

Πρωτότυπες εργασίες

Κλινικές παρατηρήσεις για τη δευτεροπαθή αστοχία των σουλφονυλουριών

Περίληψη

Μελετήθηκαν αναδρομικά 94 ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ) τύπου II για να βρεθούν ποιοί παράγοντες επέδρασαν στην εμφάνιση δευτεροπαθούς αστοχίας στις σουλφονυλουρίες (ΔΑΣ). Η διάρκεια του ΣΔ κατά την έναρξη της ινσουλινοθεραπείας ήταν $12,9 \pm 5,41$ έτη αλλά οι περισσότεροι ασθενείς έπρεπε να αρχίσουν ινσουλίνη ένα-δύο χρόνια νωρίτερα. Παράγοντες που δρουν επιδεινωτικά στη ρύθμιση του ΣΔ, όπως σοβαρά νοσήματα και χειρουργικές επεμβάσεις, ψυχολογικά stress και λήψη διαβητογόνων φαρμάκων δε βρέθηκε να σχετίζονται με τη ΔΑΣ. Επίσης η χρόνια τήρηση ή μη του διαιτολογίου δεν σχετίζεται με το χρόνο εμφάνισης της ΔΑΣ. Συμπεραίνεται ότι η ΔΑΣ είναι φαινόμενο σχετιζόμενο πιθανώς με τη φυσική εξέλιξη του ΣΔ ή και ένα μειονέκτημα των σουλφονυλουριών.

Η δευτεροπαθής αστοχία των σουλφονυλουριών (ΔΑΣ) περιγράφηκε αμέσως μετά την εισαγωγή τους στη θεραπευτική αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ). Τότε θεωρήθηκε ως δευτεροπαθής αστοχία ή αποτυχία ρύθμισης του ΣΔ μετά από έναν ή δύο μήνες αρχικής ικανοποιητικής απάντησης στις σουλφονυλουρίες. Σήμερα, σαράντα χρόνια αργότερα, η αιτία της δευτεροπαθούς αστοχίας παραμένει αδιευκρίνιστη^{1,2,3}. Αλλά και ο ορισμός της δευτεροπαθούς αστοχίας παραμένει ασαφής δεδομένου ότι δεν υπάρχουν γενικώς αποδεκτά κριτήρια για το τι εννοούμε με τη φράση «μετά από αρχική ικανοποιητική απάντηση»⁴. Εξάλλου με τις σύγχρονες γνώσεις της παθολογίας και της φυσικής εξέλιξης του ΣΔ, το διάστημα του ενός ή των δύο μηνών αρχικής απάντησης στις σουλφονυλουρίες δεν είναι αρκετό για να ταυτοποιηθεί με βεβαιότητα η μορφή του ΣΔ και ενδέχεται ασθενείς με ΣΔ τύπου I να θεωρηθούν ότι είναι ΣΔ τύπου II, επειδή ο διαβήτης τους είναι βραδείας εισβολής ή βρίσκεται σε στάδιο ύφεσης^{5,6}.

Σκοπός της εργασίας αυτής ήταν η αναδρομική μελέτη μερικών πιθανών αιτιών της ΔΑΣ.

