
Η σημασία της καλής ρύθμισης του διαβητικού αρρώστου

Στρογγυλή Τράπεζα

Συντονιστής
Μ. Πάγκαλος

Συμμετέχουν
Β. Τζέτζης, Γ. Σκαραγκάς, Δ. Συρεγγέλας, Ν. Σαΐλερ, Δ. Μηλαράκης

Πάγκαλος Μ.: Αν και η ανακάλυψη της ινσουλίνης επιμύκησε και βελτίωσε την ζωή των ατόμων με ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη, έγινε σύντομα ξεκάθαρο ότι οι μακρόχρονοι επιπλοκές του διαβήτη προκαλούσαν αξιοσημείωτη νοσηρότητα και θνητότητα.

Πριν από το 1993 υπήρχαν αρκετές ενδείξεις, που στηρίζονταν κυρίως σε πειράματα σε ζώα, που έδειχναν ότι υπήρχε συσχέτιση μεταξύ γλυκαιμικού ελέγχου και διαβητικών επιπλοκών. Οι μελέτες σε ανθρώπους είτε ήταν ανδρομικές και μάλιστα πριν από την χρησιμοποίηση της HbA1, είτε ήταν μεν πρόδρομες αλλά με μικρό αριθμό αρρώστων ή/και σύντομο χρόνο παρακολούθησης. Αυτό είχε σαν αποτέλεσμα να αμφισβητείται η καλή ρύθμιση σαν παράγον πρόληψης των επιπλοκών της μικροαγγειοπάθειας.

Το 1993 υπήρξε ένας σταθμός στην ιστορία του σακχαρώδους διαβήτη με την δημοσίευση της μελέτης DCCT, για την οποία θα ακούσεται περισσότερο από τον κ. Τζέτζη.

Εμείς σε αυτό το στρογγύλο τραπέζι σήμερα θα προσπαθήσουμε να δείξουμε:

1. τον τρόπο με τον οποίο τα υψηλά επίπεδα γλυκόζης μπορούν να συμβάλλουν στην εμφάνιση της μικροαγγειοπάθειας,

2. την συσχέτιση που υπάρχει μεταξύ της ρύθμισης και των επιπλοκών της μικροαγγειοπάθειας,

3. τον ρόλο που παίζει η HbA1 καθώς και άλλες πρωτεΐνες στο να επιτύχουμε καλή ρύθμιση και τέλος

4. τον ρόλο αφενός μεν της εντατικής ινσουλινοθεραπείας στον τύπο I διαβήτη, αφετέρου δε της ινσουλινοθεραπείας γενικότερα στον τύπο II διαβήτη.

Θα ήθελα λοιπόν αφού ευχαριστήσω την ΔΕ-ΒΕ για την τιμή που μου έκανε να μου αναθέσει τον συντονισμό αυτού του τραπέζιου να παρουσιάσω τους εισηγητές του που είναι:

ο κ. Βασίλης Τζέτζης επιμελητής στο Β Νοσοκομείο «Παναγία» του ΙΚΑ και υπεύθυνος του διαβητολογικού ιατρείου,

ο κ. Γεώργιος Σκαραγκάς επιμελητής στην Παθολογική κλινική του Νοσοκομείου «Αγ. Παύλος»,

ο κ. Νικόλαος Σαΐλερ διαβητολόγος επιμελητής της Α' παθολογικής κλινικής του «Ιπποκράτειου» Νοσοκομείου

και δύο γιατρούς από την επαρχία που δίνουν τον δικό τους αγώνα εκεί

τον κ. Δημήτρη Μηλαράκη από το Κιλκίς

και

τον κ. Δημήτρη Συρεγγέλα από την Κω.

Θα παρακαλούσα τώρα τον κ. Τζέτζη να ανέλθει στο βήμα και να αναπτύξει την εισήγηση του που έχει σαν θέμα τον ρόλο της σωστής ρύθμισης στην εμφάνιση των επιπλοκών της μικροαγγειοπάθειας.

Ο ρόλος της σωστής ρύθμισης στην εμφάνιση των επιπλοκών της μικροαγγειοπάθειας

B. Τζέτζης

Πριν από την ανακάλυψη της ινσουλίνης οι διαβητικοί άρρωστοι πέθαιναν μέσα σε λίγους μήνες από την εμφάνιση της νόσου. Η χρησιμοποίηση της ινσουλίνης άλλαξε δραματικά αυτή την εικόνα και επέτρεψε τους διαβητικούς να ζουν περισσότερο, αλλά συγχρόνως αποκάλυψε μια άλλη απειλή στην ποιότητα ζωής των ασθενών αυτών τις χρόνιες επιπλοκές του διαβήτη. Οι επιπλοκές αυτές μπορεί να οφείλονται είτε στην μικροαγγειοπάθεια, όπως είναι η αμφιβληστροειδοπάθεια, η νευροπάθεια και η νεφροπάθεια, είτε στην μακροαγγειοπάθεια, όπως είναι η ισχαιμική νόσος του μυοκαρδίου, τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και η περιφερική αρτηριοπάθεια. Έτσι σήμερα οι χρόνιες επιπλοκές του διαβήτη αποτελούν την κυριότερη αιτία της αυξημένης θνησιμότητας και θνητότητας στην ομάδα αυτή των ασθενών, αυξάνοντας το κόστος νοσηλείας που στις ΗΠΑ υπολογίζεται ότι ανέρχεται σε 10 δισεκατομμύρια δολάρια ετησίως.

Πολλές διασταυρούμενες επιδημιολογικές μελέτες μας πληροφορούν για τον επιπολασμό των διαβητικών επιπλοκών και την σχέση που έχουν με τους παράγοντες κινδύνου. Έτσι από τις μελέτες που ασχολήθηκαν με τις επιπλοκές από τον οφθαλμό διαπιστώνεται ότι η διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια είναι πολύ αυξημένη και σχετίζεται με την διάρκεια του διαβήτη.

Η έρευνα Wisconsin¹, κατά την οποία μελετήθηκαν 996 ασθενείς με ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη (IDDM), έδειξε ότι 17% των ασθενών με διάρκεια διαβήτη μικρότερη των 5 χρόνων παρουσίαζαν κάποιου βαθμού αμφιβληστροειδοπάθεια. Όταν όμως η διάρκεια του διαβήτη ήταν μεγαλύτερη των 15 χρόνων, τότε η συχνότητα αυτή έφθανε το 97,5%. Όσον αφορά την παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια, από την ίδια μελέτη διαπιστώθηκε ότι αυτή έφθανε το 4% για διάρκεια διαβήτη 10 χρόνια, το 25% για διάρ-

κεια διαβήτη 15 χρόνια και το 67% για διάρκεια διαβήτη 35 χρόνια.

Αυτό βρίσκεται σε συμφωνία με την μελέτη της Joslin clinic που δείχνει αθροιστικό κίνδυνο 62% για παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια μετά από 40 χρόνια διαβήτη².

Αλλά και η διαβητική νεφροπάθεια είναι πολύ αυξημένη. Έτσι αρχικές μελέτες από το νοσοκομείο Steno στην Δανία με 1300 ασθενείς που τους παρακολουθούσαν 25 χρόνια έδειξαν ότι 41% των ασθενών με IDDM ανέπτυξαν νεφροπάθεια³.

Ο Krolewski και οι συνεργάτες του⁴ έδειξαν ότι ο αθροιστικός κίνδυνος για διαβητική νεφροπάθεια αυξάνει με την πάροδο των ετών του διαβήτη. Από την στιγμή που εμφανίζονταν επίμονη πρωτεϊνουρία η μέση επιβίωση ήταν 10 χρόνια. Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου αναπτύχθηκε στο 25% των ασθενών μέσα σε 6 χρόνια, στο 50% μέσα στα 10 χρόνια και στο 75% μέσα στα 15 χρόνια. Ο ολικός αθροιστικός κίνδυνος ήταν 35% μετά από 40 χρόνια διαβήτη.

Σε μια πρόσφατη μελέτη στην Σουηδία⁵ σε 213 ασθενείς με IDDM που διαγνώστηκαν σε ηλικία κάτω των 15 χρόνων, η αθροιστική επίπτωση επίμονης πρωτεϊνουρίας μετά από 25 χρόνια σακχαρώδη διαβήτη ελαττώθηκε από 30% στους ασθενείς που διαγνώστηκαν μεταξύ 1961-1965 στο 8,9% σε όσους ανέπτυξαν διαβήτη μεταξύ 1966-1970 ($p = 0,01$). Μετά από 20 χρόνια διαβήτη η αθροιστική επίπτωση επίμονης λευκωματουρίας ελαττώθηκε από 28% στους ασθενείς που διαγνώστηκαν μεταξύ 1961-1965 στο 5,8% σε όσους ανέπτυξαν διαβήτη μεταξύ 1971-1975 ($p = 0,01$). Ενώ επίμονη λευκωματουρία δεν παρατηρήθηκε σε κανένα ασθενή που ο διαβήτης διαγνώστηκε μεταξύ 1976-1980. Οι συγγραφείς απέδωσαν την ελαττωμένη επίπτωση διαβητικής νεφροπάθειας αφενός μεν στην αλλαγή της ιατρικής φροντίδας των ασθενών αυτών, αφετέρου δε στην σημαντική βελτίωση των επιπέδων της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης.

Έτσι η μια δόση ινσουλίνης καθημερινώς στη δεκαετία του 1960 αντικαταστάθηκε από δύο ενέσεις στην δεκαετία του 1970 και από 2 έως 5 ενέσεις στην δεκαετία του 1980. Στη δεκαετία του 1970 διαμορφώθηκε και η ομάδα από γιατρό, νοσοκόμα, διαιτολόγο και κοινωνικό λειτουργό για την παροχή φροντίδας στους διαβητικούς. Τέλος η δοκιμασία των ούρων αντικαταστάθηκε με συχνό έλεγχο της γλυκόζης του αίματος.

Συμπερασματικά από τις επιδημιολογικές

μελέτες προκύπτει ότι η διάρκεια του σακχαρώδη διαβήτη και ο έλεγχος της γλυκαιμίας είναι οι πρωταρχικοί παράγοντες που σχετίζονται με την πρόοδο της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας και νεφροπάθειας. Πάντως πριν από την μελέτη DCCT (ανακοινώθηκε το 1993) τα αποτελέσματα της σχέσης μεταξύ του γλυκαιμικού ελέγχου και των επιπλοκών δεν κατέληγαν σε σαφή συμπεράσματα. Βέβαια διάφορες αναδρομικές μελέτες σε μεγάλες ομάδες διαβητικών ασθενών με παρακολούθηση 20-30 χρόνια έδειξαν ότι ο καλός γλυκαιμικός έλεγχος είχε σημαντικά χαμηλότερη επίπτωση διαβητικών επιπλοκών από τον φτωχό έλεγχο. Ωστόσο, όμως, η αναδρομική φύση των μελετών αυτών και το γεγονός ότι πολλές πληροφορίες συλλέχθηκαν πριν από την χρησιμοποίηση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης περιορίζει την ερμηνεία των αποτελεσμάτων.

Με την αναγνώριση ότι η υπεργλυκαιμία αποτελεί τον σημαντικότερο παράγοντα για την εμφάνιση των χρόνιων επιπλοκών (με βάση τα δεδομένα της μελέτης Johnson⁶ και την μνημειώδη μελέτη Pigart⁷) και την διαπίστωση και παραδοχή ότι η συμβατική αγωγή του διαβήτη δεν μπορεί να επιτύχει καλό γλυκαιμικό έλεγχο, άρχισαν την δεκαετία του 1980 να εφαρμόζονται νέα θεραπευτικά σχήματα με πολλαπλές υποδόριες ενέσεις ινσουλίνης με σύριγγες ή στυλό ή εξωτερικές αντλίες έγχυσης ινσουλίνης.

Με βάση αυτές τις νέες θεραπευτικές αρχές άρχισε η διεξαγωγή ελεγχόμενων προοπτικών μελετών για να διαπιστωθεί εάν η εντατικοποιημένη αυτή θεραπεία θα πετύχαινε καλύτερη γλυκαιμική ρύθμιση και επομένως και λιγότερες χρόνιες διαβητικές επιπλοκές. Οι έρευνες αυτές άρχισαν κυρίως από την Ευρώπη και αξίζει να αναφέρουμε τις σπουδαιότερες από αυτές, που είναι η μελέτη STENO, KROC, OSLO και STOCK-HOLM. Πάντως το όφελος από το καλό γλυκαιμικό έλεγχο ήταν διαφορετικό στις διάφορες αυτές μελέτες και καθόλου σαφές σε σχέση με την διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια. Έτσι μερικές μελέτες έδειξαν επιδείνωση της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας με την έναρξη της εντατικοποιημένης θεραπείας, μερικές ανέφεραν μικρότερη επιδείνωση, υποστροφή δε δεν παρατηρήθηκε σε καμμία προοπτική μελέτη. Σε αντίθεση παρατηρήθηκε μείωση της μικρολευκωματουρίας από τον καλό γλυκαιμικό έλεγχο.

Με βάση αυτές τις μελέτες άρχισε η μελέτη DCCT σε 29 διαβητολογικά κέντρα των ΗΠΑ και του Καναδά⁸. Η μελέτη κράτησε 10 χρόνια

και η μέση διάρκεια για κάθε ασθενή ήταν 6,5 χρόνια^{3,9}. Αυτό αποτελεί 10πλάσια χρόνια θεραπείας από όλες τις άλλες έρευνες. Η μελέτη ήταν πολυκεντρική και τυχαίοποιημένη και είχε σαν στόχο να συγκρίνει την εντατικοποιημένη αγωγή και την συμβατική αγωγή του σακχαρώδη διαβήτη στην εμφάνιση και εξέλιξη της διαβητικής κυρίως αμφιβληστροειδοπάθειας, αλλά και των άλλων παραμέτρων, όπως η νευρολογική και η νεφρολογική παράμετρος ή και οι τυχόν επιπλοκές από την εντατικοποιημένη αγωγή.

Η εντατικοποιημένη αγωγή ορίστηκε να πετύχει γλυκόζη αίματος μέσα στα φυσιολογικά όρια με τρεις ή περισσότερες ενέσεις, ενώ η συμβατική αγωγή περιελάμβανε αγωγή με μία ή δύο ενέσεις ημερησίως.

Για τον σκοπό αυτό επιλέχθηκαν δύο ομάδες διαβητικών τύπου I προκειμένου να απαντηθούν δυο βασικά ερωτήματα: α) θα μπορέσει η εντατικοποιημένη αγωγή να εμποδίσει την εμφάνιση διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας (πρωτογενής πρόληψη); και β) θα μπορέσει η εντατικοποιημένη αγωγή να επηρεάσει την εξέλιξη της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας (δευτερογενής παρέμβαση);

Στη μελέτη έλαβαν μέρος 1441 ασθενείς με διαβήτη τύπου I που χωρίστηκαν σε δύο μεγάλες ομάδες (Πίν. 1): 1. στην ομάδα πρωτογενούς πρόληψης (χωρίς αμφιβληστροειδοπάθεια) και 2. στην ομάδα δευτερογενούς παρέμβασης (με μέτρια αμφιβληστροειδοπάθεια). Οι μισοί από κάθε ομάδα, με τυχαία κατανομή, μπήκαν σε εντατικοποιημένη αγωγή και οι άλλοι μισοί σε συμβατική αγωγή.

Στον πίνακα 2 φαίνονται τα χαρακτηριστικά των ατόμων κατά την έναρξη της μελέτης. Τα κριτήρια για την είσοδο στην μελέτη ήταν η εξάρτηση από την ινσουλίνη (διαπιστωμένη και με μέτρηση του C-πεπτιδίου), ηλικία 13-39 χρόνων και η απουσία υπέρτασης, υπερχοληστερολαιμίας ή/και συνοδών βαρέων επιπλοκών.

Τα άτομα που κρίθηκαν κατάλληλα για την ομάδα της πρωτογενούς πρόληψης είχαν διαβήτη διάρκειας 1-5 χρόνων, δεν είχαν διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια και η λευκωματίνη των ούρων ήταν κάτω από 20 mg/24 ωρο. Ενώ τα άτομα της ομάδας δευτερογενούς παρέμβασης είχαν διαβήτη διάρκειας 1-15 χρόνια, ήπια έως μέτρια αμφιβληστροειδοπάθεια και λευκωματίνη λιγότερο από 20 mg/24 ωρο.

Η θεραπεία στην συμβατική αγωγή περιελάμβανε μία ή δύο ενέσεις ινσουλίνης καθημερι-

Πίνακας 1. Επιλογή ασθενών

1441 Διαβητικοί ασθενείς Τύπου I			
Πρωτογενής πρόληψη (n=726)		Δευτερογενής παρέμβαση (n=715)	
τυχαιοποίηση		τυχαιοποίηση	
Εντατικοποιημένη θεραπεία n=348	Συμβατική θεραπεία 378	Εντατικοποιημένη θεραπεία 363	Συμβατική θεραπεία 352

Πίνακας 2. Χαρακτηριστικά ασθενών κατά την έναρξη της μελέτης

	Πρωτογενής πρόληψη N=726	Δευτερογενής παρέμβαση N=715
Ηλικία, μέση τιμή (διακύμανση)	27 (13-39)	27 (13-39)
Διάρκεια του διαβήτη	3 (1-5)	9 (1-15)
Νεαρά άτομα (ηλικίας 13-17 ετών)	18%	10%
Γυναίκες	48%	47%
Χωρίς αμφιβληστροειδοπάθεια	0%	100%
Ήπια μη παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια	0%	20%
Μέτρια μη παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια	0%	17%
Λευκωματουρία > 300 mg/24 ώρες	12%	20%
Κλινική νευροπάθεια	3,5%	9,4%
Συστολική αρτηριακή πίεση, μέση τιμή	113	115
Διαστολική αρτηριακή πίεση, μέση τιμή	72	73
Χοληστερόλη mg/dl, μέση τιμή	114	179
LDH mg/dl, μέση τιμή	107	112
Δόση ινσουλίνης, μέση τιμή ± τυπική απόκλιση	0,62 ± 0,25	0,71 ± 0,24
HbA _{1c} , μέση τιμή ± τυπική απόκλιση	8,8 ± 1,7	9,0 ± 1,5
Γλυκόζη στο αίμα, mmol/l, μέση τιμή ± τυπική απόκλιση	12,8 ± 4,6	12,9 ± 4,4

νά, εξέταση της γλυκόζης ούρων και αίματος καθημερινά, ενημέρωση για την διαίτα και την άσκηση και τακτικές αναπροσαρμογές της δόσεως της ινσουλίνης, όχι όμως καθημερινές. Στόχοι της συμβατικής αγωγής ήταν η απουσία συμπτωμάτων γλυκοζουρίας ή υπεργλυκαιμίας, η απουσία κετονουρίας, η διατήρηση της φυσιολογικής ανάπτυξης του οργανισμού και η επίτευξη ιδανικού βάρους σώματος και τέλος η απουσία συχνής ή σοβαρής υπογλυκαιμίας.

Η εντατικοποιημένη αγωγή περιελάμβανε χορήγηση της ινσουλίνης τρεις ή περισσότερες φορές την ημέρα με υποδόριες ενέσεις ή εξωτερική αντλία, αναπροσαρμογή των δόσεων ανάλογα με τα αποτελέσματα της αυτοεξέτασης της γλυ-

κόζης του αίματος και τέλος διαίτα και άσκηση. Στόχοι της αγωγής αυτής ήταν οι στόχοι της συμβατικής αγωγής και επιπλέον προγευματική γλυκόζη 70-120 mg/dl, μεταγευματική γλυκόζη αίματος κάτω από 180 mg/dl γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη μέσα στα φυσιολογικά όρια (<6,5%).

Στερεοσκοπική φωτογράφιση του βυθού γινόταν κάθε έξι μήνες από έμπειρους φωτογράφους και η αξιολόγηση, από βαθμολογητή, που δεν γνώριζε το είδος της θεραπείας, σε κλίμακα εννέα βαθμών με βάση την κλίμακα Wisconsin (Πιν. 3). Στην έναρξη της μελέτης όλοι οι ασθενείς της ομάδας της πρωτογενούς πρόληψης κατατάχθηκαν στην κατηγορία 1 και οι ασθενείς της ομάδας της δευτερογενούς παρέμβασης στην

Πίνακας 3. Η κλίμακα Wisconsin

Κλάση 1	1	Χωρίς αμφιβληστροειδοπάθεια	Ομάδα Πρωτογενούς Πρόληψης
Κλάση 2	2	Μικροανευρύσματα στον ένα οφθαλμό	Ομάδα Δευτερογενούς Παρέμβασης
Κλάση 3	3	Μικροανευρύσματα και στους δύο οφθαλμούς	
Κλάση 4	4-5	Ήπια μη παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια	
Κλάση 5	6-9	Μέτρια μη παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια	
Κλάση 6	10-13	Σοβαρή μη παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια	
Κλάση 7	14-15	Ήπια παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια	
Κλάση 8	16-17	Μέτρια παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια	
Κλάση 9	18-25	Σοβαρή παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια ή χειρότερη	

κατηγορία 2-5.

Η αποτελεσματικότητα της εντατικοποιημένης θεραπείας να επιτύχει καλύτερη ρύθμιση του διαβήτη φαίνεται από την διαφορά των επιπέδων της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης μεταξύ της εντατικοποιημένης και της συμβατικής αγωγής, αλλά και στην διαφορά των τιμών της γλυκόζης αίματος. Έτσι η τιμή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης στην συμβατική αγωγή κυμαίνεται στο 8,9%, ενώ στην εντατικοποιημένη αγωγή στο 7-7,2%. Υπάρχει δηλαδή μια σημαντική μέση διαφορά 1,5-2%.

Ομοίως στην ομάδα της συμβατικής αγωγής η μέση τιμή όλων των μετρήσεων της γλυκόζης του αίματος ήταν περίπου 234 mg/dl (199,8 mg/dl σε νηστικά άτομα και 250 mg/dl μετά την λήψη του πρωϊνού), σε σύγκριση με 155,2 mg/dl στην ομάδα της εντατικοποιημένης αγωγής (128,2 mg/dl σε νηστικά άτομα και 160,2 mg/dl

μετά την λήψη του πρωϊνού). Συμπερασματικά η εντατικοποιημένη αγωγή πέτυχε να ρυθμίσει την γλυκόζη του αίματος πολύ καλύτερα από ότι η συμβατική αγωγή.

Η καλύτερη αυτή ρύθμιση είχε σοβαρές και ξεκάθαρες ευνοϊκές επιπτώσεις τόσο στην εμφάνιση όσο και στην εξέλιξη της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας. Στον πίνακα 4 φαίνονται οι επιπλοκές που εμφανίσθηκαν κατά την διάρκεια της μελέτης και στον πίνακα 5 η μείωση του κινδύνου λόγω της εντατικοποιημένης αγωγής⁹.

Γενικά στην ομάδα της πρωτογενούς πρόληψης η συχνότητα της αμφιβληστροειδοπάθειας ήταν η ίδια για 36 μήνες, οπότε οι καμπύλες άρχισαν να χωρίζουν, ώστε μετά από 5 χρόνια η συχνότητα της αμφιβληστροειδοπάθειας στην ομάδα της εντατικοποιημένης αγωγής ήταν σχεδόν 50% μικρότερη από εκείνη της συμβατικής αγωγής. Τελικά η εντατικοποιημένη αγωγή ελάττωσε

Πίνακας 4. Επιπλοκές που εμφανίσθηκαν κατά τη διάρκεια της μελέτης

	Πρωτογενής Πρόληψη		Δευτερογενής Παρέμβαση	
	Συμβατική	Εντατικοποιημένη	Συμβατική	Εντατικοποιημένη
≥1 μικροανεύρυσμα	80%	70%*		
Επιδείνωση	80%	30%*	70%	50%*
Σταθερή επιδείνωση	50%	15%*	50%	20%*
	Αριθμός			
Παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια	4	2	52	26*
Θεραπεία με laser	1	3	49	21*
οίδημα ωχράς	4	1	62	46

* Σημαντικές αλλαγές, $p < 0,01$

Πίνακας 5. Μείωση του κινδύνου λόγω εντατικοποιημένης θεραπείας

	Πρωτογενής Πρόληψη	Δευτερογενής Παρέμβαση
≥ Μικροανεύρυσμα	27% (11-40%)*	
Επιδείνωση	60% (47-70%)*	34% (18-46%)*
Σταθερή επιδείνωση	76% (62-85%)*	54% (38-65%)*
Παραγωγική ή σοβαρή μη παραγωγική αμφιβληστροειδοπάθεια		46% (13-67%)*
Θεραπεία με laser		54% (23-73%)*
Οίδημα ωχράς		22% (-15-47%)*

* = δείχνει $p < 0,001$

τον μέσο κίνδυνο αμφιβληστροειδοπάθειας κατά 76%, ποσοστό πολύ υψηλό.

