

Φαινόμενα Somogyi και Dawn

Περίληψη

Χ. Μανές
Ν. Παπάζογλου

Τα φαινόμενα Somogyi και Dawn (της αυγής) καθώς και η μείωση δραστηριότητας της ινσουλίνης είναι οι αιτίες πρωϊνής υπεργλυκαιμίας σε διαβητικούς τύπου I και II. Το φαινόμενο Somogyi είναι μια κατάσταση που έχει αναπτυχθεί μετά από ινσουλινοαντίσταση, οφειλόμενη σε αύξηση έκκρισης υπεργλυκαιμικών ορμονών, με τελικό αποτέλεσμα αντιδραστική υπεργλυκαιμία σε ασθενείς με τύπο I διαβήτη. Οι διαβητικοί της ομάδας αυτής δεν μπορούν να αυξήσουν την έκκριση ινσουλίνης για να υπερνικήσουν την αυξημένη ηπατική αντίσταση. Έτσι αναπτύσσουν υπεργλυκαιμία νηστείας και μεταγευματική (οφείλεται σε ινσουλινοαντίσταση των περιφερικών ιστών). Το φαινόμενο της αυγής είναι μια ειδική κατάσταση όπου αυξάνονται το πρωί οι απαιτήσεις σε ινσουλίνη (ινσουλινοαντίσταση) σε φυσιολογικά άτομα και σε διαβητικούς τύπου I και II. Εάν δεν ικανοποιηθούν οι αυξημένες απαιτήσεις σε ινσουλίνη εμφανίζεται υπεργλυκαιμία. Η ινσουλινοαντίσταση προκαλείται από την βραδέως εμφανιζόμενη ανταγωνιστική προς την ινσουλίνη δράση της αυξητικής ορμόνης. Η θεραπευτική αντιμετώπιση των δύο αυτών φαινομένων θα πρέπει να βασίζεται στις απαιτήσεις των φυσιολογικών ατόμων σε ινσουλίνη κατά τη διάρκεια της νύκτας, έτσι ώστε να προληφθεί η υπογλυκαιμία (Somogyi φαινόμενο) και να αντιμετωπισθεί το φαινόμενο της αυγής αυξάνοντας τη χορήγηση ινσουλίνης τις πρώτες πρωϊνές ώρες. Έ τέλος η θεραπεία της πρωϊνής υπεργλυκαιμίας πρέπει να αποφεύγει την απλά ανεπαρκή δόση βραδυνής ινσουλίνης.

Οι μηχανισμοί που οδηγούν στην εμφάνιση πρωϊνής υπεργλυκαιμίας εξακολουθούν να απασχολούν τους ερευνητές. Φαίνεται ότι τα φαινόμενα Somogyi και της αυγής (Dawn) έχουν ουσιαστική συμβολή μεμονωμένα ή σε συνδυασμό στην εμφάνιση υψηλών τιμών γλυκόζης αίματος νηστείας^{1,2} καθώς και μετά τα γεύματα³.

Φαινόμενο Somogyi

Ιστορική αναδρομή

Το 1938 σε μια συνεδρίαση της ιατρικής εταιρείας του St Louis ο Dr Michael Somogyi⁴ δήλωνε, ότι υπάρχουν ενδείξεις

πως η αυξημένη γλυκόζη αίματος και η αστάθεια στη ρύθμιση των διαβητικών ασθενών είναι το άμεσο αποτέλεσμα χορήγησης υπερβολικών ποσοτήτων ινσουλίνης. Επιπλέον ανέφερε ότι υπάρχει αιτιολογική σχέση, που δεν είχε αναγνωρισθεί προηγουμένα, μεταξύ υπογλυκαιμίας που προκαλείται από αυξημένη δόση ινσουλίνης και της σοβαρής υπεργλυκαιμίας που παρατηρείται στη συνέχεια.

Η σκέψη του Somogyi βασίσθηκε στην κλινική παρατήρηση, ότι η μείωση στη δόση της βραδυνής ινσουλίνης προκαλούσε ελάττωση της γλυκοζουρίας τις πρωινές ώρες σε διαβητικούς, που θεραπεύονταν με τρεις ενέσεις ταχείας δράσης ινσουλίνης ημερησίως^{4,5}.

Η συχνή εμφάνιση υπεργλυκαιμίας μετά από προηγούμενη υπογλυκαιμία εξ αιτίας μεγάλης δόσης ινσουλίνης είχε ήδη αναγνωρισθεί από το 1922⁶, δηλαδή λίγο καιρό μετά την πρώτη εφαρμογή της ινσουλινοθεραπείας.