Δ. Καραμήτσος
Γ. Ανθιμίδης
Σ. Μπακατσέλος
Μ. Τιμοσίδης

Υλικό και μέθοδος

Υλικό της μελέτης αποτέλεσαν ασθενείς παρακολουθούμε-

νοι στο διαβητολογικό ιατρεία της Β' Προπ. Παθολογικής Κλινικής του ΑΠΘ. Μελετήθηκαν με τη χρήση ερωτηματολογίου και στοιχείων του φακέλλου τους 94 ασθενείς με ΣΔ τύπου ΙΙ (22 άνδρες και 72 γυναίκες), μέσης ηλικίας $65,28 \pm (SD) 8,76$ ετών. Η μέση ηλικία διαγνώσεως του ΣΔ ήταν $48,18 \pm 9,53$ έτη. Όλοι οι ασθενείς είχαν εμφανίσει ΔΑΣ μετά από τρία ή περισσότερα χρόνια ικανοποιητικής ρύθμισης. Αποκλείστηκαν από τη μελέτη ασθενείς που εμφάνισαν αποτυχία στις σουλφονουλourίες πριν από τα πρώτα τρία χρόνια της θεραπείας. Το ερωτηματολόγιο περιλάμβανε ερωτήσεις που αφορούσαν πιθανούς επιδεινωτικούς παράγοντες του ΣΔ όπως διάφορα σοβαρά νοσήματα, εγχειρήσεις, έντονα ψυχικά stress, όπως πένθη και κατάθλιψη, λήψη διουρητικών, β αναστολέων του συμπαθητικού και κορτιζόνης. Επίσης το ερωτηματολόγιο περιείχε ερωτήσεις σχετικές με τη συμμόρφωση στη διαίτα, όσον αφορά στο συνολικό ποσό των θερμίδων και των υδατανθράκων αλλά και την κατανάλωση γλυκισμάτων. Το έντυπο που χρησιμοποιήσαμε για το ερωτηματολόγιο φαίνεται στον πίνακα 1.

Για τη στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκε το Student-t test για μη ζεύγη.

Πίνακας 1. Ερωτηματολόγιο προς συμπλήρωση για μελέτη της δευτεροπαθούς αστοχίας των σουλφονουλourιών

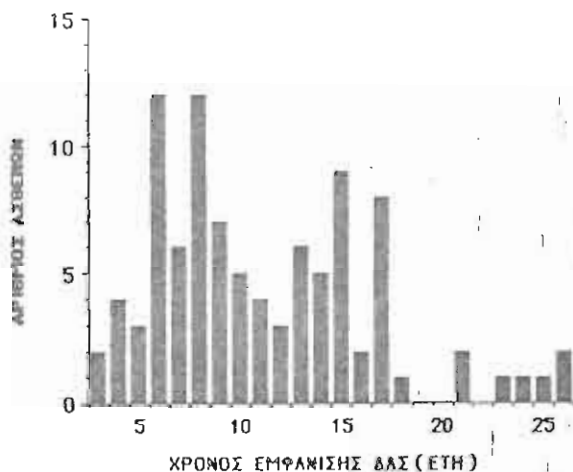
Όνοματεπώνυμο	Δ/ση
Έτος Γέννησης	Ηλικία Έτος διάγνωσης ΣΔ
Διάρκεια ΣΔ	Έτος εμφάνισης ΔΑΣ
Αρχική θεραπεία ΣΔ	Έτος έναρξης δισκίων
Έτος έναρξης ινσουλίνης ..	Βάρος ανώτατο παρελθόντος ..
Βάρος κατά την ΔΑΣ	Παρόν βάρος
ΔΜΣ ανώτατος	ΔΜΣ κατά ΔΑΣ ΔΜΣ τώρα
Παράγοντες επιδείνωσης ΣΔ:	
Νοσήματα - Εγχειρήσεις	
Ψυχικά Stress - Πένθη, κατάθλιψη	
Διαβητογόνα φάρμακα 1	2
3	4
Τήρηση διαίτας: (Βαθμολογία από 1 έως 4)	
Ζάχαρη - Γλυκά	
Υδατάνθρακες Διαιτας	
Θερμιδικό σύνολο	
Συνολική βαθμολογία	
Χαρακτηρισμός (πολύ καλή 9-12, μέτρια 5-8, πτωχή 1-4) =	

Αποτελέσματα

Ο χρόνος εμφάνισης της δευτεροπαθούς αστοχίας φαίνεται στο σχήμα 1. Παρατηρείται ότι σχεδόν όλοι οι ασθενείς (>90%) χρειάστηκαν ινσουλίνη πριν από τα 17 χρόνια διάρκειας διαβήτη. Επίσης παρατηρείται μια τάση για διαφασική διαμόρφωση της καμπύλης, η πρώτη αιχμή της οποίας βρίσκεται στα 6-9 έτη και η δεύτερη στα 13-18 έτη.