Στην ομάδα της δευτερογενούς παρέμβασης η εντατικοποιημένη αγωγή ελάττωσε τον μέσο κίνδυνο εξέλιξης της αμφιβληστροειδοπάθειας κατά 54%, τον κίνδυνο παραγωγικής αμφιβληστροειδοπάθειας κατά 47% και την ανάγκη για φωτοπηξία κατά 56%.

Όσον αφορά τη διαβητική νεφροπάθεια στον πίνακα 6 φαίνεται η καταγραφή των περιπτώσεων μετά πάροδο εννέα ετών.

Γενικά και στις δύο ομάδες, η μικρολευκω-

ματινουρία (λευκωματίνη ούρων > 40 mg/24ωρο) ή η μακρολευκωματινουρία (λευκωματίνη ούρων > 300 mg/24ωρο) εμφανίσθηκε σε λιγότερους ασθενείς στην ομάδα της εντατικοποιημένης αγωγής. Έτσι η εντατικοποιημένη αγωγή ελάττωσε τον κίνδυνο της μικρολευκωματινουρίας κατά 34%. Ο δε κίνδυνος λευκωματουρίας ελαττώθηκε κατά 56% στην ομάδα της πρωτογενούς πρόληψης και κατά 43% στην ομάδα της δευτερογενούς παρέμβασης.

Στον πίνακα 7 φαίνεται η πενταετής συχνότητα εμφάνισης διαβητικής νευροπάθειας στο σύ-

Πίνακας 6. Καταγραφή περιπτώσεων μετά πάροδο εννέα ετών

	Πρωτογενής Πρόληψη		Δευτερογενής Παρέμβαση	
	Συμβατική	Εντατικοποιημένη	Συμβατική	Εντατικοποιημένη
Μικρολευκωματινουρία	25%	12*	40%	25%*
Σταθερή μικρολευκωματινουρία		19%	9%*	
Λευκωματουρία	3%	3%	12%	5%

* = δείχνει $p < 0,001$ **Πίνακας 7.** Πενταετής συχνότητας εμφάνισης για το σύνολο του πληθυσμού

	Συμβατική Θεραπεία	Εντατικοποιημένη Θεραπεία	
Μη φυσιολογικά κλινικά ευρήματα	19%	8%	$p < 0,01$
Μη φυσιολογική ταχύτητα νευρικής αγωγιμότητας	38%	19%	$p < 0,01$
Μη φυσιολογική αυτόνομη λειτουργία	7%	4%	$p < 0,05$

βολο του πληθυσμού.

Γενικά στους ασθενείς της ομάδας της πρωτογενούς πρόληψης που δεν είχαν νευροπάθεια στην αρχή η εντατικοποιημένη αγωγή ελάττωσε την εμφάνιση νευροπάθειας σε 5 χρόνια κατά 69%. Στην ομάδα της δευτερογενούς παρέμβασης η εντατικοποιημένη αγωγή ελάττωσε την εμφάνιση κλινικής νευροπάθειας σε 5 χρόνια κατά 57%.

Ως προς την μακροαγγειακή νόσο η DCCT ήταν η πρώτη κλινική μελέτη που πρότεινε ότι η εντατικοποιημένη θεραπεία μπορεί να ελαττώσει τον ρυθμό της μακροαγγειακής νόσου. Παρ' όλο που δεν ήταν στατιστικά σημαντικό η εντατικοποιημένη αγωγή ελάττωσε τον κίνδυνο της μακροαγγειακής νόσου κατά 44% σε σύγκριση με την συμβατική αγωγή (0,5 συμβάματα/100 έτη ασθενών έναντι 0,8 συμβάματα/100 έτη ασθενών, $p = 0,06$). Ενώ η μείωση του κινδύνου ως προς την LDL-χοληστερόλη > 160 mg/dl ήταν 35%.

Οι σημαντικότερες παρενέργειες που παρουσιάστηκαν από την εντατικοποιημένη θεραπεία ήταν η αύξηση του σωματικού βάρους και οι σοβαρές υπογλυκαιμίες.

Το γενικό συμπέρασμα της μελέτης DCCT είναι σαφέστατο. Η εντατικοποιημένη θεραπεία έχει σαφή ευνοϊκά αποτελέσματα στην πρωτογενή πρόληψη και στην δευτερογενή παρέμβαση όλων των χρόνιων επιπλοκών του διαβήτη.

Αυτό σημαίνει ότι σχεδόν όλοι οι διαβητικοί τύπου Ι θα πρέπει να υποβάλλονται σε εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία.

Βιβλιογραφία

1. Klein R, Klein BEK, Moss SE, et al. The Wiscosin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is < 30 years. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 502-6.
2. Krolewski AS, Warram JH, Rand LI, et al. Risk of proliferative diabetic retinopathy in juvenile-onset type I diabetes: a 40 year follow up study. *Diabetes Care* 1986; 9: 443-52.
3. Kofoed-Enevoldsen A, Borch-Johnsen K, Kreiner S, et al. Declining incidence of persistent proteinuria in type I (insulin dependent) diabetic patients in Denmark. *Diabetes* 1987; 36: 2056-9.
4. Krolewski AS, Warram JH, Rand LI, et al. Epidemiologic approach to the etiology of type I diabetes mellitus and its complication. *N Engl J Med* 1987; 317: 1390-8.
5. Bojestig M, Arnqvist HJ, Hermansson G, et al. Declining incidence of nephropathy in insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1994; 330: 15-8.
6. Johnsson SL. Retinopathy and nephropathy in diabetes mellitus: comparison of the effect of two forms of treatment. *Diabetes* 1960; 9: 1-8.
7. Pirart J. Diabetes mellitus and its generative complications: a prospective study of 4400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Care* 1978; 1: 168-88.
8. DCCT Research Group. The Diabetes Control and Complication Trial (DCCT): design and methodologic considerations for the feasibility phase. *Diabetes* 1986; 35: 530-45.
9. DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86.

Πάγκαλος Μ.: Όπως, λοιπόν, μας είπε ο κ. Τζετζής η DCCT βοήθησε να επιβεβαιωθούν οι υποψίες ότι ο αυστηρός γλυκαιμικός έλεγχος καθυστερεί την εμφάνιση και επιβραδύνει την εξέλιξη των επιπλοκών σε ασθενείς με ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη. Παρατηρήθηκε μια σχετική μείωση, της τάξεως των 30-60%, στην κλινική εμφάνιση νεφροπάθειας, αμφιβληστροειδοπάθειας και νευροπάθειας στα άτομα που υποβάλλονταν σε εντατικοποιημένο σχήμα ινσουλινοθεραπείας σε σύγκριση με αυτά που υποβάλλονταν σε συμβατικό σχήμα ινσουλινοθεραπείας. Επίσης βρέθηκε ότι ο κίνδυνος για την εμφάνιση επιπλοκών ανεβαίνει μαζί με την αύξηση των επιπέδων της HbA1c.

Για τα επόμενα 12 λεπτά ο κ. Σκαραγκάς θα προσπαθήσει να εξηγήσει τα παραπάνω αποτελέσματα αναφερόμενος στην συμβολή των προκεχωρημένων προϊόντων γλυκοζυλίωσης στην παθογένεια των διαβητικών επιπλοκών.

Η συμβολή των προκεχωρημένων προϊόντων γλυκοζυλίωσης στην παθογένεια των διαβητικών επιπλοκών

Γ. Σκαραγκάς

Η γλυκοζυλίωση των πρωτεϊνών στον σακχαρώδη διαβήτη

Υπάρχει μακρόχρονη κλινική εμπειρία βασισμένη σε προοπτικές μελέτες που οδηγεί στο συμπέρασμα ότι ο αυστηρός έλεγχος των επιπέδων γλυκόζης του αίματος αργοπορεί την εμφάνιση και επιβραδύνει την εξέλιξη των επιπλοκών του ΣΔ και ιδιαίτερα του τύπου Ι¹. Αυτό εκφράζεται με μείωση κατά 30-60% της ΔΜΙΑ σε ασθενείς

που βρίσκονται κάτω από εντατική ινσουλινοθεραπεία σε σχέση με άλλους που δεν βρίσκονται κάτω από εντατική ινσουλινοθεραπεία. Παράλληλα υπάρχουν δεδομένα ότι ο κίνδυνος των επιπλοκών βαίνει αυξανόμενος με την αύξηση των επιπέδων της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης. Το τελευταίο σχετίζεται με την άποψη ότι τα τελικά προϊόντα της μη ενζυματικής γλυκοζυλίωσης, τα AGEs (Advanced Glycosylation End Products), συμβάλλουν στη παθογένεια της διαβητικής αγγειοπάθειας². Οι μηχανισμοί με τους οποίους η παρατεταμένη υπεργλυκαιμία συμβάλλει στην εμφάνιση των επιπλοκών, παρέμειναν μέχρι σήμερα σχεδόν άγνωστοι ενώ η έρευνα είχε εστιασθεί σε μελέτες που αφορούσαν στην αιτιολογία, στην επιδημιολογία και στη γενετική του ΣΔ.

Είναι πολύ ενδιαφέρουσες οι σύγχρονες απόψεις για τη συμμετοχή των AGEs στη παθογένεια των επιπλοκών του ΣΔ καθώς και η φαρμακευτική αντιμετώπισή τους.

Η βιοχημεία της γλυκοζυλίωσης

Αναγωγικά σάκχαρα όπως η γλυκόζη έχουν την ικανότητα να αντιδρούν μη ενζυματικά με ελεύθερες αμινοομάδες, σχηματίζοντας προϊόντα με δεσμούς ελεύθερους ακόμη να υποστραφούν, τα οποία ονομάζονται αρχικά προϊόντα γλυκοζυλίωσης και αντιπροσωπεύονται από τις βάσεις Schiff και τα προϊόντα Amadori (Σχ. 1). Αυτά προέρχονται από την ομοιοπολική προσθήκη κατιόντων γλυκόζης σε αμινοομάδες πρωτεϊνών.

Ο Ling το 1908 στην Αγγλία πρώτος πρότεινε ότι οι μεταβολές του χρώματος που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της διαδικασίας παραγωγής ζύθου μπορεί να οφείλονται σε αντιδράσεις μεταξύ σακχάρων και πρωτεϊνών. Ήταν όμως ο Louis Maillard που το 1912 περιέγραψε το πρώτο του πείραμα στο οποίο μετά από θέρμανση ενός μέρους γλυκίνης και τεσσάρων μερών υδατικού διαλύματος γλυκόζης για 10 λεπτά έπαιρνε ένα διάλυμα κίτρινου χρώματος το οποίο γρήγορα γινόταν καφέ. Σχηματιζόταν CO₂, ενώ δεν επηρέαζε την αντίδραση η παρουσία O₂, N₂, H₂ ή κενού³.

Χρόνος - ώρες → ημέρες → εβδομάδες - μήνες →

γλυκόζη + NH₂-R ⇌ βάση Schiff ⇌ προϊόν Amadori → AGEs

Σχήμα 1. Βιοχημική οδός σχηματισμού AGEs και ενδιάμεσων προϊόντων.

Τα προφητικά αυτά λόγια του Maillard ότι η αντίδραση θα μπορούσε να συμβεί in vivo στον διαβήτη πέρασαν απαρατήρητα. Τον επόμενο μισό αιώνα η πρόοδος στην κατανόηση της αντίδρασης Maillard περιορίστηκε κατά το πλείστον στο πεδίο της τεχνολογίας και της επιστήμης των τροφίμων και συνέβαλε στη βελτίωση αρώματος της γεύσης, της συνοχής εκεί που χρόνια αποτελούσε πηγή τοξικών προϊόντων, απώλειας της τροφικής αξίας και τοξικότητας γόνων⁴.

Η ποσότητα των γλυκοζυλιωμένων προϊόντων που προκύπτουν είναι ανάλογη με τη συγκέντρωση της γλυκόζης και με το ρυθμό μείωσης των αμινοομάδων του υποστρώματος. Ο βαθμός σύνθεσης και διάσπασης των προϊόντων αυτών είναι σταθερός και άπαξ και επιτευχθεί ισορροπία με μία πρωτεΐνη επαρκούς ορίου ζωής (life span), η απόλυτη ποσότητα των προϊόντων Amadori δεν αυξάνει με το χρόνο, ένας κινητικός περιορισμός που ερμηνεύει γιατί τα επίπεδα των προϊόντων Amadori δεν ξεπερνούν ποτέ μία αύξηση: x 2,5-3, όταν ιστοί διαβητικών συγκριθούν με ιστούς μη διαβητικών.

Η δυνατότητα μέτρησης των προϊόντων Amadori όπως η HbA_{1c} έγινε ένα πολύ χρήσιμο κλινικό εργαλείο^{5,6}. Η HbA_{1c} διαπιστώθηκε ότι περιέχει ένα μόριο γλυκόζης συνδεδεμένο με την N-τελική βαλίνη. Ο σχηματισμός της επομένως είναι αποτέλεσμα μιας μετά τη μετάφραση τροποποίησης του μορίου της αιμοσφαιρίνης από την γλυκόζη και το επίπεδό της αντιπροσωπεύει μόνο τα επίπεδα της γλυκόζης. Η ανάπτυξη και εφαρμογή της HbA_{1c} για πάνω από 20 χρόνια προσέφερε με πολλούς τρόπους στην επανάσταση της θεραπείας του διαβήτη. Ασθενείς και γιατροί είχαν στα χέρια τους μία αντικειμενική μέτρηση για τον έλεγχο του σακχάρου για μεγάλο χρονικό διάστημα χωρίς περιορισμό από το σάκχαρο του αίματος ή των ούρων που συχνά είναι παραπλανητικά. Παράλληλα ο καθορισμός της διευκόλυνε την εκτέλεση πολλών κλινικών ερευνών και έκανε δυνατή την εκτέλεση προοπτικών μελετών.

Η αντιδραστικότητα των αμινοομάδων ποικίλλει και εξαρτάται από τη θέση της μέσα στο μόριο της πρωτεΐνης, πέρα από τις φυσιολογικές μεταβλητές της θερμοκρασίας, του pH, του χρόνου και της συγκέντρωσης του υποστρώματος⁷.

Τα αρχικά γλυκοζυλιωμένα είναι τα άμεσα χημικά πρόδρομα μιας ομάδας περισσότερο βραδέως σχηματιζομένων προϊόντων των AGEs. Αυτά αρχίζουν να σχηματίζονται από την βραδεία

επαναδιευθέτηση, αφυδάτωση, συμπύκνωση, κατάρτιση και οξείδωση των προϊόντων Amadori. Έχουν ιδιότητες φθορισμού, διακριτής απορροφητικότητας και δημιουργούν διασταυρούμενες συνδέσεις μεταξύ των αμινοομάδων τους. Παρά την εντατική έρευνα οι ακριβείς χημικές οντότητες της in vivo γλυκοζυλίωσης παραμένουν κατά το πλείστον αδιευκρίνιστες. Τα πρώτα AGEs που χαρακτηρίστηκαν όπως το 2-(2-furanyl)-4(5)-(2-furanyl)-1H-imidazol (FFI), το AFGP και το pyrraline, είναι in vitro προϊόντα⁸⁻¹⁰ και αντιφαικτικά παραμένουν τα in vivo προϊόντα¹¹⁻¹³. Ακόμη ερωτηματικά υπάρχουν και για την πεντοζιδίνη, ενός πρόσφατα χαρακτηρισμένου προϊόντος λυσίνης-αργινίνης που απομονώθηκε από ανθρώπινο κολλαγόνο. Αν και η πεντοζιδίνη σχηματίζεται σε αυξημένες ποσότητες σε διαβητικούς ιστούς^{14,15}, αποτελεί το 1% στα προϊόντα αυτά.

Παθογένεια των γλυκοζυλιωμένων προϊόντων

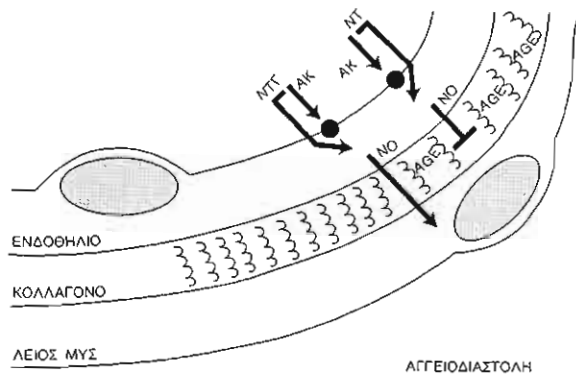
Τα AGEs μεταβάλλουν τις δομικές και λειτουργικές ιδιότητες των πρωτεϊνών και οι μεταβολές αυτές παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία του από μακρού χρόνου εγκατεστημένου διαβήτη. Προοδευτικά δημιουργούν διασταυρούμενες συνδέσεις με το κολλαγόνο του συνδετικού ιστού και συμμετέχουν στην αγγειακή και συνδεσμική δυσκαμψία που παρατηρείται τόσο κατά την διάρκεια της φυσιολογικής γήρανσης όσο και σε ασθενείς με διαβήτη, εδώ βέβαια με επιταχυνόμενο ρυθμό^{16,18}. Τα AGEs που συνδέονται με κολλαγόνο λειτουργούν ως αντιδραστικές εστίες για παγίδευση κυκλοφορούντων πρωτεϊνών όπως η λευκωματίνη, οι λιποπρωτεΐνες και οι ανοσοσφαιρίνες¹⁹⁻²⁰. Αυτή η δράση συνεισφέρει σημαντικά στην αύξηση της αποθήκευσης πρωτεϊνών και στην πάχυνση της βασικής μεμβράνης, χαρακτηριστικό της διαβητικής μικροαγγειοπάθειας. Υποδοχείς της κυτταρικής επιφάνειας που είναι ειδικοί για την αναγνώριση, την πρόσληψη και καταβολισμό των πρωτεϊνών που είναι τροποποιημένες από τα AGEs, έχουν αναγνωρισθεί στα κυκλοφορούμενα μονοκύτταρα, στα ενδοθηλιακά κύτταρα και στα μεσαγγειακά κύτταρα του νεφρού²¹⁻²³. Τα AGEs ασκούν χημειοταξία στα μονοκύτταρα και η πρόσληψη μέσω υποδοχέων των τροποποιημένων πρωτεϊνών ξεκινούν με διαδικασίες μεσολάβησης κυτταροκίνης που προτρέπει στην επαναδιευθέτηση (remodeling) του ιστού²⁴. Η ύπαρξη υποδοχέων των ενδοθηλιακών κυττάρων για τις AGEs οδηγεί στην αυξημένη διαβατότητα και τον καταβολι-

σμό του αντιπηκτικού παράγοντα θρομβοσφαιρίνη καθώς και αυξημένη σύνδεση προπηκτικών παραγόντων²². Τα μεσαγγειακά κύτταρα του νεφρού απαντούν με αύξηση της παραγωγής εξωκυττάριας ουσίας. Αυτές οι διαφορετικές μέσσω υποδοχέων δράσεις ερμηνεύουν την απάντηση του διαβητικού στην προχωρημένη γλυκοζυλίωση και παίζουν σημαντικό ρόλο στην τελική αγγειακή και νεφρική τοξικότητα των AGEs.

Η ικανότητα των AGEs να συνεχίζουν να ενώνονται και να πολυμερίζονται ακόμη και απουσία ελεύθερης γλυκόζης, όπως αυτό διαπιστώθηκε από μελέτες με ριβονουκλεάση, είναι σημαντική και θέτει ένα σημαντικό ερώτημα κατά πόσο η αποκατάσταση των μεταβολικών διαταραχών και η επίτευξη ευγλυκαιμίας αρκούν για την επιβράδυνση ή αναστολή της διαδικασίας της γλυκοζυλίωσης.

1. Ο ρόλος της προχωρημένης γλυκοζυλίωσης στη ροή του αίματος στην αγγειακή αντιδραστικότητα και στην υπέρταση

Οι διαταραχές στον αγγειακό τόνο και στην ροή του αίματος συμβάλλουν στην μείωση της ιστικής διάχυσης, στην υποξία των οργάνων και στις καρδιαγγειακές επιπλοκές. Έχει αποδειχθεί ότι τα AGEs που είναι συνδεδεμένα με κολλαγόνο αδρανοποιούν το οξειδίο του αζώτου (NO). Το NO είναι ένας αγγειοδιασταλτικός παράγων των λείων μυϊκών ινών²⁵. Η μείωση επομένως του NO από τα AGEs που συσσωρεύονται στο υπενδοθήλιο οδηγεί σε μειωμένη αγγειοδιασταλτική απάντηση ένα γεγονός που φαίνεται να επιβραδύνεται από την αμινογουανιδίνη έναν αναστολέα των AGEs. Η εξουδετέρωση του NO του αγγειακού τοιχώματος μπορεί να ερμηνεύσει σε μεγάλο βαθμό την προοδευτική μείωση στις απαντήσεις που εξαρτώνται από το αγγειακό ενδοθήλιο που συμβαίνουν στην στεφανιαία και στη συστηματική κυκλοφορία των διαβητικών^{26,27} (Σχ. 2). Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η επίπτωση της υπέρτασης είναι υπερδιπλάσια στο διαβητικό πληθυσμό σε σχέση με τον μη διαβητικό^{28,29}. Παράλληλα η αρτηριακή υπέρταση στους διαβητικούς αυξάνει αξιοσημείωτα τον κίνδυνο προοδευτικώς επιταχυνόμενης πορείας για ανάπτυξη αθηρωμάτωσης, αμφιβληστροειδοπάθειας και νεφροπάθειας. Εδώ είναι σημαντικός ο ρόλος του NO γιατί έχει αποδειχθεί ότι είναι απαραίτητο για την διατήρηση του φυσιολογικού αγγειακού τόνου και της αρτηριακής πίεσης³⁰. Το NO επίσης ασκεί ισχυρές ομοιοστατικές και αντιπλλα-



Σχήμα 2. Αδρανοποίηση του NO από τα AGEs.

πλασιατικές δράσεις σε διαφορετικούς τύπους κυττάρων και έχει προταθεί ως σημαντικός υπεύθυνος παράγων για την διατήρηση της μιτωτικής ησυχίας των κυττάρων των λείων μυϊκών ινών του υπενδοθηλίου³¹.

2. Τα AGEs και διαβητική νεφροπάθεια

Με την ανάπτυξη μεθόδων μέτρησης των AGEs (RIA, ELISA) που σχηματίζονται *in vivo* αποδείχθη ότι το επίπεδο των κυκλοφορούντων AGEs στον ορό αυξάνεται σημαντικά σε ασθενείς τελικού σταδίου νεφρικής νόσου³². Τα επίπεδα αυτά είναι πιο υψηλά σε διαβητικούς με νεφρική ανεπάρκεια σε σχέση με το τελικό στάδιο της νεφρικής ανεπάρκειας μη διαβητικών. Υπάρχει μία στενή συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα των AGEs και στην κάθαρση της κρεατινίνης. Τα AGEs του ορού περιλαμβάνουν είτε τροποποιημένες πρωτεΐνες μεγάλου MB είτε χαμηλή MB (<10kDa) που προέρχονται από τον καταβολισμό των AGEs. Μία πρωτεΐνη με ιδιαίτερο ενδιαφέρον που τροποποιείται με την γλυκοζύλιωση είναι η β-θρομβοσφαιρίνη που κυκλοφορεί σε αυξημένα επίπεδα στο τελικό στάδιο της νεφρικής ανεπάρκειας³³. Τροποποιημένη β-μικροσφαιρίνη βρέθηκε σε εναποθέσεις αμυλοειδούς σε ασθενείς με αιμοδιύλιση που σχετίζονται με αμυλοειδίωση, μία συχνή αιτία αρθροπάθειας και συνδρόμου καρπιαίου σωλήνος σε πληθυσμό με τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας. Δεν είναι διευκρινισμένη η ακριβής δομή των AGEs σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν αυξημένη συγκέντρωση πεντοζιδίνης στο πλάσμα και τους ιστούς ουραιμικών ασθενών.

Η νεφρική μεταμόσχευση φαίνεται ότι είναι χωρίς αποτέλεσμα όσον αφορά στην μετακίνηση

των AGEs από τον ορό σε ασθενείς με τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας. Στους διαβητικούς υπό θεραπεία με φίλτρα υψηλής διαπερατότητας-ροής (high-flux), με συμβατική κάθαρση ή φορητή περιτοναϊκή διύλιση, τα χαμηλού MB AGEs παραμένουν σε ένα επίπεδο 3,5-6 φορές υψηλότερο του φυσιολογικού. Η αιμοδιύλιση high flux μειώνει τα AGEs του ορού στο 48% των διαβητικών και στο 61% των μη διαβητικών. Μέσα όμως σε 3 ώρες τα επίπεδα αυτά επανέρχονται. Στην νεφρική μεταμόσχευση τα χαμηλού MB AGEs μειώνονται και παραμένουν σε φυσιολογικά όρια. Τα AGEs φαίνεται να συμπεριλαμβάνουν τα καλούμενα «ενδιάμεσα ουραιμικά μόρια» που συνεισφέρουν σημαντικά στην ιστική βλάβη και πιθανώς στην υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα των ασθενών με τελικό νεφρικής ανεπάρκειας³².