Αργότερα εμφανίσθηκαν μελέτες, που συνηγορούσαν για την κλινική σημασία της παρατήρησης του Somogyi και έδειχναν ότι είχαν προηγηθεί πριν την υπεργλυκαιμία αυξήσεις των επιπέδων της αδρεναλίνης-νοραδρεναλίνης, αυξητικής ορμόνης και κορτιζόλης στο αίμα^{7,12}. Επιπλέον, δεν διαπίστωσαν διαταραχή στην ανοχή γλυκόζης μετά από υπογλυκαιμία σε φυσιολογικά άτομα με υποϋποφυσισμό^{13,14} και τέλος αποδείχθηκε ότι σε IDDM ήταν δυνατή η μείωση της αντιδραστικής - μετά την υπογλυκαιμία - υπεργλυκαιμίας με τη χρήση Β-αναστολέων¹⁰.

Παράλληλα όμως δημοσιεύθηκαν παρατηρήσεις που δεν πιστοποιούσαν αιτιολογική σχέση της μετά την υπογλυκαιμία αύξησης των υπεργλυκαιμικών ορμονών (κατεχολαμινών, κορτιζόλης και αυξητικής ορμόνης) και της επακολουθούσης υπεργλυκαιμίας σε ασθενείς με IDDM^{11,12,15}, τρεις δε από αυτές τις μελέτες βρήκαν σημαντική στατιστικά ανάστροφη σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης ινσουλίνης πλάσματος και της υψηλής τιμής γλυκόζης αίματος μετά την υπογλυκαιμία^{11,12,15}.

Έχει λοιπόν υποστηριχθεί και η άποψη, ότι η έλλειψη δραστηριότητας της ινσουλίνης, παρά η μεταβολική ανταπόκριση στις υπεργλυκαιμικές ορμόνες, είναι ο πρωταρχικός μηχανισμός για την εμφάνιση υπεργλυκαιμίας¹⁶, μια και εκτός των άλλων πρόσφατα διαπιστώθηκε πως η αντιδραστική υπεργλυκαιμία συνοδεύεται συχνά από μείωση δραστηριότητας ινσουλίνης^{10,11,12}. Η μείωση δράσης της ινσουλίνης ευθύνεται για την αυ-

ξημένη ηπατική παραγωγή γλυκόζης, που οδηγεί σε εμφάνιση υπεργλυκαιμίας.

Ορισμός

Στην κλινική πράξη συχνά χρησιμοποιούνται με ταυτόσημη έννοια οι όροι φαινόμενο Somogyi και αντιδραστική υπεργλυκαιμία (δηλαδή μετά από υπογλυκαιμία).

Θα πρέπει όμως η χρήση του όρου φαινόμενο Somogyi να υποδηλώνει σαφώς την **αντίσταση στην ινσουλίνη** που παρατηρείται μετά την υπογλυκαιμία και οφείλεται στη δράση του αντισταθμιστικού ορμονικού μηχανισμού με τελικό αποτέλεσμα την **αντιδραστική υπεργλυκαιμία**¹⁶.

Παθογένεια

Οι παράγοντες που βοηθούν στην ανάνηψη από υπογλυκαιμία στα φυσιολογικά άτομα είναι α) ορμονικός αντιρροπιστικός μηχανισμός (ορμόνες με υπεργλυκαιμική δράση) και β) βαθμιαία μείωση της δράσης της ινσουλίνης (Πίν. 1)^{17,18}.

Πίνακας 1. Παράγοντες που συντελούν στην ανάνηψη από υπογλυκαιμία

1. Έκκριση ορμονών με υπεργλυκαιμική δράση
Γλουκαγόνο, Αδρεναλίνη, Νοραδρεναλίνη, Κορτιζόλη, Αυξητική ορμόνη
2. Μείωση ινσουλίνης

Έχει αποδειχθεί, ότι απαιτείται η συνεργική δράση και των δύο παραγόντων για αποκατάσταση ευγλυκαιμίας. Αν όμως παρατείνεται η δράση της ινσουλίνης, δεν επαρκεί ο ορμονικός αντισταθμιστικός μηχανισμός για την επίτευξη ευγλυκαιμίας. Παρόλ' αυτά η δράση των ορμονών αυτών είναι απαραίτητη για την αποτροπή σοβαρής υπογλυκαιμίας, που επέρχεται, όταν, ενώ συνεχίζεται η επίδραση της ινσουλίνης, ανασταλεί φαρμακολογικά η δράση τους¹⁶.

Η επίτευξη ευγλυκαιμίας οφείλεται κυρίως στην αντισταθμιστική αύξηση ηπατικής παραγωγής γλυκόζης, παρά στην μείωση της κατανάλωσης της στην περιφέρεια (σαν αποτέλεσμα εξασθένησης της δράσης της ινσουλίνης). Τελικά η κατανάλωση γλυκόζης επανέρχεται στα φυσιολογικά επίπεδα¹⁹.

