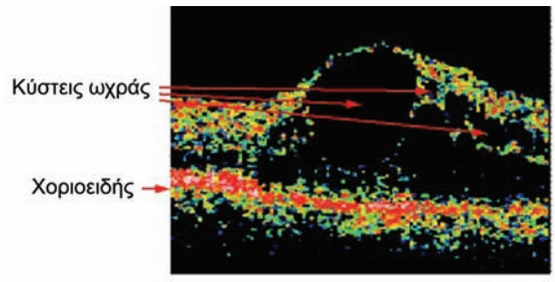
εικόνα 8.2.1.10 Αυξητική αμφιβληστροειδοπάθεια. Παραγωγή ινώδους ιστού.



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 βιομικροσκόπηση του βυθού με τη χρήση σχισμοειδούς λυχνίας και του ειδικού φακού, η στερεοσκοπική φωτογράφηση και απεικόνισή του καθώς και η διενέργεια αγγειογραφίας με τη χρήση είτε φλουοροσκεΐνης 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 φωτογράφηση 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 φωτογράφησης 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 εξάλειψη 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.

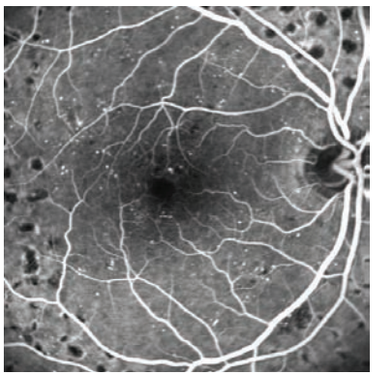
Οπτική τομογραφία συνοχής.

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 (φωτογράφηση του βυθού, φλουοροαγγειογραφία) 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, φωτοϋποδοχέων).

Το 1991 αναπτύχθηκε το πρότυπο μοντέλο του οποίου η λειτουργία βασιζόταν στη συμφασική ιντερφερομετρία. Η OCT χρησιμοποιεί για τη σάρωση το υπέρυθρο φάσμα φωτός (840mm) 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 αμφιβληστοειδοπάθειας, 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 φλουροσκεΐνης 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 ιδιαιτέρως 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 HPA 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 εξέλιξής 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:

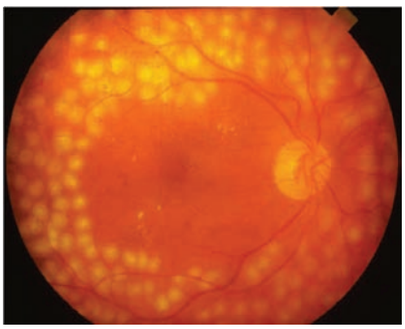
Πρώιμη ΠΔΑ: δεν πληροί τον ορισμό της υψηλού κινδύνου ΠΔΑ που θα αναφερθεί παρακάτω. Ο κίνδυνος ανάπτυξης υψηλού κινδύνου ΠΔΑ εντός πενταετίας είναι 75%. Αυτοί οι οφθαλμοί πρέπει να υποβληθούν σε παναμφιβληστροειδική φωτοπηξία˙ ακόμη και σε οίδημα της ωχράς έστω και σε μη κλινικά σημαντικό, ευνοούνται 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 οιδήμα 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 συνήθως 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 αιμορρεολογία 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 παθογνωμονική 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 φλουοροαγγειογραφία.

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] Ακολούθως, άλλα προϊόντα που προέρχονται από την κυκλοφορία, π.χ. φιμπρονεκτίνη, 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 ωσμωτικά 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.

Αιμορρεολογικοί παράγοντες

Αιμορρεολογικοί παράγοντες πιθανώς παίζουν ρόλο στην παθογένεια της αμφιβληστροειδοπάθειας προκαλώντας αύξηση της πηκτικότητας 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 υποξία[17] 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 ανευρύνσεις των μετατριχοειδικών φλεβιδίων, που στη βυθοσκόπηση φαίνονται σαν στικτές αιμορραγίες, αλλά είναι μικροανευρύσματα.

Η ισχαιμία του αμφιβληστροειδούς προκαλεί έκκριση 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 ιδιαιτέρως.

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, ωχροπάθεια 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 φυσιολογικώς 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 αμφιβληστροειδοπαθειών[24] 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 αμφιβληστροειδοπάθεια[28] 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 ενδοκυττάριους βιοχημικούς μηχανισμούς που επιτρέπουν την έκφραση και μετάδοση του μηνύματος του VEGF. Ένα ενδιαφέρον πεδίο από δυνητική 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.
- Άφθονη 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 τρείς 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 διάρκεια 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]

πίνακας 8.2.1.1 Η συχνότητα της αμφι/πάθειας και η πρόοδός της σε παραγωγική μορφή μετά από 10 χρόνια διάρκεια διαβήτη.[25]

	Συχνότητα	Εξέλιξη σε παραγωγική μορφή
ΣΔ τύπου 1	89%	30%
ΣΔ τύπου 2 σε ινσουλίνη	79%	24%
ΣΔ τύπου 2 χωρίς ινσουλίνη	67%	10%

Η συχνότητα της αμφιβληστροειδοπάθειας είναι μηδαμινή πριν από τα πρώτα 5 χρόνια του διαβήτη σε ασθενείς που διαγνώσθηκαν 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 Τύπου2β
Αρχόμενη (Υποστρώματος)	30,4	27,3	30,6
Μέτρια έως σοβαρή μη παραγωγική μορφή	17,6	8,5	25,7
Παραγωγική μορφή χωρίς χαρακτήρες υψηλού κινδύνου	13,2	1,4	9,1
Παραγωγική μορφή με χαρακτήρες 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 πρώιμης 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 Winsconsin 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 ενδαγγειακής πήξης.[56,57]. Η επίτευξη της ευγλυκαιμίας σε αρρύθμιστους 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 αντιρροπεί 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 αρρύθμιστους 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 ινσουλινοθεραπεία 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 τρείς 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 βελτιωνόνταν, 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 μηχανισμοί 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 φωτογράφηση 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 εξέλιξή 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 χοριοαμφιβληστροειδίτιδα[5] 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 ερευνήθηκαν 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 νυκταλωπία, η ελάττωση της προσαρμογής και η ελάττωση της χρωματικής αντίληψης εξαρτώνται από την έκταση και την ισχύ των εγκαυμάτων. Η χοριοειδική διίδρωση, 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, φλουοροαγγειογραφικά 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 εφαρμογή της τεχνικής αυτής είναι η μελέτη πρόσφατης φλουοροαγγειογραφίας για την αντιμετώπιση των αλλοιώσεων που πρέπει να υποβληθούν σε φωτοπηξία.

Σκοπός της εστιακής φωτοπηξίας είναι να φωτοπήξουμε όλα τα μεμονωμένα μικροανευρύσματα, τις ομάδες των μικροανευρυσμάτων 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 ανάγγεια 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 φλουοροαγγειογραφικό 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 θηλοωχρικό 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 panretinal 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 επιθηλίου, 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 μελάγχρουν επιθήλιο, έχουν δευτερογενώς ευεργετική επίδραση στην «αποκατάσταση» των ενδοθηλιακών κυττάρων στον έσω αιματοαμφιβληστροειδικό φραγμό. Έχει αποδειχθεί πειραματικά σε πιθήκους cynamologus ότι το μελάγχρουν 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 βιομικροσκόπηση και όχι φλουοροαγγειογραφικά.

3. Η φλουοροαγγειογραφία 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 φλουοροαγγειογραφικά 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 φλουοροαγγειογραφίας 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 ανακτάται 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 έλξη 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 το70%. 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-ΜΕΑ στη διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια. Στη μελέτη EUCLID (που αποτελεί σκέλος της EURODIAB) χορηγήθηκε λισινοπρίλη σε μη υπερτασικούς διαβητικούς επί δύο χρόνια με τυχαιοποιημένη 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 αποδειχτθεί 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 Poulsen, 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 υττρίου (Y90).[101] Ωστόσο οι ανεπιθύμητες ενέργειες μίας τέτοιας ακρωτηριαστικής θεραπείας ήταν πολλές και σήμερα έχει εγκαταλειφθεί.

Στις ΗΠΑ εφαρμόστηκε τα τελευταία χρόνια ακτινοβόληση 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 τυχαιοποιήθηκαν 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 μέχρις στιγμής επιστημονικά δεδομένα.

Αντιαγγειογενετικά στεροειδή

Πρόκειται για τα στεροειδή Τριαμκινολόνη (Triamcinolone Acetonide, TA) και Anecortave Acetate.

Τριαμκινολόνη

Τα κορτικοστεροειδή όπως η ΤΑ 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 ΤΑ 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 ΤΑ, τόσο στη ΔΑ όσο και σε άλλες οφθαλμολογικές παθήσεις που προκαλούν οίδημα της ωχράς και νεοαγγείωση. Φαίνεται ότι η δράση της ΤΑ 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 ραγοειδιτικό 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 ΤΑ 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 ενδοφθαλμίτιδα [107] 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 ΤΑ 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 ΤΑ 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 πειραματόζωων 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 ΙΙΙ 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 ΔΑ[109] 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. Τυχαιοποιημένη μελέτη φάσεως ΙΙ 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 μοντέλα[112] 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 ΙΙ 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

1 Siperstein MD, Raskin P, Burns H. Electron microscopic quantification of diabetic microangiopathy. *Diabetes* 1973;22:514-527.

2 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.

3 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.

4 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.

5 Whittinghton TH. The Eyes. In Oakley WG, Pyke DA, Taylor KW, eds, *Clinical diabetes and its biochemical basis*. Blackwell, London 1968:457-505.

6 Klein R. Diabetic Retinopathy. Annu Rev Public Health 1996;17:137.

7 Bresnick GH. Backround Diabetic Retinopathy. *In Retina*, Editor Ryan SJ, CV Mosby 1989:327-366.

8 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.

9 Davis M D. Proliferative diabetic retinopathy. *Retina*, 367-400. Editor Ryan SJ C V Mosby 1989.

10 Οικονομίδης Π. Διαβητικό οίδημα της ωχράς. *Οφθαλμολογία* 1998;10:270.

11 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.

12 Cogan DG, Toussaint D, Kuwabar T. Retinal vascular pa-tterns. IV Diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1961;66:366-378.

13 Frank RN. On the pathogenesis of diabetic retinopathy. A 1990 update. *Ophthalmology* 1991;98:586-593.

14 Ashton NA. Vascular basement membrane changes in diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1974;58:344-366.

15 Dintenfass L. Blood viscosity factors in severe nondiabetic and diabetic retinopathy. *Biorheology* 1977;14:151-157.

16 Little HL, Sachs AH. Role of abnormal blood rheology in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1977;83:522-534.

17 McMillan DE, Utterback NG, LaPoma J. Reduced erythrocyte deformability in diabetes. *Diabetes* 1978;27:895-901.

18 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.

19 Ditzel J. Oxygen transport impairment in diabetes. *Diabetes* 1976;25(2 Suppl) :832-838.

20 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.

21 Chantelau E. Evidence that upregulation of serum IGF-1 concentration can trigger acceleration of diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1998;82:725-730.

22 Michaelson IC: The mode of development ot the vascular system of the retina, with some observations on its significance for certain retinal diseases. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1948;68:137-180.

23 Ashton N: Retinal Neovascularization in health and disease. *Am J Ophthalmol* 1957;44;7-24.

24 Ferrara N. Vascular Endothelial Growth Factor: Basic Science and Clinical Progress. *Endocrine Reviews* 25:581-611.

25 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 amajor 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 ie mediated by protein Kinace 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 Wisconin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retionopathy 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 Θαλασινός Ν. Αιματολογικαί παράμετροι και πιθανή σχέσις αυτών προς τας επιπλοκάς του σακχαρώδους διαβήτου. 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 subcuta-neous insulin infusion in relation to retinopathy and neuro-pathy. *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, Aagenaes 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, Gorm-sen 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 reti-nopathy 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, Algvere 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 micro-angiopathy. *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), *Σύχρονες 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, Noureddin 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 εξωκυττάριου 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 διαπίστωσή της. Οι θολερότητες του φακού μοιάζουν με νιφάδες χιονιού και εντοπίζονται αρχικά πίσω από το οπίσθιο και το πρόσθιο περιφάκιο. Αν η διαπίστωση των θολεροτήτων του φακού γίνει πρωίμως, 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 ωχράς 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 Whittinghton 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 Opinion 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

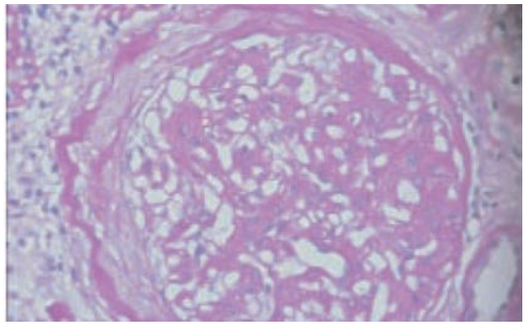
Ο ΣΔ είναι στον ανεπτυγμένο κόσμο η πρώτη αιτία χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας (ΧΝΑ), η οποία άμεσα ή έμμεσα αποτελεί αιτία θανάτου των διαβητικών ασθενών.[1] Η διαβητική νεφροπάθεια είναι κοινή επιπλοκή και των δύο κύριων τύπων διαβήτη, αλλά αφορά συχνότερα τους ασθενείς με ΣΔ τύπου 1, οι οποίοι έχουν 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.



εικόνα 8.3.1.2 Διάχυτη 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 φλουοροαγγειογραφία γίνονται ευκολότερα και συχνότερα απ' ό,τι η βιοψία νεφρού. Η πραγματική συχνότητα της διαβητικής νεφροπάθειας δεν πρέπει 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 Kiemmestiel και Wilson το 1936 και τις συσχέτισαν με τη συνύπαρξη διαβήτη, υπέρτασης, οιδημάτων 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 Kiemmestiel 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 υλικό 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
- Κενοτοπιώδης 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.

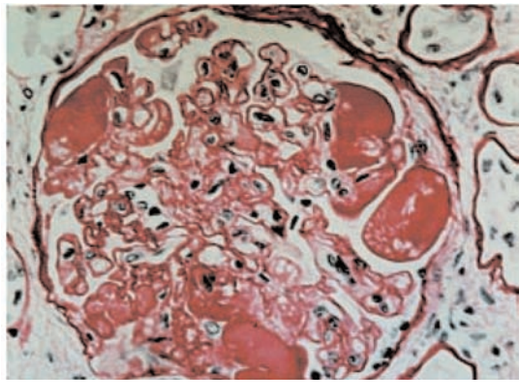
Οι υπόλοιπες παθολογοανατομικές αλλοιώσεις είναι "εξιδρωματικές βλάβες" που δεν θεωρούνται παθογνωμονικές του διαβήτη. Πρόκειται για μηνοειδείς σχηματισμούς στην περιφέρεια του σπειράματος, που αποκαλούνται επίσης και "καψικές σταγόνες" (εικόνα 8.3.1.3). Τα αρτηρίδια των σπειραμάτων κατά κανόνα εμφανίζουν 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 πινοκύττωση γλυκόζης.[12] Στις περιπτώσεις αυτές, η εμφάνιση των σωληναρίων είναι κενοτοπιώδης. Ανάλογη εμφάνιση έχουν τα εγγύς νεφρικά σωληνάρια σε περιπτώσεις οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, που δημιουργείται μετά την παρατεταμένη μεγάλη υπεργλυκαιμία και αφυδάτωση και συγκεκριμένα σε περιπτώσεις υπερωσμωτικού μη κετωσικού διαβητικού κώματος.

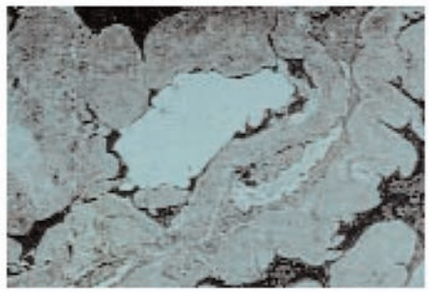
Η βασική μεμβράνη και το μεσάγγειο

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, λαμινίνη, φιμπρονεκτίνη, 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 υδροξυλυσίνης 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] Υποστροφή των αλλοιώσεων 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 απο 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 Παράχοντες 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 ζωϊκών
- 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.