3. Γλυκοζύλιωση λιπιδίων και λιποπρωτεϊνών

Πληθυσμιακές μελέτες όπως η μελέτη Framingham έδειξαν ότι ο κίνδυνος για αθηρωμάτωση εξαρτάται από το επίπεδο της χοληστερόλης³⁴ και είναι γνωστό ότι ο κίνδυνος για αθηρωμάτωση είναι τριπλάσιος σε ασθενείς με διαβήτη ως αποτέλεσμα μηχανισμών που δεν είναι ακόμη διευκρινισμένοι. Μία υπόθεση που επικρατεί και κερδίζει έδαφος είναι αυτή της μετασυνθετικής τροποποίησης του μορίου της LDL με οξείδωση ή και γλυκοζύλιωση η οποία μπορεί να προκαλέσει βλάβη του ενδοθηλιακού κυττάρου με σχηματισμό foam cells στον εσωτερικό χιτώνα με επιταχυνόμενο ρυθμό.

Όπως γνωρίζουμε οι λιποπρωτεΐνες ταξινομούνται σε 4 κατηγορίες τα χυλομικρά, τις πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (VLDL), τις χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (LDL) και τις υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες (HDL). Η πυκνότητα εξαρτάται από την σχέση πρωτεΐνη/λιπίδιο και μέχρι κάποιο βαθμό καθορίζεται από την παρουσία της αποπρωτεΐνης. Η ApoB100 υπάρχει αποκλειστικά στις VLDL και LDL που θεωρούνται οι πλέον αθηρωματογόνες λιποπρωτεΐνες, η ApoA επικρατεί στις HDL που θεωρούνται αντιαθηρωματογόνες, ενώ άλλες ενδιαφέρουσες αποπρωτεΐνες είναι η ApoB48 στα χυλομικρά, η ApoCII-III και ApoE που βρίσκονται και στις HDL και στις VLDL.

3.1. Γλυκοζύλιωση των LDL-Γλυκοζύλιωση της ApoB100. Μόνο ένα μόριο ApoB υπάρχει ανά σωματίδιο λιποπρωτεΐνης. Το σπουδαιότερο χαρακτηριστικό της ApoB είναι η ικανότητα σύν-

δεσης με τον υποδοχέα που αποτελεί και την κύρια καταβολική οδό των LDL. Οι υποδοχείς που βρίσκονται στο ήπαρ και άλλα κύτταρα δεσμεύουν δομές που περιέχουν έναν αριθμό ριζών λυσίνης των οποίων η χημική τροποποίηση αναστέλλει την σύνδεση LDL-υποδοχέα. Αυτά σημαίνει μη φυσιολογική ακετυλίωση της Apo B και η γλυκοζυλίωση έπρεπε να είναι το αντίστοιχο της ακετυλίωσης, τροποποιώντας την λυσίνη του υποδοχέα³⁵.

Οι Apo B εύκολα γλυκοζυλιούνται *in vitro* επωάζοντας τις LDL με γλυκόζη. Η ταχύτητα της αντίδρασης εξαρτάται από το μικροπεριβάλλον των αμινοτελικών ριζών, με αποτέλεσμα να μη γλυκοζυλιούνται όλες οι ρίζες στον ίδιο βαθμό³⁶. Υπάρχει μία γραμμική σχέση όσον αφορά στο χρόνο και στη συγκέντρωση της γλυκόζης με ένα ρυθμό 0,03-0,64 nM ανά mg γλυκόζης την ημέρα με δυνατότητα γλυκοζύλιωσης της Apo B μέχρι 33 φορές πάνω από το φυσιολογικό. Πολλοί ερευνητές αναφέρουν μία αύξηση των γλυκοζυλιωμένων LDL ή Apo B ανάλογη με τα επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης HbA_{1c} ή με τα επίπεδα της γλυκόζης, η δε παρουσία φωσφορικών έχει μία διεγερτική δράση.

Η γλυκοζυλίωση των ριζών της λυσίνης παίζει σημαντικό ρόλο στη σύνδεση της LDL με τον υποδοχέα³⁷. Η τροποποίηση με ακετυλίωση αναστέλλει πλήρως την σύνδεση αυτή και κάνει το σύμπλεγμα LDL-Apo B έναν ελκυστικό παράγοντα σύνδεσης με ειδικό υποδοχέα των μακροφάγων (scavenger receptor). Οι LDL που είναι έντονα γλυκοζυλιωμένες βρίσκονται σε αδυναμία να αναγνωρίσουν τον κλασσικό υποδοχέα σε καλλιέργειες ανθρώπινων ινοβλαστών *in vivo*^{38,39}, ενδοθηλιακών κυττάρων⁴⁰, ηπατοκυττάρων⁴¹ και μεσαγγειακών κυττάρων⁴². Απεδείχθη ότι η μείωση της σύνδεσης με τον υποδοχέα καθώς και του καταβολισμού της γλυκοζυλιωμένης LDL σε καλλιέργεια ενδοθηλιακών κυττάρων ήταν 4-20 φορές⁴⁰, ενώ όταν η γλυκοζυλίωση έφθανε σε επίπεδα *in vivo* υπήρχε πλήρης αναστολή της σύνδεσης με υποδοχείς ινοβλαστών³⁹. Η πρόσληψη γλυκοζυλιωμένης LDL είναι αντιστρόφως ανάλογη με τον βαθμό της γλυκοζυλίωσης.

Οι αθηρωματικές βλάβες που στους διαβητικούς είναι αυξημένες χαρακτηρίζονται από τα αφροκύτταρα τα οποία είναι κύτταρα γεμάτα λίπος και πιστεύεται ότι προέρχονται από τα μακροφάγα. Είναι γνωστό ότι ακετυλιωμένη LDL προσλαμβάνεται και διασπάται από τον ειδικό υποδοχέα και προκαλεί συσσώρευση εστέρα της

χοληστερόλης στο μακροφάγο. Παρόμοιο φαινόμενο έχουμε και με τη γλυκοζυλίωση της λυσίνης της Apo B-LDL. Παρατηρήθηκε αύξηση της διάσπασης της γλυκοζυλιωμένης LDL μέσω του υποδοχέα σε ανθρώπινα μονοκύτταρα η οποία συνοδεύεται από σύνθεση του χοληστερινικού εστέρα και συσσώρευση⁴³. Η μεγαλύτερη ποσότητα γλυκοζυλιωμένης LDL εισέρχεται στα κύτταρα μέσω του υποδοχέα της LDL αλλά και μέσω ειδικού υποδοχέα του μονοκυττάρου⁴⁴. Υπάρχουν ενδείξεις από μακροφάγα τα οποία είχαν περισσότερους LDL-υποδοχείς από ότι scavenger υποδοχείς ότι η κάθαρση της γλυκοζυλιωμένης LDL *in vivo* ήταν μικρότερη, γεγονός που οδηγεί στη συσσώρευση του χοληστερινικού εστέρα και την δημιουργία του αφροκυττάρου.

3.1.1. Ο *in vivo* καταβολισμός. Χρησιμοποιώντας τους όρους βαθμός κλασματικού καταβολισμού (FCR Fractional Catabolic Rate) ή χρόνος παραμονής στο πλάσμα (RT, Residence Time in plasma), απεδείχθη ότι ο καταβολισμός είναι βραχύτερος και ότι υπάρχει μία γραμμική σχέση μεταξύ του βαθμού γλυκοζυλίωσης και της FCR^{39,45-47}. Η παρουσία αυτοαντισωμάτων έναντι των γλυκοζυλιωμένων πρωτεϊνών αυξάνει τον FCR⁴⁸, καθώς και την συσσώρευση χοληστερινικού εστέρα στα μακροφάγα μέσω αυξημένης πρόσληψης της LDL⁴⁹.

3.1.2. Γλυκοζυλίωση και οξειδωση. Είναι καλά τεκμηριωμένο ότι και το λιπίδιο και η αποπρωτεΐνη μπορούν να υποστούν βλάβη από τις ελεύθερες ρίζες. Κατά τη διάρκεια της οξειδωσης δημιουργούνται ρίζες υπεροξειδίου που προσβάλλουν τους διπλούς δεσμούς των λιπαρών οξέων με αποτέλεσμα την δημιουργία κλασμάτων της Apo B. Η οξειδωση των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων προκαλεί την γένεση συνδεδεμένων διενών που ακολουθείται από αποσύνθεση σε προϊόντα όπως το 4-hydroxy-nonenal και malondialdehyde (MDA). Η τροποποίηση και η κλασματοποίηση έχουν ως αποτέλεσμα την μεταβολή της αναγνώρισης του υποδοχέα της LDL που καθιστά την LDL αθηρωματογόνο. Επίσης η οξειδωτική βλάβη έχει ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση μορίων υψηλού MB⁵⁰, όπως και τοξικές βλάβες στα κύτταρα του αγγειακού τοιχώματος⁵¹.

Ο συνδυασμός γλυκοζυλίωσης και οξειδωσης, η γλυκοοξειδωση είναι δυνατός ενώ η γλυκοζυλίωση των πρωτεϊνών συνεισφέρει στην οξειδωσή τους. Η παρουσία αντιοξειδωτικών ουσιών όπως της α-τοκοφερόλης, βιταμίνης C και

συρικού αναστέλλει το φαινόμενο *in vivo* στην κυκλοφορία του αίματος υποβαθμίζοντας το γεγονός. Όταν όμως διαχέεται στον εξωαγγειακό χώρο τότε τα φαινόμενα γίνονται έντονα. Η γλυκοζυλιωμένη LDL που οξειδούται παράλληλα είναι πιο αθηρωματογόνος η παρουσία μετάλλων όπως του Cu^{2+} ή του Fe^{3+} ευνοούν την κλασματοποίηση.

3.1.3. Τελικά γλυκοζυλιωμένα προϊόντα. Μακροφάγα που προέρχονται από μονοκύτταρα που έχουν υποδοχείς AGE αντιδρούν με AGE-LDL εκκρίνοντας αυξητικούς παράγοντες όπως PDGF και χημειοτακτικούς όπως TNF και IL-1⁵². Παράλληλα και AGEs άλλων πρωτεϊνών μπορούν να συσχετισθούν με τον μεταβολισμό των λιπιδίων επειδή έχουν παρόμοια χαρακτηριστικά σύνδεσης με τις LDL. Το γεγονός αυτό είναι ιδιαίτερου ενδιαφέροντος για πρωτεΐνες με μεγάλη ημιπερίοδο ζωής όπως το κολλαγόνο του αγγειακού τοιχώματος γιατί απεδείχθη ότι το αγγειακό matrix συσσωρεύει AGEs. Τελική έκφραση όλων αυτών των φαινομένων είναι ότι τα AGEs αποτελούν ισχυρό διεγερτικό παράγοντα προς την κατεύθυνση της αθηρωμάτωσης.

3.1.4. Η γλυκοζυλίωση σε σχέση με άλλες βιοχημικές αντιδράσεις. Η LDL μπορεί να μετουσιωθεί *in vitro* ώστε να προκαλέσει αυτοσυσσώρευση. Τα συσσωρεύματα αυτά γρήγορα διαπερνώνται από μακροφάγα, συνδέοντάς τα με τους χοληστερινικούς εστέρες των αφρωδών κυττάρων⁵³. Μετά την *in vitro* γλυκοζυλίωση οι LDL είναι πιο ευαίσθητες στη συσσώρευση. Μετά από μετουσίωση των γλυκοζυλιωμένων LDL 5-7% από αυτές παρουσιάζονται ως συσσωρεύματα. Η οξείδωση και άλλες τροποποιήσεις έχουν παρόμοιες δράσεις. Αυτά τα συσσωρεύματα που γίνονται *in vitro* έχουν αξιοσημείωτες ομοιότητες με τα λιπίδια που αποθηκεύονται στην αθηρωμάτωση⁵⁴. Το κατά πόσο συμβαίνει *in vivo* παρόμοια διαδικασία μένει να αποδειχθεί. Οι LDL με ή χωρίς τροποποίηση μπορούν να εισχωρήσουν την ενδοθηλιακή στιβάδα και να εισέλθουν στο υπενδοθήλιο.

3.2. Γλυκοζυλίωση της Apo A. Η Apo A είναι επιρρεπής στη γλυκοζυλίωση. HDL διαβητικών περιέχει αυξημένες ποσότητες γλυκοζυλιωμένης Apo AI και Apo AII⁵⁵. Η πρόσληψη της γλυκοζυλιωμένης ApoA I βρέθηκε να είναι μειωμένη στα επινεφρίδια και στις ωσθήκες εκεί όπου πιστεύεται ότι προσλαμβάνονται πλήρη μόρια HDL. Η πρόσληψη από τους νεφρούς ήταν αυξημένη γεγονός συμβατό με τις αυξημένες ποσότητες

της γλυκοζυλιωμένης ApoA I γεγονός συμβατό με τις αυξημένες ποσότητες γλυκοζυλιωμένης ApoA I που φιλτράρεται από το σπείραμα και επαναρροφάται από το σωληνάριο⁵⁶. Κατά πόσο η γλυκοζυλιωμένη ApoA I είναι επιβλαβής ή όχι μένει να αποδειχθεί.

3.3. Γλυκοζυλιωμένη VLDL, Apo E και Apo C. Πολύ λίγα είναι γνωστά για την γλυκοζυλίωση αυτών των λιποπρωτεϊνών στον διαβήτη. Οι VLDL είναι μειωμένης γλυκοζυλίωσης, *in vitro* δείχνουν μειωμένη σύνδεση και καταβολισμό στους ινοβλάστες⁵⁷. Η σύνδεση των VLDL με τους υποδοχείς των Apo B και Apo E γίνεται μέσω της Apo E και ως εκ τούτου η γλυκοζυλίωση της Apo E μπορεί να προκαλέσει διαταραχή στην αλληλεπίδραση με τον υποδοχέα. Η VLDL που υφίσταται γλυκοζυλίωση *in vitro* και ενίεται σε ποντίκια δείχνει μία γρηγορότερη μετακίνηση της πρωτεΐνης και των τριγλυκεριδίων⁵⁸. Αυτό ερμηνεύεται από την μειωμένη λιπόλυση της γλυκοζυλιωμένης VLDL *in vitro*. Η γλυκοζυλίωση της Apo CII, η οποία είναι συμπαραγών της λιποπρωτεϊνικής λιπάσης θα πρέπει να παίζει κάποιο ρόλο. Έτσι η γλυκοζυλίωση μπορεί να έχει κάποια ανασταλτική δράση στην κάθαρση των τριγλυκεριδίων μέσω της πρόσληψης της Apo E ή μία μειωμένη λιπόλυση των τριγλυκεριδίων μέσω της Apo CII.

Όπως φαίνεται η γλυκοζυλίωση των λιποπρωτεϊνών προκαλεί τροποποιήσεις με αποτέλεσμα την μεταβολή των φυσικοχημικών και βιολογικών ιδιοτήτων τους. Η γλυκοζυλίωση των Apo B και LDL αυξάνει την ευαισθησία στην οξείδωση. Η οξείδωση και η γλυκοζυλίωση ή ο συνδυασμός τους είχαν ως αποτέλεσμα την μειωμένη αναγνώριση από τον υποδοχέα των LDL και την αυξημένη σύνδεση και πρόσληψη από τον scavenger υποδοχέα των μακροφάγων. Αυτό δημιουργεί συνέπειες στη συσσώρευση του χοληστερινικού εστέρα. Οι LDL και VLDL των διαβητικών έχουν ισχυρές αθηρωματογόνες δράσεις. Αυξημένα AGEs εμφανίζουν χαρακτηριστικά σύνδεσης με τις LDL *in vitro*. Αυτό μπορεί να είναι το αποτέλεσμα στην σύλληψη LDL στον έσω χιτώνα του αγγειακού τοιχώματος *in vivo*. Η LDL του αγγειακού τοιχώματος πιστεύεται ότι εκτίθεται περισσότερο σε οξείδωση από ότι η κυκλοφορούμενη LDL. Στον διαβήτη όλες οι διαδικασίες προφανώς λειτουργούν συνεργικά συμμετέχοντας στον αυξημένο κίνδυνο αθηρωμάτωσης που εμφανίζουν οι ασθενείς αυτοί.

4. Γλυκοζυλίωση πυρηνικών οξέων

Το DNA είναι από τα μακρομόρια με μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής και έτσι επηρεάζεται εύκολα από τη διαδικασία της γλυκοζυλίωσης. Εμφανίζονται συνδέσεις με το ίδιο DNA και με άλλες πρωτεΐνες. Απεδείχθη ότι όταν ενεργά φαγοκύτταρα ή πλασμιδιακό DNA επωασθούν με γλυκόζη *in vitro* τότε έχουμε αδρανοποίηση της φαγοκυττάρωσης και αύξηση των πλασμιδιακών μεταλλάξεων. Μάλιστα οι μεταλλάξεις είχαν γίνει κατά το διάστημα των αυξημένων επιπέδων γλυκόζης. Το γεγονός αυτό αν επιβεβαιωθεί σε ευκαρυωτικά συστήματα θα μπορούσε να ερμηνεύσει την ανάπτυξη συγγενών ανωμαλιών στα έμβρυα διαβητικών γυναικών.

4.1. Γλυκοζυλίωση άλλων παραγόντων. Η γλυκοζυλίωση των πρωτεϊνών της κυτταρικής μεμβράνης των ερυθρών έχει ως αποτέλεσμα την μεταβολή της ικανότητας παραμόρφωσης κατά την διέλευσή τους από τα τριχοειδή, με συνέπεια ρεολογικές διαταραχές. Παράλληλα έχει αποδειχθεί ότι υπάρχει αυξημένη γλυκοζυλίωση στις πρωτεΐνες των αιμοπεταλίων όπως της γλυκοπρωτεΐνης IIb και IIIa⁷.

Το ινώδες εμφανίζεται να αποικοδομείται δυσκολότερα από την πλασμίνη εξαιτίας της γλυκοζυλίωσης των παραγόντων της πήξεως, ενώ μειώνεται κατά πολύ η ανασταλκτική δράση της αντιθρομβίνης-III. Η κρυσταλλίνη του φακού, το κολλαγόνο του αγγειακού τοιχώματος καθώς και οι πρωτεΐνες της μυελίνης των περιφερικών νευρών εμφανίζουν γλυκοζυλίωση με λειτουργικές συνέπειες από τα όργανα αυτά.

5. Αλληλεπιδράσεις των AGEs μέσω υποδοχέως

Φαίνεται ότι υπάρχει ένας υποδοχέας του συστήματος μονοκυττάρου μακροφάγου για τα AGEs που μεσολαβεί στην πρόσληψη των AGEs τροποποιημένων πρωτεϊνών με μία διαδικασία απελευθέρωσης παραγόντων όπως ο TNF, IL-1, IGF-I και ο PDGF⁶⁰.

5.1. Σύστημα υποδοχέως μονοκυττάρου-μακροφάγου. Με δεδομένο τον κεντρικό ρόλο του συστήματος μονοκυττάρου-μακροφάγου στην κάθαρση εξωκυττάρων πρωτεϊνών έρευνες που έγιναν έδειξαν την ύπαρξη υποδοχέα ο οποίος αναγνωρίστηκε, καθαροποιήθηκε και είναι ειδικός στην αναγνώριση AGEs-πρωτεϊνών. Ο υποδοχέας αυτός έχει σταθερά συγκέντρωσης $1,7 \times 10^7/M$, υπάρχουν $1,5 \times 10^5$ υποδοχείς ανά κύτταρο και είναι διαφορετικός από τους υποδοχείς μανόζης-φρουκτόζης που προσλαμβάνουν γλυκο-

πρωτεΐνες και από τους άλλους scavengers-υποδοχείς που απομακρύνουν «ράκη» ή «απόβλητα» όπως γλυκοζυλιωμένη LDL και λευκωματίνη επεξεργασμένη με φορμαλδεΐδη. Ο υποδοχέας αυτός αναγνωρίστηκε εκτός από τα μονοκύτταρα ειδικών σειρών, κυρίως στο ήπαρ αρουραίων, όπου πρόσφατα απομονώθηκαν δύο πρωτεΐνες σύνδεσης 60KD και 90KD, που με τεχνικές κυτταρομετρίας ροής αναγνωρίστηκαν στα μονοκύτταρα και στα μακροφάγα του αρουραίου⁶². Πολυκλωνικά αντισώματα που αναπτύχθηκαν έναντι αυτών των πρωτεϊνών των υποδοχέων του αρουραίου, ανέστειλαν την σύνδεση και εξουδετέρωσαν σχετικές δραστηριότητες και σε άλλα κύτταρα όπως στα ανθρώπινα μονοκύτταρα. Φαίνεται ότι οι υποδοχείς αυτοί αποτελούν μέρος μιας οικογένειας καλώς διαφυλαγμένων υποδοχέων.

Παράλληλα οι υποδοχείς αυτοί αναγνωρίζουν ακέραια κύτταρα τα οποία φέρουν στην επιφάνειά τους συνδεδεμένα AGEs όπως ερυθρά τα οποία απομακρύνουν πιο γρήγορα από την κυκλοφορία από ότι φυσιολογικά κύτταρα, ερμηνεύοντας τη μείωση του χρόνου ζωής των ερυθρών στους διαβητικούς⁶³.

Μετά την σύνδεση των AGEs με τους υποδοχείς και την ενδοκυττάρια διάσπασή τους εκκρίνεται TNF και IL-1, υποδηλώνοντας ότι υπάρχει ένας μηχανισμός προτροπής σε γειτονικά κύτταρα για απομάκρυνση και αντικατάσταση των γλυκοζυλιωμένων πρωτεϊνών. Ο μηχανισμός αυτός πρέπει να αποδειχθεί στις λεπτομέρειές του και στην προσπάθεια αυτή υπετέθη ότι η παράλληλη παραγωγή αυξητικών παραγόντων όπως ο IGF-I ο οποίος είναι ένας ισχυρός «εξελικτικός» παράγων για τους ινοβλάστες και τις λείες μυϊκές ίνες και ο PDGF.

Από μελέτες φαίνεται ότι η ινσουλίνη καταστέλλει τον αριθμό και την συγγένεια αυτών των υποδοχέων κατά 50%. Ο υποδοχέας μπορεί να τροποποιηθεί *in vivo* από υψηλές συγκεντρώσεις ινσουλίνης και δυνατόν να συμβάλλει σημαντικά στην δυσλειτουργία των αγγείων και την υπέρταση που σχετίζονται με την υπερινσουλιναιμία ενώ ο μειωμένος ρυθμός απομάκρυνσης γλυκοζυλιωμένων πρωτεϊνών και η συσσώρευσή τους στο τοίχωμα των αγγείων θα οδηγούσε προς την κατεύθυνση της αθηρωμάτωσης. Ο TNF προάγει μία πολλαπλάσια αύξηση της σύνδεσης, ενδοκύτωσης και αποδόμησης της γλυκοζυλιωμένης πρωτεΐνης *in vitro* σε μονοκύτταρα ανθρώπου και ποντικών και παράλληλα *in vivo* αυξάνει τον

ρυθμό απομάκρυνσης από την κυκλοφορία γλυκοζυλιωμένων ερυθροκυττάρων⁶⁴. Η δραστηριότητα αυτών των υποδοχέων δεν επηρεάζεται από την IL-1 και την IFN- γ .

AGEs-υποδοχείς αναγνωρίστηκαν και στα ανθρώπινα CD4+ και CD8+ T-λεμφοκύτταρα και μάλιστα περισσότερο σε όσα βρίσκονται σε κατάσταση διέγερσης παρουσία μιτογόνου παράγοντα, προβάλλοντας την υπόθεση ότι διεγερμένα T-λεμφοκύτταρα σε συνεργασία με τα μακροφάγα δυνατόν να συμβάλλουν σε δημιουργία βλάβης στους ιστούς. Η παρουσία δε T-λεμφοκυττάρων στις αθηρωματικές βλάβες ίσως υποδηλώνει ένα κεντρικό ρόλο του ανοσολογικού μηχανισμού στην δημιουργία της αθηρωμάτωσης.

5.2. Λειτουργία των AGEs ως χημειοτακτικών παραγόντων των ανθρώπινων μονοκυττάρων. Η διήθηση των αγγειακών βλαβών με μονοκύτταρα αποτελεί αρχικό γεγονός της αθηρωματικής βλάβης. Πρόσφατα δημιουργήθηκε η υπόθεση ότι γλυκοζυλιωμένες πρωτεΐνες που σχηματίζονται στο αγγειακό τοίχωμα μπορούν να σηματοδοτούν για κυκλοφορούμενα μονοκύτταρα με στόχο τόπους συσσώρευσης AGEs. Μελέτες έδειξαν ότι οι AGE-LDL και AGE-αλβουμίνη είναι εκλεκτικοί χημειοτακτικοί παράγοντες των μονοκυττάρων, όπως και η AGE-μυερίνη των περιφερικών νεύρων των διαβητικών είναι πολλαπλάσια χημειοτακτικός παράγων σε σχέση με την μυερίνη μη διαβητικών⁶⁵. Από όλα αυτά συνάγεται ότι η γλυκοζυλίωση των πρωτεϊνών του αγγειακού τοιχώματος στους διαβητικούς ή στους ηλικιωμένους σηματοδοτεί στην μετανάστευση μονοκυττάρων δημιουργώντας έτσι ένα υπόστρωμα για αθηρωμάτωση, πολύ πριν ή και απουσία αληθινής βλάβης του ενδοθηλίου.