Διάφορες πειραματικές μελέτες αποδεικνύουν, ότι στη διάρκεια αποκατάστασης της ευγλυκαιμίας υπάρχει περισσότερη ινσουλίνη στο σύ-

στημα της ηπατικής κυκλοφορίας, απ' ό-τι υπήρχε πριν την υπογλυκαιμία. Αυτό συνηγορεί για αυξημένη αντίσταση του ηπατικού ιστού στη δράση της ινσουλίνης, που αποδίδεται στην προηγηθείσα υπογλυκαιμία. Αποτέλεσμα των αυξημένων ποσοτήτων ινσουλίνης είναι η δυνατότητα καταστολής της περαιτέρω ηπατικής παραγωγής γλυκόζης σε κατάσταση νηστείας^{13,17,20,21,22}.

Η αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη στη φάση της υπογλυκαιμίας και μετά^{17,18,22} δεν επηρεάζει τη μεταγευματική ομοιοστασία της γλυκόζης που εξαρτάται μόνο κατά 20% από τη δράση της ινσουλίνης. Το υπόλοιπο ποσοστό της μεταγευματικής γλυκόζης οφείλεται κυρίως στην αυξημένη ηπατική παραγωγή²³. Η αποφυγή μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας ερμηνεύεται λοιπόν κυρίως σαν αποτέλεσμα αύξησης της συγκέντρωσης ινσουλίνης στο σύστημα της πυλαίας φλέβας¹⁶.

Άτομα με ικανότητα αύξησης της έκκρισης ινσουλίνης στη φάση αποκατάστασης αποτρέπουν την εμφάνιση αυξημένων τιμών γλυκόζης αίματος (φυσιολογικοί και μη ινσουλινοεξαρτώμενοι διαβητικοί)^{17,24}. Αυτό δεν συμβαίνει στους ινσουλινοεξαρτώμενους, που, μη έχοντας δυνατότητα αύξησης της έκκρισης ινσουλίνης, δεν αποφεύγουν την αντιδραστική υπεργλυκαιμία.

Οι ινσουλινοεξαρτώμενοι διαβητικοί επίσης εμφανίζουν με την πάροδο του χρόνου διαταραχές στον ορμονικό αντισταθμιστικό μηχανισμό (απουσία γλουκαγόνου, μειωμένη έκκριση αδρεναλίνης) με συνέπεια τη μη ικανοποιητική αύξηση ηπικής παραγωγής γλυκόζης²⁵. Τείνουν δε να διατηρήσουν ευγλυκαιμία ελαττώνοντας την κατανάλωση γλυκόζης στην περιφέρεια¹² παρά την ύπαρξη υπερινσουλιναιμίας. Το παρόδοξο αυτό φαινόμενο οφείλεται αφ' ενός μεν στα χαμηλά επίπεδα γλυκόζης (mass action effect)²³, αφ' ετέρου δε στην ινσουλινοαντίσταση των περιφερικών ιστών^{26,27}.

Πειραματικά δεδομένα δείχνουν επίσης, ότι οι μισοί περίπου από τους ινσουλινοεξαρτώμενους διαβητικούς δεν εμφανίζουν αντιδραστικά υψηλές τιμές γλυκόζης αίματος νηστείας. Το φαινόμενο αυτό δεν εξηγείται από την ανεπάρκεια του ορμονικού αντισταθμιστικού μηχανισμού, διότι στους ασθενείς της ομάδος αυτής βρέθηκαν μεγαλύτερες ποσότητες ορμονών, παρά στους άλλους με υπεργλυκαιμία¹².

Ικανοποιητική εξήγηση δίδεται, αν λάβουμε υπόψιν τους υψηλούς τίτλους αντιινσουλικών αντισωμάτων, που δρουν σαν αποθήκη ινσουλί-

νης (δηλαδή αρχικά συνδέουν την ινσουλίνη και βαθμιαία προβαίνουν σε απελευθέρωσή της με συνέπεια διατήρηση υπερινσουλιναιμίας)²⁸. Έτσι σύμφωνα και με άλλες παρατηρήσεις¹¹ η ενεργοποίηση του ορμονικού αντισταθμιστικού μηχανισμού δεν οδηγεί σε αντιδραστική υπεργλυκαιμία, διατηρώντας αυξημένα ποσά ινσουλίνης στο αίμα όμως εφόσον μειωθούν τα επίπεδα ινσουλίνης, τότε εμφανίζεται υπεργλυκαιμία¹⁶.