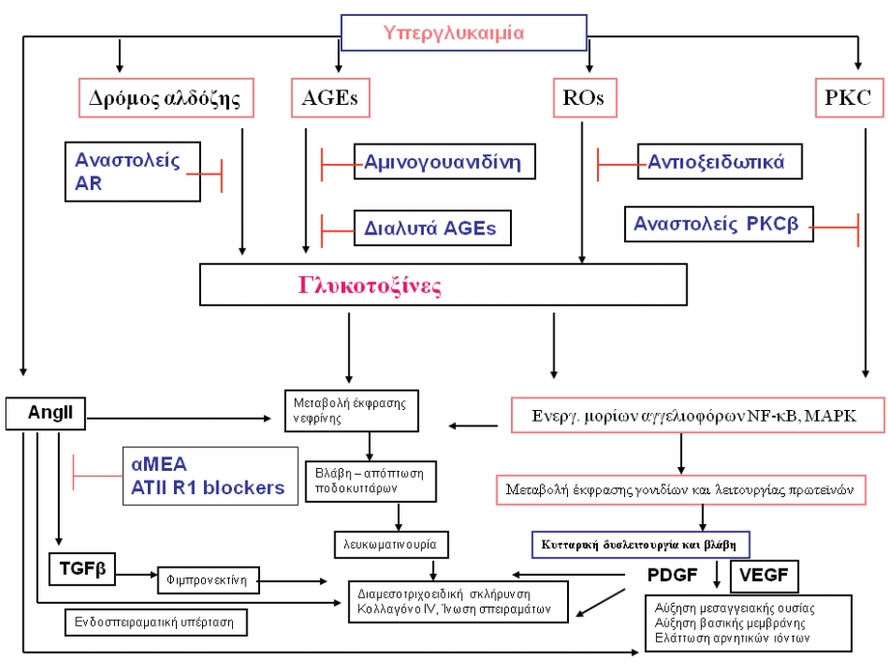
Ο ρόλος του δρόμου εξοζαμίνης

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 διακυλγλυκερόλης η οποία προκαλεί ενεργοποίηση της PKCβ. Σε πειραματόζωα βρέθηκε ότι η αυξημένη γλυκόζη αυξάνει τον ρυθμό σχηματισμού διακυλγλυκερόλης με τελικό αποτέλεσμα αυξημένη δραστικότητα της 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 δραστικότητας των αντλιών ιόντων και της μεταβολής του ενδοκυττάριου 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 πρωτεογλυκανών 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 φιμπρονεκτίνης και του κολλαγόνου τύπου IV στα σπειράματα. [58]

Η ενεργοποίηση της PKCβ μειώνεται με τη χορήγηση ενός αMEA (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-κB** ενεργοποιείται από τη γλυκόζη μέσω της PKC και απευθείας μέσω των AGES, των πολυολών και της Ang II. Ο ενεργοποιημένος NF-κB και ιδίως η υποομάδα του p65 [64] 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-κB αποτελεί έναν εξίσου σημαντικό παράγοντα στην παθογένεια της διαβητικής νεφροπάθειας και σημείο αλληλεπίδρασης μεταβολικών και αγγειακών επιδράσεων.[66]

Η **MAPK** συμβάλλει στη μεταφορά εξωκυττάριων μηνυμάτων στα κύτταρα, τα οποία αντιδρούν αναλόγως. 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 φιμπρονεκτίνης 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 αMEA 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 TGFβ˙ 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 σωληνάρια, 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 ενδοκυττάριας 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 TGFβ1στα 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 αρρύθμιστοι 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 Α2. [95] Η αυξημένη γλυκόζη του πλάσματος συμβάλλει μέσω γλυκοζυλίωσης πρωτεϊνών στη σύνθεση εξωκυττάριας 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 φιμπρονεκτίνη 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 ενδοκυττάριων μεσολαβητών που ενοχοποιούνται για τις νεφρικές βλάβες όπως:

- PKCβ
- NTF (Πυρηνικός μεταγραφικός παράγοντας)
- NFκB (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 δραστικότητας 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 μικροαγγειοπαθητικών 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 ΑΝΡ, ορισμένες προσταγλανδίνες και το οξείδιο του αζώτου (ΝΟ). Η ουδέτερη ενδοπεπτιδάση (ΝΕΡ), που είναι μια μεταλλοπεπτιδάση, διασπά το ΑΝΡ. Έχει παρασκευαστεί φάρμακο, η Ομαπατριλάτη, που αναστέλλει την ΝΕΡ 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 ΝΟ 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 παρατηρήσεις της σπειραματικής μορφολογίας σε γονείς και αδέλφια 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 σωληνάρια καθορίζεται από τη δραστικότητα 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

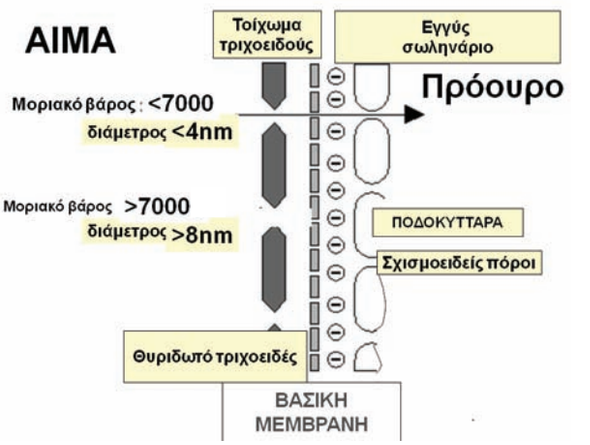
mg/24ωρο. Με τη χρησιμοποίηση ραδιοανοσολογικών και άλλων σύγχρονων μεθόδων έγινε δυνατός ο προσδιορισμός πολύ μικρών ποσών λευκωματίνης στα ούρα και δημιουργήθηκε ο όρος της μικρολευκωματινουρίας, που περιλαμβάνει αποβολή λευκωματίνης από 30-300 mg/24ωρο ή από 20-200 μg/min. Στα ούρα εκτός από τη λευκωματίνη 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 ρυθμιζόμενο 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 πρωτείνη 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 ΑΤ1 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 mg24h	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 δραστικότητας του ενζύμου γλυκοζαμινυλ-Ν-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 (μακρολευκωματουρία-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 ινσουλινοθεραπευόμενο 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 υποστροφής 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)	Μετά την επίτευξη γλυκαιμικού ελέγχου	Τύπος 1: ετησίως μετά την 1η 5ετία Τύπος 2: ετησίως
Κάθαρση κρεατινίνης		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 μικρολευκωματουρία 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 λευκωματουρία 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 δραστικότητας 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 υποπρωτεϊναιμίας. Στο πρώιμο και δυσανάλογο οίδημα συμβάλλει η συνύπαρξη διαβητικής νευροπάθειας 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 χρόνια. Η βυθοσκόπηση, κατά κανόνα, αποκαλύπτει αλλοιώσεις διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας. Η έλλειψη αμφιβληστροειδοπάθειας πρέπει να οδηγήσει σε αναζήτηση άλλων αιτίων 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.

πίνακας 8.3.1.6 Κλινικά χαρακτηριστικά ΧΝΑ σε διαβητικούς ασθενούς.

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 νευροπάθειας του ΑΝΣ (ορθοστατική υπόταση, γαστροπάρεση, διαβητικές διάρροιες)
7. Καχεκτική εμφάνιση
8. Ψυχολογικά προβλήματα, πεσμένο ηθικό

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 επαναπροσδιορισμοί 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 νευροπάθειας του ΑΝΣ· οι συχνές και με υποτροπές ουρολοιμώξεις δίνουν τη χαριστική 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 ADA φαίνονται στον πίνακα 8.3.1.8.

πίνακας 8.3.1.7 Βασικές αρχές θεραπευτικής αντιμετώπισης διαβητικού νεφροπαθούς ασθενούς.

- Διακοπή νεφροτοξικών φαρμάκων
- Διακοπή σουλφονυλουριών και διγουανιδών
- Χορήγηση μικρών δόσεων ινσουλίνης
- Τακτικός αυτοέλεγχος γλυκόζης αίματος
- Διάγνωση και αντιμετώπιση ουρολοιμώξεων
- Παρακολούθηση ηλεκτρολυτικών και αναλόγως παρέμβαση (ιδίως υπερκαλιαιμίας)
- 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 διττανθρακικού 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

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 κατάστασηςτων 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 μικροαγγειοπαθειακών 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 λευκωματουρίας 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 λευκωματουρία 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 λευκωματουρία 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 πλεον 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 παρουσίαζουν 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 λευκωματουρία.[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 ΙΙ (AT_1). Βρέθηκε ότι ελαττώνουν την αποβολή λευκωματίνης και επιβραδύνουν την εξέλιξη της νεφρικής νόσου, όπως εξάλλου κάνουν και οι αΜΕΑ. [215] Μάλιστα, οι AT_1 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 AT_1 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 μικρολευκωματουρία, η προσθήκη ιρμπεσαρτάνης στη θεραπεία προκάλεσε είτε υποχώρηση της μικρολευκωματουρίας είτε σημαντική μείωση της πιθανότητας μετάπτωσης σε μετρητή λευκωματουρία, παρά την παρόμοια μείωση της ΑΠ στις ομάδες αντιυπερτασικής αγωγής που συγκρίθηκαν.[218] Στη μελέτη MARVAL, φάνηκε υπεροχή ενός AT_1 αποκλειστή (βαλσαρτάνη), έναντι του αποκλειστή διαύλων ασβεστίου (αμλοδιπίνη).[219] Σε μία εργασία (μελέτη CALM) έγινε σύγκριση ενός AT_1 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 HbA1c περίπου 6-7%- και φυσιολογικής αρτηριακής πίεσης (130/80 mmHg) θεωρείται ότι προσφέρει σημαντική έως απόλυτη 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 δίαιτας 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 iv 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/KgΒΣ/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	Διαιτα 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 λευκωματίνης στα ούρα διαρκεί όσο τηρείται η δίαιτα. Με την επιστροφή σε δίαιτα με πρωτεΐνες 1-1,2 g/Kg ΒΣ τα ευνοϊκά αποτελέσματα στη νεφρική λειτουργία δεν διαρκούν.[235]

Στους διαβητικούς με μικρολευκωματινουρία και φυσιολογική νεφρική λειτουργία, δίαιτα χαμηλή σε πρωτεΐνες ελαττώνει την απέκκριση λευκωματίνης, χωρίς μεταβολή της GFR.[236] Ο περιορισμός των λευκωμάτων σε 0,6 g/Kg ΒΣ είναι πιθανό να δημιουργήσει μείωση της μυϊκής δύναμης και αύξηση του λίπους του σώματος, εφόσον η δίαιτα είναι ισοθερμιδική.[237] Για να μην έχει δυσμενείς επιδράσεις στο ισοζύγιο του αζώτου, η δίαιτα με περιορισμό πρωτεϊνών πρέπει να συνδυάζεται με άριστη ρύθμιση του διαβήτη.[238] Έχει μάλιστα δειχθεί ότι η εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία συνδυάζεται καλύτερα με τη μεταβολική προσαρμογή που γίνεται, όταν εφαρμόζεται δίαιτα με μικρή ποσότητα πρωτεϊνών.[239]

Σε διάφορες μελέτες, ο περιορισμός των πρωτεϊνών της δίαιτας 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 δίαιτα με πρωτεΐνες 0,67 g/Kg ΒΣ 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 δίαιτα με περιορισμό πρωτεϊνών ελάττωσε τη λευκωματινουρία και τον ρυθμό πτώσης της νεφρικής λειτουργίας.[244] Σε πιο πρόσφατη εργασία που ήταν τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη και είχε τετραετή διάρκεια, περιελήφθησαν 82 ασθενείς με προχωρημένη νεφροπάθεια. Η μελέτη έδειξε ότι μέτρια περιορισμένη πρόσληψη πρωτεΐνης (0,9 g/Kg ΒΣ 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 δίαιτα 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 δίαιτα με πρωτεΐνες λιγότερες από 0,6 g/Kg ΒΣ είναι πτωχή, γι' αυτό συνιστάται από μερικούς συγγραφείς να μη μειώνεται το ποσό των πρωτεϊνών κάτω από 0,8 g/Kg ΒΣ, 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. Χειροτέρευση όρασης
4. Δυσχέρειες ρύθμισης ΣΔ - μεγάλες διακυμάνσεις σακχάρου, συχνές υπογλυκαιμίες
5. Δυσκοιλιότητα ή διάρροιες, 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) Anual 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 disea-se in patients with type 1 diabetes mellitus. *J Am Soc of Nephr* 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. *Dia-betologia* 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 betw-een 1947 and 1973. *Diabetes Care* 1978;1:168-188.

11 Kiemmestiel P, Wilson C. Intercapillary lesions in the glomeruli of the kidney. *Am J Path* 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 CF, Osterby F, Gundersen HJC. Early functional and morphologic ascular renal consequenses 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 corellation 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 lessions 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, Guyndersen HJG, Nyberg G, Aurell M. Advanced diabetic glomerulopathy. Quantitative structural cha-racterisation 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 dia-betic nephropathy. *Diabetes* 1989;38:1148-1157.

25 Fioretto R, Stehouwer CDA, Mauer M et al. Heterogeneous nature of microalbuminuria in NIDDM: Studies of endothe-lial function and renal structure. *Diabetologia* 1998;41:233-236.

26 Steffes MW, Brown DM, Bargen 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 aninoguanidine 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 streptozocin-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 glyca¬tion 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 glyca-tion 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 recep¬tor 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 gly¬cation end products and the receptor for advanced glycat¬ed end products colocalise in organs susceptible to dia¬betic microvascular injury: immunohistochemical studies. *Diabetologia* 1997;40:619-628.

46 Kelly DJ, Gilbert RE, Cox AJ, Soulis T, Jerums G, Coo¬per ME. Aminoguanidine ameliorates overexpres¬sion of prosclerotic growth factors and collagen deposi¬tion in experimental diabetic nephropathy. *JASN* 2001;10:2098-2107.

47 Tsuchida K, Makita Z, Yamagishi S et al. Suppres¬sion of transforming growth factor beta and vascular en¬dothelial 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. Normaliz¬ing 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. Reac¬tive 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. Ameliora¬tion of accelerated diabetic mesangial expansion by treat¬ment 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-{beta}1 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. Pre¬vention 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. Diabe¬tes 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-nucle¬ar factor kappa-β a pivotal transcription factor in chron¬ic 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 fac¬tor 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 subtotally 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 concentra¬tion, 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 mesan¬gial 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 dia¬betes. *Diabetes* 1999;48:2229-2239.

77 De Vriese AS, Tilton RG, Elger M, Stephan CC, Kriz W, Lameire NH Antibodies against vascular endothe¬lial growth factor improve early renal dysfunction in ex¬perimental diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:993-1000.

78 Gilbert RE, Cox A, McNally PG et al. Increased epidermal growth factor inexperimental diabetes related kidney growth in rats. *Diabetologia* 1997;40: 778-785.
79 Flyvbjerg A, Landau D, Domene H, Hernandez L, Gron¬baek H, Leroith D. The role of growth hormone insulin-like growth factors (Igfs), 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, PKCalpha, and GLUT1 in mesangial cells in vit¬ro. *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 pa-tients by 6 mo of aldose reductase inhibition tolrestat. *Dia-betes* 1991;40:527-531.
87 Ishii H, Tada H, Isogai S. An aldose reductase in¬hibitor prevents glucose-induced increase in transforming growth factor-beta and protein kinase c activity in cul¬tured 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 al¬dose reductase inhibitor (Tolrestat) in diabetes ± 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 kid-ney 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 β1 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-û1 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 PriceDA, 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, Luetcher 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, Coo¬per 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, Gluud 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.

125β 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 concetration. *Am J Epidem* 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 dia-betic nephropathy. *N Engl J Med* 1988;318:140-145.
131 Mangili R, Bending JS, Scott GS, Li LK, Cupta A, Viberti GC. Increased sodium lithium coutrertransport 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 countrertransport in microalbuminuric IDDM patients. *Hypertension* 1990;15:570-575.
133 Crompton C, Balfe JW, Balfe JA, Chatzilias 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, Norgaak K et al. Increased blood pressure and erythrocyte sodium/lithium counterrtransport are not inherited in diebetic nephropathy. *Diabetology* 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 exerscise in diabetic subjets. *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 du-ring 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 ofreactive oxygen species. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89:6309-6313.
146 Brinkkoetter PT, Holtgrefe 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 mescle 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 an 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 nephro-pathy 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 - α 10 year prospective study. *Diabetologia* 1993;36 (Suppl. 1):A215.

163 arrett 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 com-plications 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 compli-cations 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 microascular complications in type 2 diabetes: United Kingdom Pro-spective 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 perdicts 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-depedent diabetes mellitus. A systematic onerview 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 inci-pient 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 micrvascular 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 Nefprol* 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 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.
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 Trans-plant* 1998;13 Suppl 8:49-52.
241 Hoffer LJ, Taveroff A, Hamadeh MJ. Dietary protein restricti-on 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 mo-derate changes in protein intake on urinary albumin excre-tion 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]

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

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, Brynger 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, Guttmann 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.

7α 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.

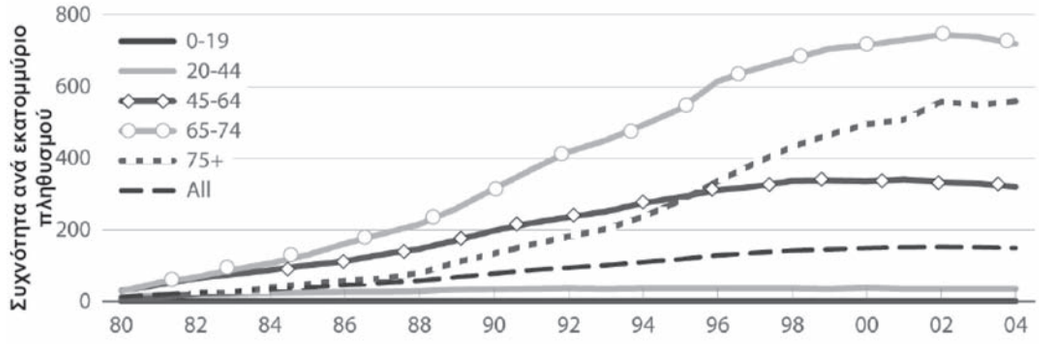
Παρά τη βελτίωση των μεθόδων εξωνεφρικής κάθαρσης, η θνητότητα των διαβητικών ασθενών εξακολουθεί να παραμένει υψηλή, γεγονός που σχετίζεται με την παρουσία διαφόρων παραγόντων νοσηρότητας κατά την έναρξη της θεραπείας.[3] Σχετικά με την εμφάνιση της καρδιαγγειακής νόσου, οι παράγοντες κινδύνου είναι 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 Kempernan 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 καθετηριασμούς 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.

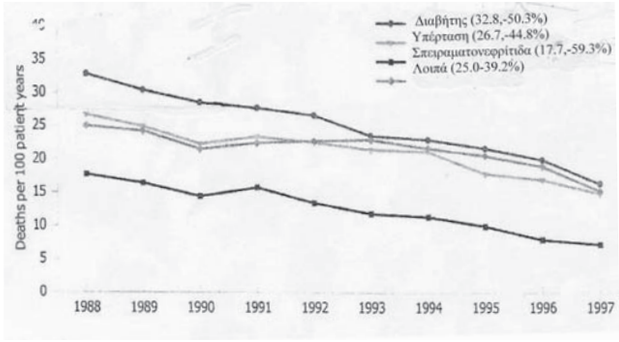
δ) Η μικρή αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος σε συνδυασμό με την ελάττωση της αποβολής θερμότητας, λόγω δερματικής αγγειοσύσπασης που προκαλείται από την αρχική υποογκαιμία της συνεδρίας αιμοκάθαρσης, διαταραχές που οδηγούν σε αντιδραστική αγγειοδιαστολή των αγγείων του δέρματος στο τέλος της συνεδρίας 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 παραβλάπτεται 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-καρνιτίνο-τρανσφεράση. Η καρνιτίνη είναι απαραίτητη για την μεταφορά των ΕΛΟ μέσα στα ηπατικά μιτοχόνδρια όπου γίνεται η κετογένεση.

της κολοειδωσμωτικής 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.