5.3. Υποδοχέας του ενδοθηλιακού κυττάρου και AGE-πρωτεΐνες. Απεδείχθη ότι υπάρχει ένα σύστημα υποδοχέων για AGE-πρωτεΐνες στην επιφάνεια του ενδοθηλιακού κυττάρου, μέσω των οποίων εισέρχονται γλυκοζυλιωμένη ριβονουκλεάση, λευκωματίνη και αιμοσφαιρίνη, διασπώνται μερικώς και κυρίως υφίστανται ενδοκύττωση και τελικά συσσωρεύονται στην υποενδοθηλιακή στιβάδα⁶⁶. Ο υποδοχέας αυτός φαίνεται να έχει σημαντικές διαφορές από τον υποδοχέα των μακροφάγων και των άλλων τύπων κυττάρων και διαφέρει και αυτός από τους υπόλοιπους υποδοχείς μανόζης-φρουκτόζης και τους scavengers υποδοχείς.

5.4. Διαπερατότητα αγγειακού ενδοθηλίου και πηκτική λειτουργία. Η στενή συσχέτιση του

διαβήτη με τις αγγειακές επιπλοκές, όπου η διαπερατότητα των αγγείων είναι ένα αρχικό γεγονός, οδήγησε την έρευνα στην μελέτη της μεταβολής των φραγμών των ενδοθηλιακών κυττάρων από γλυκοζυλιωμένες πρωτεΐνες. Έτσι βρέθηκε ότι δημιουργούνται ανοίγματα τα οποία επιτρέπουν την διαμέσου των κυττάρων διαφυγή πρωτεϊνών μεγάλου ΜΒ με μεταβολή του σχήματος του κυττάρου και της οργάνωσης του κυτταρικού σκελετού⁶⁶.

Μελετώντας την τροποποίηση της θρομβοσφαιρίνης του συμπάραγοντα που μέσω της θρομβίνης σχηματίζει ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C υπό την επίδραση γλυκοζυλιωμένων πρωτεϊνών, βρέθηκε ότι η δραστηριότητα της θρομβοσφαιρίνης ελαττώνεται, ενώ δεν μεταβάλλεται η ολική αντιγονική θρομβοσφαιρίνη. Η έκφραση όμως στην κυτταρική επιφάνεια είναι μειωμένη. Παράλληλα με την καταστολή της θρομβοσφαιρίνης παρατηρήθηκε και μία αύξηση της προπηκτικής δραστηριότητας χρονο- και δοσοεξαρτώμενη⁶⁶.

5.5. AGE-υποδοχείς στα μεσαγγειακά κύτταρα και τους ινοβλάστες. Απεδείχθη ότι μεσαγγειακά κύτταρα ανθρώπου και ποντικού έχουν παρόμοιες θέσεις σύνδεσης. Η είσοδος και ο καταβολισμός της γλυκοζυλιωμένης πρωτεΐνης μέσω των υποδοχέων αυτών είναι πολύ βραδεία. Προτάθηκε ένας ρόλος για τους υποδοχείς αυτός όσον αφορά στο ρόλο της ρύθμισης της θεμέλιας ουσίας εξαιτίας της σημαντικής αύξησης της φιμπρονεκτίνης μετά από επώαση μεσαγγειακών κυττάρων ανθρώπου και ποντικού με AGE-πρωτεΐνες⁶⁷. Επίσης οι πρωτεΐνες προκαλούσαν παραγωγή και άλλων πρωτεϊνών της βασικής μεμβράνης όπως κολλαγόνου IV, λαμινίνης και θειικής ηπαράνης, χωρίς να υπάρχει ένδειξη για παραγωγή κολλαγόνου του ενδιάμεσου ιστού (τύπου α₁). Η αύξηση του mRNA του κολλαγόνου τύπου IV έγινε με τη μεσολάβηση του PDGF. Έτσι ο PDGF που παράγεται με τη μεσολάβηση των AGEs συμβάλλει στη διαβητική σπειραματοσκλήρυνση.

Μελέτες σε ινοβλάστες ανθρώπου έδειξαν παρόμοιους υποδοχείς που σχετίζονται με αύξηση της μιτωτικής δραστηριότητας σε έκθεση με γλυκοζυλιωμένες πρωτεΐνες. Με τεχνικές αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης και Northern blotting βρέθηκε ότι η σύνδεση υποδοχέα-πρωτεΐνης προάγει την ταχεία έκφραση του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών (EGF, Epidermal Growth Factor) και του υποδο-

χέα του⁶⁸.

6. Γλυκοζυλίωση και διαβητική εμβρυοπάθεια

Πειράματα σε ποντίκια έδειξαν ότι η προχωρημένη γλυκοζυλίωση παίζει σημαντικό ρόλο στην υψηλή συχνότητα του εμβρυικού θανάτου και της τερατογένεσης που σχετίζεται με την υπεργλυκαιμία της μητέρας. Οι συγγενείς διαμαρτίες αποτελούν την αιτία για το 50% των περιγενετικών θανάτων σε παιδιά μητέρων με ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη και οι συγγενείς διαμαρτίες σε επιζώντα παιδιά είναι 3 φορές συχνότερες⁶⁹. Η τερατογόνος δράση του διαβήτη περιλαμβάνει ανωμαλίες καρδιάς και νεφρών, μειονεκτήματα του ΚΝΣ και εμφάνιση ουράς. Η συχνότητα και η βιρύτητα των διαμαρτιών σχετίζονται περισσότερο με το επίπεδο της υπεργλυκαιμίας άμεσα πριν από την σύλληψη και κατά την διάρκεια του α' τριμήνου της εγκυμοσύνης^{70,71}.

Θεωρείται ότι η μετάλλαξη του DNA παίζει ρόλο στην εμβρυοπάθεια και στην τερατογένεση του διαβήτη. Μελέτες έδειξαν ότι υψηλά επίπεδα γλυκόζης οδηγούν σε AGE-DNA το οποίο ασκεί μεταλλακτικές δράσεις σε μια ποικιλία πρότυπων προκαρυωτικών και ευκαρυωτικών συστημάτων^{72,73}. Η γλυκόζη της μητέρας διέρχεται ελεύθερα μέσω του πλακούντα. Η βλάβη του DNA κατά την περίοδο της οργανογένεσης αντανakλά την βλάβη του γενώματος. Η βλάβη του DNA μπορεί να παίζει ρόλο στον διπλασιασμό του DNA στον κυτταρικό διαχωρισμό και στην μεταβολή του κριτικού χρόνου των προγραμμάτων ανάπτυξης.

Πρόσφατες εργασίες δείχνουν ότι ιστοί από ευγλυκαιμικά διαβητικά ποντίκια εξακολουθούν να δείχνουν αύξηση του mRNA συστατικών το γνωστό φαινόμενο υπεργλυκαιμικής μνήμης^{74,75}. Η ύπαρξη αυτού του φαινομένου υποδηλώνει ένα ρόλο για μη αντιστρεπτές ενδοκυττάρειες τροποποιήσεις που επηρεάζουν την μετάφραση του γόνο.

AGEs που προέρχονται από G-6-P ή G-3-P προκαλούν διάσπαση των νηματίων της χρωματίνης του DNA τροποποίηση της βάσης και απουρικές και απυριδινικές θέσεις στο DNA⁷⁶.

Ένας μεγάλος αριθμός πειραματικών εργασιών έδειξαν ότι το DNA όταν γλυκοζυλιούται προκαλεί μεταλλάξεις και συμπλέγματα με τροποποιημένο DNA. Ένα ειδικό νουκλεοτιδικό προϊόν το CEG αναγνωρίστηκε πρόσφατα ότι σχηματίζεται από προχωρημένη γλυκοζυλίωση

της γουανίνης και η μέτρησή του στους εμβρυικούς ιστούς προσφέρεται κατά μία έννοια άμεσης εκτίμησης της γλυκοζυλίωσης του DNA in vivo. Ο ρόλος της προχωρημένης γλυκοζυλίωσης στη διαβητική εμβρυοπάθεια θα μπορέσει να ερμηνεύσει την παρατήρηση ότι ο καλός έλεγχος του σακχάρου πριν από την σύλληψη είναι ενδιαφέρον παράγων στη μείωση του συνολικού κινδύνου των συγγενών διαμαρτιών και του εμβρυικού θανάτου.

7. Απόψεις για φαρμακευτική τροποποίηση της γλυκοζυλίωσης

Στη προσπάθεια να ανασταλεί η γλυκοζυλίωση και μάλιστα η προχωρημένη πριν από την δημιουργία των αμετάτρεπτων διασταυρούμενων προϊόντων αναπτύχθηκαν φαρμακευτικές ουσίες που αναστέλλουν τις παθολογικές συνέπειες της συσσώρευσης των AGEs⁷⁷.

Η υδροχλωρική αμινογουανιδίνη επιλέγεται ως ένα πρότυπο φαρμακευτικό παράγωγο εξαιτίας της χαμηλής τοξικότητάς του (LD=1800 mg/Kg). Είναι ένα μικρό πυρηνοφιλικό παράγωγο το οποίο μεταφέρει μία τελική αμινοομάδα με μία χαμηλή pKa, έτσι ώστε να επιτρέπει σ' αυτό να αντιδρά δραστικά με τη γλυκόζη που προέρχεται από τα δραστικά ενδιάμεσα προϊόντα πριν να σχηματισθούν οι σταθερές αμετάτρεπτες μορφές πρωτεΐνης-πρωτεΐνης ή πρωτεΐνης-λιπιδίου. Αντιπροσωπεύει μία οικογένεια φαρμάκων τα οποία μπορούν να έχουν ευρεία χρήση σε διαβητικούς με χρόνιες επιπλοκές. Η αμινογουανιδίνη αναστέλλει τον σχηματισμό των AGEs χωρίς να παρεμβαίνει στην φυσιολογική λυσιλική οξειδάση από την οποία εξαρτώνται οι διασταυρούμενες συνδέσεις ένας μηχανισμός που πρόσφατα αποσαφηνίστηκε⁷⁸.

Χρησιμοποιώντας τη ριβονουκλεάση Α ως πρότυπη πρωτεΐνη ερευνήθηκαν οι εξής πιθανοί μηχανισμοί δράσης της αμινογουανιδίνης. 1. Η αμινογουανιδίνη με άμεσο τρόπο μειώνει την συγκέντρωση της γλυκόζης. 2. Αποσταθεροποιεί την σύνδεση των σταθερών βάσεων Schiff και των προϊόντων Amadori. 3. Αντιδρά με κλάσματα προϊόντων Amadori όπως το 3-deoxyglucosone σε διάλυμα και 4. Αντιδρά ευθέως με προϊόντα Amadori. Με μεθόδους φασματομετρίας μάζας και πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού απέδειχθη ότι ο κύριος τρόπος δράσης της αμινογουανιδίνης είναι αυτός της αντίδρασης με κλάσματα Amadori, τα δε δεδομένα δείχνουν ότι τα δύο σταθερά προϊόντα που προέκυψαν η τριαζίνη

και η διϋδραζόνη δεν μπορούσαν να αντιδράσουν παραπέρα⁷⁹ (Σχ. 3).

In vitro η αμινογουανιδίνη αναστέλλει δραστικά τα AGE-κολλαγόνο και εμποδίζει τις διαταραχές που προκύπτουν από την σύνδεση της ηπαρίνης με το κολλαγόνο και την φιμπρονεκτίνη. Επίσης εμποδίζει τις διαταραχές που προκύπτουν από την δράση των AGEs στη δομή της λαμινίνης⁷⁹, καθώς και τις διαταραχές του matrix των ενδοθηλιακών κυττάρων από την παρουσία των AGEs.

In vivo η αμινογουανιδίνη εμποδίζει την αύξηση της αγγειακής διαβατότητας στον αμφιβληστροειδή και τον σχηματισμό των AGEs καθώς και την εναπόθεση πρωτεϊνών εξωαγγειακώς μεταξύ των τριχοειδών σε διαβητικά ποντίκια. Επίσης υπάρχει μία σημαντική μείωση των εναποθέσεων PAS-θετικής ουσίας σε θέσεις διασταυρώσεων προτριχοειδών αγγείων σε διαβητικά πειραματόζωα στα οποία χορηγείται αμινογουανιδίνη. Τα ευρήματα αυτά συνηγορούν στο ότι η συσσώρευση των AGEs προηγείται της αγγειακής βλάβης⁸⁰. Η παθολογική ανάπτυξη των μικροαγγειοσμάτων του αμφιβληστροειδούς και η 18πλάσια αύξηση των τριχοειδών που παρατηρείται στα διαβητικά ποντίκια μειώνεται δραματικά όταν χορηγηθεί αμινογουανιδίνη και ο βαθμός ενδοθηλιακών/περικυτταρικών κυττάρων ο οποίος είναι αυξημένος παραμένει στο φυσιολογικό⁸¹.

Στο νεφρό σε διαβητικά ποντίκια η αμινογουανιδίνη μειώνει τα AGEs από την βασική μεμβράνη, όπως και την ευαισθησία σε διάσπαση από τις πρωτεάσες της περικυτταρικής ουσίας⁸². Εξαιτίας αυτής της δράσεως δεν δημιουργείται η παθολογική πάχυνση της βασικής μεμβράνης και η διάταση του μεσαγγείου. Η λειτουργική συνέπεια αυτής της δομικής ομαλοποίησης στους διαβητικούς νεφρούς είναι επακόλουθος της κατά

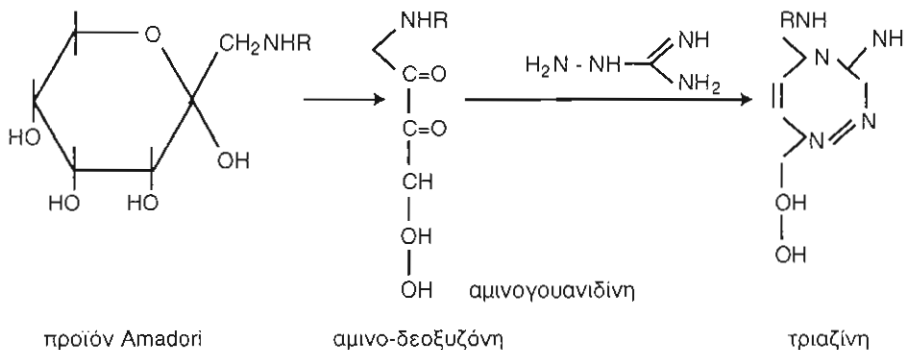
4-10 φορές αυξημένης έκκρισης της λευκωματινής των ούρων σε φυσιολογικές τιμές^{83,84}.

Η αμινογουανιδίνη επίσης μειώνει τα περιεχόμενα AGEs στο αορτικό τοίχωμα, μειώνει τα επίπεδά τους στο πλάσμα και τις διασταυρούμενες συνδέσεις τους στην αορτή⁷⁷.

Ευαίσθητες και ειδικές ανοσοχημικές μέθοδοι επέτρεψαν την ανίχνευση Hb-AGF στα ερυθρά του ανθρώπου τα αυξημένα επίπεδα της οποίας στους διαβητικούς μετά από χορήγηση αμινογουανιδίνης μειώθηκαν σημαντικά⁸⁵. Έτσι η AGE-Hb προσφέρεται ως δείκτης ελέγχου της γλυκαιμίας μακρότερου χρόνου αντικαθιστώντας την HbA_{1c}.

Άλλα φάρμακα που μελετήθηκαν προηγουμένα προς την κατεύθυνση αυτή ήταν η ασπιρίνη, η πυριδοξίνη, η D-πενικιλαμίνη και η D-λυσίνη. Η χορήγηση ασπιρίνης σε διαβητικά ζώα για 3 μήνες επέφερε σημαντική αναστολή της γλυκοζυλίωσης των πρωτεϊνών, καθυστέρηση της θόλωσης του φακού. Η πυριδοξίνη μείωσε τα επίπεδα της HbA_{1c}. Η D-πενικιλαμίνη αναστέλλει τον σχηματισμό προϊόντων Amadori και την προχωρημένη γλυκοζυλίωση, ενώ η D-λυσίνη έχει προταθεί ως ειδικός ανταγωνιστής τόσο για την γλυκοζυλίωση των ιστών όσο και για τις συνδέσεις πρωτεΐνης-πρωτεΐνης.

Όλες οι αυτές οι μελέτες σε πειραματόζωα θα πρέπει με πολύ προσοχή να μεταφερθούν στον άνθρωπο. Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι η αμινογουανιδίνη και οι σχετικοί αναστολείς της προχωρημένης γλυκοζυλίωσης αποτελούν μία πολύ ενδιαφέρουσα νέα κατηγορία φαρμάκων που μπορούν να βρουν ευρεία εφαρμογή στον διαβήτη και στις επιπλοκές του. Ήδη η αμινογουανιδίνη είναι υπό δοκιμαστικές κλινικές εφαρμογές στις ΗΠΑ και την Ευρώπη.



Σχήμα 3. Δράση της αμινογουανιδίνης με σχηματισμό τριαζίνης.

Βιβλιογραφία

1. *The Diabetes Control and Complications Trial Research Group.* The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986.
2. *Bucala R, Cerami A, Vlassara H.* Advanced glycosylation and products in diabetic complications. *Diabetes Rev* 1995; 3: 258-268.
3. *Maillard LC.* Action des acides amines sur les sucres: formation des melanoïdes par voie methodique. *CR Acad Sci* 1912; 154: 66-68
4. *The Maillard reaction in angina, diabetes and nutrition.* Ed: Baynes JW, Monnier VM 1989 New York xv-xviii.
5. *Koenig RJ, Peterson CM, Jones RL, et al.* Correlation of glucose regulation and hemoglobin A_{1c} in diabetes mellitus. *N Engl Med J* 1976; 295: 417-420.
6. *Larsen ML, Horder M, Mogensen EF.* Effect of long-term monitoring of glycosylated hemoglobin levels in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl Med J* 1990; 323: 1021-1025.
7. *Vlassara H, Bucala R, Striker L.* Γλυκοζυλίωση. Βιολογία της νόσου. Βιοχημικές και κλινικές επιπτώσεις στον σακχαρώδη διαβήτη και το γήρας. Στο: Σακχαρώδης Διαβήτης - Θεωρία Πράξη. Υπεύθυνος έκδοσης: Χ.Δ. Τούντας, 1995: 483-503.
8. *Pongor S, Ulrich PC, Bencsath FA, Cerami A.* Aging of proteins: isolation and identifications of a fluorescent chromophore from reaction of polypeptides with glucose. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81: 2684-2688.
9. *Njoroge FG, Sayre LM, Monnier V.* Detection of D-glucose-derived pyrrole compounds during Maillard reaction under physiological conditions. *Carbohydr Res* 1987; 167: 211-220.
10. *Farmer J, Ulrich P, Cerami A.* Novel pyrroles from sulfite-inhibited Maillard reactions: insight into the mechanism of inhibition. *J Org Chem* 1988; 53: 2346-2349.
11. *Njoroge FG, Fernandes AA, Monnier VM.* Mechanism of formation of the putative advanced glycosylation endproduct and protein crosslink 2-(2-furoyl)-4(5)-(2-furanyl)-1H-imidazol. *J Biol Chem* 1988; 263: 10646-10652.
12. *Lapolla A, Gerhardinger C, Pelli B, et al.* Absence of brown product FFI in nondiabetic and diabetic rat collagen. *Diabetes* 1990; 39: 57-61.
13. *Smith PR, Somani HH, Thornalley PJ, et al.* Evidence against the formation of 2-amino-6-(2-formyl-5-hydroxymethyl-pyrrol-1-yl)-hexanoic acid ("pyrraline") as an early-stage product or advanced glycation end product or advanced glycation. *Clin Sci* 1993; 84: 87-93.
14. *Sell DR, Monnier VM.* Structure elucidation of a senescence crosslink from human extracellular matrix. *J Biol Chem* 1989; 264: 21597-21602.
15. *Sell DR, Monnier VM.* End-stage renal disease and diabetes catalyze the formation of a pentose-derived crosslink from aging human collagen. *J Clin Invest* 1990; 85: 380-384.
16. *Monnier VM, Kohn PR, Cerami A.* Accelerated age-related browning of human collagen in diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81: 583-587.
17. *Rosenbloom AL, Silverstein JH, Lezotte DC.* Limited joint mobility in childhood diabetes mellitus indicates increased risk for micro vascular disease. *N Engl J Med* 1981; 305: 191-194.
18. *Fisher I, Kurtz A, Shipley M.* Association between cheirarthropathy and frozen shoulder in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Br J Rheumatol* 1986; 25: 141-146.
19. *Brownlee M, Pongor S, Cerami A.* Covalent attachment of soluble proteins by nonenzymatically glycosylated collagen: role in the in situ formation of immune complexes. *J Exp Med* 1983; 158: 1739-1744.
20. *Brownlee M, Vlassara H, Cerami A.* Nonenzymatic glycosylation products on collagen covalently trap low-density lipoprotein. *Diabetes* 1983; 34: 938-941.
21. *Vlassara H, Brownlee M, Cerami A.* High-affinity receptor-mediated uptake and degradation of glucose-modified proteins: a potential mechanism for the removal of senescent macromolecules. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 5588-5592.
22. *Esposito C, Gerlach H, Brett J, et al.* Endothelial receptor-mediated binding of glucose-modified albumin is associated with increased monolayer permeability and modulation of cell surface coagulant properties. *J Exp Med* 1989; 170: 1387-1407.
23. *Skolnik EY, Yang Z, Makita Z, et al.* Human and rat mesangial cell receptors for glucose-modified proteins: potential role in kidney tissue remodeling and diabetic nephropathy. *J Exp Med* 1991; 174: 931-938.
24. *Vlassara H, Brownlee M, Manogue K, et al.* Cachectin/TNF and IL-1 induced by glucose-modified proteins: role in normal tissue remodeling. *Science* 1988; 240: 1546-1548.
25. *Bucala R, Tracey KJ, Cerami A.* Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium-dependent vasodilation in experimental diabetes. *J Clin Invest* 1991; 87: 432-438.
26. *De Tejada IS, Goldstein I, Azadzi K, et al.* Impaired neurogenic and endothelium-mediated relaxation of penile smooth muscle in diabetic men with impotence. *N Engl J Med* 1989; 320: 1025-1030.
27. *Mc Veigh GE, Brennan GM, Johnston GD, et al.* Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1992; 35: 771-776.
28. *Sowers JR, Levy J, Zemel MB.* Hypertension and diabetes. *Med Clin North Am* 1988; 72: 1399-1414.
29. *Teuscher A, Egger M, Hermann JB.* Diabetes and nephropathy: blood pressure in clinical diabetic patients and control population. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1942-1945.
30. *Vallance P, Collier J, Moncada S.* Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar to-

- ne in man. *Lancet* 1989; ii: 997-1000.
31. Garg UC, Hassid A. Nitric oxide-generating vasodilators and 8-bromo-cyclic guanosine monophosphate inhibit pitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1989; 83: 1774-1777.
 32. Makita Z, Radoff S, Rayfield EJ, et al. Advanced glycosylation end products in patients with diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1991; 325: 836-842.
 33. Miyata T, Oda O, Inagi R, et al. β 2-Microglobulin modified with advanced glycation end products is a major component of hemodialysis-associated amyloidosis. *J Clin Invest* 1993; 92: 1243-1252.
 34. Kannel WB, Daniel MD, Mc Gee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: The Framingham Study. *Circulation* 1979; 59: 8-13.
 35. Kortlandt W, Van Rijn HJM, Erkelens DW. Glycation and lipoproteins. *Diab Nutr Metab* 1993; 6: 231-239.
 36. Watkins NG, Thorpe SR, Baynes JW. Glycation of amino groups in protein. Studies on the specificity of modification of RNAase by glucose. *J Biol Chem* 1985; 260: 10629-10636.
 37. Weisgraber KH, Innerarity TI, Mahley RW. Role of the lysine residues of plasma lipoproteins in high affinity binding to cell surface receptors in human fibroblasts. *J Biol Chem* 1978; 253: 9053-62.
 38. Gonen B, Baenziger J, Schnfeld G, et al. Nonenzymatic glycosylation of low density lipoproteins in vitro. Effects on cell-interactive properties. *Diabetes* 1981; 30: 875-878.
 39. Steinbrecher UP, Witztum JL. Glycosylation of low-density lipoproteins to an extent comparable to that seen in diabetes slows their catabolism 1984; 33: 130-134.
 40. Lorenzi M, Cagliero E, Markey B, et al. Interaction of human endothelial cells with elevated glucose concentrations and native and glycosylated low density lipoproteins. *Diabetologia* 1984; 26: 218-22.
 41. Triau JE, Arbetter J, Schaefer EJ. Impaired hepatocyte binding, uptake and degradation of glycosylated low-density lipoproteins. *Biochim Biophys Acta* 1986; 877: 359-365.
 42. Gupta S, Rifict V, Crowley S, et al. Interactions of LDL and modified LDL with mesangial cells and matrix. *Kidney Int* 1992; 41: 1161-1169.
 43. Lopez-Virella MF, Klein RL, Lyons TJ, et al. Glycosylation of low-density lipoprotein enhances cholesterol ester synthesis in human monocyte-derived macrophages. *Diabetes* 1988; 37: 550-557.
 44. Gugliucci Greriche A, Dumont S, Siffert JC, Stahl AJC. In vitro glycated low-density lipoprotein interaction with human monocytederived macrophages. *Res Immunol* 1992; 143: 17-23.
 45. Sasaki J, Okamura T, Cottam GL. Measurement of receptor-independent metabolism of low-density lipoprotein. An application of glycosylated low-density lipoprotein. *Eur J Biochem* 1983; 131: 535-538.
 46. Wiklund O, Witztum JL, Carew TE, et al. Turnover and tissue sites of degradation of glycosylated low density lipoprotein in normal and immunized rabbits. *J Lipid Res* 1987; 28: 1098-1109.
 47. Witztum JL, Mahoney EM, Branks MJ, et al. Non-enzymatic glycosylation of low-density lipoprotein alters its biologic activity. *Diabetes* 1982; 31: 283-291.
 48. Witztum JL, Steinbrecher UP, Kesamtemi YA, Fisher M. Autoantibodies to glycosylated proteins in the plasma of patients with diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci* 1984; 3204-3208.
 49. Griffith RL, Virella GT, Stevenson HC, Lopez-Virella MF. Low density lipoprotein metabolism by human macrophages activated with low density lipoprotein immune complexes. *J Exp Med* 1988; 168: 1041-1059.
 50. Hoff HF, Whitaker TE, O'Neil J. Oxidation of low density lipoprotein leads to particle aggregation and altered macrophage recognition. *J Biol Chem* 1992; 267: 602-609.
 51. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, et al. Beyond cholesterol. Modifications of low density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989; 320: 915-924.
 52. Vlassara H, Brownlee M, Cerami A. High-affinity-receptor-mediated uptake and degradation of glucose-modified proteins: A potential mechanism for the removal of senescent macromolecules. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 9010-9014.
 53. Khoo JC, Miller E, McLoighlin P, Steinberg D. Enhanced macrophage uptake of low density lipoprotein after self-aggregation. *Arteriosclerosis* 1988; 8: 348-358.
 54. Guyton JR, Klemp KE, Muns MP. Altered ultrastructural morphology of self-aggregated low density lipoproteins: coalescence of lipid domains forming droplets and vesicles. *J Lipid Res* 1991; 32: 953-962.
 55. Fievet C, Theret N, Shojaee N, et al. Apolipoprotein A-I-containing particles and reverse cholesterol transport in IDDM. *Diabetes* 1992; 41 (Supp 2): 81-85.
 56. Calvo C, Verdugo C. Association in vivo of glycated apolipoprotein A-I with high density lipoproteins. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1992; 30: 3-5.
 57. Yamamoto M, Ranganatham S, Kotke BA. Metabolism of glycosylated very-low-density lipoproteins in human skin fibroblasts. *Biochim Biophys Acta* 1986; 875: 410-413.
 58. Mamo JCL, Szeto I, Steiner J. Glycation of very low density lipoprotein from rat plasma impairs its catabolism. *Diabetologia* 1990; 33: 339-345.
 59. Αλβιζος Μ. Μη ενζυματική γλυκοζυλίωση πρωτεϊνών. *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* 1990; 3: 57-63.
 60. Vlassara H. Receptor-mediated interactions of advanced glycosylation end products with cellular components within diabetic tissue. *Diabetes* 1992; 41 (Supp 2): 52-56.
 61. Vlassara H, Brownlee M, Cerami A. Accumulation of diabetic rat peripheral nerve myelin by macrophage increases with the presence of advanced glycosylation endproducts. *J Exp Med* 1984; 160: 197-207.