Οι ορμόνες που προαναφέρθηκαν, συμβάλλουν στην εμφάνιση του φαινομένου Somogyi έχοντας τη δυνατότητα να ανταγωνίζονται τη δράση της ινσουλίνης τόσο στο ήπαρ όσο και στους περιφερικούς ιστούς (ινσουλινοαντίσταση). Εξαιρεση αποτελεί το γλουκαγόνο που η δράση του (σε φυσιολογικά άτομα) περιορίζεται στο ήπαρ και επιπλέον δεν διαπιστώνεται ικανοποιητική ανταπόκριση στην υπογλυκαιμία σε ΗΙΔΜ, όπως ήδη προαναφέρθηκε. Στην περίπτωση αυτή αναλαμβάνουν σημαντικό ρόλο οι κατεχολαμίνες. Έχει αποδειχθεί, πως ο φαρμακολογικός αποκλεισμός της δράσης τους ελαττώνει την αντιδραστική υπεργλυκαιμία καθώς και την ινσουλινοαντίσταση (ηπατική και στους περιφ. ιστούς) που ακολουθεί την υπογλυκαιμία²⁹.

Υπάρχουν ακόμα ενδείξεις για τη συνεργική δράση της αυξητικής ορμόνης στην παθογένεια της αντιδραστικής υπεργλυκαιμίας^{10,31} καθώς και της κορτιζόλης, που φαίνεται να ασκεί κάπως καθυστερημένα τη δράση της αυξάνοντας τόσο την ηπατική ινσουλινοαντίσταση όσο και την εξωηπατική³⁰.

Η αυξημένη ηπατική παραγωγή γλυκόζης οφείλεται κυρίως στην έντονη νεογλυκογένεση λόγω της παρατεταμένης υπογλυκαιμίας, παρά στη γλυκογονόλυση³².

Συμβολή στη νεογλυκογένεση έχουν και οι ουσίες που παράγονται από τη λιπόλυση και κετογένεση που παρατηρούνται στη φάση, αυτή δηλαδή λιπαρά οξέα, γλυκερόλη, κετονικά σώματα καθώς επίσης το γαλακτικό οξύ και η αλανίνη που βρίσκονται σε αυξημένες ποσότητες στο αίμα στη διάρκεια υπογλυκαιμίας^{17,18,32}.

Η αύξηση των λιπαρών οξέων στο πλάσμα εμποδίζει την μέσω ινσουλίνης διάχυση της γλυκόζης στους ιστούς, αυξάνοντας ακόμα περισσότερο την αντίσταση στην ινσουλίνη, κυρίως όμως μετά τα γεύματα³³.

Φαινόμενο Dawn

Είναι η μόνη αιτία πρωϊνής υπεργλυκαιμίας

σε διαβητικούς τύπου I ή II^{2,34} αφού όμως αποκλεισθούν η ανεπαρκής δόση ινσουλίνης και το φαινόμενο Somogyi^{1,16} (Πίν. 2).

Πίνακας 2. Αιτία πρωϊνής υπεργλυκαιμίας

1. Ανεπαρκής δόση ινσουλίνης
2. Φαινόμενο Somogyi
3. Φαινόμενο της Αυγής (Dawn)

Ορισμός

Το 1981 δημοσιεύθηκε για πρώτη φορά περιγραφή του φαινομένου της αυγής από την Ines Maria Schmidt και ορίσθηκε σαν η απότομη αύξηση γλυκόζης αίματος τις πρώτες πρωϊνές ώρες χωρίς να προηγηθεί υπογλυκαιμία⁴⁶.

Όμως θα έπρεπε να περιορισθεί η έννοια του όρου αυτή στις αυξημένες απαιτήσεις σε ινσουλίνη τις πρώτες πρωϊνές ώρες (ή στην υπεργλυκαιμία εφόσον οι ανάγκες αυτές σε ινσουλίνη δεν καλυφθούν)¹⁶.

Παθογένεια

Σε φυσιολογικά άτομα δεν βρέθηκαν στη διάρκεια της νύχτας αξιόλογες μεταβολές στα επίπεδα γλυκόζης αίματος^{35,36}. Η σταθερότητα της γλυκαιμίας δεν σημαίνει στατικότητα των μηχανισμών που επηρεάζουν την ομοιοστασία της γλυκόζης¹⁶. Έτσι ο Bolli και συν. διαπίστωσαν στη διάρκεια φυσιολογικού ύπνου, πως η παραγωγή γλυκόζης πέφτει μεν σταδιακά μετά το μεσονύκτιο μέχρι την 6η πρωϊνή ώρα περίπου, αυξάνεται όμως στη συνέχεια³⁷. Ανάλογη πορεία ακολουθεί και η κατανάλωση γλυκόζης. Η έκκριση ινσουλίνης μειώνεται σταδιακά μέχρι την 5η, 6η πρωϊνή ώρα ενώ μετέπειτα αυξάνεται σημαντικά. Η αυξημένη ηπατική παραγωγή γλυκόζης, παρά την αύξηση της ινσουλίνης στο σύστημα της κυκλοφορίας, υποδηλώνει αυξημένη αντίσταση του ηπατικού ιστού στη δράση της ινσουλίνης, αντίθετα μ'ε τις πρώτες νυκτερινές ώρες οπότε και οι δύο ορμόνες ακολουθούν πτωτική πορεία¹⁶.