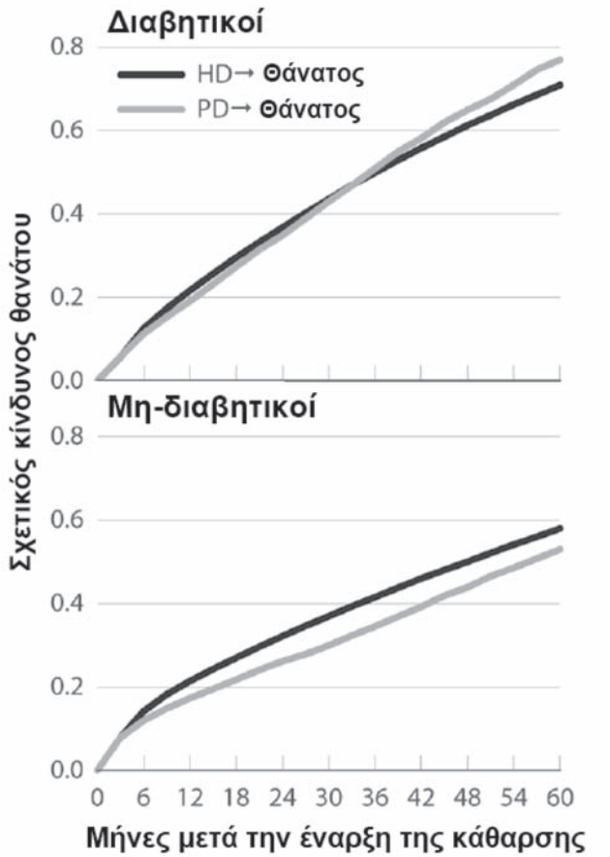
Η **υπέρταση** στην αιμοκάθαρση αποτελεί επίσης σοβαρή επιπλοκή και εμφανίζεται συχνότερα σε διαβητικούς ασθενείς (50%).[6] Παρά το γεγονός ότι η υπέρταση είναι ογκοεξαρτώμενη, κατά τη διάρκεια της συνεδρίας τείνει αυξανόμενη και κυρίως στο τέλος της συνεδρίας. Η υπέρταση οφείλεται στην ενεργοποίηση 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.

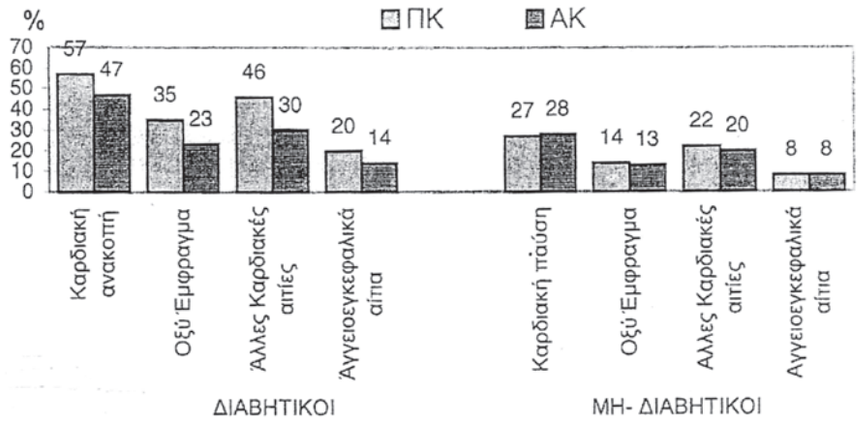
Στα προβλήματα της αιμοκάθαρσης στους διαβητικούς ασθενείς προστίθενται και οι **επιπλοκές της αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας**. Το σύνδρομο υποκλοπής παρατηρείται συχνότερα και μπορεί να οδηγήσει σε ξηρή γάγγραινα των δακτύλων λόγω της βαριάς επασβέστωσης και αθηρωμάτωσης των αγγείων. [8, 9]

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. Diabetichemodialysis patients treated with a high Kt/v have a lower ristof 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 Healt, 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 main- tenance 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.

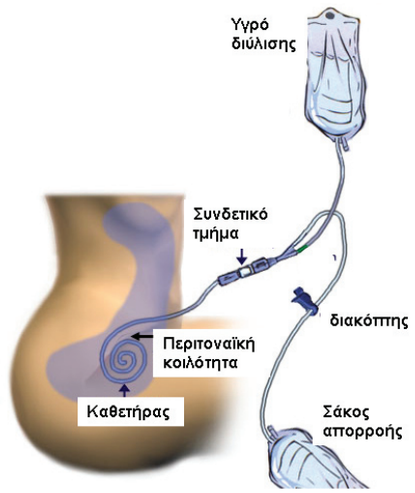
8.3.4 Σακχαρώδης διαβήτης και περιτοναϊκή κάθαρση

Μ. Θεοδωρίδης , Β. Βαργιεμέζης

Σήμερα, υπάρχουν πλέον σαφείς ενδείξεις[1] 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 αιμοκάθασης. Με τελειοποίηση 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

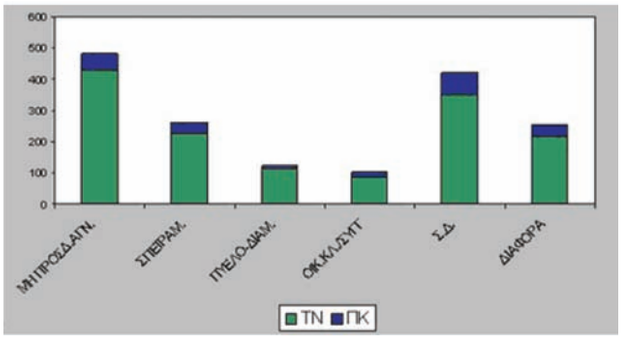
* Η Κυκλοσπορίνη μείωσε τις παρενέργειες των κορτικοστεροειδών επιτρέποντας μείωση της δοσολογίας τους

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 μονίμως 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.

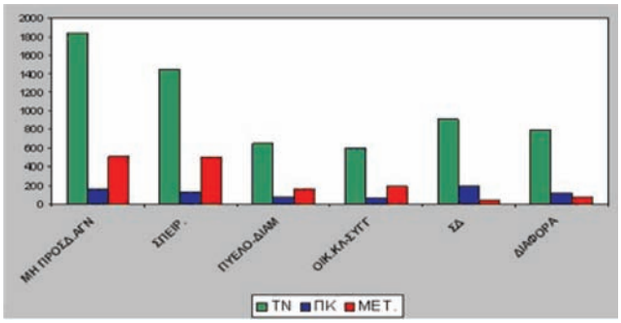
Η μέθοδος εφαρμόζεται από τον ίδιο τον ασθενή (Συνεχής φορητή περιτοναϊκή κάθαρση) ή με τη βοήθεια ειδικών μηχανημάτων τα οποία εφαρμόζονται κατά τη διάρκεια της νύχτας και διεκπεραιώνουν με αυτόματο τρόπο τη διαδικασία της περιτοναϊκής κάθαρσης (Αυτοματοποιημένη περιτοναϊκή κάθαρση). Η περιτοναϊκή κάθαρση εφαρμόζεται χρονίως στο σπίτι του ασθενούς, ο οποίος προσέρχεται στο νοσοκομείο μία φορά το μήνα για εξέταση κλινική και εργαστηριακή. Η αποτελεσματικότητα 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 επικοινωνίας, 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 2000[3] 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)



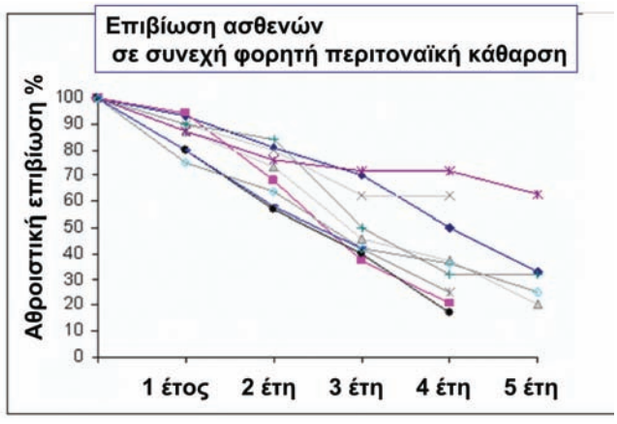
εικόνα 8.3.4.3 Σύνολο ασθενών υπό θεραπεία για ΧΝΑ στην Ελλάδα. Κατανομή ανά μέθοδο θεραπείας και ομάδες αιτίων ΧΝΑ (ΥΣΕ 2004)

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 περιτονίτιδες 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 8.3.4.4 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 μετφορμίνης, 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. Βαργιεμέζη), 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 θνητότητάς τους λόγω μειωμένης επιβάρυνσης του καρδιαγγειακού συστήματος.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

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 antihyhyperglycemic 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

Α. 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

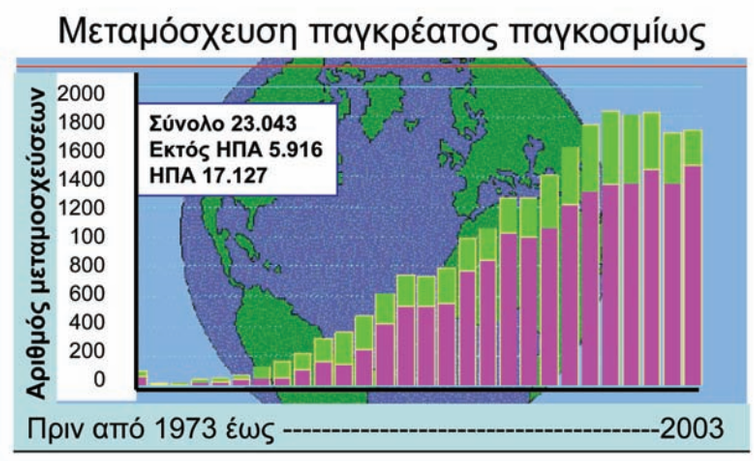
Οι ασθενείς με ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη τύπου 1 είναι κατά βάση οι πιθανοί υποψήφιοι για μεταμόσχευση παγκρέατος, αλλά πρέπει να πληρούν κάποιες προϋποθέσεις που θα αναλυθούν παρακάτω.

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 1073 έως 2003. Περίπου τριπλάσιος αριθμός μεταμοσχεύσεων έγινε στις ΗΠΑ έναντι των λοιπών χωρών της υφηλίου.

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 δυσρύθμιστο 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 σχετικώς τα 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.

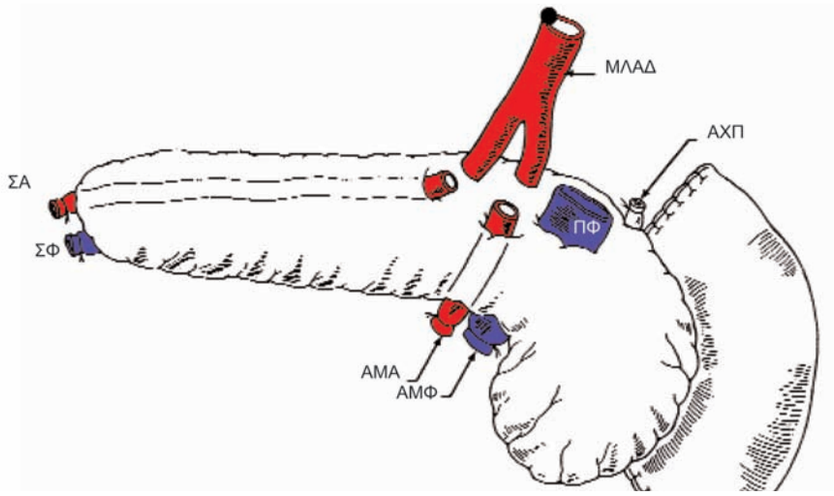
Ασθενείς ηλικίας 20 έως 50 ετών θεωρούνται κατάλληλοι λήπτες. Πριν από την αποδοχή του διαβητικού ασθενούς ως υποψήφιου λήπτη πρέπει να εκτιμάται, με ιδιαίτερη προσοχή, η κατάσταση του καρδιαγγειακού του συστήματος, που συνήθως στους διαβητικούς είναι επιβαρημένο.

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 νόσο των 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 Wisconcin).
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 σύγκλειση των δύο άκρων του προσκείμενου στην κεφαλή τμήματος (10-15 cm) του δωδεκαδακτύλου (εικόνα 8.3.5.2).

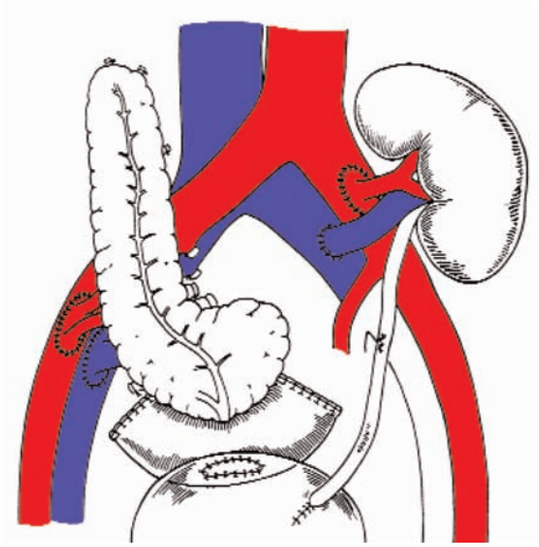
Ένα από τα προβλήματα που απασχόλησε την εγχειρητική της μεταμόσχευσης παγκρέατος ήταν η διευθέτηση της εξωκρινούς μοίρας. Προτάθηκαν και εφαρμόστηκαν δύο τεχνικές παροχέτευσης της εξωκρινούς έκκρισης του παγκρέατος και μία εξουδετέρωσής της.

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.).

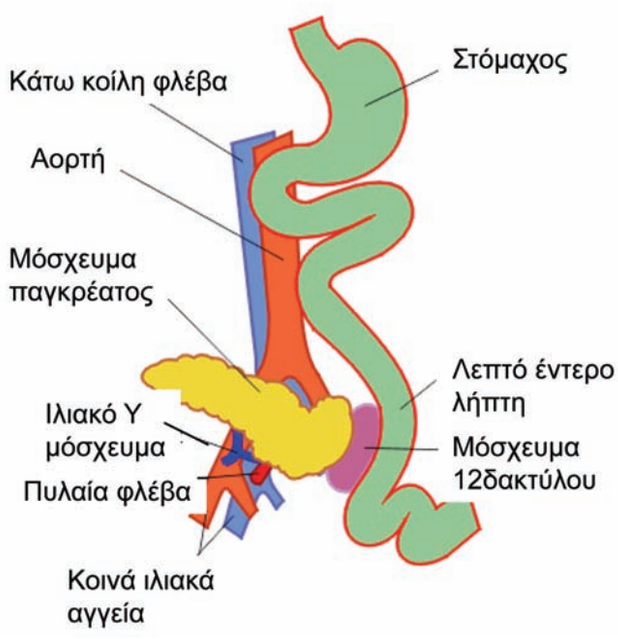
β) Στο έντερο, με δωδεκαδακτυλοειλεϊκή αναστόμωση (εικόνα 8.3.5.4).

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, αιματουρία 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 υπεργλυκαιμία. 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]

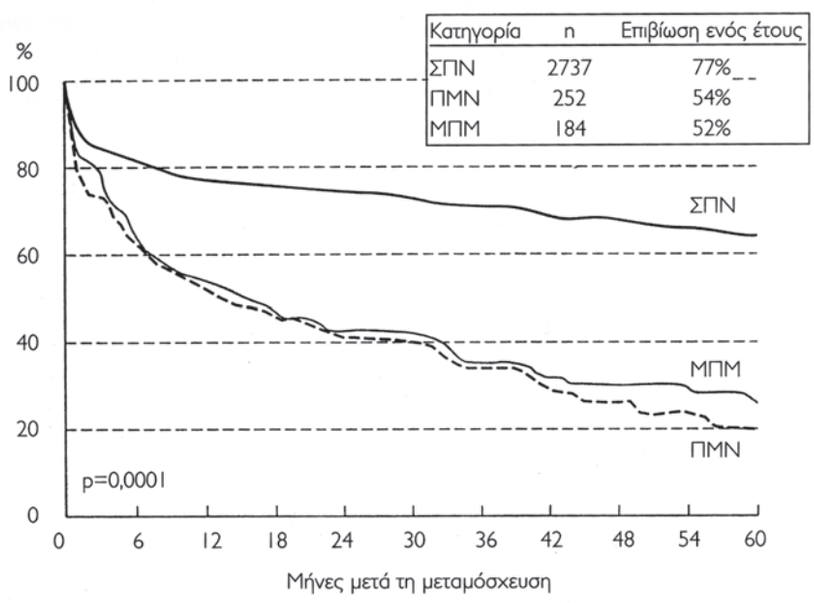
Αποτελέσματα

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 απείρως 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 αποτελέσματος.

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 κεκαθαρμένων 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 νησίδια, 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 νησίδια ήταν 82%, ενώ έλλειψη ανάγκης ινσουλινοθεραπείας υπήρχε σε 43% των περιπτώσεων. Με την εφαρμογή ενός νέου πρωτοκόλλου ανοσοσοκαταστολής (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-δυο 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 νησίδια 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]

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

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

endrocrine 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 transplanta-tion 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. *Dia-betes* 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 diebetes achieved by intraportal trans-plantation 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 Lossin Rodens. *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 Alltransplantation. *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, Spinas 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, Kühtreiber 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 αντανακλάσεων 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]

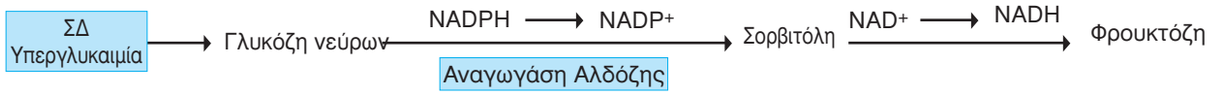
Σύμφωνα με την πείρα των συγγραφέων, η συχνότητα ακρωτηριασμών από νευροπάθεια είναι μεγαλύτερη σε άτομα χαμηλού μορφωτικού επιπέδου και γενικώς αδιάφορα για την ασθένειά τους, που δεν αντιλαμβάνονται τη σοβαρότητα της πάθησης και δεν εφαρμόζουν σωστά τις ιατρικές οδηγίες ρύθμισης του διαβήτη και πρόληψης ελκώσεων στα πόδια.