62. Yang Z, Makita Z, Hori Y, et al. The novel rat liver membrane proteins that bind advanced glycosylation endproducts: relationship to macrophage receptor for glucose-modified proteins. *J Exp Med* 1991; 174: 515-524.
63. Vlassara H, Valimsky J, Brownlee M, et al. Advanced glycosylation endproducts on erythrocyte cell surface induce receptor-mediated phagocytosis by macrophages: a model for turnover of aging cells. *J Exp Med* 1987; 166: 539-549.
64. Vlassara H, Moldawer L, Chan B. Macrophage/monocyte receptor for non-enzymatically glycosylated proteins is up-regulated by cachectin/tumor necrosis factor. *J Clin Invest* 1989; 84: 1813-1820.
65. Kirsstein M, Brett J, Radoff S, et al. Advanced protein glycosylation induces selective transendothelial human monocyte chemotaxis and secretion of PDGF: role in vascular disease of diabetes and aging. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 9010-9013.
66. Esposito C, Gerlahhch H, Stern D, Vlassara H. Endothelial receptor-mediated binding of glucose-modified albumin is associated with increased monolayer permeability and modulation of cell surface coagulant properties. *J Exp Med* 1989; 170: 1387-13407.
67. Skolnik EY, Yang Z, Makita Z, et al. Human and rat mesangial cell receptors for glucose-modified proteins: potential role in kidney tissue remodelling and diabetic nephropathy *J Exp Med* 1991; 174: 931-939.
68. Kirsstein M, Van Deventer S, Vlassara H. Advanced glycosylation endproducts (AGE) binding to its specific receptor stimulates increase in EGF and EGF receptor mRNAs: role in tissue remodeling *J Cell Biol* 1990; 89 (Suppl 14E): 2873-2877.
69. Mills JL. Malformations in infants of diabetic mothers. *Teratology* 1982; 25: 385-394.
70. Cousins L. Congenital anomalies among infants of diabetic mothers: etiology, prevention, prenatal diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147: 333-338.
71. Mills JL, Baker L, Goldman AS. Malformations in infants of diabetic mothers occur before the seventh gestation week. Implications for treatment. *Diabetes* 1979; 28: 292-293.
72. Bucala R, Model P, Cerami A. Modification of DNA by reducing sugars: a possible mechanism for nucleic acid aging and age-related dysfunction in gene expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81: 105-109.
73. Bucala R, Lee AT, Rourke L, Cerami A. Transposition of an Alu-containing element induced by DNA-advanced glycosylation endproducts *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 2666-2670.
74. Roy S, Sala R, Cagliero E, Lorenzi M. Overexpression of fibronectin induced by diabetes or high glucose: a phenomenon with a memory. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 404-408.
75. Cagliero E, Roth T, Sayon R, Lorenzi M. Characteristics and mechanisms of high-glucose-induced overexpression of basement membrane components in cultured human endothelial cells. *Diabetes* 1991; 40: 102-110.
76. Baynes JW, Monnier VM (Eds). *The Maillard reaction in aging, diabetes and nutrition* Liss 1989: 410.
77. Brownlee M, Vlassara H, Kooney T, et al. Aminoguanidine prevents diabetes-induced arterial wall protein crosslinking. *Science* 1986; 232: 1629-1632.
78. Brownlee M. Nonenzymatic glycosylation of macromolecules. Prospects of pharmacologic modification. *Diabetes* 1992; 41 (Suppl): 57-60.
79. Edelstein D, Brownlee M. Mechanistic studies of advanced glycosylation and product inhibition by aminoguanidine. *Diabetes* 1992; 41: 26-29.
80. Chavonis AS, Reger LA, Dege JE, Konzi-Koliakos K, et al. Laminin alterations after in vitro nonenzymatic glycosylation. *Diabetes* 1990; 39: 807-814.
81. Hammes HP, Martin S, Federin K, et al. Aminoguanidine treatment inhibits the development of experimental diabetic retinopathy *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 11555-11558.
82. Nicholls K, Mandel TF. Advanced glycosylation end products in experimental murine diabetic nephropathy Z: effect of islet isografting and aminoguanidine. *Lab Invest* 1989; 60: 486-493.
83. Yamasita H, Yoshikawa C. Glycation of glomerular basement membrane (GMB) type IV collagen (IV-C) and proteinuria (ProY) *Diabetes* 1989; 38: 25A.
84. Edelstein D, Brownlee M. Aminoguanidine ameliorates albuminuria in diabetic hypertensive rats. *Diabetologia* 1992; 35: 96-97.
85. Makita Z, Vlassara H, Rayfield E, et al. Hemoglobin AGE: a circulating marker of advanced glycosylatic. *Science* 1992; 258: 651-653.

Πάγκαλος Μ.: Η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη χρησιμοποιείται συχνά για τον έλεγχο των επιπέδων της γλυκόζης αίματος για μακρύτερο χρονικό διάστημα (2-3 μήνες), σε αντίθεση με την μέτρηση της γλυκόζης αίματος και ούρων που αναφέρεται στον γλυκαιμικό έλεγχο εκείνης της στιγμής.

Υπάρχει μία ποικιλία εργαστηριακών μεθόδων που χρησιμοποιούνται στον προσδιορισμό της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης που πολλές φορές καθιστά δύσκολη την σύγκριση του γλυκαιμικού ελέγχου μεταξύ διαφόρων κλινικών.

Ο κ. Συρεγγέλας θα αναφερθεί στον ρόλο που παίζει η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη αλλά και άλλες πρωτεΐνες στην θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη.

Η συμβολή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης και άλλων πρωτεϊνών στην ρύθμιση του σακχαρώδη διαβήτη

Δ. Συρεγγέλας

Ο στόχος της θεραπείας του διαβητικού ασθενή είναι να διατηρούνται τα επίπεδα της γλυκόζης κοντά ή μέσα στα φυσιολογικά όρια με σκοπό την καλύτερη ποιότητα ζωής και την αποφυγή ή την επιβράδυνση της ανάπτυξης των διαβητικών επιπλοκών^{1,2}. Αυτό βέβαια για να επιτευχθεί με όσο το δυνατό λιγότερες υπογλυκαιμίες θα πρέπει να ελέγχεται. Ευτυχώς γι' αυτό, ο διαβητικός και ο γιατρός διαθέτουν ο καθένας από την μεριά του, αλλά και συγχρόνως μαζί, δύο ισχυρά όπλα, τον αυτοέλεγχο του σακχάρου αίματος και την μέτρηση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης³. Είναι πάρα πολλές οι μελέτες που βεβαιώνουν την ευνοϊκή επίδραση του γλυκαιμικού ελέγχου στην εξέλιξη του Σ.Δ. και σχεδόν όλες έχουν σαν κριτήριο αξιολόγησης του γλυκαιμικού ελέγχου την μέτρηση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης.

Ιστορική Αναδρομή

Ενώ από τα μέσα της δεκαετίας του '50 περιγράφησαν και ανακοινώθηκαν οι γλυκοζυλιωμένες αιμοσφαιρίνες (GHbs)⁴⁻⁶ το 1976 τεκμηριώθηκε με πολλές μελέτες ότι, η τροποποίηση του μορίου της αιμοσφαιρίνης από την γλυκόζη, έχει έντονη κλινική συσχέτιση με τα επίπεδα σακχάρου αίματος των προηγούμενων 2-3 μηνών^{4,7}.

Με τον όρο γλυκοαιμοσφαιρίνες εννοούμε μια μεγάλη ομάδα, με χημικά διαφορετικές συ-

σίες που προέρχονται από την σύνδεση γλυκόζης στο μόριο της Hb, μέσω της μη ενζυματικής γλυκοζυλίωσης των πρωτεϊνών ή αντίδρασης του Maillard, σε διαφόρους θέσεις⁷⁻⁸.

Ως προς την ονοματολογία υπήρχε μικρή σύγχυση για πιο θα ήταν το πιο δόκιμο όνομα «γλυκοζυλιωμένες Hbs» το 1978⁹ ή «Γλυκιωμένες» το 1983¹⁰ (διότι δεν συνδέεται μόνο γλυκόζη αν είναι και το αφθονότερο σάκχαρο του ορού στα διαβητικά και μη άτομα). Από το 1986 όμως η J.C.B.N. (Joint Commission on Biochemical Nomenclatures) συστήνει την χρήση του όρου Γλυκοαιμοσφαιρίνη¹¹⁻¹².

Είδη γλυκοαιμοσφαιρινών

Στην κλινική πράξη μετράμε τρία είδη γλυκοαιμοσφαιρινών⁸, την ολική γλυκοαιμοσφαιρίνη (GHb), την HbA1 και HbA1C, τα οποία σχετίζονται ισοδύναμα σε κλινικό επίπεδο με τον προγενέστερο γλυκαιμικό έλεγχο²⁵.

Η αιμοσφαιρίνη αποτελείται από τέσσερις πολυπεπτιδικές αλυσείς (α,β,γ,δ) και η κάθε μία ενώνεται με μία ομάδα αίμης (HbA α2β2, HbA2 α2δ2, HbF α2γ2) (Πίν. 1). Η ολική GHb αποτελείται από όλες εκείνες τις αιμοσφαιρίνες που έχει τροποποιηθεί το μόριό τους, μετά από την σύνθεσή τους, λόγω της σύνδεσης των με σάκχαρα ανεξαρτήτως ειδών σακχάρου ή αιμοσφαιρίνης ή θέσης σύνδεσης (α-, β-αλυσείς, ε-αμινομάδες). Η HbA1 αποτελείται από τις HbA1a (1ή2) και HbA1b και HbA1C οι οποίες παράγονται από την σύνδεση σακχάρων στις β-πολυπεπτιδικές αλυσείς⁷. Η HbA1C από την σύνδεση της γλυκόζης στην αμινοτελική βαλίνη της β-αλυσέως¹⁴ η οποία φθάνει τα 4-6% της ολικής αιμοσφαιρίνης στους φυσιολογικούς ανθρώπους και είναι ελαφρώς λιγότερη από το 50% της ολικής γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης³. Η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1C) παράγεται αργά σε δύο στάδια μέσω της μη ενζυματικής γλυκοζυλίωσης της HbA0¹⁵, πρώτα την ασταθή αλδιμίνη (ή Βάση του Schiff ή pre-A1C) από την αναστρέψιμη σύνδεση του καρβοξυλίου της γλυκόζης με την τελική αμινομάδα της βαλίνης της β-αλυσού. Η ποσότητα της αλδιμίνης εξαρτάται από την συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα είναι (5-8% της ολικής HbA1 στα φυσιολογικά άτομα, ενώ στα διαβητικά κυμαίνεται από 8% έως 30% ανάλογα με τα τρέχοντα επίπεδα γλυκόζης αίματος). Κάποια ποσότητα της αλδιμίνης μετατρέπεται με πιο βραδύτερο ρυθμό μέσω της αναδιάταξης Amadori σε σταθερή κετοαμίνη (HbA1C). Όλη

αυτή η διαδικασία συμβαίνει κατά την διάρκεια της ζωής των ερυθροκυττάρων (120 μέρες). Είναι ευνόητο ότι τα επίπεδα των γλυκοαιμοσφαιρινών επηρεάζονται εκτός από τα επίπεδα σακχάρου αίματος και από τον χρόνο ζωής των ερυθροκυττάρων. Από την γνώση του φαινομένου της μη ενζυματικής γλυκοζυλίωσης των πρωτεϊνών έχουν προκύψει αρκετά γλυκοζυλιωμένα παράγωγα των οποίων η μέτρηση βοηθά στην κλινική πράξη να εκτιμούμε το γλυκαιμικό έλεγχο του παρελθόντος χρόνου ανάλογου του χρόνου ημιζωής της αντίστοιχης πρωτεΐνης¹⁴.

Από τις πολυάριθμες μελέτες έχει τεκμηριωθεί ότι η GHb έχει πολύ καλή συσχέτιση με την γλυκόζη νηστείας, το άθροισμα προ και μεταγευματικής γλυκαιμίας, την 24ωρη συγκέντρωση γλυκόζης στα ούρα και τα λιπίδια του αίματος¹⁷.

Οι μέθοδοι μέτρησης της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης διακρίνονται σε 4 κατηγορίες ανάλογα με τον τρόπο που ξεχωρίζουν οι γλυκοζυλιωμένες από τις μη γλυκοζυλιωμένες αιμοσφαιρίνες (Πίν. 1)¹⁸.

Επειδή η μέτρηση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης εκτός από το ύψος της γλυκόζης, εξαρτάται και από το χρόνο ζωής των ερυθρών αιμοσφαιρίων, μπορεί να επηρεασθεί και να δώ-

σει ψευδή αποτελέσματα, ανάλογα με την μέθοδο μέτρησης της GHb, σε αιμοσφαιρινοπάθειες²⁵, αναιμίες¹⁵, καταστάσεις όπου αθροίζονται μη γλυκοζυλιωμένα παράγωγα αιμοσφαιρίνης όπως η καρβαμυλιωμένη αιμοσφαιρίνη στην ΧΝΑ²⁶ και η ακετυλιωμένη στον αλκοολισμό²⁷, δηλητηρίαση από μόλυβδο²⁸, διάφορα φάρμακα (ασπιρίνη, πενικιλίνη, φαινοβαρβιτάλη κλπ), η θερμοκρασία του περιβάλλοντος κατά την διάρκεια της εξέτασης, ο τρόπος συντήρησης του προς εξέταση αίματος και το ποσοστό αλδιμίνης στο αίμα^{14,15,29-30,32}.

Επιλογή μεθόδου

Κάθε μέθοδος έχει τα δικά της πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα και καμιά δεν μπορεί να χαρακτηριστεί σαν «αρίστη». Μέχρι τώρα δεν έγινε κατορθωτό να δοθούν Standards σε κάθε μέθοδο και να υπάρχει η ίδια επαναληψιμότητα σ' όλα τα εργαστήρια. Αυτό ίσως οφείλεται στο ότι μετρώνται διαφορετικά είδη γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης από διαφορετικές μεθόδους οι οποίες επηρεάζονται με διαφορετικό τρόπο από διαφόρους παράγοντες. Η επιλογή κάθε εργαστηρίου για την μέθοδο που θα χρησιμοποιήσει εξαρτάται από αρκετούς παράγοντες όπως ο αριθμός των δειγμάτων προς εξέταση, ο χρόνος εξέτασης, ο τρόπος χειρισμού μεθόδου, χαρακτηριστικά του πληθυσμού των ασθενών που ελέγχει (π.χ. αιμοσφαιρινοπάθειες, φύλο κλπ.)^{13,15,34-36} και το κόστος. Συνοψίζοντας τις μεθόδους και την συμπεριφορά της κάθε μίας ανάλογα με τις επιδράσεις των αιμοσφαιρινοπαθειών, των γλυκοζυλιωμένων παραγώγων της αιμοσφαιρίνης και των συνθηκών εργαστηρίου, θα μπορούσαμε να πούμε ότι:

1. Η ιοντοανταλλακτική χρωματογραφία με στήλες ρητίνης επηρεάζεται περισσότερο από διαφορά θερμοκρασίας, την ύπαρξη ασταθών GHbs, αιμοσφαιρινοπάθειες (HbC και HbS δίδουν ψευδώς χαμηλότερα αποτελέσματα ενώ με HbF ψευδώς υψηλότερα), από υπερλιπιδαιμία, ίκτερο και από τις συνθήκες αποθήκευσης του αίματος. Εφ' όσον εξαλειφθούν οι προαναφερόμενοι παράγοντες τα αποτελέσματά της είναι συγκρίσιμα με της H.P.L.C.^{15,18,35}.

2. Η H.P.L.C. είναι ολιγότερο ευαίσθητη στις συνθήκες συντήρησης αίματος και θερμοκρασίας. Από τις αιμοσφαιρινοπάθειες μπορεί να ξεχωρίζει την HbF, δίνει λανθασμένα αποτελέσματα στις ομόζυγες HbC και HbS, ενώ στις ετερόζυγες θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ειδικές τι-

Πίνακας 1. Μέθοδοι μέτρησης της γλυκοζυλιωμένης

- | |
|--|
| A. Ηλεκτρική φόρτιση |
| 1. Ιοντοανταλλακτική χρωματογραφία (ανταλλαγή ιόντων σε στήλες ρητίνης) ¹⁵ |
| α) Μικροστήλες (HbA1). β) Μακροστήλες (HbA1C) |
| 2. Υψηλής πιστότητας υγρή χρωματογραφία (HPLC High Performance Liquid Chromatography) ¹³ |
| 3. Ηλεκτροφορήσεις ¹⁵ |
| α) Agar Gel (HbA1). β) Gel Πολυακρυλαμίδης (HbA1C) ^{15,19} |
| B. Χημική δομή των GHbs |
| 1. Χρωματογραφία Χημικής Συγγένειας (Affinity Chromatography) (GHb) ²⁰ |
| 2. Δέσμευση Ιόντων (Ion Capture) (GHb) ²¹ |
| 3. Ανοσοχημικές ή ανοσοενζυματικές (HbA1 ή HbA1C) ^{13,22} |
| Γ. Χημική δραστηριότητα των GHbs |
| Χρωματομετρική μέθοδος με HMF-TBA (Hydroxymethylfurfural-Thiobarbituric acid) (GHb ή HbA1C) ^{13,23} |
| Δ. Ραδιοανοσολογικές Μέθοδοι |

μές αναφοράς. Η μέθοδος χρησιμοποιείται από τις μεγαλύτερες ερευνητικές μελέτες και μεγάλα διαβητολογικά κέντρα σαν μέθοδος αναφοράς^{13,35-36}.

3. Οι ηλεκτροφορητικές μέθοδοι δεν είναι ευαίσθητες στις αλλαγές pH, θερμοκρασίας, ετερόζυγες HbC και HbS, βάση του Schiff, αποθήκευση του αίματος. Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται όμως τις ομόζυγες αιμοσφαιρινοπάθειες (HbC, HbS, HbE)^{15,19,35-36}.

3. Η χρωματογραφία χημικής συγγένειας είναι λιγότερο ευαίσθητη στις αλλαγές θερμοκρασίας, ιοντισμού, pH, συνθήκες αποθήκευσης αίματος και δεν επηρεάζεται από αιμοσφαιρινοπάθειες, μη γλυκοζυλιωμένα παράγωγα ή ασταθή παράγωγα αιμοσφαιρίνης^{20,35-36}.

5. Από τις ανοσοενζυματικές/ανοσοχημικές η μεν DCA 2000 (BAYER/AMES) δεν επηρεάζεται από τις αιμοσφαιρινοπάθειες (εκτός αν υπάρχει HbF > 10%), τις αλλαγές της θερμοκρασίας και του pH³⁵⁻³⁶. Ενώ η Novoclone-DACO επηρεάζεται από τις αιμοσφαιρινοπάθειες³⁵.

6. Η χρωματομετρία με HMF-TBA δεν επηρεάζεται από ασταθή και μη γλυκοζυλιωμένα παράγωγα, τις συνθήκες αποθήκευσης του αίματος και τις αιμοσφαιρινοπάθειες. Χρειάζεται όμως εξάλειψη της ελεύθερης γλυκόζης από το αίμα και σταθεροποίηση των συνθηκών του περιβάλλοντος κατά την διάρκεια της μεθόδου¹⁵.

Η ακρίβεια (accuracy), η επαναληψιμότητα (precision) και η αναπαραγωγιμότητα (reproducibility) της μεθόδου είναι παράγοντες πολύ σημαντικοί για την επιλογή μιας μεθόδου. Έχει θεσπισθεί από την National Diabetes Data Group (1984) ότι οι μέσοι συντελεστές μεταβλητότητας (C.V. (within-run & between-run) = S.D./μέση τιμή X 100) θα πρέπει να είναι <5% για να είναι αποδεκτή σαν αξιόπιστη μία μέθοδος²⁹.

Οι μετρήσεις των GHbs εκφράζονται σαν εκατοστιαίες αναλογίες της ολικής αιμοσφαιρίνης και γι' αυτό μικρές αποκλίσεις στις μετρήσεις οδηγούν σε μεγάλες εκατοστιαίες αποκλίσεις. Έχει βρεθεί ότι αλλαγή της HbA1C κατά 1% αντιστοιχεί σε 25-35 mg% αλλαγή στην μέση συγκέντρωση της γλυκόζης αίματος³.

Γλυκαιμικός έλεγχος και άλλες γλυκοζυλιωμένες πρωτεΐνες

Όπως η αιμοσφαιρίνη έτσι και οποιαδήποτε πρωτεΐνη του οργανισμού μπορεί να γλυκοζυλιωθεί μέσω της μη ενζυματικής γλυκοζύλιωσης των πρωτεϊνών στις τελικές αμινομάδες ή στα αμινο-

ξέα των πλευρικών αλύσεων³².

Τα επίπεδα συγκέντρωσης των γλυκοζυλιωμένων πρωτεϊνών είναι συνάρτηση του επιπέδου γλυκόζης στο αίμα και του χρόνου κατά τον οποίο έρχεται σε επαφή με την πρωτεΐνη^{32,63}. Οι κυριότερες απ' αυτές είναι:

1. Η γλυκοζυλιωμένη λευκωματίνη (GAlb) που παράγεται από την ένωση γλυκόζης με τις ελεύθερες αμινομάδες της λευκωματίνης σχηματίζοντας πρώτα την βάση Schiff ή αλδιμίνη, ανάλογα με τα επίπεδα σακχάρου και λευκωματίνης στο αίμα. Η ένωση αυτή είναι ασταθής και βραδέως θα υποστεί την αναδιάταξη Amadori σχηματίζοντας έτσι κετοαμίνη που είναι σταθερή ένωση.