Η πιθανή συμμετοχή των ορμονών με υπεργλυκαιμική δράση στην εμφάνιση της πρωϊνής ινσουλिनoαντίστασης του ηπατικού ιστού οδήγησε πολλούς ερευνητές στη μελέτη των μεταβολών των ορμονών αυτών στη διάρκεια της νύχτας.

Διαπιστώθηκε ότι το μεν γλουκαγόνο δεν αυξάνεται στη διάρκεια της νύχτας, η δε αδρεναλίνη αυξάνεται τις πρώτες πρωϊνές ώρες³⁷. Όμως

δε φτάνει το επίπεδο 100-120 pg/ml, που θεωρείται κρίσιμο για εκδήλωση αντιινσουλινικής δράσης³⁸.

Η κορτιζόλη, της οποίας ως γνωστόν η αντιινσουλινική δράση εμφανίζεται αρκετές ώρες μετά από την αύξηση των επιπέδων της στο αίμα³⁹, εμφανίζει αυτή την αύξηση τις πρώτες πρωϊνές ώρες. Επομένως δεν φαίνεται να συμμετέχει στη μειωμένη ευαισθησία του ηπατικού ιστού στην ινσουλίνη. Ο δε φαρμακολογικός αποκλεισμός της δράσης της απέτυχε να μειώσει τις απαιτήσεις σε ινσουλίνη⁴⁰. Ανάλογο αποτέλεσμα είχε και ο φαρμακολογικός αποκλεισμός της δράσης των κατεχολαμινών (α- β- blockade)⁴¹.

Μετά τον αποκλεισμό των προαναφερθέντων ορμονών το ενδιαφέρον στρέφεται στην αυξητική ορμόνη, που αυξάνεται, αντίθετα με τις προηγούμενες, τις πρώτες νυκτερινές ώρες. Επιπλέον η αντιινσουλινική δράση της εκδηλώνεται λίγες ώρες μετά την άνοδο των επιπέδων της στο αίμα⁴². Ο δε φαρμακολογικός αποκλεισμός της δράσης της μειώνει την ηπατική ινσουλινoαντίσταση. Θεωρείται λοιπόν η GH σημαντικός παράγων για τις αυξημένες απαιτήσεις σε ινσουλίνη τις πρώτες πρωϊνές ώρες⁴¹.

Σε διάφορες κλινικές μελέτες αποδείχθηκε ότι οι απαιτήσεις σε ινσουλίνη, για διατήρηση ευγλυκαιμίας στη διάρκεια της νύχτας αυξάνουν μεταξύ 4ης και 8ης πρωϊνής ώρας^{7,16,40,41} στους τύπου I διαβητικούς.

Το ποσοστό της αύξησης διαφέρει ανάλογα με την μεθοδολογία της μελέτης. Έτσι χρησιμοποιώντας το αποκαλούμενο «τεχνητό πάγκρεας» (Biostatog G C 115) οι Bolli και συν. βρήκαν κατά 100% αύξηση των απαιτήσεων σε ινσουλίνη² ενώ η χρήση αντλίας - σύριγγας (Harvard Apparatus) οι απαιτήσεις σε ινσουλίνη ήταν μειωμένες κατά το 1/3 εν σχέσει με την προηγούμενη εργασία⁴³.

Ανάλογα αποτελέσματα έχουν βρεθεί και σε διαβητικούς τύπου II².

Γεννήθηκε λοιπόν το ερώτημα, αν η αύξηση των αναγκών σε ινσουλίνη το πρωί, οφείλεται σε αυξημένη κάθαρση της ή ακόμα και σε συνδυασμό μειωμένης ηπατικής ευαισθησίας και αυξημένης κάθαρσης.

Ωστόσο σε δύο εργασίες με κατάλληλη μεθοδολογία που εκπονήθηκαν ανεξάρτητα, βρέθηκε ότι η κάθαρση ινσουλίνης δεν αυξάνεται το πρωί ούτε στα διαβητικά ούτε στα φυσιολογικά άτομα^{43,44}.

Επομένως παραμένει κύριο αίτιο των αυξη-

μένων αναγκών στην ινσουλίνη η μειωμένη ευαισθησία στην αυξητική ορμόνη⁴⁵.

Θεραπευτική αντιμετώπιση

Θεωρητικά η πρωινή ευγλυκαιμία θα ήταν κατορθωτή με την αντιμετώπιση των γνωστών αιτίων της (Πίν. 2).