Αιτιολογία - παθογένεια διαβητικής νευροπάθειας

Η διαβητική νευροπάθεια μπορεί να εκδηλωθεί με πολλές και ποικίλες κλινικές εικόνες[12] 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

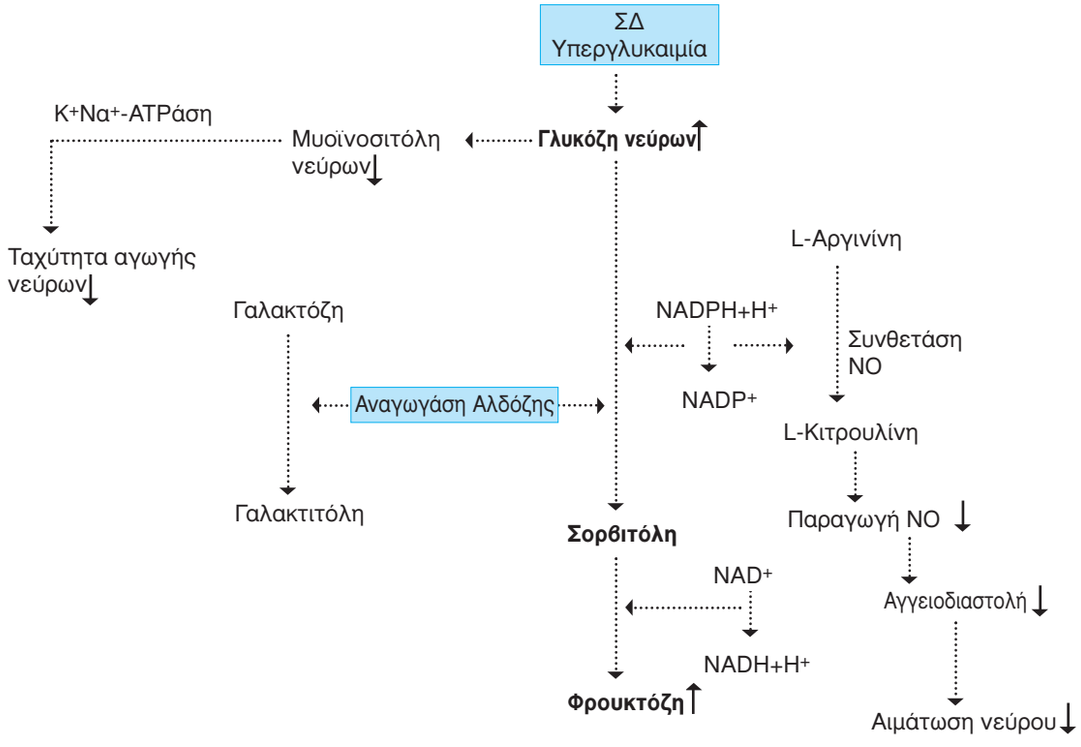
Αύξηση της ενδοκυττάριας ωσμωτικής πίεσης

Η γλυκόζη εισέρχεται χωρίς την ανάγκη ινσουλίνης μέσα στα περικύτταρα του τοιχώματος των μικροαγγείων, στα ενδοθηλιακά κύτταρα των ενδονεύριων αγγείων και στα κύτταρα του Schwann στα περιφερικά νεύρα. Όλα αυτά τα κύτταρα είναι πλούσια σε αναγωγάση 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 αναγωγάση της αλδόζης. Υπό συνθήκες ενδοκυττάριας υπεργλυκαιμίας αυτή η οδός ενεργοποιείται και η σορβιτόλη 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 υποτεθεί 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 ενδοκυττάριων ωσμωλίων, όπως μυοϊνοσιτόλη, 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 αναγωγάσης 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 αναγωγάση της αλδόζης και συσσωρεύεται στο κυτταρόπλασμα. Η συσσώρευση της γαλακτιτόλης οδηγεί επίσης σε έλλειψη της μυοϊνοσιτόλης 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 νεύρων 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 αναγωγάση της αλδόζης ενεργοποιείται και παράγει πολυόλες. Σε αυτή τη φάση έχουν βρεθεί στους νεφρούς ΒΒ ποντικών αυξημένα επίπεδα mRNA της αναγωγάσης της αλδόζης.[20] Στη θεραπεία με αναστολέα της αναγωγάσης της αλδόζης (ΑΑ) αυτή η ενεργοποίηση σταματά και παρατηρείται ελάττωση τόσο της πρωτεΐνης της αναγωγάσης 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 δραστικότητα της οδού των πολυολών, μέσω της μείωσης της έκφρασης του mRNA της αναγωγάσης 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 αναγωγάση της αλδόζης μπορεί να δρα ως ρυθμιστής της ενδοκυττάριας ωσμωτικής πίεσης.

Έλλειψη μυοϊνοσιτόλης και ελαττωματικός μεταβολισμός φωσφοϊνοσιτίδης

Η διαταραχή του μεταβολισμού της φωσφοϊνοσιτίδης, η οποία προκαλείται από την έλλειψη μυοϊνοσιτόλης, 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 μυοϊνοσιτόλης, που ασκείται από τη γλυκόζη, προκαλεί κυτταρική έλλειψη μυοϊνοσιτόλης. Αυτό συμβαίνει επειδή η μυοϊνοσιτόλη είναι δομικά όμοια με τη γλυκόζη.[23] Η διαταραχή του μεταβολισμού της φωσφοϊνοσιτίδης προκαλεί στη συνέχεια ελαττωμένη δραστικότητα της διακυλ-γλυκερόλης και της πρωτεϊνικής κινάσης C, με τελικό αποτέλεσμα την ελαττωμένη δραστικότητα 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 ενδοκυττάριου και του εξωκυττάριου 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 δραστικότητας 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 νεύρων. Ελάττωση της δραστικότητας της Na+K+-ATPάσης κατά 40% στα ερυθροκύτταρα ασθενών με ΣΔ έχει περιγραφεί σε πολλές εργασίες.[24-27]

Σε διαβητικά ποντίκια η χορήγηση εξωγενώς μυοϊνοσιτόλης είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της ταχύτητας αγωγής του νεύρου και βιοχημικές βελτιώσεις.[28,29] Επιπλέον, η χορήγηση αναστολέα αναγωγάσης της αλδόζης επανέφερε τα επίπεδα μυοϊνοσιτόλης στα φυσιολογικά όρια και βελτίωσε την ταχύτητα αγωγής των νεύρων. Τα ανωτέρω αποτέλεσαν και την επιβεβαίωση του ότι η οδός πολυολών και τα επίπεδα μυοϊνοσιτόλης συνδέονται.[28]

Η μακρά χορήγηση φουκόζης σε ποντίκια –που δρα ως ανταγωνιστής της μυοϊνοσιτόλης– είχε ως αποτέλεσμα την ελάττωση της ταχύτητας αγωγής των νεύρων και την ελάττωση της μυοϊνοσιτόλης στα περιφερικά νεύρα.[30] Η θεραπεία με χορήγηση μυοϊνοσιτόλης στα πειραματόζωα επαναφέρει την ταχύτητα αγωγής των νεύρων στο φυσιολογικό.[31] Ωστόσο τα προαναφερθέντα πειραματικά δεδομένα δεν αναπαράχθηκαν σε ανθρώπους. Ο Cameron και άλλοι συγγραφείς αμφισβήτησαν τη σημασία της μυοϊνοσιτόλης στην αιτιολογία της νευροπάθειας.[32,33] Είναι συνεπώς πιθανόν οι διαταραχές της μυοϊνοσιτόλης να μην είναι η κύρια αιτία διαταραχών στα νευρικά κύτταρα των διαβητικών, αλλά μάλλον ένα δευτερογενές φαινόμενο που αποσκοπεί στην εξισορρόπηση της ενδοκυττάριας ωσμωτικής πίεσης.

Διακυλ-γλυκερόλη και πρωτεϊνική κινάση C

Ο Greene περιέγραψε τον συνδυασμό της αυξημένης δραστικότητας της οδού των πολυολών με τη διαταραχή του μεταβολισμού της διακυλ-γλυκερόλης και την ελαττωμένη δραστικότητα της πρωτεϊνικής κινάσης C. Επίσης υποστήριξε ότι ο συνδυασμός αυτών των διαταραχών οδηγεί σε ελαττωμένη δραστικότητα 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 συσχετίζονταν με αυξημένη δραστικότητα της Na+K+-ATPάσης και δεν επανέρχονταν ύστερα από θεραπεία με αναστολέα αναγωγάσης της αλδόζης, γεγονός που έδειχνε ότι δεν συσχετίζονταν με την οδό των πολυολών.[36] Αντιθέτως, θεραπεία με αντιοξειδωτικές ουσίες, όπως η βιταμίνη Ε, 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 επινεύριων 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.

$$\text{Πυρουβικό} \xrightarrow{\text{LDH}} \text{Γαλακτικό}$$
$$\text{NADH} \longrightarrow \text{NAD}^+$$

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-οξείδωση 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/πυρουβικό.[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 φωσφοϊνοσιτίδης μέσα στο κύτταρο, άρα και με τις διαταραχές της διακυλγλυκερόλης 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 αναγωγάσης 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 αναγωγάσης 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 θρομβοξάνη 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 αναγωγάσης 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 αναγωγάσης 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 ΙΙ,[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 (λισινοπρίλη) 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 αναγωγάσης 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 αναγωγάση 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 δραστικότητα 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 αναγωγάσης της αλδόζης (ΑΑ) στην ταχύτητα αγωγής των νεύρων STZ διαβητικών ποντικών ελαττώθηκαν, όταν παράλληλα με τη χορήγηση αναστολέα ΑΑ, χορηγήθηκε και αναστολέας 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 ενδονεύριων 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 συνθετάση 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 αρτηριόλια 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 αγγειοδιασταλτικά 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 Vrasko 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 συσχετίζονταν 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 φωτογράφηση 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 ινσουλινική 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 αναστομώσεων.[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 ραδιοσεσημασμένων μικροσφαιριδίων παρατηρήθηκε ότι περισσότερα μικροσφαίρια παγιδεύονται 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 ηπατική[101] και νεφρική νόσος,[102] η πειραματική και κλινική υποξία[103] 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 αγγειοσυσπαστική 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.

Αιμορρεολογικές διαταραχές

Ισχυρά δεδομένα υπάρχουν για την παρουσία μίας κατάστασης υπερπηκτικότητας στον ΣΔ. Οι αιμορρεολογικές 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 ευκαμπτότητας),[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 ενδοκυττάριων και εξωκυττάριων 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 τρείς 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 εμμύελων 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 (ΕΡΟ).[131]

Αυξημένη παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου

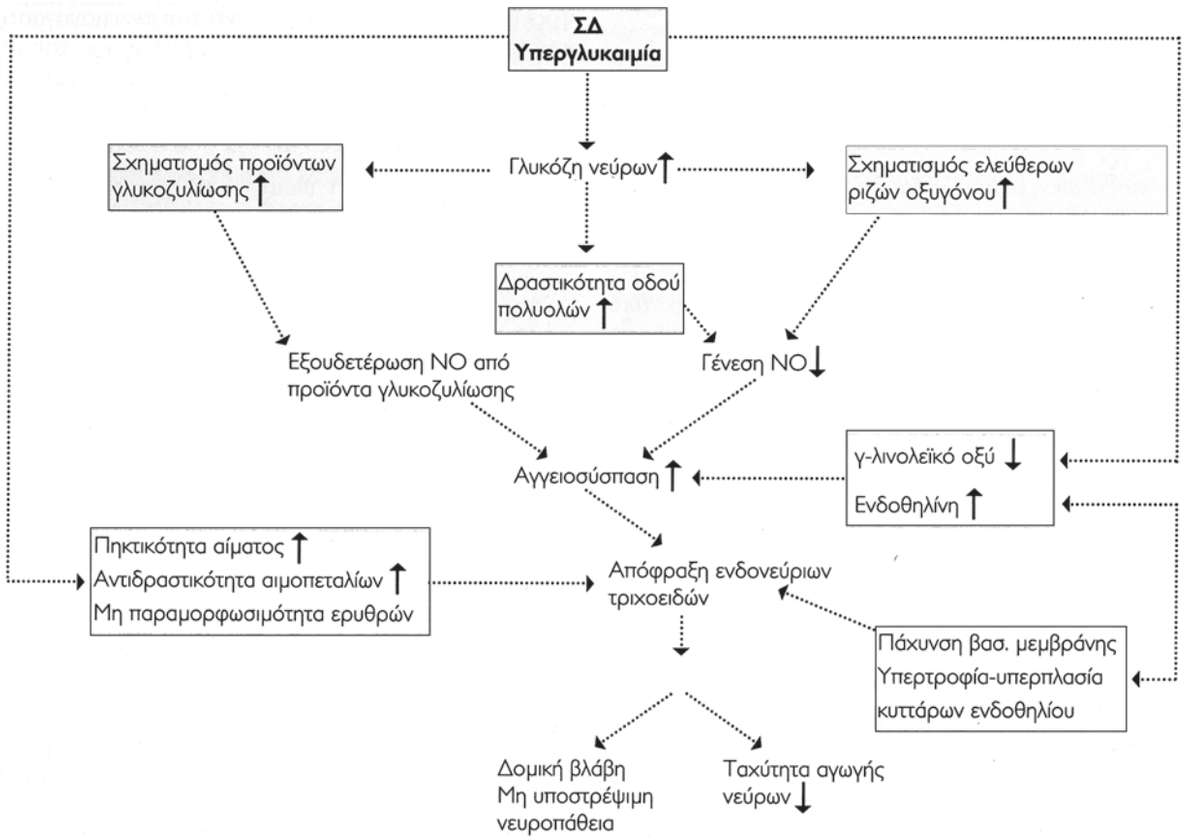
Οι ΕΡΟ, ενώ είναι απαραίτητες, μπορεί να καθίστανται άκρως τοξικές για την ομοιοστασία των κυττάρων, επειδή το φυσιολογικό τους εύρος είναι εξαιρετικά περιορισμένο. Η διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ παραγωγής και εξουδετέρωσης των ΕΡΟ συμβάλλει στην παθογένεια και άλλων παθήσεων εκτός από τις διαβητικές επιπλοκές .[132]

Η ενεργοποίηση των φαγοκυττάρων μέσω των ΕΡΟ οδηγεί σε σημαντικές δομικές και λειτουργικές μεταβολές των παρακείμενων κυττάρων, όπως υπεροξείδωση των λιπιδίων των μεμβρανών, του DNA και των πρωτεϊνών. Οι ΕΡΟ αποτέλεσαν αντικείμενο θεραπευτικών παρεμβάσεων με πολλές και ποικίλες αντιοξειδωτικές φαρμακευτικές ουσίες.[133] Η χορήγηση επαλρεστάτης (ενός αναστολέα της αναγωγάσης της αλδόζης) σε διαβητικούς ασθενείς με πτωχό μεταβολικό έλεγχο μείωσε την παραγωγή ΕΡΟ από τα φαγοκύτταρα.[134] Επίσης η χορήγηση τολρεστάτης μείωσε το επίπεδο των ΕΡΟ στο πλάσμα ασθενών με ΣΔ τύπου 2.[130]

Οι ΕΡΟ 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 ΕΡΟ στη διαβητική νευροπάθεια προέρχονται από την ισχαιμία των νεύρων,[137,138] την αυτοοξείδωση της γλυκόζης[133] και τη μειωμένη εξουδετέρωση ΕΡΟ (σχήμα 8.4.3).

Μειωμένη εξουδετέρωση ΕΡΟ

Το οξειδοαναγωγικό ζεύγος αναχθείσας γλουταθειόνης (GSH)/οξειδωθείσας γλουταθειόνης (GSSG), που έχει αντιοξειδωτικές ιδιότητες, στον ΣΔ έχει μειωμένη δραστικότητα.[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 ΕΡΟ. 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 ΕΡΟ, παρατηρείται συσσώρευσή τους .

Στις περισσότερες μελέτες έχει βρεθεί ότι η συγκέντρωση γλουταθειόνης σε διαφόρους 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 συγκεκριμένα ιστούς.

$$2\ GSH + H_2O_2 \xrightarrow{GPx} GSCG + 2H_2O$$

$$GSSG + NADPH + H^+ \xrightarrow{GRed} 2\ GSH + NADP^+$$

σχήμα 8.4.4 Η συμβολή του NADPH στη μετατροπή της οξειδωθείσας γλουταθειόνης σε γλουταθειόνη.
GPx=Υπεροξειδάση της γλουταθειόνης.
GRed=Αναγωγάση της γλουταθειόνης.

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 λαμινίνης 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]

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 γλυκεραλδεΰδη 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 νεύρων (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 νεύρων και θεωρούνται σημαντικοί παράγοντες στην αποκατάσταση της λειτουργίας των νεύρων, 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 νεύρων.[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 επιφαινόμενα 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 δραστικότητα του ενζύμου αναγωγάση της αλδόζης (οδός πολυολών) ενδέχεται να είναι γενετικά καθορισμένη. Έτσι εξηγείται γιατί ορισμένοι ασθενείς με ΣΔ και χαμηλή δραστικότητα 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 δραστικότητα του ενζύμου απ' ότι 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 Brownlee[167] 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 δυσλει-

τουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων των αγγείων μέσω του μηχανιμού 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 μικροαγγειοπαθητικών 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 ενδοκυττάριες διαταραχές, με τελικό αποτέλεσμα την απόπτωση του κυττάρου.