Υπάρχουν αρκετοί μέθοδοι μέτρησης GAlb, τα αποτελέσματα εκφράζονται σαν % της ολικής αλβουμίνης και κάθε εργαστήριο, ανάλογα με την μέθοδο, θα πρέπει να καθορίζει τις δικές του τιμές αναφοράς³².

2. Η φρουκτοζαμίνη, που ονομάστηκε έτσι γιατί μετά την αναδιάταξη στον χώρο μοιάζει το μόριο γλυκόζης μ' αυτό της φρουκτόζης⁴². Με τον όρο αυτό εννοούμε το σύνολο των γλυκοζυλιωμένων πρωτεϊνών μετά την αναδιάταξη Amadori³².

Όλες οι πρωτεΐνες του ορού μπορούν να ενωθούν με γλυκόζη και να δημιουργηθούν γλυκοζυλιωμένες πρωτεΐνες που ονομάζονται φρουκτοζαμίνες. Επειδή η λευκωματίνη είναι η πλέον άφθονη πρωτεΐνη στον ορό η μέτρηση της φρουκτοζαμίνης αντανάκλα σε γενικές γραμμές την μέτρηση της γλυκοζυλιωμένης λευκωματίνης⁴. Αν και υπάρχει ειδική εξέταση μέτρησης της GAlb, η απλότητα και το μικρότερο κόστος της μεθόδου φρουκτοζαμίνης την έκανε να είναι πιο αποδεκτή στην καθημερινή κλινική πράξη.

Η μέθοδος μέτρησης, που είναι χρωμομετρική, βασίζεται στην ικανότητα της φρουκτοζαμίνης να μειώνει την χρωστική Nitroblue Tetrazolium. Αν και δεν είναι ειδική μόνο για τις κετοαμίνες αλλά και για άλλες ουσίες όπως ουρικό οξύ, ασκορβικό οξύ και γλουταθειόνη δεν φαίνεται να έχουμε λανθασμένα αποτελέσματα στις συνήθεις συγκεντρώσεις των ουσιών αυτών στο αίμα⁴⁶. Η μέθοδος επηρεάζεται από την χολερυθρίνη, τα λιπίδια, την ουρία και από καταστάσεις που διαταράσσουν τα επίπεδα των πρωτεϊνών στον ορό (κίρρωση, νεφρωσικό σύνδρομο, οξεία φλεγμονώδη νοσήματα, εντεροπάθεια, νεοπλασμάτα, δυσλειτουργία θυρεοειδούς κλπ.⁴⁷⁻⁴⁸.

Επειδή ο χρόνος ημιζωής των πρωτεϊνών του ορού κυμαίνεται από 1-6 εβδομάδες και της λευκαματινής περίπου 20 μέρες, η «διαβητική μνήμη» της μεθόδου είναι 2-4 εβδομάδες και μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν συμπληρωματική στις μεθόδους μέτρησης GHbs για τον έλεγχο των διαβητικών όταν απαιτείται ανίχνευση πιο προσφάτων γλυκαιμικών αλλαγών^{49-50,63}.

3. Η μέτρηση του γλυκοϊνωδογόνου δεν είναι ευρείας κλινικής χρήσης. Επειδή ο χρόνος ημιζωής του ινωδογόνου είναι 4 ημέρες η μέθοδος χρησιμοποιείται για έλεγχο πολύ προσφάτων αλλαγών επιπέδων γλυκόζης αίματος⁵¹.

4. Η μέτρηση των επιπέδων των τελικών προϊόντων προκεχωρημένης γλυκοζυλίωσης χρησιμοποιείται προς το παρόν μόνο σε ερευνητικό επίπεδο. Αντικατοπτρίζουν τα επίπεδα γλυκόζης αίματος για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα από τις GHbs και ίσως μπορεί να χρησιμοποιηθούν για την εκτίμηση της εμφάνισης των όψιμων διαβητικών επιπλοκών⁵³⁻⁵⁴.

Κλινική χρησιμότης GHbs/GPr

Η μέτρηση της GHb είναι πολύ χρήσιμη στην εκτίμηση του γλυκαιμικού ελέγχου στον Σ.Δ.^{14,55}, στην άντληση πληροφοριών έκβασης γλυκαιμικού ελέγχου κατά την διάρκεια ή μετά την πάροδο ασθενειών, στην εντόπιση διαβητικών με αυξημένο κίνδυνο υπογλυκαιμίας²⁴, στην κρίση του αποτελέσματος των θεραπευτικών αλλαγών και της αξιοπιστίας του αυτοελέγχου της γλυκόζης αίματος από τον ασθενή και αντιστρόφως³⁹.

Κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης λόγω των αυστηρότερων κριτηρίων γλυκαιμικού ελέγχου και λόγω της συνυπάρχουσας αναιμίας θα πρέπει η παρακολούθηση των επιπέδων GHbs να γίνεται συχνότερα, κάθε 1-1,5 μήνα ή να χρησιμοποιούνται άλλες γλυκοζυλιωμένες πρωτεΐνες με βραχύτερη «διαβητική μνήμη»^{31,56}. Αξίζει να αναφερθεί ότι στην εγκυμοσύνη, πιθανώς λόγω αυξημένης περιφερικής κατανάλωσης γλυκόζης, τα επίπεδα γλυκόζης αίματος και κατ' επέκταση τα επίπεδα των GHbs μειώνονται κατά 25%.

Σαν διαγνωστική μέθοδος ανίχνευσης των ατόμων με σακχαρώδη διαβήτη δεν έδειξε ότι μπορεί να υποκαταστήσει την δοκιμασία ανοχής γλυκόζης, διότι ενώ έχει σχετικά καλή ειδικότητα, δεν έχει καλή ευαισθησία. Επειδή όμως είναι απλή εξέταση σε σύγκριση με την δοκιμασία ανοχής γλυκόζης έχει προταθεί ότι σ' επίπεδο ελέγχου πληθυσμών μπορεί να γίνεται η μέτρηση

GHbs και αν το αποτέλεσμα είναι δύο σταθερές αποκλίσεις πάνω από την μέση τιμή για τον προς εξέταση πληθυσμό να γίνεται δοκιμασία ανοχής γλυκόζης^{15,18,39-41}.

Συνοψίζοντας ως προς την χρησιμότητα των γλυκοζυλιωμένων πρωτεϊνών (κυρίως των GHbs) θα μπορούσαμε να πούμε ότι αν επιδιώκουμε να πετύχουμε καλό γλυκαιμικό έλεγχο είναι απαραίτητη η περιοδική μέτρησή των^{55,58-62}.

Στο ερώτημα, κάθε πότε πρέπει να μετρώνται; Προτείνεται, για άτομα τα οποία χρειάζονται πιο στενή παρακολούθηση και πιο εντατικές προσπάθειες ρύθμισης της γλυκαιμίας των (Σ.Δ.Ι κατά την εμφάνιση, ασταθής Σ.Δ.Ι, κύηση) να μετρώνται κάθε 1-2 μήνες οι GHbs ή να χρησιμοποιούνται γλυκοζυλιωμένες πρωτεΐνες με βραχύτερη «διαβητική μνήμη». Όταν όμως δεν είναι απαραίτητη η «στενή παρακολούθηση» θα πρέπει στον «καλά» ρυθμιζόμενο Σ.Δ.Ι να γίνεται κάθε 2-4 μήνες ενώ στον Σ.Δ.ΙΙ κάθε 4-6 μήνες^{19,41}. Όσον αφορά της «φυσιολογικές τιμές» των γλυκοζυλιωμένων παραγώγων αυτές είναι μάλλον αυθαίρετες, από την πολυετή κλινική μελέτη του γλυκαιμικού ελέγχου μπορούσε να χωρίσουμε τους διαβητικούς σε τρεις κατηγορίες ανάλογα με τα επίπεδα των GHbs, αυτούς: α) Με καλή ρύθμιση (HbA1C 6-7%), β) Με μέτρια ρύθμιση (HbA1C 7-9%), γ) Με κακή ρύθμιση (HbA1C >9%). Ο στόχος όλων των κλινικών γιατρών είναι οι διαβητικοί τους να έχουν και να διατηρούν επίπεδα γλυκοζυλιωμένων παραγώγων χαμηλά ή κοντά στα ανώτερα όρια για τους μη διαβητικούς.

Συμπέρασμα

Είναι γενικά αποδεκτό, ότι η περιοδική μέτρηση των γλυκοζυλιωμένων πρωτεϊνών και ο αυτοέλεγχος του ασθενούς, συμπληρώνοντας η μία τον άλλο, συμβάλλουν στην καλύτερη ρύθμιση του ατόμου. Ο ασθενής με τον αυτοέλεγχο παρακολουθεί και τροποποιεί καθημερινά την ρύθμιση της γλυκαιμίας του, ενώ ο γιατρός με την μέτρηση των γλυκοζυλιωμένων παραγώγων και την από κοινού με τον ασθενή αξιολόγηση των αποτελεσμάτων θα επιτύχουν με τον καλύτερο τρόπο τον σκοπό τους.

Βιβλιογραφία

1. Eastman RC, Gorden P. The DCCT: implications for diabetes treatment. *Diabetes Rev* 1974; 2: 263-71.
2. American diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes melitus (Position Statement). *Diabetes Care* 1992; 15 (Suppl 2): 10-13.

3. Peterson CM, Jovanovic-Peterson L. Monitoring glycosylated hemoglobin levels. In *Clinical Diabetes Mellitus. A Problem-Oriented Approach*. 2nd ed. Davidson JK, Ed. New York, Thieme, 1991: 385-92.
4. Kunkel HG, Wallenius G. New hemoglobins in normal adult blood. *Science* 1955; 122: 228-9.
5. Allen DW, Schroeder WA, Balog J. Observations on the chromatographic heterogeneity of normal adult and fetal human hemoglobin. *J AM Chem Soc* 1958; 80: 1628-34.
6. Rahbar S. An abnormal hemoglobin in red cells of diabetics. *Clin Chim Acta* 1968; 22: 296-8.
7. Bunn HF, Hanev DN, Kamin S, et al. The biosynthesis of human hemoglobin A1C. *J Clin Invest* 1976; 57: 1652-9.
8. John WG, Bullock DG, MacKenzie F. Methods for the analysis of glycosylated hemoglobins: what is being measured. *Diabetic Med* 1992; 9: 15-9.
9. Bunn HF, Gabbay KH, Gallop MP. The glycosylation of haemoglobin: relevance to diabetes mellitus. *Science* 1978; 200: 21-7.
10. Roth M. "Glycosylated hemoglobin", not "glycosylated" or "glycosylated" (Letter). *Clin Chem* 1983; 29: 1991.
11. IUPAC-IUB Joint Commission on Biochemical Nomenclature: Nomenclature of glycoproteins glycopeptides and peptidoglycans (Recommendations 1985). *Eur J Biochem* 1986; 159: 1-6.
12. Fuentes-Arderia X. "Glycohemoglobin" not "glycosylated hemoglobin" or "glycosylated hemoglobin". *Clin Chem* 1990; 36: 1254.
13. Pickup JC, Crook MA, Tutt P. Blood glucose and glycosylated haemoglobin measurement in hospital: which method? *Diabetic Med* 1993; 10: 402-11.
14. Mayer TK, Freedman ZR. Protein glycosylation in diabetes mellitus: a review of laboratory measurements and of their clinical utility. *Clin Chim Acta* 1983; 127: 147-84.
15. Goldstein DE, Little RR. Glycosylated Hemoglobin in the care of the Diabetic Patient. American society of Clinical Pathologists Check Sample. *Clinical Chemistry* No. CC 1986; 86-6 (CC-174): 1-8.
16. Pecoraro RE, Koepsell TD, Chen MS. Comparative clinical reliability of fasting plasma glucose and glycosylated hemoglobin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1986; 9: 370-5.
17. Koenig RJ, Peterson CM, Jones RL, Saudek DC, Lehman M, Cerami A. Correlation of glucose regulation and hemoglobin A1c in diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1976; 295: 417-20.
18. Little RR, Goldstein DE. Measurements of glycosylated hemoglobin and other circulating glycosylated proteins Research Methodologies in Human Diabetes Part I 1994: 299-315.
19. Simon M, Cuan J. Hemoglobin A1C by isoelectric focusing. *Clin Chem* 1981; 28: 9-12.
20. Klenk DC, Hermanson GT, Krohn RI, Fujimoto EK, Mallia AK, Smith PK, England JD. Determination of glycosylated hemoglobin by affinity chromatography: Comparison with colorimetric and ion-exchange methods, and effects of common interferences. *Clin Chem* 1982; 28: 2088-94.
21. Abbot Laboratories. Diagnostic Division; Glycosylated Hemoglobin. Package Insert. North Chicago, IL. Abbott. January 1994.
22. Marrero DG, Vandagriff JL, Gibson R, Fineberg SE, Fineberg NS, Hiar CE, Crowley IE. Immediate HbA1C results. *Diabetes Care* 1992; 15: 1045-9.
23. Pecoraro RE, Grai RJ, Halter JB, Beiter H, Porte D Jr. Comparison of a colorimetric assay for glycosylated hemoglobin with ion-exchange chromatography. *Diabetes* 1979; 28: 1120-5.
24. Makita Z, Nakayama H, Taneda S, Kato M, Kuwoda Y, Aoki S, et al. Radioimmunoassay for the determination of glycosylated haemoglobin. *Diabetologia* 1991; 34: 40-5.
25. Sosenko JM, Fluckiger R, Platt OS, Gabbay KH. Glycosylation of variant hemoglobins in normal and diabetic subjects. *Diabetes Care* 1980; 3: 590-3.
26. Andrea M, Rose, Carolyn Tongate, Roland Valdes Jr. A Hemoglobin A1c Immunoassay Method not Affected By Carbamylated Hemoglobin: *Annals of Clinical and Laboratory Science* 1995: 25.
27. Fantl WJ, Stevens VJ, Peterson CM. Reactions of biologic aldehydes with proteins. *Diabetes* 1982; 31: 15-21.
28. Charache S, Weatherall DJ. Fast hemoglobin in lead poisoning. *Blood* 1966; 28: 377-86.
29. Baynes JW, Bunn HF, Golstein DE, Peterson C, Harris M, Martin DB. National Diabetes Data Group: Report of the Expert Committee on Glycosylated Hemoglobin. *Diabetes Care* 1984; 7: 602-6.
30. Jovanovic L, Peterson CM. The clinical utility of glycosylated hemoglobin. *Am J Med* 1981; 70: 331-8.
31. Bunn HF. Nonenzymatic glycosylation of protein: relevance to diabetes. *Am J Med* 1981; 70: 325-30.
32. Allen KR, Hamilton AD, Bodansky HJ, Poon P. Prevalence of haemoglobin variants in a diabetic population and their effect on glycosylated haemoglobin measurement. *Ann Clin Biochem* 1992; 29: 426-9.
33. Weycamp CM, Penders TJ, Muskiet FAJ, VanDerSlik W. Glycohaemoglobin: comparison of 12 analytical methods, applied to lyophilized haemolysates by 101 laboratories in an external quality assurance programme. *Ann Clin Biochem* 1993; 30: 169-174.
34. Weycamp CM, Penders TJ, Muskiet FAJ, VanDerSlik W. Influence of Hemoglobin Variants and Derivatives on Glycohemoglobin Determinations, as Investigated by 102 Laboratories Using 16 Methods: *Clin Chem* 1993; 39: 1717-23.
35. Weycamp CM, Penders TJ, Muskiet FAJ, VanDerSlik W. Interference of carbamylated and acetylated hemoglobin in assays of glycohemoglobin by PHLC, electrophoresis, affinity chromatography, enzyme immunoassay. *Clin Chem* 1993; 39: 138-42.
36. Cole RA, Soeldner JS, Dunn PJ, Bunn HF. A rapid method for the determination of glycosylated hemoglobins using high-performance liquid chromatography.

- Metabolism 1978; 27: 289-30.
38. Service FJ, O'Brien PC, Rizza RA. Measurements of glucose control. *Diabetes Care* 1987; 10: 225-37.
 39. Nathan DM. Hemoglobin A1C: Infatuation or the real thing? *N Engl J Med* 1990; 323: 1062-4.
 40. Larsen ML, Horder M, Mogensen EF. Effect of long-term monitoring of glycosylated hemoglobin levels in insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1990; 323: 1021-5.
 41. Singer DE, Coley CM, Samet JH, Nathan DM. Tests of glycemia in diabetes mellitus: Their use in establishing a diagnosis in treatment. *Ann Intern Med* 1989; 110: 125-37.
 42. Koch DD. Fructosamine: How useful is it? *Lab Med* 1990; 21: 497-503.
 43. Lamb E, Mainwaring-Burton R, Dawney A. Effect of protein concentration on the formation of glycosylated albumin and fructosamine. *Clin Chem* 1991; 37: 2138-9.
 44. Johnson RN, Metcalf PA, Baker JR. Fructosamine: a new approach to the estimation of serum glycosylprotein: an index of diabetic control. *Clin Chem Acta* 1983; 127: 87-95.
 45. Winocour PH, Bhatnagar D, Kalsi P, Hillier VF, Anderson DC. Relative clinical usefulness of glycosylated serum albumin and fructosamine during short-term changes in glycemic control in IDDM. *Diabetes Care* 1989; 12: 665-72.
 46. Hegstrand LR, Miller RC, Koch DD. Fructosamine: modified NBT assay to improve clinical utility (Abstract). *Am J Clin Pathol* 1990; 93: 446.
 47. McCance DR, Clarke KC, Kennedy L. Serum fructosamine in uraemia, myeloma and acute inflammatory disorders: relationship to serum glucose and albumin levels. *Ann Clin Biochem* 1989; 26: 63-8.
 48. Sako Y, Umeda F, Hashimoto T, Haji M, Nawata H. Serum fructosamine in assessment of diabetic control and to thyroid function. *Horm Metab Res* 1989; 21: 669-72.
 49. Gullausseau P-J, Charles M-A, et al. Comparison of fructosamine with glycosylated hemoglobin as an index of glycemic control in diabetic patients. *Diabetes Res* 1990; 13: 127-31.
 50. Allgrove J, Cckrill BL. Fructosamine or glycosylated haemoglobin as measure of diabetic control? *Arch Dis Child* 1988; 63: 418-22.
 51. Luitjens A, teVelde AA, van der Veen EA, van der Meer J. Glycosylation of human fibrinogen in vivo. *Diabetologia* 1985; 28: 87-9.
 52. Tetrauhl GA. Glycated Albumin in Diabetes. American Society of Clinical Pathologist Check Sample No. 1992; 1-4: CC 92-8 (CC-236).
 53. Brownlee M. Lecture 1993: Glycation and diabetic complications. *Diabetes* 1994; 43: 836-41.
 54. Makita Z, Vlassara H, Cerami A, Bucata R. Immunochemical detection of advanced glycosylation end products in vivo. *J Biol Chem* 1992; 267: 5133-8.
 55. Goldstein DE, Little RR, Wiedmeyer HM, England JD, Rohlfing CL, Wilke AL. Is glycohemoglobin testing useful in diabetes mellitus? Lessons from the DCCT. *Clin Chem* 1994; 40: 1637-40.
 56. Kurshita M, Nakashima K, Kozu H. Glycated hemoglobin of fractionated erythrocytes, glycosylated albumin, and plasma fructosamine during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1372-8.
 57. Schwartz J. The role of glycohemoglobin and other proteins in diabetes management. *Diabetes Reviews* 1995; 3: 269-87.
 58. The Diabetes Control and Complication Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86.
 59. American Diabetes Association (Position Statement). Implications of the Diabetes Control and Complication Trial. *Diabetes Care* 1993; 11: 1517-20.
 60. McCulloch D, Hampson S, Glasgow R, Wagner F. A Systematic approach to diabetes management in the post-DCCT era. *Diabetes Care* 1994; 7: 765-9.
 61. Klein R, Klein B, Moss S. Relation of glycemic control to diabetic microvascular complications in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1996; 124: 90-6.
 62. Turner R, Cull C, Holman (UKPDS): United Kingdom Prospective Diabetes Study 17: A 9-Year Update of a Randomized, Controlled Trial on the Effect of Improved Metabolic Control on Complications in Non-Insulin-dependent Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med* 1996; 124: 136-45.
 63. Benjamin RJ, Sacks DB. Glycated protein update: Implications of recent studies, including the DCCT. *Clin Chem* 1994; 40: 683-7.

Πάγκαλος Μ.: Μετά την DCCT και την επιβεβαίωση της σκέψεως μέχρι τότε ότι η καλή ρύθμιση επιβραδύνει την εξέλιξη των επιπλοκών η εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία με την όσο το δυνατόν καλύτερη ρύθμιση χωρίς την εμφάνιση υπογλυκαιμίας εισέβαλε στην ζωή των ασθενών με ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη.

Οι κ. Σάιλερ και Μηλαράκης στην συνέχεια θα μας μιλήσουν ο μεν πρώτος για την εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία στον ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη, ο δε δεύτερος για την ινσουλινοθεραπεία στον μη ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη.

Εντατική ινσουλινοθεραπεία σε ινσουλινοεξαρτώμενους διαβητικούς ασθενείς

N. Σάιλερ

Οι περισσότερες μελέτες έχουν δείξει ότι η εντατική ινσουλινοθεραπεία βελτιώνει τη ρύθμιση του διαβήτη, πλην ελαχίστων μελετών⁸ που δε βρήκαν διαφορά. Έτσι δεν είναι περιεργο ότι σήμερα οι περισσότεροι νέοι διαβητικοί στη Δ. Ευρώπη βρίσκονται σε εντατική ινσουλινοθεραπεία.

Η εντατική ινσουλινοθεραπεία συνίσταται είτε σε πολλαπλές ενέσεις, είτε σε αντλία συνεχούς εγχύσεως ινσουλίνης. Πρέπει δε η τροφή, η δραστηριότητα και η ινσουλίνη να βρίσκονται σε μια ισορροπία μεταξύ τους. Απαραίτητη προϋπόθεση είναι ο καθημερινός και συχνός αυτοέλεγχος του σακχάρου αίματος και η προσαρμογή από το διαβητικό της δόσης της ινσουλίνης σύμφωνα με αλγόριθμους έτσι ώστε να επιτυγχάνονται επιθυμητοί στόχοι-επίπεδα γλυκόζης. Επίσης απαραίτητη είναι η συχνή επαφή του διαβητικού με την ιατρική ομάδα, για τη συνεχή εκπαίδευση, δραστηριοποίηση και καθοδήγησή του.

Σε φυσιολογικές συνθήκες έχουμε δύο είδη έκκρισης ινσουλίνης:

α) Τη βασική έκκριση ινσουλίνης που καταστέλλει την ηπατική παραγωγή της γλυκόζης διατηρώντας την σε ισορροπία με τη βασική χρησιμοποίηση της από τον εγκέφαλο και τους άλλους ιστούς που υποχρεωτικά καταναλώνουν γλυκόζη και

β) την γευματική έκκριση. Μετά τα γεύματα, η γευματική έκκριση ινσουλίνης προάγει τη χρησιμοποίηση και αποθήκευση της γλυκόζης ενώ παρεμποδίζει την ηπατική παραγωγή της

γλυκόζης.

Με την εντατική ινσουλινοθεραπεία δεν κάνουμε τίποτα άλλο από το να μιμηθούμε τις δύο αυτές φυσιολογικές εκκρίσεις της ινσουλίνης. Έτσι κάνουμε μια ένεση μέσης ή μακράς διάρκειας δράσεως πριν τον ύπνο, που σκοπό έχει να κρατά τα βασικά επίπεδα της ινσουλίνης και ενέσεις ταχείας δράσης ινσουλίνης πριν τα γεύματα. Οι τελευταίες σκοπό έχουν την καταστολή της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας. Έτσι ο ασθενής δύναται να καθυστερεί τα γεύματά του, να παραλείπει γεύματα, να τρώει πότε περισσότερο και πότε λιγότερο ή να ασκείται αυξομειώνοντας τις δόσεις της ταχείας δράσεως ινσουλίνης, ανάλογα με το ποσό των προσλαμβανόμενων υδατανθράκων και της δραστηριότητάς του, διατηρώντας τα επίπεδα γλυκόζης αίματος όσο το δυνατόν πιο κοντά στα φυσιολογικά επίπεδα.

Πλεονεκτήματα της εντατικής ινσουλινοθεραπείας είναι⁹:

1. Το αίσθημα φυσικής και συναισθηματικής ευεξίας και «καλού ελέγχου».

2. Μικρότεροι κίνδυνοι ανάπτυξης ή εξέλιξης μικροαγγειακών επιπλοκών. Ακόμη κι αν αναπτυχθούν τέτοιες, συνήθως δεν είναι τόσο σοβαρές ώστε να επηρεάζουν τη ζωή του διαβητικού.

3. Μικρότερη νοσηρότητα ή και θνητότητα της μητέρας και του εμβρύου κατά την κύηση.