Πενήντα τρεις ασθενείς μας είχαν αντιμετωπιστεί αρχικά μόνο με διαίτα (μέση χρονική διάρκεια 3,7 έτη) ενώ οι λοιποί 41 άρχισαν εξαρχής θεραπεία με σουλφονουλourίες. Η χρονική διάρκεια του διαβήτη κατά την έναρξη της ινσουλινοθεραπείας ήταν $12,9 \pm 5,41$ έτη, ενώ ο μέσος χρόνος εμφάνισης της δευτεροπαθούς αστοχίας ήταν $10,76 \pm 5,4$ έτη. Ο δείκτης μάζας σώματος στο ανώτατο βάρος που είχαν στο παρελθόν ήταν $29,52 \pm 1,05 (SE)$ (άνδρες) και $32,75 \pm 0,53$ (γυναίκες) και βρισκονταν στο κατώτερο σημείο πριν από την έναρξη της ινσουλινοθεραπείας ($24,1 \pm 0,39$ και $26,38 \pm 0,54$ αντίστοιχα) ενώ αυξήθηκε σημαντικά μετά την έναρξη της ινσουλινοθεραπείας και έγινε $25,9 \pm 0,57$ και $28,65 \pm 0,47$ αντίστοιχα. Οι διαφορές αυτές ήταν στατιστικά σημαντικές ($p < 0,01$) (Σχ. 2).

Από τους ασθενείς μας 42 άτομα είχαν θετικό κληρονομικό αναμνηστικό για ΣΔ αλλά δεν βρέθηκαν διαφορές στο χρόνο εμφάνισης της δευτεροπαθούς αστοχίας, μεταξύ αυτών που είχαν ($10,65 \pm 0,85$ έτη) και αυτών που δεν είχαν



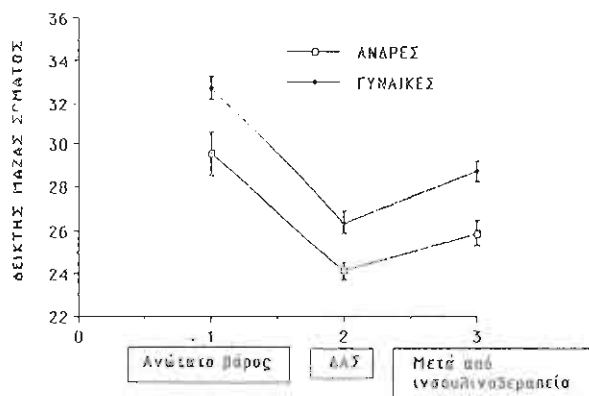
Σχ. 1. Η χρονική εμφάνιση της δευτεροπαθούς αστοχίας σε σχέση με τη χρονική διάρκεια του ΣΔ.

(11,08 ± 0,72 έτη) θετικό κληρονομικό αναμνηστικό διαβήτη (Σχ. 3).

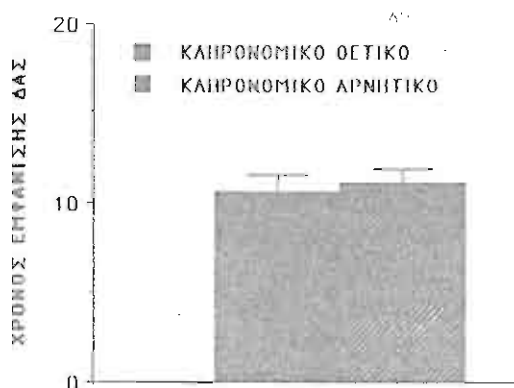
Οι παράγοντες που μπορεί να επιδεινώσουν το ΣΔ και μελετήθηκαν για την πιθανή επίδρασή τους στο χρόνο εμφάνισης ΔΑΣ φαίνονται στον

πίνακα 2 και το σχήμα 4.