Η υπεργλυκαιμία μπορεί να προκαλέσει αύξηση των ΕΡΟ με πολλούς μηχανισμούς όπως: ενεργοποίηση της οδού των πολυολών,[168] μη-ενζυματική γλυκοζυλίωση των πρωτεϊνών, διαταραχή στη δράση των πρωτεϊνικών κινασών C ιδιαίτερα των β-ισομορφών,[38] αυξημένη παραγωγή υπεροξειδίου του οξυγόνου από τα μιτοχόνδρια[169] 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 ΕΡΟ. Με τον όρο οξειδωτικό στρες εννοείται η αυξημένη συγκέντρωση των ακόλουθων ενώσεων: το ανιόν του υπεροξειδίου (O^-_2), η υδροϋπεροξειδική ρίζα(HO_2) το υπεροξείδιο του υδρογόνου (H_2O_2) και η υδροξυλική ρίζα (OH^-). Στον ΣΔ έχει παρατηρηθεί τόσο μειωμένη εξουδετέρωση όσο και αυξημένη παραγωγή των ΕΡΟ, με αποτέλεσμα τη συσσώρευση αυτών και την πρόκληση βλάβης των κυττάρων. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων αποτελούν μία πηγή αυξημένης παραγωγής ΕΡΟ στον ΣΔ, όπως έχει παρατηρηθεί και για μικρές ακόμη αυξήσεις των επιπέδων γλυκόζης.[171,172]

Οι ΕΡΟ 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 ΕΡΟ 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 (αυξημένη 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 ($ONOO^-$). Το ανιόν περοξυνιτρίτης 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 ενδοκυττάριων 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 nevrorum), 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 ενδοκυττάριες 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 άν 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 Baynes[190] 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 εκφύλιση 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 τμηματικά 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 συσσώρευση 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 Ρ 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 ενδονεύριων αγγείων. Αυτές οι μεταβολικές διαταραχές έχουν ως κύρια αιτία την υπεργλυκαιμία, είναι δε αλληλοεξαρτώμενες και αλληλεπιδρούν μεταξύ τους, με πιθανό κοινό συνδετικό κρίκο το ΝΟ. Αποτέλεσμα των διαταραχών αυτών είναι η βλάβη των ενδονεύριων 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 ΝΟ) παρά με τη συσσώρευση σορβιτόλης στα νεύρα, όπως αρχικώς 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 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 παλαισθησίας και της αίσθησης θέσης των μελών (proprioception). Αιμωδίες, μυρμηκίαση και αίσθηση τάσης στα πόδια συνοδεύουν συχνά τη νευροπάθεια.

πίνακας 8.4.2 Μορφές διαβητικής νευροπάθειας (Ταξινόμηση 1988, San Antonio, ΗΠΑ).

Κατηγορία 1: Υποκλινική νευροπάθεια

Α. Παθολογικές ηλεκτροδιαγνωστικές δοκιμασίες
1. Ελαττωμένη ταχύτητα αγωγής νεύρων
2. Ελάττωση εύρους μυϊκών ή νευρικών προκλητών δυναμικών

Β. 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

Α. 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
   στ) Ανεπίγνωστη υπογλυκαιμία

Β. Εστιακή νευροπάθεια
1. Μονονευροπάθεια
2. Πολλαπλή μονονευροπάθεια
3. Νευροπάθεια νευρικού πλέγματος
4. Ριζονευροπάθεια
5. Νευροπάθεια κρανιακών συζυγιών

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 ινσουλινική 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 έλλειψη τενόντιων αντανακλάσεων 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 νεύρωσης 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 Aδ, 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 αντανακλαστικά 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
Α-άλφα (Ι)	13-20 μικρομέτρα με μυελίνη	Αισθητικότητα μελών
Α-βήτα (ΙΙ)	6-12 μικρομέτρα με μυελίνη	Αισθητικότητα μελών, δονήσεις, πίεση
Α-δέλτα (ΙΙΙ)	1-5 μικρομέτρα με μυελίνη	Μηχανικός οξύς πόνος
C (IV)	0,2-1,5 μικρομέτρα αμύελες	Πόνος θερμικός (μηχανικός καυστικός)

ινσουλινική νευρίτιδα. Με αυτό τον όρο περιγράφεται μία κατάσταση οξείας παροδικής επώδυνης νευροπάθειας, με δυσαισθησίες και υπεραισθησία. 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 μυοατροφία. (Ο αγγλοσαξωνικός όρος Diabetic amyotrophy προφανώς οφείλεται σε ανεπαρκή γνώση της ελληνικής γλώσσας.) Είναι ιδιαιτέρως επώδυνη και προκαλεί ατροφία του τετρακεφάλου, με κατάργηση επιγονατιδικών αντανακλάσεων, ενώ οι αχίλλειες αντανακλάσεις 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 αντανακλά στο κοιλιακό τοίχωμα, ενώ σπάνια υπάρχει και κινητική συμμετοχή που φαίνεται επισκοπικά με προπέτεια 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 αντανακλαστικό της κόρης χαρακτηριστικά 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 περονιαίου.[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 Αντόνιο[289] 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 Dyck[290] 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 πολυαρτηριίτιδα, 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 πολυαρτηριίτιδας 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	Υπάρχουν συμπτώματα υποκειμενικά και αντικειμενικά σημεία.
Χρόνια επώδυνη (περιφερική αισθητική)	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 εμφανίζουν οι ασθενείς με την επαφή των ενδυμάτων ή των κλινοσκεπασμάτων κατά τη νύχτα. Τα πόδια των ασθενών έχουν ξηρό δέρμα και έχουν την τάση να αναπτύσσουν 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 όποιαδήποτε 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 συμβάλλει 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 (ιδιαιτέρως 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 ευθυασμός 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 αναστομώσεων 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 (εικόνες 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 πέριξ 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 διαπύηση με δυσοσμία. 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
- Προηγηθέν έλκος
- Κατάχρηση οινοπνεύματος
- 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).

Αρθροπάθεια 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.

εικόνα 8.4.20 Άτονο έλκος στο μεγάλο δάχτυλο του ποδιού

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 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 βάδιση.

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 ΑΝΣ 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, υπεξάρθρημα 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 νευροπαθητικών 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 κλινικώς 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 ταρσού, οι ταρσομετατάρσιες 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 τεχνήτιο (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 ραδιοσεσημασμένα 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 συχνότητά 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

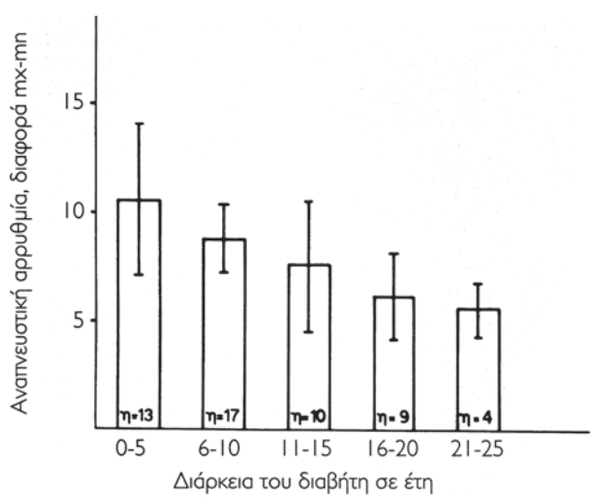
Κάθε όργανο ή σύστημα του ανθρώπινου σώματος, το οποίο δέχεται νεύρωση από το ΑΝΣ, μπορεί να προσβληθεί από τη διαβητική νευροπάθεια ΑΝΣ.[194]

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 ρυθμό[318-320] 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 QTc=QT/RR.[331-332] Όμως το QTc 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 αιτίων. 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 συνοδευόταν 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 αντιρροπεί την άλλη. Σε διαβητικούς ασθενείς, όμως, λόγω της βλάβης του συμπαθητικού ΝΣ, η αγγειοδιασταλτική δράση της ινσουλίνης δεν μπορεί να αντιρροπηθεί, 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, βαζοπρεσσίνης 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 πρόγνωσής 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 ινιδισμού και ανάγκης για επέμβαση επαναιμάτωσης 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 συσχετίσθηκαν 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 αθενείς 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 καθεαυτή 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 ιδιαιτέρως 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 ύπήρξε 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 προοδευτικά 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 ραδιοσεσημασμένου γεύματος, μανομετρία, μυοηλεκτρικές δοκιμασίες. Προτιμότερη θεωρείται η ραδιοϊσοτοπική δοκιμασία μετά τη χορήγηση ραδιοσεσημασμένου 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 χολοκυστοκινίνης.[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 συμπαθεκτομή 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 επαναρρόφησης ύδατος και ηλεκτρολυτών στον ειλεό και το παχύ έντερο που προκαλεί διάρροια.[395] Στις δοκιμασίες με χορήγηση ραδιοσεσημασμένου 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 (ΜΜC).[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 διάρροιες 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 διάρροιες. 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 ερευνάται 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-γευστική 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 διακοπτόμενη 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 δυσπαρεύνια. 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 I_2, I_3, I_4 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 εξω σφιγκτήρα 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 οινοπνευματώδη 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 κυκλοτερώς 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. Αποδίδεται 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 παραβλάπτεται. 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 διάνοιξη αρτηριοφλεβικών αναστομώσεων. 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 επασβέστωση 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 αντανακλαστικό 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 Να+, 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 κυκλοφορία 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 Clarke[430] 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 Pfeifer[431] 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
- Έλεγχο νεύρωσης μυοκαρδίου με σπινθηρογραφικές δοκιμασίες

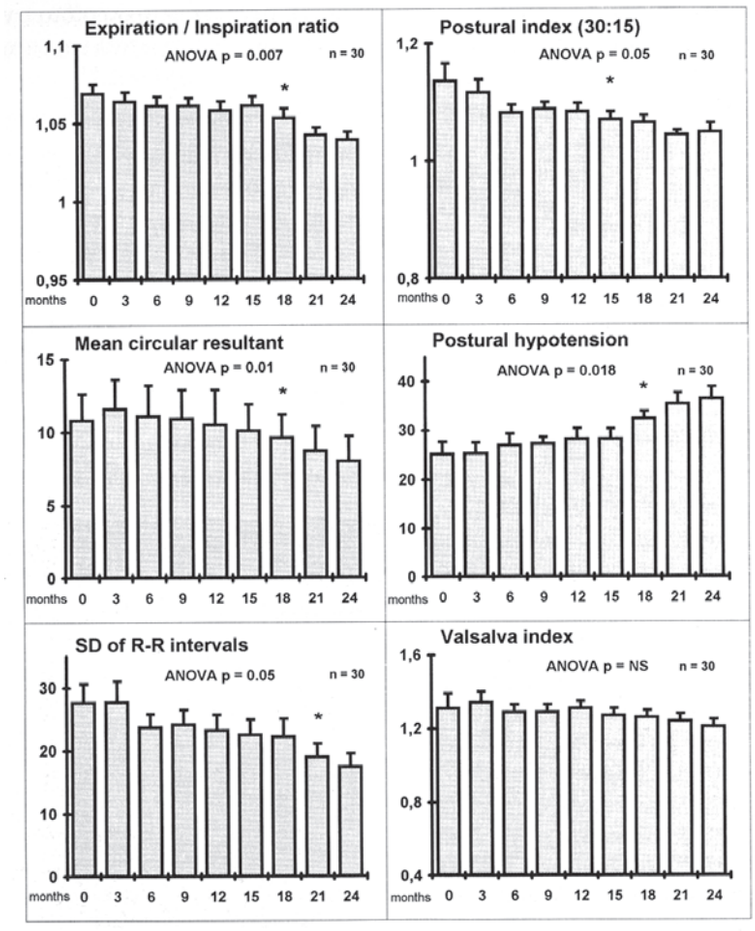
Επίσης ο Ziegler[246] έχει προτείνει τις ακόλουθες δοκιμασίες ελέγχου του ΑΝΣ: (α) δοκιμασίες που έχουν προτείνει οι Ewing και Clarke, (β) ανυσματική ανάλυση, (γ) δυναμική φασματική ανάλυση. Ακόμη, η κοινή συνδιάσκεψη του Σαν Αντόνιο έχει προτείνει και άλλους τρόπους ανάλυσης της δοκιμασίας βαθιάς αναπνοής, 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 ινσουλινοθε-

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 αναγωγάσης 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 αναγωγάσης της αλδόζης έχουν την ιδιότητα να δεσμεύουν την αναγωγάση της αλδόζης και να αναστέλλουν με αυτό τον τρόπο τη μετατροπή της γλυκόζης σε σορβιτόλη διαμέσου της οδού των πολυολών. Ωστόσο, οι διάφοροι αναστολείς αναγωγάσης 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 συσσώρευσης 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 αναγωγάσης της αλδόζης δοκιμάζονται στην πειραματική διαβητική νευροπάθεια και σε ασθενείς με διαβητική νευροπάθεια και αναμένονται τα αποτελέσματά τους.

Άλλοι αναστολείς αναγωγάσης 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 νεύρων. 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 πυροσταφυλικής αφυδρογονάσης και δοκιμάζεται τελευταία ως θεραπευτικό μέσο στη διαβητική νευροπάθεια. Σε πειραματόζωα φαίνεται ότι βελτιώνει τον μεταβολισμό και τη λειτουργία των νεύρων.[456] Το α-λιποϊκό οξύ, ως αντιοξειδωτικός παράγοντας, προλαμβάνει την αύξηση του γαλακτικού και πυροσταφυλικού 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 νεύρων παρά μόνο κάποιων συμπτωμάτων σε ασθενείς με ΔΠΝ μετά 4 χρόνια χορήγησης α-λιποϊκού οξέος.[460,461]

C πεπτίδιο

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 ενδονεύρια τριχοειδή. Σε πρόσφατη μελέτη η χορήγηση C πεπτιδίου για 6 μήνες σε ασθενείς με ΔΠΝ είχε ως αποτέλεσμα την βελτίωση της λειτουργίας των νεύρων.[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 διφαινυλουδαντοΐνη 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]

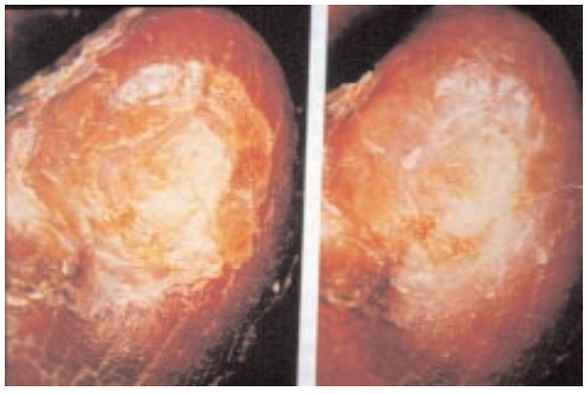
Η διαδερματική χορήγηση κλονιδίνης έχει δώσει ενθαρρυντικά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση των επώδυνων συμπτωμάτων.[474] Άλλα φάρμακα που προτάθηκαν πρόσφατα για την ανακούφιση από τους πόνους της νευροπάθειας είναι η λαμοτριγίνη, η τραμαδόλη, η κλοναζεπάμη και η βενλαφαξίνη.[468]

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 επισκληριδίως.[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 αναίσθητο 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 όχθο 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 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.



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 διαπύηση, 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.

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 παπούτσι 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 iv 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 ΑΝΣ

• Έλεγχος του διαβήτη

Οι διαταραχές του ΑΝΣ 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 ΑΝΣ, ο άριστος μεταβολικός έλεγχος προκαλεί ελάχιστη έως καμία επίδραση. Μόνο σε μία εργασία αναφέρεται βελτίωση της καρδιαγγειακής νευροπάθειας του ΑΝΣ.[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 ΑΝΣ.[486,487] Ωστόσο στις προαναφερθείσες εργασίες εμφανίστηκε βελτίωση στην ταχύτητα αγωγής των νεύρων (σημείο βελτίωσης της περιφερικής νευροπάθειας). Πολλοί συγγραφείς θεωρούν την ήδη εγκατεστημένη νευροπάθεια του ΑΝΣ 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 ΑΝΣ (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 ΑΝΣ 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 αναγωγάσης της αλδόζης

Η χορήγηση τολρεστάτης στη νευροπάθεια του ΑΝΣ εκτιμήθηκε σε δική μας εργασία διάρκειας 24 μηνών. Τα αποτελέσματα ήταν ευνοϊκά, αλλά απαίτησαν πάνω από ενάμισυ 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.

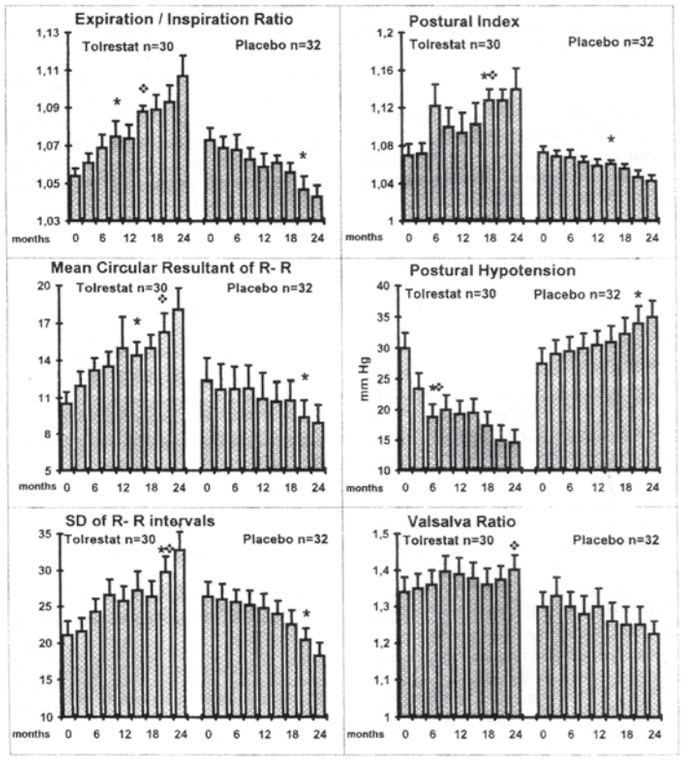
• Νευροτροφικοί παράγοντες

Η χορήγηση του IGF-1 σε διαβητικά ποντίκια είχε ευεργετικά αποτελέσματα στη νευροπάθεια του ΑΝΣ. Ίσως μελλοντικά δούμε εφαρμογές και σε ανθρώπους.[490]

• Άλλα φάρμακα

Οι Αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτενσίνης (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 24ώρου[493], 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 αΜΕΑ[494] (σχήμα 8.4.8 και 8.4.9).