Η στρατηγική της ινσουλινοθεραπείας όφειλε να ακολουθήσει την πορεία των αναγκών σε ινσουλίνη στη διάρκεια της νύκτας δηλαδή πτώση επιπέδων τις πρώτες νυκτερινές ώρες και αυξημένες απαιτήσεις το πρωί (περίπου κατά το 1/3).

Όταν χρησιμοποιήθηκε προγραμματισμένη χορήγηση ινσουλίνης με αντλίες υποδόριας έγχυσης με σκοπό να καλυφθούν οι αυξημένες ανάγκες το πρωί, σημειώθηκαν συχνά υπογλυκαιμικά επεισόδια μεταξύ μεσονυκτίου και 3ης πρωινής ώρας (επειδή δεν αποφεύχθηκε η υπερινσουλιναιμία στο διάστημα αυτό)⁴⁷. Όμως αναφέρθηκε από τον Κοϊνίστο η αποτροπή του φαινομένου Dawn αυξάνοντας το ποσό της βασικής χορήγησης κατά 65% στις 23.20 μ.μ. ή κατά δύο στάδια δηλαδή κατά 28% στις 23.30 μ.μ. και κατά 17% στις 03:00 π.μ. χωρίς να σημειωθούν υπογλυκαιμικά επεισόδια⁴⁸.

Στη χρήση συμβατικής ινσουλινοθεραπείας υπάρχουν περισσότερες δυσκολίες, διότι οι ενδιάμεσης δράσης ινσουλίνες εμφανίζουν «δίκην λόφου» φαρμακοκινητική με αποτέλεσμα η προσπάθεια για αυξημένα ποσά ινσουλίνης το πρωί να οδηγεί σε υπέρμετρη υπερινσουλιναιμία τις πρώτες νυκτερινές ώρες με κίνδυνο σοβαρής υπογλυκαιμίας⁴¹.

Ένα σκεύασμα Depot ινσουλίνης με καλύτερη φαρμακοκινητική (όχι «δίκην λόφου») θα μειώνει τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας μετά το μεσονύκτιο, όταν θα ήταν αναγκαία αύξηση των πρωινών επιπέδων ινσουλίνης για αντιμετώπιση της υπεργλυκαιμίας (Basis-Bolus regimen) και θα κάλυπτε τις ανάγκες της βασικής χορήγησης.

Summary

Manes Ch., Papazoglou N. Somogyi and Dawn phenomena. *Hellen Diabetol Chron*, 1989; 2: 113-119.

The Somogyi, the Dawn phenomenon and the waning of the insulin injected on the evening before are the causes of morning hyperglycemia in diabetics type I and II.

The Somogyi phenomenon is a condition of posthypoglycemic insulin resistance, due to release of counterregulatory hormones secreted in response to hypoglycemia, and resulting in rebound hyperglycemia in patients with type I diabetes. These subjects cannot augment pancreatic insulin secretion and counteract hepatic insulin resistance. So they develop fasting and postmeal (due to peripheral insulin resistance) hyperglycemia.

On the other hand the dawn phenomenon is a specific condition in which insulin requirements increase (insulin resistance) between 6 and 8 A.M. in normal subjects and in patients with type I and type II diabetes mellitus. Hyperglycemia develops if the increased insulin requirements are not met. This insulin resistance is induced by the late insulin antagonistic action of nocturnal surges of growth hormone.

The treatment of these phenomena should be based on the physiological overnight requirements of glucose in order to prevent of hypoglycemia (prevention of Somogyi) and to treat the dawn phenomenon by increase the insulin delivery in the early morning hours.

Finally the treatment of morning hyperglycemia should prevent a more insulin waning.

Βιβλιογραφία

1. Bolli GB, Gottesman IS, Campbell PJ, Haymond MW, Cryer PE, and Gerich JE. Glucose counterregulation and waning of insulin in Somogyi phenomenon (posthypoglycemic hyperglycemia). *N Engl J Med* 1984; 311: 1214-19.
2. Bolli GB, Gerich JE. The "dawn phenomenon" - a common occurrence in both non-insulin-dependent and insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1984; 310: 746-50.
3. Perriello G, De Feo P, Calcinaro F, Ventura MM, Basta G, Torlone E, et al. Nocturnal hypoglycemia exaggerates fasting and post-breakfast hyperglycemia in CSII-treated IDDM. *Diabetes* 1987; 36 (Suppl 1): 3A.
4. Somogyi M. Insulin as a cause of extreme hyperglycemia and instability. *Wkly Bull St Louis Med Soc* 1938; 32: 498-500.
5. Somogyi M. Exacerbation of diabetes by excess insulin action. *Am J Med* 1959; 26: 169-91.
6. Joslin EP, Gray H, Root HF. Insulin in hospital and home. *J Metab Res* 1922, 2: 651-99.
7. Molnar GD, Fatourecchi V, Ackerman E, et al. Growth hormone and glucose interrelationships in diabetes: studies of inadvertent hypoglycemic episodes during continuous blood glucose analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1971; 32: 426-37.