Η τήρηση ή μη της διαίτας, ως προς το σύνολο των θερμίδων, την πρόσληψη υδατανθράκων και την κατανάλωση γλυκισμάτων, δεν έδειξε να επηρεάζει το χρόνο εμφάνισης της δευτεροπαθούς αστοχίας (Πίν. 3).



Σχ. 2. Ο δείκτης μάζας σώματος πριν και κατά τη δευτεροπαθή αστοχία των σουλφονουριών καθώς και μετά από την ινσουλινοθεραπεία έξι και πλέον μηνών ($p < 0.001$).



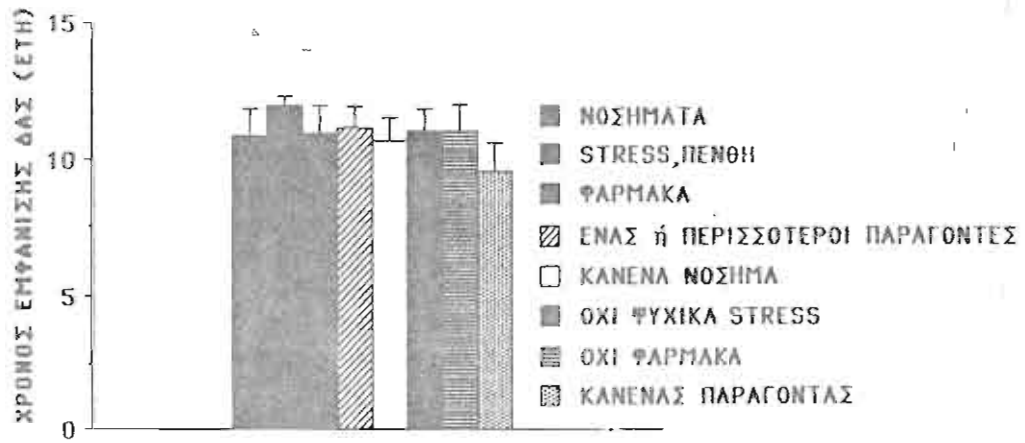
Σχ. 3. Ο χρόνος εμφάνισης της δευτεροπαθούς αστοχίας σε ασθενείς με θετικό και με αρνητικό κληρονομικό αναμνηστικό ΣΔ ($p = M.S.$).

Πίνακας 2. Παράγοντες που μελετήθηκαν για πιθανή επίδρασή τους στο χρόνο εμφάνισης ΔΑΣ. Οι διαφορές δεν είναι στατιστικά σημαντικές

Παράγοντες επιδείνωσης ΣΔ	Αριθμός ασθενών	Χρόνος εμφάνισης ΔΑΣ
Διάφορα νοσήματα-εγχειρήσεις	40	10,86 ± 6,08
Ψυχικά Stress, πένθη, κατάθλιψη	42	11,95 ± 2,15
Φάρμακα	42	10,95 ± 6,27
Ένας ή περισσότεροι παράγοντες	72	11,19 ± 5,51
Κανένα άλλο νόσημα	54	10,72 ± 4,37
Χωρίς Ψυχικά Stress	52	11,00 ± 6,08
Χωρίς φάρμακα	52	11,00 ± 6,07
Κανένας παράγοντας επιδείνωσης	12	9,50 ± 3,90

Πίνακας 3. Έλλειψη συσχέτισης του βαθμού τήρησης της διαίτας με το χρόνο εμφάνισης της δευτεροπαθούς αστοχίας των σουλφονουριών ($p > 0,05$)

Τήρηση της διαίτας	Πολύ καλή	Μέτρια	Πτωχή
Διάρκεια ΣΔ (έτη)	10,88 ± 6,80	11,20 ± 4,77	10,55 ± 3,54
Αριθμός ασθενών	27	31	19



Σχ. 4. Παράγοντες που μελετήθηκαν ως πιθανά αίτια δευτεροπαθούς αστοχίας στις σουλφονουλιδίες. Δεν υπάρχουν στατιστικές διαφορές που να ενοχοποιούν ένα ή περισσότερους παράγοντες σε συνδυασμό.