Σε πρόσφατη εργασία μας, επίσης, η χορήγηση αΜΕΑ (κιναπρίλη) ή αποκλειστή των υποδοχέων τύπου-1 της αγγειοτενσίνης ΙΙ (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]

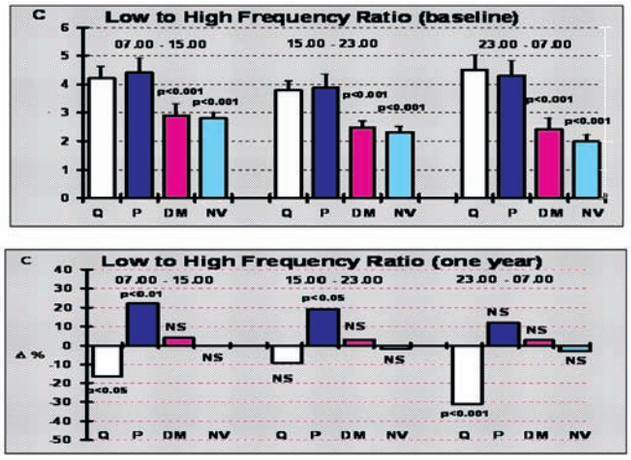
Μελετήθηκαν σε αυτή την εργασία 62 ασθενείς (34 γυναίκες) με μακρά διάρκεια ΣΔ. Οι ασθενείς (24 με τύπου 1 ΣΔ) ήταν μέσης ηλικίας 51.7 ± 13.9 ετών και παρουσίαζαν εγκατεστημένη νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος, ενώ ήταν ελεύθεροι από στεφανιαία νόσο και αρτηριακή υπέρταση. Επιπρόσθετα, σε αυτή την μελέτη παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της καδιακής 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 διφορά 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 αMEA στη ΔΝΑΝΣΚ, όπως έχει προταθεί, είναι διαφορετικός (πιθανόν μέσω βελτίωσης της ενδονεύριας μικροκυκλοφορίας και μείωσης του τόνου του συμπαθητικού) από αυτόν των αναστολέων αναγωγάσης της αλδόζης.

Σε εργασίες με διαβητικά ποντίκια, η χορήγηση αMEA ή αποκλειστή των υποδοχέων τύπου-1 της αγγειοτενσίνης ΙΙ 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, αMEA ή αποκλειστή των υποδοχέων τύπου-1 της αγγειοτενσίνης ΙΙ 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 αMEA. 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 ενέργεια (Low/High Frequency power, δείκτη της Δυναμικής Φασματικής Ανάλυσης) κατανεμημένες 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 συγχορήγηση στο μέλλον αΜΕΑ και αναστολέων αναγωγάσης της αλδόζης να έχει ακόμη καλύτερα αποτελέσματα στη θεραπεία της ΔΝΑΝΣΚ.

Steno study

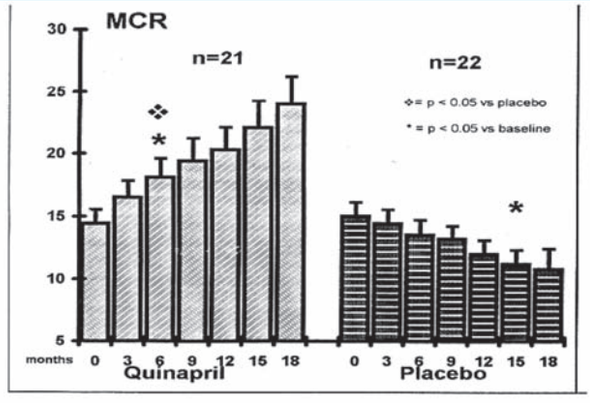
Η σημαντικότερη, ωστόσο, μελέτη των τελευταίων ετών, όσον αφορά την θεραπεία της ΔΝΑΝΣΚ, προέρχεται από το Steno memorial της Κοπεγχάγης. Στη μελέτη αυτή καταβλήθηκε προπάθεια για πολυπαραγοντική θεραπευτική παρέμβαση, η οποία περιελάμβανε άριστο μεταβολικό έλεγχο, άριστο έλεγχο λιπιδίων, άριστη ρύθμιση 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 ελεύθερη αγορά θεραπευτική πρόταση. Η κατά το δυνατόν πρωϊμότερη χορήγησή των αΜΕΑ υποθέτουμε ότι πρέπει να έχει και τα καλύτερα μακροχρόνια αποτελέσματα.

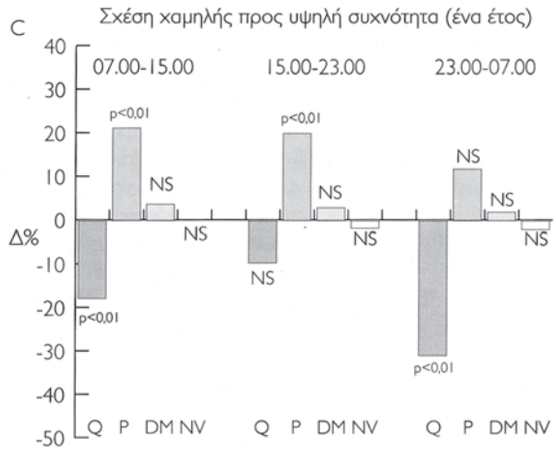
Συμπτωματική θεραπεία διαβητικής νευροπάθειας ΑΝΣ

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 Ανυσματικού Δείκτη (MCR) 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-ΜΕΑ (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 οιδήματα.[500]

Άλλες θεραπείες, οι οποίες έχουν προταθεί, είναι η χορήγηση ερυθροποιητίνης[501] (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 αμπικιλλίνη. 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 εξ ινσουλίνης.[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 σηραγγώδους αρτηρίας. Επίσης πρέπει να διακόπτεται η κατάχρηση οινοπνεύματος 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 αλπροσταδίλη (Caverject). Η δοσολογία των ενέσεων αυτών απαιτεί εξατομίκευση, ώστε να αποφεύγεται κρίση πριαπισμού. Η αλπροσταδίλη χορηγήθηκε με μέτρια επιτυχία και διουρηθρικώς.[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 φαιντολαμίνη.[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 διοχέτευσης 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 αναγωγάσης 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 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.

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 ΜΑΟ
Φλουοξετίνη
Βενζοδιαζεπίνες
Αντιϋπερτασικά
Κεντρικά συμπαθολυτικά
Β-αναστολείς συμπαθητικού
Γαγγλιοπληγικά
Διουρητικά
Αναστολείς-ΜΕΑ
Διάφορα
Αντιανδρογόνα
Σιμετιδίνη
Φιμπράτες
Διγοξίνη
Ιντομεθακίνη

↘ ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΓΙΑ ΤΟΝ ΓΙΑΤΡΟ

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:

Α. 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 σωμάτια 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 Vibrameter 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 αναπαραγώγιμο, επειδή υπάρχουν ατομικές διαφορές αντίληψης του πόνου. Η εξέταση της αίσθησης του πόνου γίνεται με καρφίτσα για την επιπολής αίσθηση και με άσκηση πίεσης στους τένοντες για την εν τω βάθει αίσθηση πόνου. Ωστόσο και οι δύο δοκιμασίες είναι δύσκολα αναπαραγώγιμες 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 εμμύελες 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 νεύρων 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: Marstock[223] (Somedic, Stockholm, Sweden), Medele[224] (Medelec Ltd, Vicker Healthcare, Surrey, UK), Sehsortek225 (TST, Sensortek Inc, Clifton, New Jersey).

Το 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 υποτεθεί ότι τα νεύρα διεγείρονται άμεσα, ωστόσο η συσκευή δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί αυτοτελώς για τη διάγνωση της διαβητικής νευροπάθειας.[219] Με αυτή τη μέθοδο δεν μπορεί να γίνει διαχωρισμός στον τύπο των νευρικών ινών που διεγείρονται.

Β. 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 νεύρων 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

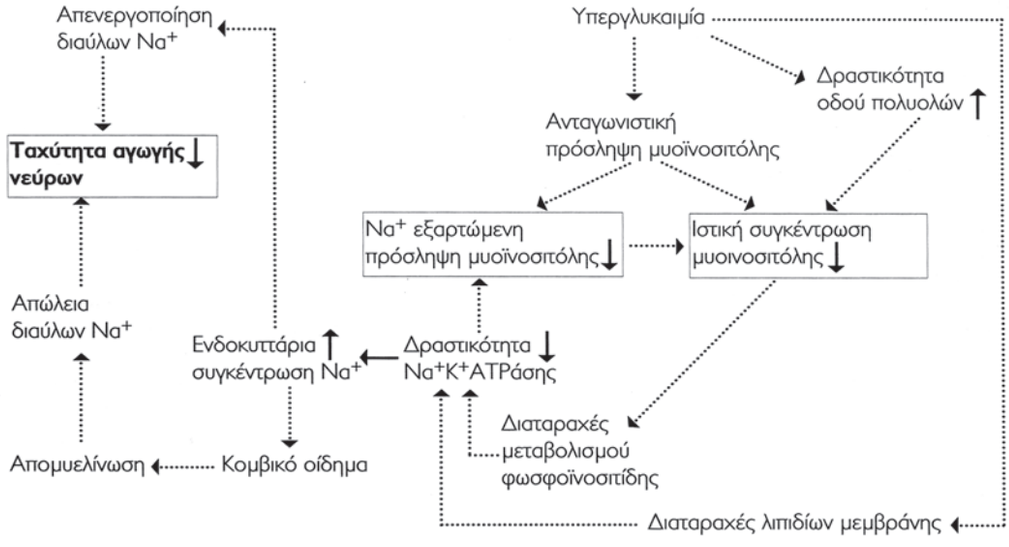
ματιαίοι καμπτήρες, οι μεσόστεοι μικροί μύες του ποδιού, καθώς επίσης και οι καμπτήρες και εκτείνοντες μύες της κατά γόνυ άρθρωσης.[227,228] Προσβολή άλλων μυών είναι σπάνια και συμβαίνει μόνο σε πολύ προχωρημένο στάδιο διαβητικής νευροπάθειας.

• *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 περισσότερο 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 ηλεκτοφυσιολογικές διαταραχές (όπως π.χ. νευροπάθεια μικρών ινών). 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 νευροπάθειας [231] και στη μελέτη της εξέλιξης της νευροπάθειας.[232,233] Θεωρείται ότι οι ηλεκτροφυσιολογικές δοκιμασίες ελέγχουν τη λειτουργικότητα των μεγάλων εμμύελων νευρικών ινών Αα 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 δραστικότητας 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 δραστικότητας της Na+K+-ATPάσης 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-clump στους μεγάλους εμμύελους 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 δραστικότητα της Na+K+-ATPάσης 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

	Α	Θ
Φύλο	☐	☐

Ημερομηνία γεννήσεως ☐☐☐

ΚΑΠΝΙΣΜΑ (τσιγάρα/ημέρα)

ΚΑΘΟΛΟΥ	<10	10-20	>20
☐	☐	☐	☐

ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΟΙΝΟΠΝΕΥΜΑΤΩΔΩΝ (μονάδες/εβδομάδα)

ΚΑΘΟΛΟΥ	<10	10-20	>20
☐	☐	☐	☐

ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

	Έτη	Μήνες
Γνωστή διάρκεια διαβήτη	☐	☐
Ισχύουσα διαβητική θεραπεία		
Δίαιτα	☐	

	Διάρκεια λήψης	Έτη
Από του στόματος υπογλυκαιμικά	☐	☐
Ινσουλίνη	☐	☐

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 περιγράφατε 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 ☐ Αλλού (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 άυπνο/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	☐	☐
		ΝΑΙ	**ΟΧΙ**
	Ακρωτηριασμού	☐	☐

Αντανακλαστικά Αχίλλειου τένοντος

ΔΕΞΙΑ ΠΛΕΥΡΑ			ΑΡΙΣΤΕΡΗ ΠΛΕΥΡΑ		
Φυσιολογικά	Κατόπιν υποβοήθησης	Ανύπαρκτα	Φυσιολογικά	Κατόπιν υποβοήθησης	Ανύπαρκτα
☐	☐	☐	☐	☐	☐

Αίσθηση

	ΔΕΞΙΑ ΠΛΕΥΡΑ		ΑΡΙΣΤΕΡΗ ΠΛΕΥΡΑ	
	Φυσιολογική	Μη φυσιολογική	Φυσιολογική	Μη φυσιολογική
Μεγάλο δάχτυλο ποδιού				
Άλγος (άγγιγμα με βελόνα)	☐	☐	☐	☐
Παλλαισθησία (διαπασών)	☐	☐	☐	☐
Οπίσθιο τμήμα ποδιού				
Θερμοκρασία (κρύο διαπασών)	☐	☐	☐	☐
Παλμός	Υπάρχει	Δεν υπάρχει	Υπάρχει	Δεν υπάρχει
Πρόσθιος κνημιαίος	☐	☐	☐	☐
Οπίσθιος κνημιαίος	☐	☐	☐	☐

Συμπτώματα

Τα συμπτώματα βαθμολογήθηκαν ως εξής:

ΕΡ. 1	Καυσαλγία, μούδιασμα, μυρμηκίαση	2
	Κόπωση, κράμπα, άλγος	1
	Άλλο	0
ΕΡ. 2	Πόδια ή πέλματα ποδιών	2
	Γάμπες	1
	Αλλού (μηροί, γοφοί)	0
ΕΡ. 3	Νύχτα	2
	Διαφ. ώρες ημέρα/νύχτα	1
	Ημέρα	0
ΕΡ. 4	Ναι	1
	Όχι	0
ΕΡ. 5	Ναι, βάδισμα	2
	Ναι, όρθια θέση	1
	Υπόλοιπα	0
ΕΡ. 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 νεύρων) 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 εκπτύσσει 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 νεύρων 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 κατανεμημένα 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]

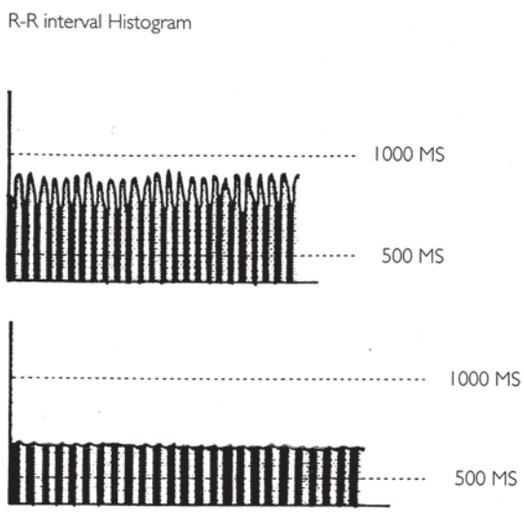
γ) Δείκτης εκπνοής/εισπνοής (E/I ratio) Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιεί το γεγονός ότι η εισπνοή μικραίνει (ταχυκαρδία), ενώ η εκπνοή μεγαλώνει (βραδυκαρδία) το R-R διάστημα του ΗΚΓ.[249] Ο δείκτης εκπνοής/εισπνοής είναι ο λόγος του μέσου μεγαλύτερου R-R διαστήματος κατά την εκπνοή προς το μέσο μικρότερο 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]

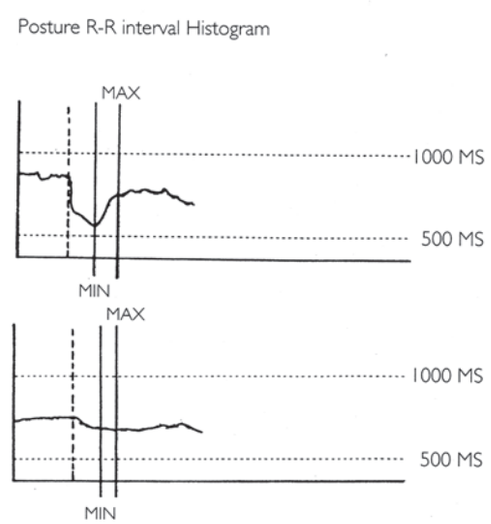
Δοκιμασία μεταβολής της καρδιακής συχνότητας από την ύπτια στην όρθια θέση (Δείκτης 30:15)

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



σχήμα 8.4.6 Γραφική παράσταση της δοκιμασίας μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας κατά τη διάρκεια βαθειάς 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.



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.

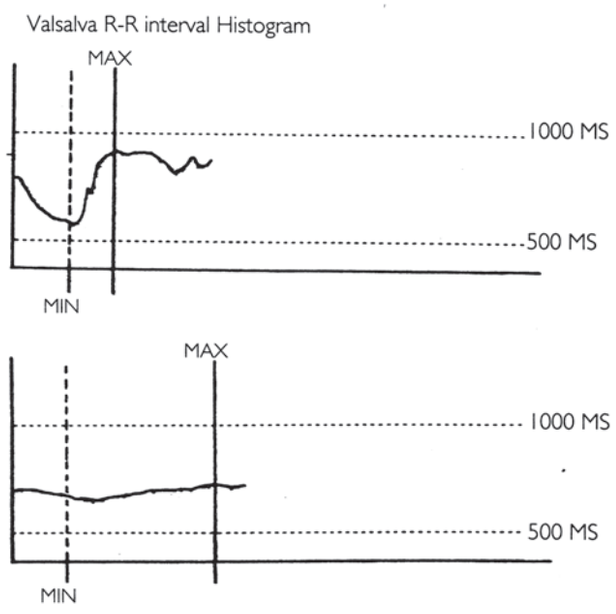
Φάση 2η. Κατά τη φάση αυτή παρατηρείται πτώση της αρτηριακής πίεσης. Η πτώση οφείλεται στη συμπίεση των ενδοθωρακικών φλεβών, η οποία επέρχεται κατά τη δοκιμασία. Αποτέλεσμα της συμπίεσης των φλεβών είναι η μείωση επαναφοράς αίματος στην καρδιά και κατά συνέπεια η ελάττωση του ΚΛΟΑ και της αρτηριακής 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 ταση οϋποδοχέων.[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

Μετριέται 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 μετριέται 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 συχνοτήτων:

- 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 ισορροπίας 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 πρωϊνές 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 επίπεδά 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 ραδιοσεσημασμένων ουσιών*

Η δοκιμασία της σπινθηρογραφικής απεικόνισης του μυοκαρδίου, μετά τη χορήγηση ραδιοσεσημασμένων 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 συσσώρευσή της στα τελικά τμήματα των συμπαθητικών νεύρων, 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 βαθέος 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.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

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 Epidemiologigy 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, Yagihashis and Greene DA. Aldose reductase in the BBrat: 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 experi-mental 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 prosaposinderived 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, Mur-phy 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 Raccah 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, Ju-han-Vague I. In vivo insulin effect on ATPase activities in erythrocyte membrane from insulin-depedent diabetics. *Diabetes* 1987;36:991-995.