4. Ελαττωμένοι κίνδυνοι συγγενών διαμαρτιών του εμβρύου.

5. Δυνητικώς μικρότεροι κίνδυνοι μακροαγγειακών επιπλοκών.

6. Άριστη γραμμική ανάπτυξη στα παιδιά.

7. Μεγαλύτερη ελευθερία τρόπου ζωής και καθημερινού ωραρίου, ευκολότερη άσκηση.

8. Πιο προβλέψιμες τιμές γλυκόζης αίματος.

9. Καλύτερος έλεγχος του φαινομένου της αυγής.

10. Καλύτερη κατανόηση της ινσουλινοθεραπείας εκ μέρους του ασθενούς επειδή χρησιμοποιούμε αμιγείς ινσουλίνες και τα σχήματα είναι απλούστερα.

11. Δυνητικά καλύτερος γλυκαιμικός έλεγχος. Υπάρχουν όμως μελέτες⁸ που δεν έχουν δείξει διαφορές του ελέγχου του διαβήτη στην καθημερινή ζωή. Κι ως μην ξεχνάμε ότι η DCCT¹ περιελάμβανε άτομα πολύ ευαίσθητοποίημένα, με ένα "drop out" ασθενών μόλις 1%, ενώ παρόλο που οι ασθενείς επισκέπτοντο τον ιατρό μια φορά το μήνα, είχαν τηλεφωνική επαφή μια φορά την

εβδομάδα και δυνατότητα καθημερινής επαφής, μόνο 5% κατόρθωσαν να έχουν φυσιολογική HBA1c.

Ενδείξεις της εντατικής ινσουλινοθεραπείας είναι⁹:

1. Κατά τα άλλα υγείες ενήλικοι διαβητικοί (τύπου I και II) αν και στους τελευταίους δεν φαίνονται να υπάρχουν πλεονεκτήματα ως προς τη ρύθμιση και τις επιπλοκές του διαβήτη.

2. Αποφασιστικότητα για προσπάθεια αποφυγής ή ελάττωσης των επιπλοκών.

3. Όχι τέλεια ρύθμιση με συμβατική ινσουλινοθεραπεία.

4. Διαβητικοί ικανοί και πρόθυμοι για αυτοέλεγχο σακχάρου αίματος και πρόληψη μικροαγγειακών επιπλοκών.

5. Όλες οι διαβητικές έγκυες ή διαβητικές που σκοπεύουν να μείνουν έγκυες.

6. Κάθε άτομο που επιθυμεί περίπου την νορμογλυκαιμία.

7. «Ασταθής» διαβήτης.

8. Επιλεγμένοι έφηβοι και μεγαλύτερα παιδιά (πάνω από 7-10 χρονών).

9. Ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού για διαβητική νεφροπάθεια.

10. Απαραίτητη προϋπόθεση είναι το διαθέσιμο έμπειρο ιατρικό και παραϊατρικό προσωπικό αποτελούμενο από τον διαβητολόγο, νοσηλεύτρια-εκπαιδευτρια, διαιτολόγο, ψυχολόγο ή ψυχίατρο.

Η εντατική ινσουλινοθεραπεία δεν είναι άμοιρη κινδύνων. Οι κίνδυνοι εξ αυτής είναι οι εξής⁹:

1. Οι υπογλυκαιμίες είναι συχνότερες και δυνητικά πιο επικίνδυνες όπως έδειξε και η μελέτη DCCT¹. Οι βαριές υπογλυκαιμίες (που απαιτούν δηλ. την βοήθεια τρίτου προσώπου) είναι τριπλάσιες. Υπάρχουν όμως και μελέτες όπως του M. Berger από το Düsseldorf που πέτυχαν με εντατική ινσουλινοθεραπεία να έχουν το ίδιο συχνές και σε ένταση υπογλυκαιμίες με τη συμβατική ινσουλινοθεραπεία χάρη στην καλή εκπαίδευση των διαβητικών τους.

2. Βεβαίως όταν ο στόχος είναι η νορμογλυκαιμία, επόμενο είναι και οι συχνότερες υπογλυκαιμίες με την πάροδο δε των ετών υπάρχει ο κίνδυνος μη αντίληψης της υπογλυκαιμίας. Η τελευταία επανακτάται αν ο διαβητικός αποφεύγει ελαφρές υπογλυκαιμίες (<65 mg/dl) για μερικές εβδομάδες ή μήνες όπως έχουν δείξει και οι J. Bolli και Amiel.

3. Επί αποτυχίας επίτευξης των στόχων δυ-

νατόν ο ασθενής να το εκλάβει σαν προσωπική αποτυχία.

4. Αύξηση του βάρους (συνήθως 2-3 kg).

5. Μειονέκτημα της εντατικής ινσουλινοθεραπείας είναι το αυξημένο κόστος (διπλάσιο-τριπλάσιο), λόγω κόστους ταινιών για συχνή μέτρηση σακχάρου αίματος - κόστος αντλίας - συχνές επισκέψεις στον γιατρό.

6. Ως γνωστόν στις αντλίες ινσουλίνης χρησιμοποιείται ταχείας δράσης ινσουλίνη, έτσι επί διακοπής της ροής αυτής αναπτύσσεται πολύ γρήγορα, μέσα σε ώρες, διαβητική κετοξέωση, που σε περίπτωση εγκυμοσύνης είναι καταστρεπτική.

7. Τέλος ο ασθενής έχει την εντύπωση ότι αφιερώνει περισσότερο χρόνο για τη φροντίδα του διαβήτη του.

Αντενδείξεις της εντατικής ινσουλινοθεραπείας είναι οι εξής⁹:

1. Ελαττωμένο προσδόκιμο επιβίωσης.

2. Απροθυμία ασθενούς

3. Κοινωνικοί λόγοι:

- λόγω κόστους αγωγής

- άρνηση επιτέλεσης των απαραίτητων τεχνικών καθηκόντων για επιτυχία και/ή ασφάλεια

- άρνηση παρακολούθησης προγραμματισμένων επισκέψεων

4. Παρουσία εκτεταμένων επιπλοκών τελικού σταδίου:

- σημαντική έκπτωση της όρασης-τυφλότης

- χρόνιες, ανίατες επιπλοκές νευροπάθειας του αυτονόμου

- χρόνια νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου

5. Νεογνά και μικρά παιδιά κάτω των 7-10 ετών.

6. Ενεργός καρδιαγγειακή νόσος και/η εγκεφαλική αγγειακή επιπλοκή. Μια σοβαρή υπογλυκαιμία θα μπορούσε να δημιουργήσει νέο ισχαιμικό επεισόδιο.

7. Κάθε ιατρικό, κοινωνικό ή ψυχολογικό πρόβλημα που είναι αρνητικό όσον αφορά το λόγο κινδύνου προς όφελος.

8. Μη έμπειρο ιατρικό-παραϊατρικό προσωπικό.

Χαρακτηριστικά ασθενών με αρνητικό λόγο οφέλους/κινδύνου για εντατική ινσουλινοθεραπεία είναι τα εξής⁹:

1. Μη αντίληψη υπογλυκαιμίας (hypo.unawareness).

2. Ιστορικό επανειλημμένων σοβαρών υπογλυκαιμιών.

3. Ελαττωμένη αντισταθμιστική (counterreg-

gulatory) απάντηση στην υπογλυκαιμία.

4. Φάρμακα παρεμβαλλόμενα στην αντίληψη της υπογλυκαιμίας και την αγωγή π.χ. b-blockers πρώτης γενιάς (προπρανολόλη).

5. Σοβαρές συγκινησιακές διαταραχές ή ψυχοκινητικό stress.

6. Προχωρημένες επιπλοκές διαβήτου τελικού σταδίου, π.χ. σοβαρή ελάττωση όρασης.

7. Κατάχρηση αλκοόλ ή χρήση ναρκωτικών/παραισθησιογόνων.

8. Νόσοι δυνάμενες να επιδεινωθούν με υπογλυκαιμία π.χ. αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, στεφανιαία νόσος, αρρυθμίες.

9. Παιδιά κάτω των 10 ετών.

10. Απροθυμία ή αδυναμία επίτευξης προσωπικής προσπάθειας και εμπλοκής.

11. Μικρό προσδόκιμο επιβίωσης.

Τα συνθέστερα σχήματα εντατικής ινσουλινοθεραπείας είναι τα εξής (Σχ. 1).

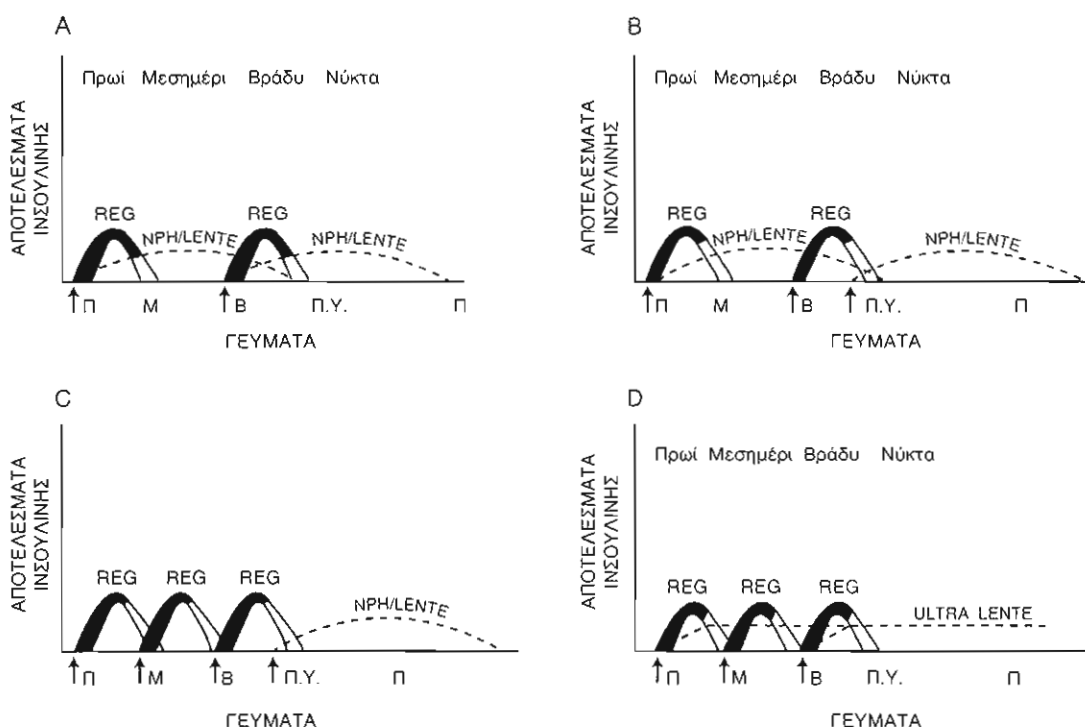
A. Η λεγόμενη εντατικοποιημένη συμβατική ινσουλινοθεραπεία που συνίσταται σε 2 ενέσεις ταχείας και μέσης δράσης ινσουλίνης (Regular ή Actrapid με NPH ή Protaphane) πρωί-βράδυ. Η ανάμιξη των ινσουλινών γίνεται από τον ίδιο τον ασθενή. Δεν είναι δυνατή εντατική ινσουλινοθεραπεία με χρήση έτοιμων μιγμάτων ινσουλίνης διότι σ' αυτή την περίπτωση χάνεται η

ευελιξία αυξομείωσης της ταχείας δράσης ινσουλίνης χωρίς σύγχρονη αυξομείωση της μέσης δράσης ινσουλίνης με αποτέλεσμα το μη καλό έλεγχο του διαβήτη.

B. Τρεις ενέσεις ινσουλίνης. Κατ' αυτό ο διαβητικός κάνει ενέσεις και ανάμιξη ταχείας και μέσης δράσης ινσουλίνης το πρωί, ενώ σπάζουμε τη βραδινή δόση σε δύο, δηλ. ταχείας δράσης ινσουλίνη πριν το βραδινό γεύμα και μέσης δράσης ινσουλίνη προ του ύπνου. Έτσι ελέγχεται καλύτερα το φαινόμενο της αυγής, κατά το οποίο τις πρωινές ώρες, λόγω της αυξημένης έκκρισης αυξητικής ορμόνης έχουμε αυξημένες ανάγκες ινσουλίνης. Και με τα δύο προηγούμενα σχήματα ο ασθενής δε μπορεί να καθυστερεί τα γεύματά του. Γι αυτό τον λόγο το δημοφιλέστερο σχήμα είναι το τρίτο:

C. Δηλαδή ταχείας δράσης ινσουλίνη πριν τα γεύματα και μέσης δράσης ή

D. Βραδείας δράσης ινσουλίνη πριν τον ύπνο, ως «βασική» ινσουλίνη. Σ' αυτήν την περίπτωση ο ασθενής αυξομειώνει τις προγευματικές δόσεις ταχείας δράσεως ινσουλίνης ανάλογα με την προσλαμβανόμενη ποσότητα υδατανθράκων, δραστηριότητα και σάκχαρο αίματος, με αποτέλεσμα ελευθερία κινήσεων. Οι ενέσεις δεν πρέπει να γίνονται με διαφορά μικρότερη των 3-4 ωρών



Σχήμα 1

και είναι δυνατή η παράλειψη κάποιου γεύματος με σύγχρονη παράλειψη και της ένεσης της ινσουλίνης, εφ' όσον χρησιμοποιείται ως «βασική» ινσουλίνη βραδείας δράσης (Ultralente-Ultratard). Αν ο ασθενής θέλει να παραλείψει ή να αργοπορεί πολύ κάποιο γεύμα, καλό είναι να γίνεται το πρωί μίξη ταχείας δράσης ινσουλίνης με μια πολύ μικρή δόση ισοφανικής ινσουλίνης (NPH, protaphane) 20-30% της δόσης της προ του ύπνου (Σχ. 2). Έχουν περιγραφεί ελάχιστες περιπτώσεις διαβητικής κετοξέωσης σε περιπτώσεις παράλειψης γεύματος και χωρίς «βασική» κάλυψη όλο το 24ωρο. Γενικά προτιμούμε την ισοφανική ινσουλίνη ως βασική ινσουλίνη διότι α) η Ultralente έχει μεγαλύτερη μεταβλητότητα της απορρόφησης απ' ό,τι η ισοφανική και μπορεί να παροξύνει υπεργλυκαιμικές καθώς και υπογλυκαιμικές ταλαντεύσεις, β) όπως κάθε υδαργυριούχο παρασκεύασμα ινσουλίνης, η Ultralente μπορεί να αμβλύνει το ταχέως δρών στοιχείο του μίγματος σε μη προβλέψιμο βαθμό¹². Όσον αφορά τη δοσολογία της ινσουλίνης αυτή είναι η ίδια με το σύνολο που χρησιμοποιείται στην συμβατική ινσουλινοθεραπεία. Το 30-50% το δίνουμε ως βασική ινσουλίνη πριν τον ύπνο, η δόση δε αυτή προσαρμόζεται βάσει του πρωινού σακχάρου νηστείας. Το υπόλοιπο το μοιράζουμε σε 3 δόσεις, 14-45 (μέσος όρος 30) mIU πριν τα 3 γεύματα. Οι δόσεις δε αυτές προσαρμόζονται βάσει των μεταγενεματικών σακχάρων αίματος. Σε μελέτη μας¹³ χρησιμοποιήσαμε σε Έλληνες διαβητικούς, που ως γνωστόν δεν παίρνουν μεγάλο πρωινό όπως οι αγγλοσάξονες, τις εξής δόσεις: ως ισοφανική 33% και 3 ίσες περίπου δόσεις ταχείας δράσης πριν τα γεύματα. Ο λόγος που χρειαζόμαστε αρκετή ινσουλίνη και πριν το ελάχιστο πρόγευμα είναι οι αυξημένες ανάγκες σε ινσουλίνη το πρωί λόγω αυξημένης έκκρισης αιζητικής ορμόνης (φαινόμενο της αυγής). Ο J. Bolli στην Ιταλία, όπου τρώνε βραδινό πολύ αργά κάνει μίξη ισοφα-

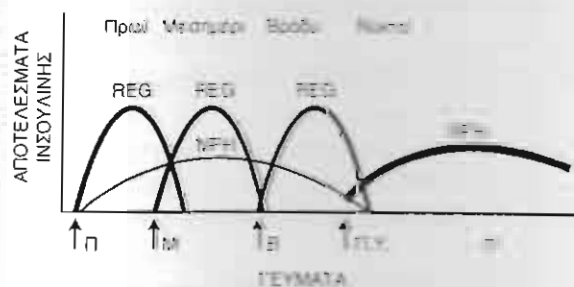
νικής και ταχείας δράσης ινσουλίνη πριν το μεσημεριανό γεύμα.

Σε περίπτωση που χρησιμοποιούμε Ultralente ινσουλίνη, π.χ. σε διαβητικούς με άστατο ωράριο, μπορούμε να τη μοιράσουμε σε δύο ίσες δόσεις πριν τον ύπνο και πριν το πρόγευμα μαζί με την πρωινή ταχείας δράσης ινσουλίνη.

Το αποτέλεσμα της πρωινής ταχείας δράσης ινσουλίνης φαίνεται πριν το μεσημεριανό γεύμα, το αποτέλεσμα της μεσημεριανής πριν το βραδινό γεύμα, το αποτέλεσμα της βραδινής πριν τον ύπνο και της μέσης ή βραδείας δράσης ινσουλίνης, το πρωί και στις 2-4 π.μ. όπου τα σάκχαρα αίματος σε φυσιολογικούς και διαβητικούς βρίσκονται στο nadir.

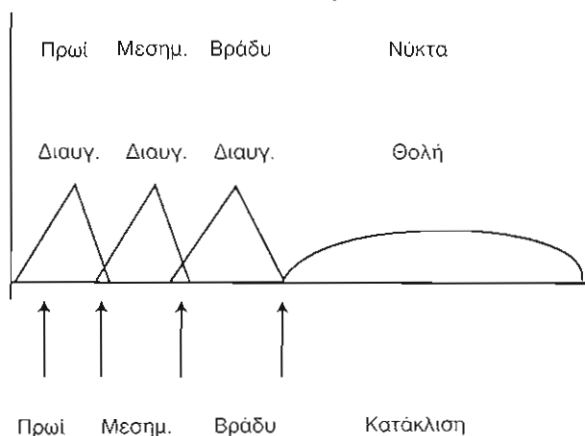
Έτσι π.χ. όταν ο διαβητικός παρουσιάζει υψηλά σάκχαρα αίματος σε επανειλημμένες μετρήσεις το πρωί, χωρίς να κάνει υπογλυκαιμίες κατά τη διάρκεια της νύκτας δηλ. το φαινόμενο Somogyi, τότε πρέπει να αυξήσει την βασική ταχείας δράσης ινσουλίνη προ του ύπνου κι όχι να αυξήσει την πρωινή ταχείας δράσης ινσουλίνη. Γενικά όταν έχουμε ένα επαναλαμβανόμενο φαινόμενο, υπεργλυκαιμίες ή υπογλυκαιμίες την ίδια ώρα χρησιμοποιούμε τον αλγόριθμο 1 (σχέδια-pattern). Εφ' όσον ρυθμιστεί ο διαβητικός τότε μπορεί τα σάκχαρα να «ξεφεύγουν», δηλ. να κάνει υπογλυκαιμίες ή υπεργλυκαιμίες χωρίς να έχουν την τάση να επαναλαμβάνονται κάποια συγκεκριμένη ώρα. Σ' αυτές τις περιπτώσεις ο ασθενής χρησιμοποιεί τον αλγόριθμο 2, των προσαυξήσεων (θετικών ή αρνητικών) μόνο για τις δόσεις της ταχείας δράσης ινσουλίνης. Σύμφωνα με αυτόν ο διαβητικός αν έχει υπογλυκαιμία ελαττώνει την δόση της ινσουλίνης κατά 2 μονάδες π.χ. κάνει την ένεση και τρώει αμέσως, συμπεριλαμβάνοντας και λίγη ζάχαρη στο γεύμα του. Αντίθετα αν έχει υψηλότερα σάκχαρα από τους στόχους, αυξάνει ανάλογα τη δόση της ταχείας δράσης ινσουλίνης και αυξάνει το χρόνο που μεσολαβεί μεταξύ ένεσης και γεύματος μέχρι και μια ώρα αν έχει σάκχαρο π.χ. ≥ 300 mg/dl και κετόνες στα ούρα. Σημειωτέον ότι οι αλγόριθμοι αυτοί πρέπει να εξατομικεύονται και διαφέρουν από άτομο σε άτομο.

Ακόμη ο διαβητικός πρέπει να υπολογίζει τους προσλαμβανόμενους υδατάνθρακες (ή ισοδύναμα) σε κάθε γεύμα και να κάνει την ανάλογη δόση ταχείας δράσης ινσουλίνης. Προηγουμένως πρέπει να έχουμε υπολογίσει το λόγο ινσουλίνης/υδατανθράκων (Πίν. 1)² βάσει ημερολογίου που κρατά ο διαβητικός για 3-4 ημέρες γράφοντας τα



Σχ. 2

Πίνακας 1



σάκχαρα αίματος, τους προσλαμβανόμενους υδατάνθρακες κάθε γεύματος και τη δόση της ταχείας δράσης ινσουλίνης διατηρώντας γι' αυτές τις μέρες τη δραστηριότητά του περίπου σταθερή. Σημειώτεον ότι ο λόγος αυτός δε διαφέρει μόνο από άτομο σε άτομο (το βάρος παίζει σημαντικό ρόλο), αλλά δυνατόν το ίδιο άτομο να έχει διαφορετικό λόγο στο πρωινό γεύμα, διαφορετικό στο μεσημεριανό και διαφορετικό στο βραδινό.

Η απορρόφηση της ινσουλίνης διαφέρει στα διάφορα μέρη του σώματος⁹. Έτσι είναι ταχύτερη στην κοιλιά, λιγότερο ταχεία στο χέρι, βραδύτερη στο γλουτό και ακόμη βραδύτερη στο μηρό. Έτσι αν κάποιος κάνει ένα πρωί την ένεση στη κοιλιά και το άλλο στο μηρό, η απορρόφηση της ινσουλίνης διαφέρει και τα σάκχαρα του αίματος δεν είναι σταθερά. Έτσι έχουμε ξεφύγει σήμερα από την κυκλική πορεία των ενέσεων στα διάφορα μέρη του σώματος αλλά κάνουμε τις προγευματικές δόσεις ταχείας δράσης ινσουλίνης σε διάφορα μέρη της κοιλιάς, όπου η απορρόφηση της ινσουλίνης είναι ταχύτερη κι έτσι δεν υπάρχει λόγος να περιμένουμε πολύ χρόνο για το γεύμα. Τη νυκτερινή (βασική) ινσουλίνη την κάνουν στο μηρό ή στο γλουτό για να έχουμε βασικά επίπεδα ινσουλίνης για μεγαλύτερο χρόνο, λόγω της βραδύτερης απορρόφησης της ινσουλίνης στα μέρη αυτά. Επίσης στο μηρό, πάλι λόγω της βραδύτερης απορρόφησης είναι λιγότερο πιθανό να συμβεί υπογλυκαιμία, γι' αυτό προτιμάται για τις νυκτερινές ενέσεις, όταν ο διαβητικός κοιμάται οπότε οι υπογλυκαιμίες δυνατόν να μη γίνονται αντιληπτές.

Οι στόχοι των επιπέδων της γλυκόζης φαίνονται στον κατωτέρω πίνακα:

Στόχοι επιπέδων γλυκόζης

	Ιδανικά Παραδεκτά		Κύηση
Πριν το πρόγευμα	70-90	70-110	60-90
Πριν τα γεύματα και προ του ύπνου	70-105	70-130	60-105
1h μετά το γεύμα	<160	≤180	>130-≤160
2h μετά το γεύμα	<120	≤150	<120
2-4 π.μ.	>70	>70	>60

Η American Diabetes Association προτείνει⁹ πριν το πρόγευμα και πριν από τα γεύματα 80-120 mg/dl και μέσο όρο 110-150 mg/dl, HbA1c 6,0-7,0% και HbA1 7,0-9,0%.

Οι στόχοι όμως αυτοί διαφέρουν από άτομο σε άτομο. Έτσι στην κύηση, όπου φυσιολογικά πέφτουν τα σάκχαρα και η HbA1c, είμαστε αυστηρότεροι. Ενώ αντίθετα είμαστε ελαστικότεροι σε άτομα με επαγγέλματα στα οποία μια υπογλυκαιμία θα έθετε σε κίνδυνο τόσο τους ίδιους όσο και άλλους, π.χ. οδηγοί αυτοκινήτων, σε παιδιά <7 ετών όπου ο κίνδυνος της υπογλυκαιμίας είναι αυξημένος και στα οποία μια βαρεία υπογλυκαιμία δυνατόν να έχει καταστρεπτικά αποτελέσματα στον υπό ανάπτυξη ακόμη εγκέφαλό τους, σε ηλικιωμένους, ιδίως όταν αυτοί μένουν μόνοι ή με ισχαιμική νόσο, σε ιστορικό επανειλημμένων σοβαρών υπογλυκαιμιών και σε μη αντίληψη της υπογλυκαιμίας.