Συζήτηση

Στην εργασία αυτή βρέθηκε ότι στα 17 χρόνια ΣΔ οι περισσότεροι ασθενείς παύουν να ρυθμίζονται ικανοποιητικά με τις σουλφονουλιδίες και χρειάζονται ινσουλινοθεραπεία. Ανάλογες παρατηρήσεις έχουν κάνει και άλλοι ερευνητές^{7,8}. Η συχνότητα της ΔΑΣ αυξάνεται με τη διάρκεια του διαγνωσμένου διαβήτη⁹. Επειδή η έναρξη της ινσουλινοθεραπείας δεν γίνεται μόνο με απόφαση των ιατρών αλλά απαιτείται και η συγκατάθεση των ασθενών, δεν μπορούμε να ισχυριστούμε ότι ακολουθήθηκαν αυστηρά κριτήρια ρύθμισης του ΣΔ με βάση τα οποία άρχισαν ινσουλινοθεραπεία οι ασθενείς. Η τακτική την οποία εφαρμόζουμε είναι να συστήνουμε τη θεραπεία με ινσουλίνη όταν, παρά τη μέγιστη δόση σουλφονουλιδίων ή και σε συνδυασμό με διγουανίδες, οι τιμές του σακχάρου αίματος βρίσκονται άνω των 160-180 mg/dl σε δύο-τρία επανειλημμένα στιγμιότυπα. Παρόμοια κριτήρια αναφέρονται και σε δημοσίευση των Turner και συν.¹⁰. Τις περισσότερες φορές οι ασθενείς αρνούνται να ακολουθήσουν τις υποδείξεις των ιατρών και αυτό εξηγεί την καθυστερημένη αποδοχή και έναρξη της ινσουλινοθεραπείας. Στο διάστημα αυτό οι ασθενείς χάνουν βάρος και δημιουργείται έτσι η διαφορά που παρατηρήσαμε στο βάρος τους.

Για να μη περιλάβουμε στη μελέτη μας ασθενείς με ΣΔ τύπου Ι βραδείας εισβολής ή όσους εμφάνισαν μεγάλη περίοδο υφέσεως του ΣΔ, δεν περιλάβαμε στο υλικό που μελετήθηκε περιπτώσεις αποτυχίας στις σουλφονουλιδίες που παρατηρήθηκαν πριν από τα πρώτα τρία χρό-

νια από τη διάγνωση του διαβήτη. Ωστόσο, η τάση που εμφανίζει για διφασική καμπύλη η χρονική καταγραφή της ΔΑΣ, μας κάνει να σκεφθούμε ως πιθανή ερμηνεία την ετερογένεια του ΣΔ τύπου Ι¹¹.

Οι παράγοντες που επιδεινώνουν το ΣΔ και που μελετήθηκαν για να φανεί αν συνέβαλαν στην πρόκληση της ΔΑΣ δεν βρέθηκε να έχουν στατιστικά σημαντική συμβολή. Έτσι η μέση διάρκεια του ΣΔ πριν από την εμφάνιση της ΔΑΣ δεν ήταν διαφορετική όταν υπολογίστηκε χωριστά σε ομάδες ασθενών που είχαν ένα, πολλούς ή κανένα από τους επιδεινωτικούς παράγοντες του διαβήτη. Μάλιστα αυτοί που δεν είχαν κανένα παράγοντα επιδείνωσης του διαβήτη εμφάνισαν την ΔΑΣ νωρίτερα. Επιπλέον δε βρέθηκαν διαφορές που να μπορούν να αποδοθούν στη διαφορετικού βαθμού τήρηση του διαιτολογίου.

Από την εκτίμηση των παραπάνω ευρημάτων οδηγούμαστε στο συμπέρασμα ότι η ΔΑΣ είναι φαινόμενο άσχετο με τους παράγοντες που μελετήσαμε. Οι λοιπές πιθανές ερμηνείες της ΔΑΣ είναι, είτε ότι είναι φαινόμενο σχετιζόμενο με τη φυσική εξέλιξη του ΣΔ είτε ότι είναι φαινόμενο που συσχετίζεται με τις ίδιες τις σουλφονουλιδίες¹².