26 Raccah 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, Raccah 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 myo-inositol 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 indepedence 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 ativation 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 conduct-ion velocity and endoneurial blood flow and oxygen tensions in non-diabetic and STZ-diabetic rats. *Diabetologia* 1994;37:449-459.
45 Tilton RG, Changk , 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, Robertsonss. Essential fatty acid diet supplementation: effects on peripheral nerve and skeletal muscle function and caprillarization 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 a-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 con-duction, 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 synthe-tase in diabetic neuropathy, vascular disease and foot ulcera-tion. *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 inner-vation 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 peripheal 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-tabes. *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 67 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 68 Beggs J, Johnson PC, Olafsen A, Watkins CJ. Innervation of the vase nervorum: Changes in human diabetics. *J Neuropathol Exp Neurol* 1992;51:612-629.
75 69 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 vasodialtion 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 skele-tal muscle fibers and capillaries. *J Cell Biol* 1972;55:406-419.

83 Dyck PJ, Hansen S, Karnes J, O'Brien P, Yasuda H, Windebank 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 technigue 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 guadriplegia. *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 neuropa-thy. *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 Scad* 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 hypergycemic 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 pa-tients with chronic renal failure undergoing dialysis tratment. *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 elebated glucose levels from cultured bovine aortic endothelial cells. *FEBS Lest* 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, Benett JL, Liderth 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 base-ment 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 stru-ctural 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 trasport 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-tern aldose reductase inhibition on development of experi-mental diabetic neuropathy: ultrastructural and morphome-tric 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 στρες 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 στρες 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 Wollf SP. Diabetes mellitus and free radicals. Free radicals, transition metals and oxidative στρες 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 ery-throcytes 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, Pasagian 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 bassis 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, Wohrle M, Hartung HD, Stracke H, Hock C, Federlin K. Diabetes mellitus associated decrease in nerve growth factor levels is reversed by allogeneic pancreatic inland 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, Meenken C, Michels RPJ, Kijlstra A. Uveitis and diabetes mellitus. *Am J Ophthlmol* 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 associa-tion? *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-depedent 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 inexperimental diabetes is mediated by cyclooxygenase-2 andoxidative στρες. *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 Στρες 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, Quagliaro L, Nappo F, Ceriello A, Giugliano D: Acute hyperglycemia induces an oxidative στρες in healthy subjects (Letter). *J Clin Invest* 2001;108:635-636.

177 Ceriello A, Quagliaro 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 Cli 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 στρες under hyperglycaemic στρες. *Mol Cell Neurosci* 2003;23:638-647.

184 Coppey LJ, Gellett 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, Gellett 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 στρες-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 στρες 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 antonomic and painful sersory neuropathy. A clinicopathological study. *Brain* 1991;144:867-892.

197 Ruiz-Guttierez 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, Nicolaides 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, Blakwell 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 cutaneus 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 revesited. *Diabetic Med* 1990;7:859-864.
214 Wiles PG, Pearce SM, Rice PJS. Vibration perception threshold: Inflluence 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 AVM. 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 phychiatry* 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 Phychiatry* 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 auromated method for the measurement of thermal thresholds. 2. Patients with peripheral neuropathy. *J Neurol Neurosusg Phychiatry* 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 Phychiatry* 1989;52:502-511.
227 Andersen H, Poulsen PL, Mogensen CE, Jakobsen J. Isokinetic muscle strength in long-term ISSM 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*. 5thed, 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'Allessio 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'Allessio D. Long-tern 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 Raccah 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 glactosaemia. 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. *Diabe-tes 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-realated 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 Benett 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 vasoconstri-ctor 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, Maliani 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 GuilleminanIt C, Mondini S, Hayes B. Diabetic autonomic dysfunction, blood pressure and sleep. *Ann Neurol* 1985;18:670-675.
269 Hornung RS, Mahler RF, Raferty 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 Spalone 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 assess-ment 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 Δημητσίκογλου Ν, Κωνσταντινίδου Λ, Κουτμερίδης Μ, Γεωργηεφέντης Κ, Καρακόλιος Α, Μηλίδης Θ. Η δοκιμασία βαθέος καθίσματος στη μελέτη της διαταραχής του αυτονόμου 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 depedent 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. Guidlines 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 Comittee. 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 Pirart 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* 197;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 joins) 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-depedent 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-depedent diabetics. *Q J Med* 1990;75:635-646.
312 Ewing DJ, Boland O, Neilson JMM, Cho CG, Clarke BF. Autonomic neuropathy, QT interral lengthening and unexpe-cted 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;I183-186.

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 car-diac denervated patients following orthotopic trasplantation. *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 prologation 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 prologation in a type 1 diabetic population and its association with autonomic neuropathy. *Diabe-tic 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 electrocardio-grams. *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 me-llitus. *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. *Circulati-on* 1992;86:1443-1452.

339 Hjalmarson 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. *Angi-ology* 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 indiabetic 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 hypo-tension 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.,Szelag 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, Stoelinga 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, Vikik AI. Decreased exercise heart rate and blood pressure respouse 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, Linnalnoto 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, Papadopoulos 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 Nervesystems. Ein zusatzliches Narkoserisiko bein 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-depedent 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 neuropahty 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 diabe-tic patients: prevalence and relationship to autonomic neu-ropathy. *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 autono-mic 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 nomote-nsive IDDM patients. *Diabetes Care* 1994;17:578-584.
427 Poulsen PL, Ebbehoj J, Hansen KW, Magensen CE. 24 h blood pressure and autonomic function is related to albumin excretion within the normoabluminuric 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 Duchen 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 Physchiatr* 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 melli-tus 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 co-mplications 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 conductionand 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, Reduses Sorbitol Levels and Improves Motor Nerve Conduction Velocity in Streptozotocin-Diabetic Rats. *J Rharmacol 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 helphul 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 con-trolled 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 στρες, 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 a-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 alpha-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 function 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 highy 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* 1966;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. Trandermal 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 infuction 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.

486 430 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 trasplantation. *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, Gellett 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 παρέμενε 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 ωοειδές 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 τηλαγγειεκτασίες[1] (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 αντιαιμοπεταλιακά 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 ωοειδές με ωχροατροφικό κέντρο και επηρμένη περι-

πίνακας 8.5.1 Δερματικές διαταραχές και παθήσεις στον σακχαρώδη διαβήτη.

Α. Ειδικές διαβητικές διαταραχές
Διαβητική λιποειδική νεκροβίωση
Δακτυλιοειδές κοκκίωμα
Κηλίδες ατροφίας
Διαβητική πομφολύγωση
Σκλήρυνση δέρματος

Β. Δερματικές εκδηλώσεις σχετιζόμενες με τη θεραπεία
Ινσουλινική λιποδυστροφία (ατροφία-υπερτροφία)
Αλλεργία στην ινσουλίνη
Αλλεργία στα υπογλυκαιμικά φάρμακα

Γ. Συχνές λοιμώξεις δέρματος
Μικροβιακές δερματικές λοιμώξεις
Μονιλιάσεις
Επιδερμοφυτίες

Δ. Μη ειδικές μεταβολικές εκδηλώσεις
Ξανθώματα (φυματώδη και εξανθηματικά)
Ξανθελάσματα Ξανθοχρωμία (καροτιναιμία)

Ε. Καταστάσεις που βρίσκονται συχνότερα στους διαβητικούς
Ιδιοπαθής κνησμός
Σάρκωμα Kaposi
Ψωρίαση
Έκζεμα
Μελανίζουσα ακάνθωση
Αιμοχρωμάτωση
Πορφυρία

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 εξελκώνονται. Συχνά είναι αποτέλεσμα μικροτραυματισμών. Θεωρούνται "ελάχιστες" εκδηλώσεις νεκροβίωσης. Δεν απαιτούν θεραπεία. Ανάλογες κηλίδες παρατηρούνται και στα πόδια κιρρωτικών 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 έγκαυμα, 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 μινοκυκλίνης (Minocin).[12]

Σκλήρυνση του δέρματος (σκληροίδημα)

Σε άτομα με μακροχρόνιο διαβήτη παρατηρείται μερικές φορές σκλήρυνση του δέρματος, που αποκτά χαρακτήρα σκληροδερμίας.[13] Η σκλήρηνση 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 δοθιηνώσεις 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 ερύθημα, 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 μονίλια 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 αντισυλληπτικά 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 νοσοποιητικά 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 ωοθήκες. 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).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1 Muller SA, Winkelmann RK. Necrobiosis lipoidica diabeticorum, a clinical and pathological investigation of 171 cases. Arch Dermatol 1966;93:272-281.

2 Chernosky ME, Guin JD. Necrobiosis lipoidica in a three-year-old girl. *Arch Dermatol* 1961;84:135-136.

3 Mackey JP. Necrobiosis lipoidica diabeticorum 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 lipoidica and diabetic control revisited. *Med Hypotheses* 1996;46:348-350.

6 Berkson MH, Bondi EE, Margolis DJ. Ulcerated necrobiosis lipoidica diabeticorum 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 lipoidica: treatment by hyperbaric oxygen and lo-cal corticosteroids. *Diabetes Metab* 1998;24:156-159.

8 Smith K. Ulcerating necrobiosis lipoidica 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 granu-loma 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 dermatophy-tosis 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 Pha-rmacol 1998;9:407-418.

21 Sasaki T, Ono H, Nakajima H, Sugimoto J. Lipoatrophic dia-betes. *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. *JPMA 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 παθολογοανατομικώς 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

διαβήτης 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. Σπλαγχνικών 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.

πίνακας 8.6.1.1 Συχνότητα εκδηλώσεων αθηρωσκλήρωσης στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 σε σχέση με μη διαβητικούς.

	Σχετικός κίνδυ-
Στεφανιαία νόσος	x 2-4
Αγγειακά θρομβωτικά επεισόδια	x 2-3
Περιφερική αγγειοπάθεια κάτω άκρων	x 3
Ισχαιμική γάγγραινα κάτω άκρων	x 30

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

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 πλάσματος 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 οποιεσδήποτε 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 προϊνσουλίνης και των πεπτιδικών προϊόντων σχάσης προϊνσουλίνης στην προδιάθεση για καρδιαγγειακά νοσήματα.[41,42] Οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 εμφανίζουν αυξημένη αναλογία προϊνσουλίνης και των σχετικών πεπτιδίων σχάσης της και οι μεταβολές αυτές (αυξημένη προϊνσουλίνη) σχετίζονται με υψηλές τιμές του PAI-1. Η θεραπεία με ινσουλίνη μειώνει την αυξημένη προϊνσουλίνη 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 Χ 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

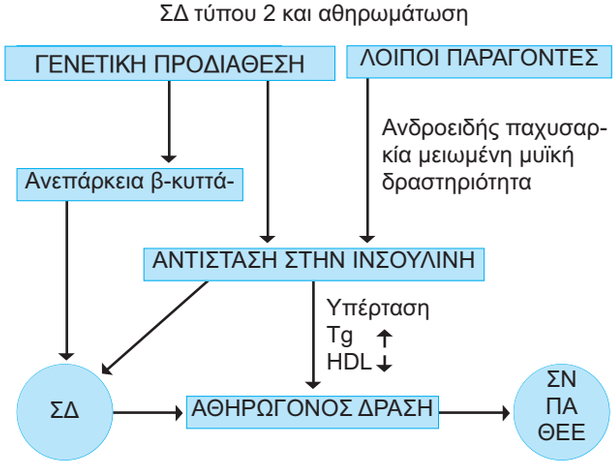
Σε διάφορες εργασίες έγινε στατιστικός υπολογισμός του σχετικού κινδύνου για αθηρωμάτωση, μετά την αφαίρεση των λοιπών γνωστών παραγόντων κινδύνου. Στον πίνακα 8.6.1.2 φαίνεται ο διορθωμένος σχετικός κίνδυνος επί ατόμων με αρχόμενη διαταραχή της ανοχής γλυκόζης.[7] Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι ο κλινικώς 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 αξιόλογες διαφορές μεταξύ τους, γεγονός που συνηγορεί υπέρ μίας περίεργης 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.

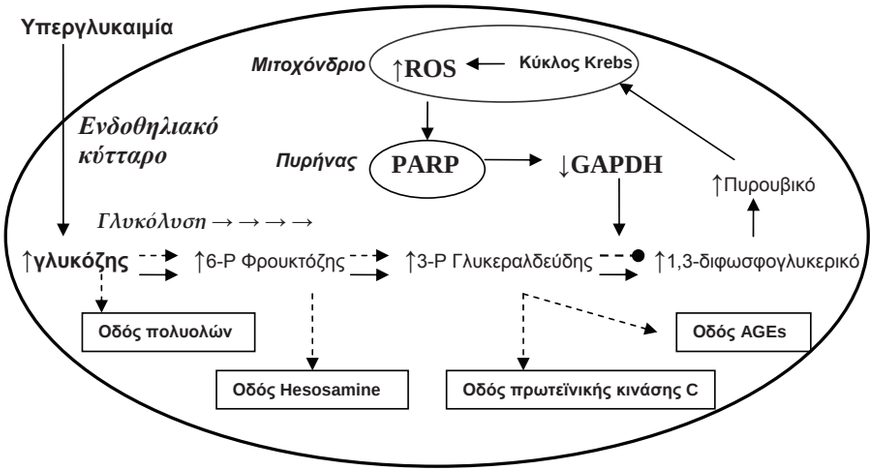
πίνακας 8.6.1.2 Διορθωμένος σχετικός κίνδυνος στεφανιαίας νόσου σε άτομα με διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης

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 CO_2, 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-αδένινο-δινουκλεοτίδιο (FAD), δίνοντας γένεση στο NADH (αναχθείσα μορφή του NAD) και στο $FADH_2$ (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 $FADH_2$ στη συνέχεια οξειδώνονται στην αναπνευστική αλυσίδα,



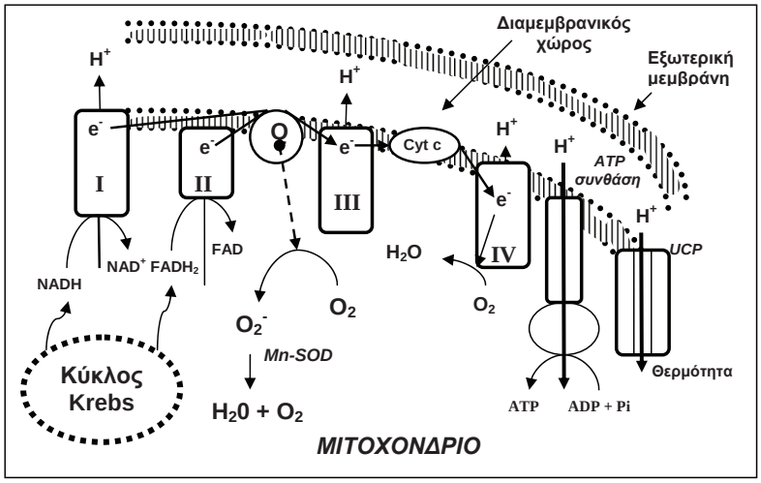
σχήμα 8.6.1.1 Σχηματική παράσταση της παθογένειας της αθηρωμάτωσης στον ΣΔ τύπου 2. ΣΝ=Στεφανιαία Νόσος, ΠΑ=Περιφερική Αγγειοπάθεια, ΘΕΕ=Θρομβωτικά Εγκεφαλικά Επεισόδια.



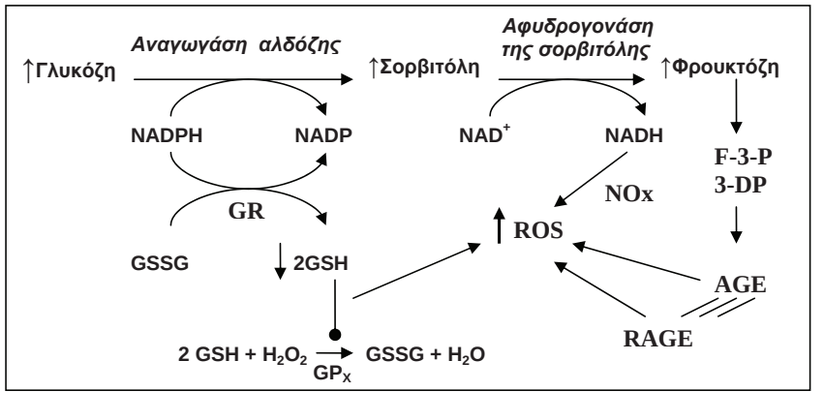
σχήμα 8.6.1.2 Προτεινόμενος μηχανισμός πρόκλησης κυτταρικής βλάβης μέσω της υπεργλυκαιμίας (κατά Brownlee)

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 $FADH_2$ παρέχουν το ζεύγος ηλεκτρονίων που περιέχουν. Σύμφωνα με την υπόθεση της χημειοωσμωτικής 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 συνθετάσης 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 $FADH_2$, 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 (O_2^-). 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: αναγωγάση 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

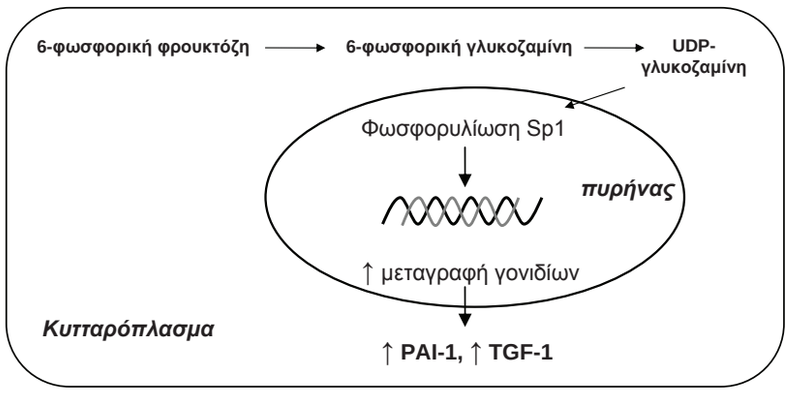
της PARP οδηγεί στη ριβοζυλίωση και στη μείωση της δραστικότητας της δεϋδρογονάσης της 3-φωσφορικής γλυκεραλδεΰδης (GAPDH).[58] Η GAPDH είναι ένα ένζυμο απαραίτητο για την ολοκλήρωση της γλυκόλυσης και ειδικότερα για την παραγωγή του 1,3-διφωσφορογλυκερικού οξέος. Ως αποτέλεσμα, η γλυκόλυση αναστέλλεται στο επίπεδο του 1,3-διφωσφορογλυκερικού οξέος οδηγώντας σε μεγάλη κυτταροπλασματική συσσώρευση γλυκόζης, 6-φωσφορικής φρουκτόζης και 3-φωσφορικής γλυκεραλδεΰδης, 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 γλυκεραλδεΰδη 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 αναγωγάση 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 εξοκινάση (το πρώτο ένζυμο της γλυκολυτικής οδού) έχει πολύ μικρότερη σταθερά διαστάσεως (K_M) από την αναγωγάση 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 αναγωγάση της αλδόζης χρησιμοποιεί ως συνένζυμο την αναχθείσα μορφή του φωσφορικού-νικοτιναμιδο-αδενινο-δινουκλεοτιδίου (NADPH), το οποίο καταναλώνεται. Το ίδιο όμως συνένζυμο χρησιμοποιεί και η αναγωγάση 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 αμινοτρανσφεράση 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 γλυκεραλδεΰδης οδηγεί σε αυξημένη σύνθεση διακυλγλυκερόλης (DAG), ενός συμπαράγοντα 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