8. Bruck E, MacGillivray M. Interaction of endogenous growth hormone, cortisol, and catecholamines with blood glucose in children with brittle diabetes mellitus. *Pediatr Res* 1975; 9: 535-41.
9. Winter RJ. Profiles of metabolic control in diabetic children-frequency of asymptomatic nocturnal hypoglycemia. *Metabolism* 1981; 30: 666-72.
10. Popp DA, Shah SD, Cryer PE. Role of epinephrine-mediated b-adrenergic mechanisms in hypoglycemic glucose counterregulation and posthypoglycemic hyperglycemia in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1982; 69: 315-26.
11. Gale EAM, Kurtz AB, Tattersall RB. In search of the Somogyi effect. *Lancet* 1980; 2: 279-82.
12. Bolli GB, Dimitriadis GD, Pehling GB, et al. Abnormal glucose counterregulation after subcutaneous insulin in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1984; 310: 1706-11.
13. Mintz DH, Finster JL, Taylor AL, Fefer A. Hormonal genesis of glucose intolerance following hypoglycemia. *Am J Med* 1968; 45: 187-97.
14. Oakley NW, Jacobs HS, Turner RC, Williams J, Aquino CS, Nabarro JDN. The effect of hypoglycaemia on oral glucose tolerance in normal subjects and patients with pituitary and adrenal disorders. *Clin Sci* 1970; 39: 663-74.
15. Schmidt M, Hadji-Georgopoulos A, Rendell M, Margolis S, Kowarski D, Kowarski AA. Fasting hyperglycemia and associated free insulin and cortisol changes in «Somogyi-like» patients. *Diabetes Care* 1979; 2: 457-64.
16. De Feo P, Perriello G, Bolli GB. Somogyi and Dawn Phenomena: Mechanisms. *Diabetes/Metabolism Reviews* 1988; Vol 4, No 1: 31-49.
17. Bolli G, Gottesman I, Cryer P, Gerich J. Glucose counterregulation during prolonged hypoglycemia in normal man. *Am J Physiol* 1984; 247: E206-E214.
18. De Feo P, Perriello G, De Cosmo S, Ventura MM, Campbell PJ, Brunetti P, et al. Comparison of glucose counterregulation during short-term and prolonged hypoglycemia in normal humans. *Diabetes* 1986; 35: 563-69.
19. Gray RS, Scarlett JA, Griffin J, Olefsky JM, Kolterman OG. In vivo deactivation of peripheral, hepatic and pancreatic insulin action in man. *Diabetes* 1982; 31: 929-36.
20. Somogyi M. Effect of hypoglycemia on the rate of extrahepatic glucose assimilation. *J Biol Chem* 1948; 174: 597-603.
21. Somogyi M. Effect of insulin hypoglycemia on alimentary hyperglycemia. *J Biol Chem* 1951; 193: 859-71.
22. Clerc D, Keller U, Berger W. Impaired insulin sensitivity of peripheral and hepatic glucose metabolism after nocturnal hypoglycaemia in type I (insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1984; 27: 264A.
23. Gottesman I, Mandarino L, Gerich J. Use of glucose uptake and glucose clearance for the evaluation of insulin action in vivo. *Diabetes* 1984; 33: 184-91.
24. Bolli GB, Tsalikian E, Haymond MW, Cryer PE, Gerich JE. Defective glucose counterregulation after subcutaneous insulin in non-insulin-dependent diabetes mellitus: paradoxical suppression of glucose utilization and lack of compensatory increase in glucose production roles of insulin resistance, abnormal neuroendocrine responses and islet paracrine interactions. *J Clin Invest* 1984; 73: 1532-1541.
25. Bolli G, De Feo P, Compagnucci P, et al. Abnormal glucose counterregulation in insulin dependent diabetes mellitus: interaction of anti-insulin antibodies and impaired glucagon and epinephrine secretion. *Diabetes* 1982; 32: 134.
26. Bolli GB, Perriello G, Ventura MM, De Feo P, De Cosmo S, Calafiore R, et al. Insulin resistance in type I diabetes: roles of loss of b-cell function, peripheral hyperinsulinemia and abnormal glycaemic control. *Diabetologia* 1984; 27: 268A.
27. De Fronzo R, Hendel R, Simonson D. Insulin resistance is a prominent feature of insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 1982; 31: 795-801.
28. Van Haefst T, Bolli G, Dimitriadis G, Gottesman I, Horwitz D, Gerich J. Effect of insulin antibodies and their kinetic characteristics on plasma free insulin dynamics in patients with diabetes mellitus. *Metabolism* 1986; 35: 649-56.
29. Lager I, Atvall S, Von Schenck H, Smith U. Insulin resistance following hypoglycaemia is prevented by b-adrenergic blockade. *Diabetologia* 1986; 29: 562A.
30. De Feo P, Bolli GB, Ventura MM, Perriello G, De Cosmo S, Lolli C, et al. Studies on the individual counterregulatory role of glucagon, catecholamines, growth hormone and cortisol on augmented glucose production and reduced glucose utilization during continuous physiologic hyperinsulinemia in man. *Diab Res Clin Pract* 1985 (Suppl 1): S128.
31. Kollind M, Adamson U, Lins PE, Curstedt T, Hamberger B. Somatostatin prevents post-hypoglycemic hyperglycaemia in Type I diabetic patients. *Diabetologia* 1986; 29: 559A.
32. Lecavalier L, Bolli G, Gerich J. Major role for glycogenesis during counterregulation in man. *Diabetes* 1987; 36 (Suppl. 1): 9A.
33. Ferrannini E, Barret EJ, Bevilacqua S, DeFronzo R. Effect of fatty acids on glucose production and utilization in man. *J Clin Invest* 1983; 72: 1737-47.
34. Perriello G, Calcinaro F, Ventura MM, Basta G, Torlone E, Di Santo S, et al. Pathogenesis of fasting hyperglycemia in type II diabetes mellitus (NIDDM). *Eur J Clin Invest* 1987; 17: 26A.
35. Schmidt MI, Lin QX, Gwynne JT, Jacob S. Fasting early morning rise in peripheral insulin: evidence of the dawn phenomenon in rise in peripheral insulin: evidence of the dawn phenomenon in nondiabetics. *Diabetes care* 1984; 7: 32-5.
36. Koivisto VA, Yki-Jarvinen H, Helve E, Karonen SL, Pelkonen R. Pathogenesis and prevention of the dawn phenomenon in diabetic patients treated with CSII. *Diabetes* 1986; 35: 788-92.