Summary

Karamitsos D, Bacatselos S, Anthimidis G, Timosidis M. Clinical observations for the secondary failure of sulfonylureas. *Hellen Diabetol Chron* 1990; 2: 87-91.

Our aim was to study retrospectively some clinical factors possibly related to secondary failure of sulfonylureas (SFS). Ninety four patients of mean age $65,28 \pm 8,76$ years were studied. The mean age at diagnosis of diabetes was $48,18 \pm 9,53$ years. The duration of diabetes at the beginning of insulin treatment was $12,9 \pm 5,41$ years but the need for insulin therapy had occurred before that time. The BMI in the upper point in the past was $29,52 \pm 4,96$ (men) and $32,75 \pm 4,5$ (women), at the time of the beginning of insulin therapy it was $24,1 \pm 1,84$ (men) and $26,38 \pm 4,65$ (women), ($p < 0,001$) and increased a few months after the insulin treatment $25,2 \pm 2,69$ (men) and $28,65 \pm 4$ (women), ($p < 0,01$). The mean time of successful treatment with sulfonylureas was not different in patients having or not various aggravating factors such as: illness and operation ($n = 40$), psychological stress ($n = 42$), drugs ($n = 42$). Additionally, the diet compliance does not seem to affect the time of appearance of SFS. In conclusion, the SFS is a phenomenon related possibly with the natural history of diabetes and/or with the sulfonylureas themselves.

Βιβλιογραφία

1. Krall LP. Oral hypoglycaemic agents. In Marble A et al, eds, Joslin's Diabetes Mellitus. Philadelphia, Lea and Febiger 1985: 412-52.
2. Kanazawa Y, Noda M. Secondary failure of oral Hypoglycaemic agents. In Cameron D. et al, eds. Non insulin dependent diabetes mellitus, Amsterdam, Excerpta Medica 1989; 44-7.
3. Croop L, Eriksson J, Schalin C, Ahola A. Does secondary oral failure represent slowly evolving Type I diabetes? In Cameron D et al, eds. Non insulin dependent diabetes mellitus. Amsterdam, Excerpta Medica 1989; 48-51.
4. Rizza RA. Is secondary failure inevitable? In Cameron D et al, eds. Non insulin dependent diabetes mellitus, Amsterdam, Excerpta Medica 1989; 57-61.
5. Coop LC, Bottazo GF, Doniach D. Islet cell antibodies identify latent type I diabetes in patients aged 35-75 years at diagnosis. Diabetes 1986; 35: 237-41.
6. Laron Z, Karp M, Fainmesser P, Asa S, Aurbach Y. Natural history of type I diabetes mellitus in childhood. Acta Paediat Japonica 1987; 29: 39-46.
7. Rosak C. Facts and fiction about sulfonylureas. In Tattersall R, ed, NIDDM, Non insulin dependent diabetes mellitus (type 2 diabetes), Copenhagen NOVO Industry A/S 1986; 66-70.
8. Haupt E. Blutzuckersenkende Sulfonamide. New York, Verlag Chemie Weinheim, 1977.
9. Stowers JM, Bewsher PD. The long term use of sulfonylureas in diabetes mellitus. Lancet 1962; 1: 122-5.
10. Turner RC, Holman RR, Matthews DR. Sulfonylurea failure and inadequacy. In Cameron D et al, eds, Non insulin dependent diabetes mellitus. Amsterdam, Excerpta Medica 1989; 52-6.
11. Vague P, Mattei C, Vallo JJ, Lussmann-Vague V, Violettes B. Heterogeneity of the diabetic population with late secondary failure to oral agents. In Tattersall R, ed, NIDDM, Non insulin dependent diabetes mellitus (type 2 diabetes), Copenhagen, NOVO Industry A/S 1986; 29-3.
12. Melander A, Labovitz HE, Faber OK. Sulfonylureas. Why, which, and how? Diabetes Care 1990; 13 (suppl): 18-25.