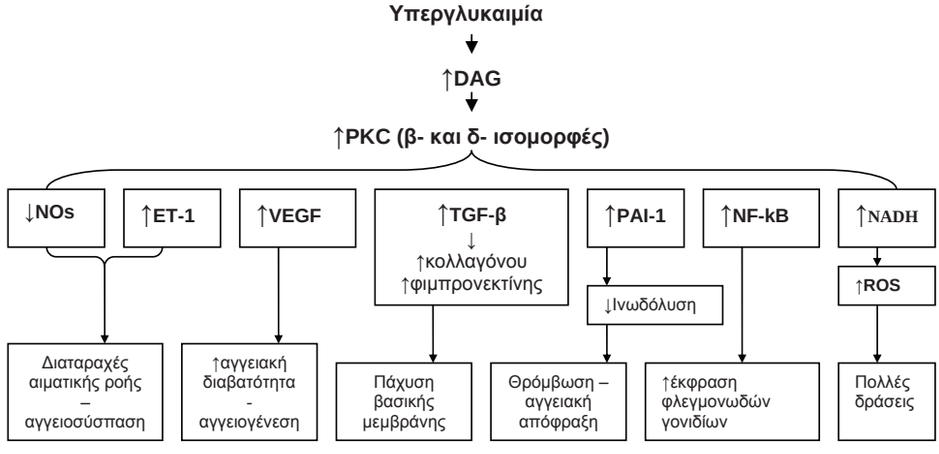
3) Αυξημένη έκφραση του παράγοντα VEGF (vascular endothelial growth factor), με συνέπεια αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα

4) Αυξημένη έκφραση του αυξητικού παράγοντα TGF-β (transforming growth factor-β) που ρυθμίζει την παραγωγή εξωκυττάριου συνδετικού ιστού

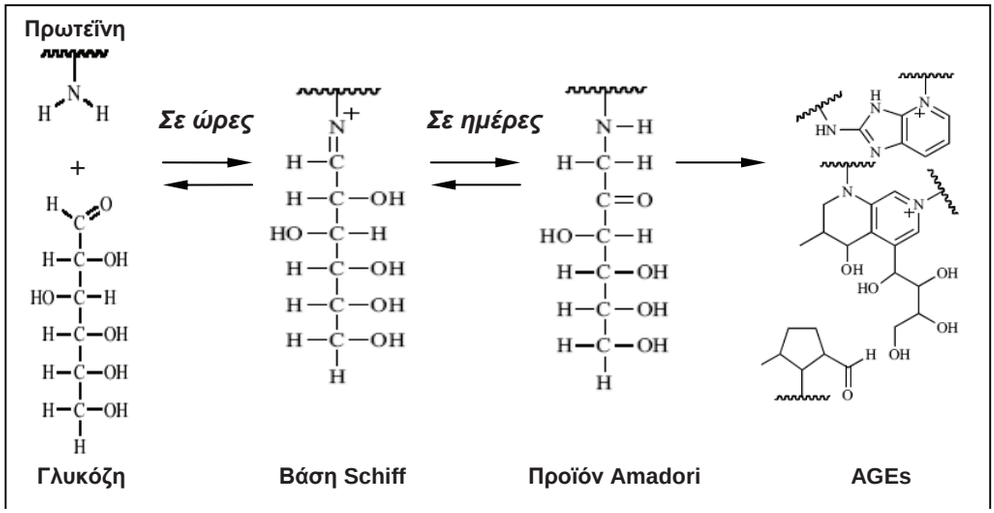
5) Αυξημένη έκφραση του αναστολέα της ινωδόλυσης PAI-1, του μεταγραφικού παράγοντα NF-kB (που ενεργοποιεί αυξητικούς παράγοντες και παράγοντες που προάγουν τη φλεγμονή) και των NAD(P)H οξειδασών των κυτταρικών μεμβρανών που ενοχοποιούνται για τη δημιουργία ελεύθερων ριζών οξυγόνου (ROS) (σχήμα 8.6.1.6).[69-74]

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

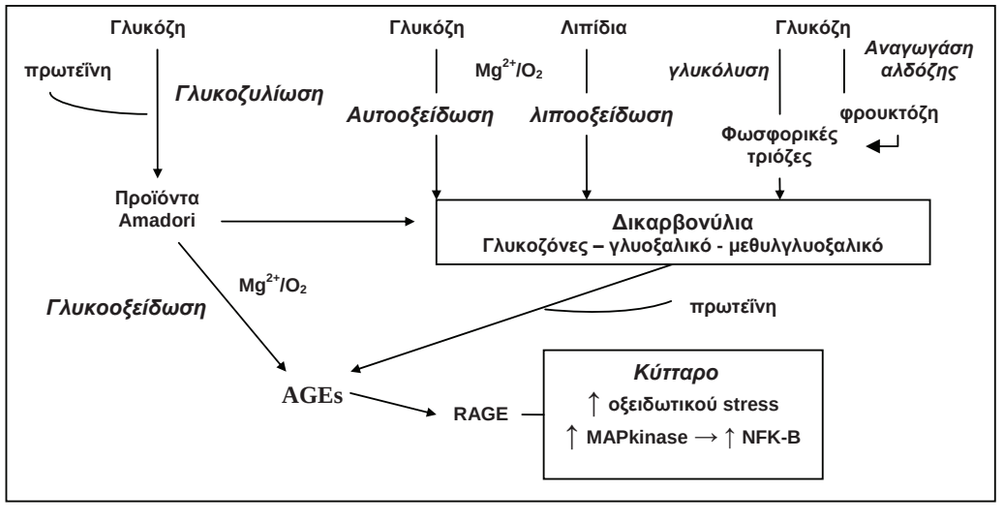
κτόζης, των φωσφορικών εξοζών, των τριοζών και των φωσφορικών τριοζών, αντιδρά με τις ελεύθερες αμινικές ομάδες, κυρίως υπολοίπων λυσίνης και αργινίνης, πρωτεϊνών του πλάσματος ή του αγγειακού τοιχώματος και παράγονται (σε διάστημα ωρών) χημικώς αναστρέψιμα γλυκοζυλιωμένα παράγωγα (βάσεις Schiff). Οι 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 οξείδωσης (γλυκοοξείδωση) 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 O_2 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]

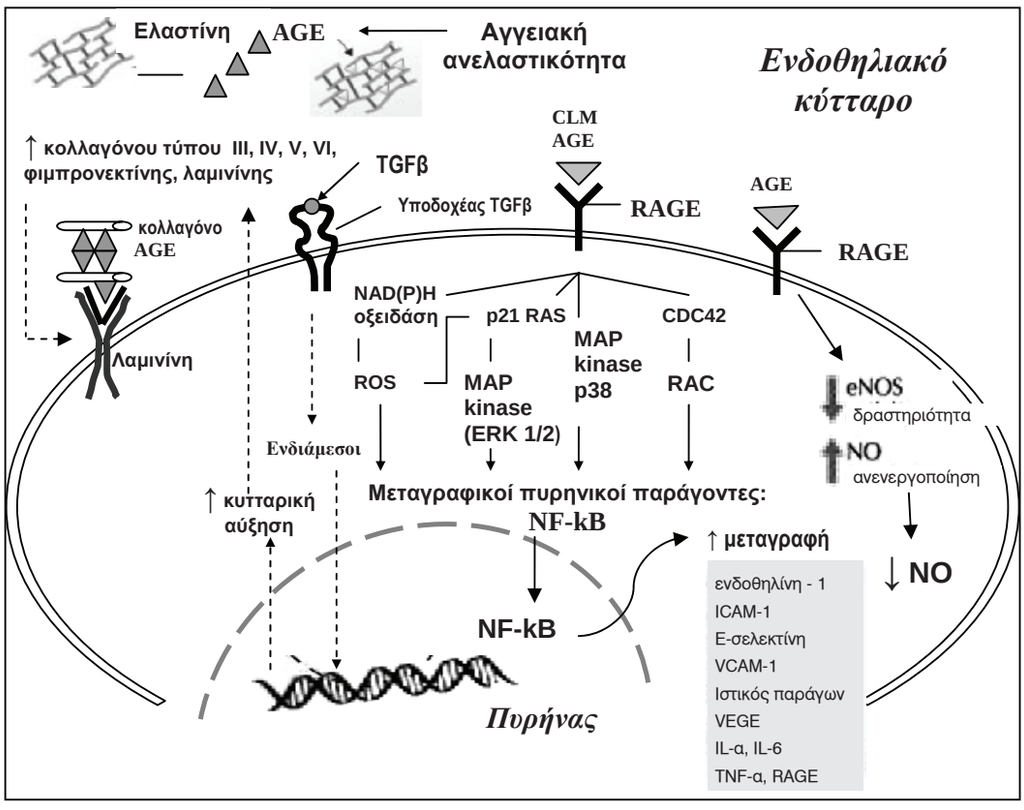
Τα παραγόμενα AGEs μπορούν να προκαλέσουν κυτταρική βλάβη με τρεις μηχανισμούς: 1) Τα πρόδρομα μόρια των AGEs συνδέονται με ενδοκυττάριες πρωτεΐνες που συμμετέχουν στη μεταγραφική ρύθμιση διαφόρων γονιδίων και διαταράσσουν τη λειτουργία τους. 2) Τα πρόδρομα μόρια των AGEs περνούν στον εξωκυττάριο χώρο και τροποποιούν μόρια του εξωκυττάριου συνδετικού ιστού προκαλώντας αυξημένη σύνθεση κολλαγόνου τύπου IV, φιμπρονεκτίνης, λαμινίνης 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-kB, 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-a) και τέλος τους ίδιους τους RAGEs. Επιπλέον τα AGEs μειώνουν τη βιοδιαθεσιμότητα και δραστικότητα του μονοξειδίου του αζώτου (NO) (σχήμα 8.6.1.9).[79]

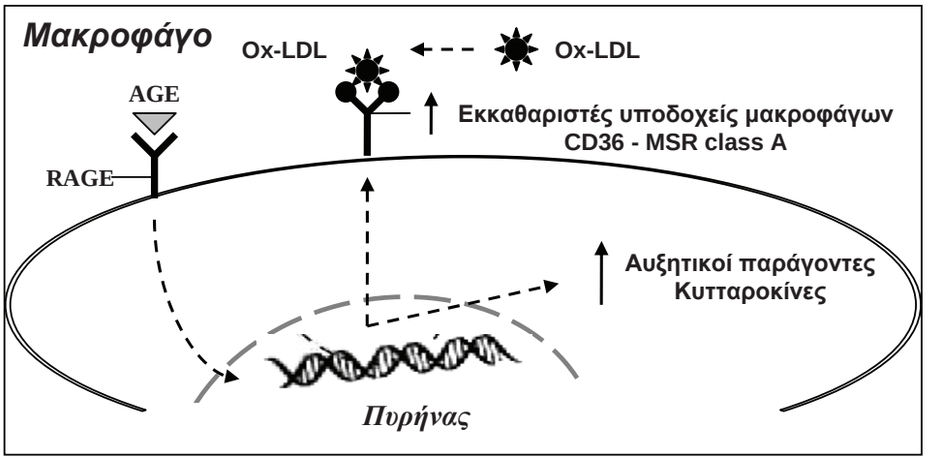
Επίσης συνδέονται με τους RAGEs των μακροφάγων προκαλώντας αυξημένη παραγωγή κυτταροκινών όπως ιντερλευκίνη-1 (IL-1) και TNF-a, αλλά και αυξη-



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.



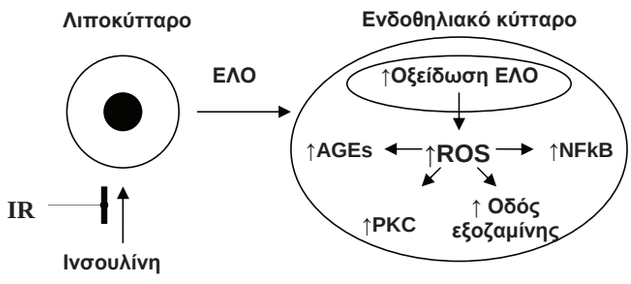
σχήμα 8.6.1.10 Η επίδραση των τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης (AGEs) στα μακροφάγα.

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 κα 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.

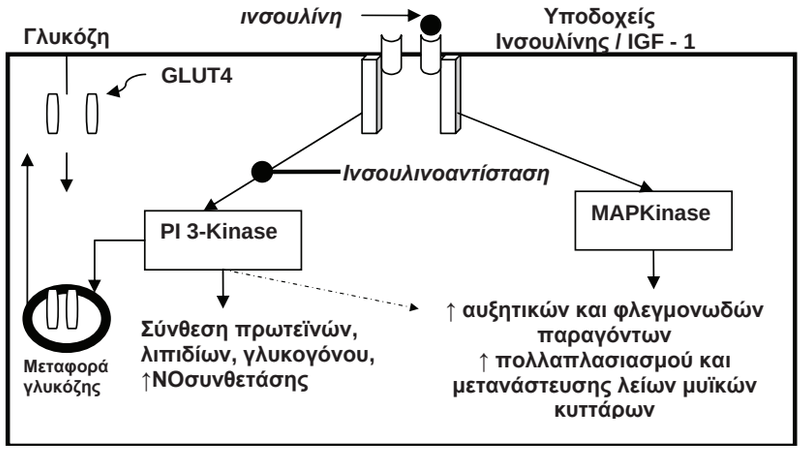
Η ύπαρξη ινσουλινοαντίστασης, μειώνοντας τη δράση της ινσουλίνης στον λιπώδη ιστό, διεγείρει τη λιπόλυση οδηγώντας σε αύξηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων (ΕΛΟ). Έχει βρεθεί ότι η αύξηση των ΕΛΟ στα ενδοθηλιακά κύτταρα των μεγάλων αγγείων οδηγεί μέσω της β-οξείδωσης σε αυξημένη παραγωγή δοτών ηλεκτρονίων (NADH και $FADH_2$) 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]



σχήμα 8.6.1.11 Ινσουλινοαντίσταση και ενδοθηλιακή υπερπαραγωγή ROS. Ο μηχανισμός είναι παρόμοιος με συνθήκες μερικής έλλειψης ινσουλίνης.

Η ινσουλίνη ασκεί τις κύριες βιολογικές δράσεις της συνδεόμενη 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 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 μυοκαρδίου[96] 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]

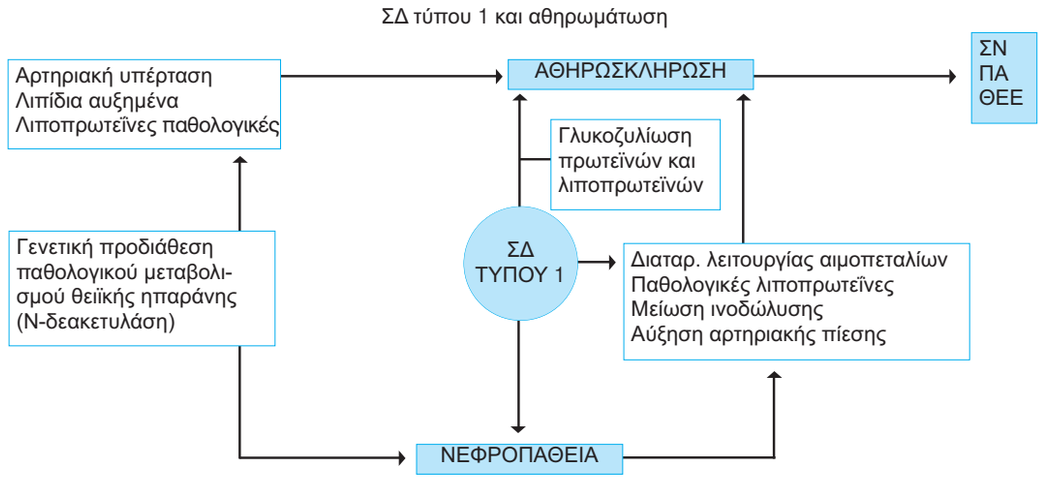
Στους διαβητικούς που έχουν υπεργλυκαιμία, υπάρχει διαταραχή του μεταβολισμού του αραχιδονικού οξέος, που είναι ο κύριος καθοριστικός παράγοντας της παθολογικής λειτουργίας των αιμοπεταλίων.[100]

Οι σουλφονυλουρίες 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 σουλφονυλουριών 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 Β2 από αιμοπετάλια εκτεθέντα σε κολλαγόνο και δεν παρατηρήθηκαν ιδιαίτερες επιδράσεις των σουλφονυλουριών (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 φιμπρονεκτίνη. Η διαταραχή αυτή αποδόθηκε σε αυξημένη έκφραση της φιμπρονεκτίνης 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 HbA1c. 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 Ν-δεακετυλάσης[7] 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 θειικής ηπαράνης, η οποία με τη σειρά της επηρεάζει την ανάπτυξη συνδετικού ιστού, αλλά και τη δραστικότητα 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(α), 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.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

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 Epidem* 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 com-plications in diabetes mellitus. *Horm Metab Res* 1985;15(S):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. *Athero-sclerosis* 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 peri-pheral 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*