37. Bolli GB, De Feo P, De Cosmo S, Perriello G, Ventura MM, Calcinaro F, et al. Demonstration of a dawn phenomenon in normal human volunteers. *Diabetes* 1984; 33: 1150-53.
38. Clutter W, Bier DM, Shah SD, Cryer PE. Epinephrine plasma metabolic clearance rates and physiologic thresholds for metabolic and hemodynamic actions in man. *J Clin Invest* 1980; 66: 94-101.
39. Baxter J, Forsham J. Tissue effects of glucocorticoids. *Am J Med* 1972; 53: 573-84.
40. Bright GM, Melton TW, Rogal AD, Clarke WL. Failure of cortisol blockade to inhibit early morning increases in basal insulin requirements in fasting insulin-dependent diabetics. *Diabetes* 1980; 29: 662-64.
41. Campbell PJ, Bolli GB, Cryer PE, Gerich JE. Pathogenesis of the dawn phenomenon in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1985; 312: 1473-79.
42. MacGorman L, Rizza R, Gerich J. Physiological concentrations of growth hormone exert insulin-like and insulin antagonistic effects on both hepatic and extrahepatic tissues in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53: 556-59.
43. De Feo P, Perriello G, Ventura MM, Calcinaro F, Basta G, Lolli C, et al. Studies on overnight insulin requirements and metabolic clearance rate of insulin in normal and diabetic man: relevance to the pathogenesis of the dawn phenomenon. *Diabetologia* 1986; 29: 475-80.
44. Campbell P, Cryer P, Gerich J. Occurrence of the dawn phenomenon without a change in insulin clearance in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1986; 35: 749-52.
45. De Feo P, Perriello G, Ventura MM, Dell'Olio A, Santusanio F, Brunetti P, et al. A growth hormone-induced hepatic insulin resistance, not an increase in plasma insulin clearance is the cause of the dawn phenomenon in type I (Insulin dependent) diabetes. *Diabetologia* 1986; 29: 532A.
46. Schmidt M, Hadji-Georgopoulos A, Rendell M, Margolis M, Kowarski A. The dawn phenomenon, an early morning glucose rise: implications for diabetic intraday blood glucose variation. *Diabetes Care* 1981; 4: 579-85.
47. Bending JJ, Pickup JC, Collins ACG, Keen H. Rarity of a marked "dawn phenomenon" in diabetic subjects treated by continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Care* 1985; 8: 28-33.
48. Koivisto VA. Prevention of Dawn Phenomenon. *Diabetes Care* 1987; Vol. 10: 6: 590.

Πρόσθετοι όροι
Αντιδρυστική υπεργλυκαιμία

Key words
Reactive hyperglycemia