Η εκπαίδευση ασθενούς σε εντατική ινσουλinoθεραπεία αφορά:

- τη χρήση των μετρητών σακχάρου
- προβλήματα με τη μέτρηση
- εξέταση κετονουρίας
- καταγραφή σε ημερολόγιο των σακχάρων αίματος και των υπογλυκαιμιών
- προετοιμασία και ένεση ινσουλίνης
- φροντίδα ποδιών

Βασικές γνώσεις υποψηφίου για εντατική ινσουλinoθεραπεία είναι οι εξής:

- Δράση ινσουλίνης/σχήματα ινσουλinoθεραπείας.
- Αυτοέλεγχος γλυκόζης αίματος:
 - Συχνότητα
 - Στόχοι
 - Αλγόριθμοι
- HbA1c, συχνότητα εξέτασης, στόχοι
- Διατροφή
 - Εκλογή υγιεινής διατροφής
 - Ρόλος κυρίων τροφών, επίδραση στη

- γλυκόζη αίματος
- Αγωγή για ημέρες αρρώστιας
- Ανάγνωση ετικετών τροφίμων
- Γεύμα σε εστιατόρια
- Δράση άσκησης
- Αλληλοεπίδραση άσκησης, διαίτας, ινσουλινης
- Υπογλυκαιμία, αίτια, θεραπεία, πρόληψη
- Γλουκαγόνο
- Φαινόμενο της αυγής
- Κετοξέωση
- Επιπλοκές: αίτια, συμπεράσματα, πρόληψη, παρακολούθηση
- Επίδραση καθημερινής ζωής στη ρύθμιση του διαβήτη
 - Αλκοόλ, φάρμακα, αλληλεπίδραση φαρμάκων
 - Κάπνισμα
 - Πρόγραμμα δουλειάς
 - Ταξίδι
 - Ασθένεια, φάρμακα και ρύθμιση
 - Αξιολόγηση προσπάθειας από τον ίδιο τον ασθενή

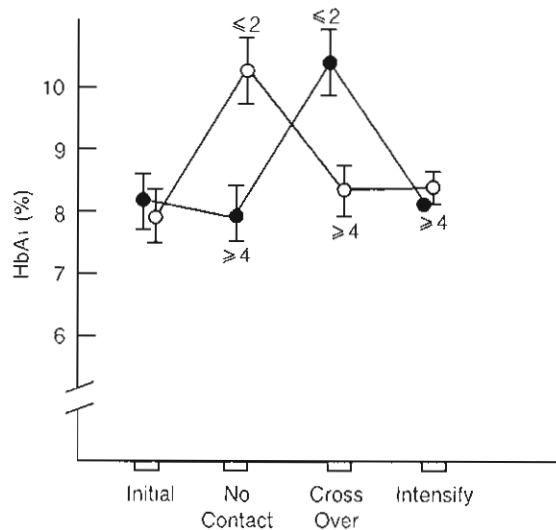
Η παρακολούθηση σε εντατική θεραπεία διαβήτη απαιτεί:

Από τον ασθενή:

- 4-6 μετρήσεις σακχάρου αίματος ημερησίως (αποδεκτές 3)
- Ημερολόγιο-μέσο όρο προηγουμένων σακχάρων αίματος-μέτρηση κετονών ούρων σε περίπτωση υπεργλυκαιμίας
- Πιστοποιήσεις των υπογλυκαιμιών με μετρήσεις
- Μέτρηση σακχάρων πριν την οδήγηση, εφ' όσον δεν έχει προηγηθεί γεύμα και κατά την οδήγηση σε μεγάλα ταξίδια, καθώς επίσης σε περίπτωση αρρώστιας. Έχει βρεθεί ότι ασθενείς όταν κάνανε λιγότερο από 2 σακχάρη ημερησίως είχαν χειρότερη HbA_{1c} από τις περιόδους που κάνανε πάνω από 4 σακχάρη ημερησίως (Σχ. 3).

Από τον ιατρό:

- Μέτρηση HbA_{1c} ανά 3μηνο-αξιολόγηση του ημερολογίου του ασθενούς
- Πληροφόρηση για συχνότητα-σφαιρότητα-αντίληψη των υπογλυκαιμιών
- Εκτίμηση της ανάπτυξης των παιδιών και του βάρους γενικώς των ασθενών
- Μετρήσεις χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων ανά 5ετία
- Εξέταση των σημείων των ασθενών για λιποδοστροφίες



Σχήμα 3

- Εξέταση για επιπλοκές:
 - αμφιβληστροειδοπάθεια για άτομα >12 ετών ή για διάρκεια διαβήτη >5 έτη και σε όλα τα άτομα >30 ετών ασχέτως της διάρκειας της νόσου
 - μέτρηση αλβουμινουρίας κατ' έτος
 - γενική ούρων κατ' έτος
 - εξέταση αρτ. πίεσης ποδιών σε κάθε επίσκεψη.

Η πρόληψη της υπογλυκαιμίας κατά την εντατική ινσουλινοθεραπεία απαιτεί:

- Επανεκπαίδευση των ασθενών για προειδοποιητικά συμπτώματα
- Επανεκπαίδευση των ασθενών για την άσκηση
- Αυξημένη συχνότητα μετρήσεων σακχάρων αίματος ιδίως πριν την οδήγηση και προ του ύπνου. Στην τελευταία περίπτωση αν το σάκχαρο αίματος είναι <100 mg/dl συνιστάται η λήψη ενός επιπλέον ισοδυνάμου (καλύτερα 1 ποτήρι γάλα)
- Λεπτομερής έλεγχος για υπογλυκαιμίες
- Αλλαγή στόχων θεραπείας για ασθενείς υψηλού κινδύνου. Έτσι στη DCCT βρέθηκε ότι ο κίνδυνος για υπογλυκαιμία είναι υψηλός σε:
 - άρρηνες
 - εφήβους
 - μεγάλη διάρκεια διαβήτη
 - υψηλή HbA_{1c} προ της εντατικοποιήσεως
 - χαμηλή HbA_{1c} κατά την εντατική θεραπεία
 - ιστορικό σοβαρής υπογλυκαιμίας προ και κατά τη διάρκεια της εντατικής ινσουλινοθεραπείας.

Η πρόληψη της αύξησης του βάρους κατά

την εντατική θεραπεία του ασθενούς γίνεται με⁹:

- Ελάττωση της πρόσληψης των θερμίδων κατά 200-400 kcal ημερησίως.
- Διακοπή των μεταξύ των γευμάτων snacks σε περίπτωση χρησιμοποίησης της αντλίας ινσουλίνης ή βραδείας δράσης ινσουλίνης (Ultralente, Ultratard) ως βασικής ινσουλίνης.
- Θεραπεία της υπογλυκαιμίας με καθαρή γλυκόζη και όχι με λήψη τροφής που περιλαμβάνει και άλλες περιττές θερμίδες. π.χ. λίπη.
- Άσκηση
- Ελάττωση της δόσης της ινσουλίνης για επιπλέον άσκηση και όχι πρόσληψη επιπλέον υδατανθράκων.
- Ευκαμψία στο σχεδιασμό των γευμάτων.

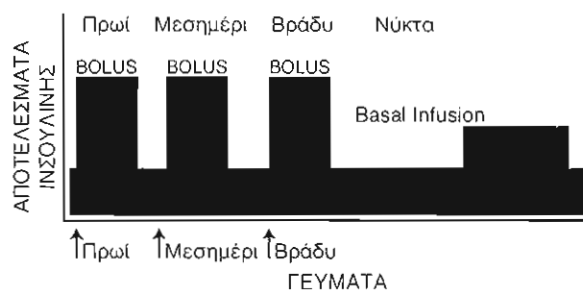
Στις αντλίες δε θα επιμεινουμε πολύ, γιατί απαιτούν 24ωρη επαφή του ασθενούς με το διαβητολογικό κέντρο^{10,11} κάτι που προς το παρόν δεν είναι εφικτό στην Ελλάδα.

Με τις φορητές και τις εμφυτευόμενες αντλίες δυνατόν να έχουμε προβλήματα όπως μολύνσεις, αποφράξεις στους καθετήρες, μηχανικές δυσλειτουργίες. Έτσι επειδή σ' αυτές χρησιμοποιείται αποκλειστικά ταχείας δράσης ινσουλίνη σε περίπτωση διακοπής της ροής της αναπτύσσεται πολύ γρήγορα, μέσα σε ώρες, διαβητική κετοξέωση. Αντίθετα από υπερβολική έγχυση ινσουλίνης έχουν παρατηρηθεί και θάνατοι από αντλίες.

Ενδείξεις για τη χρήση αντλίας ινσουλίνης είναι οι εξής:

- Όταν η εντατική με ενέσεις ινσουλινοθεραπείας έχει αποτύχει ιδίως σε ασθενείς επιρρεπείς σε υπογλυκαιμίες.
- Όταν το κέντρο έχει μεγάλη εμπειρία με τις αντλίες
- Όταν ο ασθενής προτιμά την αντλία (π.χ. απεχθάνεται τις πολλές ενέσεις)
- Όταν ο ασθενής έχει ακατάστατο τρόπο ζωής (δηλ. χρειάζεται μεγαλύτερη ευελιξία στο να παραλείπει ή καθυστερεί τα γεύματα).

Με τις αντλίες συνεχούς εγχύσεως δίνουμε το 50% της συνολικής ινσουλίνης ως βασική και το υπόλοιπο το μοιράζουμε ως bolus πριν τα γεύματα. Η βασική έγχυση συχνά έχει διαφορετικούς ρυθμούς π.χ. χαμηλότερο μεταξύ 2-4 π.μ. όπου φυσιολογικώς τα επίπεδα της ινσουλίνης είναι χαμηλότερα και υψηλότερο ρυθμό 6-8 π.μ. (την αυγή) οπότε έχουμε ανάγκη περισσότερης ινσουλίνης (Σχ. 4). Επίσης οι σύγχρονες αντλίες εκτός από τη δυνατότητα διαφορετικών επιπέδων βασικών ρυθμών, έχουν και algorithms για περιπτώ-



Σχήμα 4

σεις δυσλειτουργίας ή διακοπής της ινσουλίνης, εξάντληση της μπαταρίας τους και είναι αδιάβροχες.

Στις περισσότερες μελέτες¹²⁻¹⁴ δε φαίνεται να υπερέχουν οι αντλίες συνεχούς εγχύσεως (CSII), έναντι των πολλαπλών ενέσεων παρά μόνο όσον αφορά τις νυκτερινές υπογλυκαιμίες. Έτσι είναι δυνατόν να συνδυάσουμε 3 ενέσεις πριν τα γεύματα και αντλία κατά τη διάρκεια του ύπνου. Μία μόνο μακροπρόθεσμη τυχαιοποιημένη μελέτη¹⁵ έδειξε ότι με τις αντλίες ο έλεγχος του διαβήτη ήταν καλύτερος από ό,τι με τις πολλαπλές ενέσεις.

Οι ενδοεμφυτευόμενες αντλίες εγχύσεως ινσουλίνης⁹ αν και ασφαλείς ακόμη είναι πειραματικές και δεν κυκλοφορούν ελεύθερα στο εμπόριο, τουλάχιστον στις Η.Π.Α. Παρουσιάζουν και αυτές προβλήματα όπως απόφραξη καθετήρων - θρόμβωση της υποκλειδίου όπου γίνεται η έγχυση - κοιλιακή αρρυθμία - μετανάστευση της αντλίας - συλλογή υγρού και συχνά απαιτούν επανατοποθέτηση αν και οι μολύνσεις είναι σπάνιες. Το βάρος τους είναι 250-300 gr, φέρουν μπαταρία λιθίου, διάρκειας 3-5 ετών, φέρουν reservoir χωρητικότητας 10-15 ml, χρησιμοποιούν ινσουλίνη 100-400 u/ml. Επαναγεμίζονται κάθε 1-3 μήνες, είναι προγραμματιζόμενες (βασικοί ρυθμοί-boluses), εμφυτεύονται υποδοριώς στην κοιλιά υπό τοπική ή ραχιαία αναισθησία και φέρουν ενδοφλέβιο ή ενδοπεριτοναϊκό καθετήρα.

Η ενδοπεριτοναϊκή έγχυση υπερτερεί της υποδοριού ή ενδοφλέβιου εγχύσεως διότι η απορρόφηση της ινσουλίνης γίνεται από την πύλα επιτυγχάνοντας έτσι υψηλότερα επίπεδα ινσουλίνης στην πύλα απ' ότι στην περιφέρεια όπως γίνεται και φυσιολογικώς. Ο έλεγχος του διαβήτη με τις ενδοεμφυτευόμενες αντλίες είναι καλύτερος και οι σοβαρές υπογλυκαιμίες είναι λιγότερες. Το μέλλον τους ανήκει γιατί ευελπιστούμε να επιτύχουμε τον συνδυασμό τους με αισθητή-

ρες συνεχούς μετρήσιμης γλυκόζης που θα δίνουν την εντολή για έγχυση της κατάλληλης ποσότητας ινσουλίνης έτσι ώστε να επιτυγχάνεται η ευγλυκαιμία.

Ανακεφαλαιώνοντας πρωτεύοντα ρόλο στην θεραπεία του διαβήτη, παίζουν οι τακτικές μετρήσεις της γλυκόζης και η εκπαίδευση και επανεκπαίδευση του ασθενούς (ως αναμνηστικός εμβολιασμός) και λιγότερο βασικό είναι ο αριθμός των ενέσεων, εφ' όσον η HbA_{1c} είναι γύρω στα φυσιολογικά επίπεδα.

Προ του ύπνου θολή και τρεις ενέσεις διαυγούς προ των γευμάτων

Η θολή ινσουλίνη πριν την κατάκλιση έχει μέγιστη δράση κατά την διάρκεια της νύχτας και η δράση της αντανakλάται κυρίως στο σάκχαρο στη μέση της νύχτας και κατά το πρωινό ξύπνημα.

Η πρωινή διαυγής ινσουλίνη έχει μέγιστη δράση μεταξύ πρωινού και μεσημεριανού φαγητού και η δράση της αντανakλάται στο σάκχαρο πριν το μεσημεριανό.

Η μεσημεριανή διαυγής ινσουλίνη έχει μέγιστη δράση μεταξύ μεσημεριανού και βραδινού φαγητού και το αποτέλεσμα της αντανakλάται στο σάκχαρο πριν το βραδινό φαγητό.

Η νυκτερινή διαυγής ινσουλίνη έχει μέγιστη δράση μεταξύ νυκτερινού φαγητού και κατακλίσεως και το αποτέλεσμα της αντανakλάται στο σάκχαρο πριν την κατάκλιση.

Υπεργλυκαιμία μη εξηγούμενη από ασυνήθιστη διαίτα/άσκηση/ινσουλίνη

Αν το πρωινό σάκχαρο είναι πάνω από 110 για 2-4 ημέρες στη σειρά, αύξησε την νυκτερινή θολή ινσουλίνη κατά 1-2 μονάδες. (Πριν κάνεις αυτή την αλλαγή βεβαιώσου ότι το ναδίρ του σακχάρου, συνήθως γύρω στις 3-4 π.μ., δεν είναι κάτω από 70.

Αν το σάκχαρο πριν το μεσημεριανό φαγητό είναι πάνω από 130 για 2-4 φορές στη σειρά, αύξησε την πρωινή διαυγής ινσουλίνη κατά 1-2 μονάδες.

Υπογλυκαιμία μη εξηγούμενη από ασυνήθιστη διαίτα/άσκηση/ινσουλίνη

(Αποφεύγετε τις τρώγοντας τα γεύματα και το κολατσιό στην ώρα τους

Αν το πρωινό σάκχαρο νηστικός είναι κάτω από 70 ή αν υπάρχει ένδειξη υπογλυκαιμίας κατά την διάρκεια της νύχτας, ελάττωσε την βραδινή θολή ινσουλίνη κατά 1-2 μονάδες.

Αν το σάκχαρο πριν το μεσημεριανό φαγητό είναι κάτω από 70 ή αν κάνεις υπογλυκαιμία μεταξύ πρωινού και μεσημεριανού φαγητού, ελάττωσε την πρωινή διαυγής ινσουλίνη κατά 1-2 μονάδες.

Αν το σάκχαρο πριν το βραδινό φαγητό είναι κάτω από 70, ή αν έχεις υπογλυκαιμία μεταξύ μεσημεριανού και βραδινού φαγητού, ελάττωσε την μεσημεριανή διαυγής ινσουλίνη κατά 1-2 μονάδες.

Αν το σάκχαρο πριν την κατάκλιση είναι κάτω από 70 ή αν έχεις υπογλυκαιμία μεταξύ βραδινού φαγητού και κατακλίσεως, ελάττωσε την βραδινή διαυγής ινσουλίνη κατά 1-2 μονάδες.

Αν το σάκχαρο πριν το μεσημεριανό φαγητό είναι κάτω από 70 ή αν κάνεις υπογλυκαιμία μεταξύ πρωινού και μεσημεριανού φαγητού, ελάττωσε την πρωινή διαυγής ινσουλίνη κατά 1-2 μονάδες.

Αν το σάκχαρο πριν το βραδινό φαγητό είναι κάτω από 70, ή αν έχεις υπογλυκαιμία μεταξύ μεσημεριανού και βραδινού φαγητού, ελάττωσε την μεσημεριανή διαυγής ινσουλίνη κατά 1-2 μονάδες.

Οι αλγόριθμοι αυτοί πρέπει να εξατομικεύονται για κάθε διαβητικό.

Επιπλέον ινσουλίνη μπορεί να δοθεί εάν έχουμε προγευματική υπεργλυκαιμία, εάν πρόκειται να φας ένα ασυνήθιστα μεγάλο γεύμα ή αν ξέρετε ότι δεν θα επιδοθείτε στην συνηθισμένη φυσική σας δραστηριότητα.

Εάν συνεχίζεται η ανάγκη για extra ινσουλίνη για διόρθωση ανεξήγητα αυξημένων σακχάρων (π.χ. συνεχιζόμενη πρωινή υπεργλυκαιμία κατά το ξύπνημα), αυτό σημαίνει ότι πρέπει να γίνει προσαρμογή της σχετικής ινσουλίνης (NPH, Protaphane). Δηλαδή οι αλγόριθμοι δεν πρέπει να συγχέονται με τις αναδρομικές αλλαγές για διόρθωση της υπεργλυκαιμίας με ταχείας δράσης ινσουλίνη χωρίς να λαμβάνουν υπ' όψη τις θερμιδικές προσλήψεις.

Επίσης είναι σημαντικό να αλλάζετε και τον χρόνο που μεσολαβεί (χρόνος καθυστέρησης) μεταξύ ενέσης ινσουλίνης και γεύματος.

Μετρώντας τα γραμμάρια των υδατανθράκων που θα φάτε μπορείτε να λογαριάσετε την απαιτούμενη προγευματική ταχείας δράσης ινσουλίνη (Regular, Actrapid), σύμφωνα με τον παρακάτω πίνακα. Ο λόγος μονάδων ινσουλίνης: γραμ. υδατανθράκων ποικίλει ανάλογα με το βάρος σας.

Υπολογισμός ινσουλίνης: υδατανθράκων ανάλογα με το βάρος του σώματος

Βάρος (kg)	Λόγος
40-50	1:16
50-59	1:15
59-63	1:14
63-68	1:13
68-77	1:12
77-81	1:11
81-86	1:10
86-90	1: 9
>90	1: 8

Ο λόγος είναι η (μονάδα) ινσουλίνης για γραμμάρια υδατανθράκων.

Βιβλιογραφία

1. *The Diabetes Control and Complications Trial Research Group.* The effect of intensive treatment of Diabetes on the development and progression of long term complications in IDDM - J.N. Eng J 1993; 329: 977-986.
2. *The Kroc Collaborative Study Group.* Diabetic Retinopathy after 2 years of Intensive Insulin Treatment. JAMA 1988; 260: 37-41.
3. *Reichard P, et al.* Intensified Conventional insulin treatment retards the microvascular complications of IDDM. The stockholm Diabetes Interaction Study (SDIS) after 5 years. J of Int Med 1991; 230: 101-108.
4. *Dahl K, Jorgensen et al.* Reduction of urinary albumin excretion after 4 years of continuous subcutaneous insulin infusion in IDDM. The Oslo Study. Acta Endocr 1988; 117: 19-25.
5. *Feldt-Rasmussen B, Mathiensen ER, Jensen T, Laritzen T, Deckert T.* Effect of improved metabolic control on loss of kidney function in IDDM: an update of the Steno studies. Diabetologia 1991; 34: 164-170.
6. *Holman RR, Rizza C, Knight AH, Jenkins L, Mann JI, Turner RC, et al.* Prevention of deterioration of renal and sensory nerve function by more intensive management of insulin dependent diabetic patients. The Lancet, January 1983; 29: 204-208.
7. *Σάλλερ Ν, Χυτηρίδου Δ, Δαμανιόδης Γ.* Εντατική ινσουλinoθεραπεία σε Έλληνες διαβητικούς - Δόση ινσουλίνης - Γλυκαιμικός έλεγχος - Αύξηση βάρους. Πρόγραμμα 10ου συνεδρίου Διαβητολογικής Εταιρίας Β. Ελλάδος, 1996.
8. *Marshall SM, Home PD, Taylor R, Alberti KGMM.* CSII versus injection therapy: a randomized cross-over trial under usual diabetic clinic conditions. Diabetic Med 1987; 4: 521-25.
9. Intensive Diabetic Management - American Diabetes

Association 1995.

10. *Hirsh R, Farkas-Hirsch JS.* Skyler - Intensive insulin Therapy for Type I Diabetes Mellitus. Diabetes 1990; 13: 1265-1283.
11. *Torlonc E, Pampanelli S, Lalli C, Del Sindaco P, Divinzenzo A, Rambotti AM, Modarelli F, Epitano L, Kassi G, Periello G, Brunetti P, Bolli G.* Effect of the short-acting insulin analog (LysPro) on postprandial blood glucose control in IDDM. Diabetes Care. 1996; 19: 945-952.
12. *Schiffirin 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 insulin infusion in IDDM. Acta Endocr 1988; 117: 19-25.
13. *Calabrese G, et al.* CSII treatment in IDDM patients: a comparison with conventional optimized treatment in a long-term study. Diabetes Care 1982; 5: 457-65.
14. *Bardosa J, et al.* Long term ambulatory, CSII versus multiple daily injections in brittle diabetic patients - Diabetes Care 1981; 4: 269-74.

Η ινσουλinoθεραπεία στον τύπο II διαβήτη

Δ. Μηλαράκης

Στην παθογένεια του μη ινσουλινοεξαρτώμενου σακχαρώδη διαβήτη εμπλέκεται μια τριάδα διαταραχών που περιλαμβάνει την υπερβολική ηπατική παραγωγή γλυκόζης, την ελαττωμένη έκκριση ινσουλίνης από το πάγκρεας και την περιφερική αντίσταση των ιστών στην ινσουλίνη. Η συμμετοχή αυτών των παραγόντων στην εμφάνιση του σακχαρώδη διαβήτη ποικίλει μεταξύ των ατόμων. Έτσι στον αδύνατο διαβητικό η διαταραγμένη έκκριση ινσουλίνης είναι η προεξάρχουσα διαταραχή ενώ αντίθετα στον παχύσαρκο διαβητικό προέχει η αντίσταση στην ινσουλίνη και η υπερινσουλιναιμία¹. Η ηπατική παραγωγή γλυκόζης καθορίζει τα επίπεδα της γλυκόζης νηστείας ενώ αντίθετα τα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης καθορίζονται από την περιφερική χρησιμοποίηση γλυκόζης και την σοβαρότητα της ινσουλinoαντίστασης.

Στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη θα πρέπει να επιδιώκουμε ευγλυχαιμία γιατί, όπως ελέγχθη και από τους άλλους ομιλητές, τα οφέλη από αυτή δεν έγκεινται μόνο στην πρόληψη των επιπλοκών της μικροαγγειοπάθειας, αλλά μειώνοντας τα τελικά προϊόντα γλυκοζυλίωσης, βελτιώνοντας την σύνθεση των λιποπρωτεϊνών και μειώνοντας την τάση εμφάνισης θρομβωτικών επεισοδίων συμβάλουν στην μείωση των επιπλοκών της μακροαγγειοπάθειας².

Επιπλέον η επίμονη υπεργλυκαιμία μπορεί να μειώσει την δράση των κοκκοκυττάρων και των μακροφάγων προδιαθέτοντας σε λοιμώξεις και πτωχή επούλωση των τραυμάτων⁴. Ακόμη διάφορες μελέτες απέδειξαν ότι η υπεργλυκαιμία μπορεί να οδηγήσει σε νοσητική δυσλατοχειργία σε ηλικιωμένους διαβητικούς ασθενείς⁵ και να επιδεινώσει την πρόγνωση σε ασθενείς με ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο ή με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου^{4,6-7}.

Από την μελέτη DCCT έγινε πλέον ξεκάθαρο ότι η εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία που είχε σαν συνέπεια την μείωση των επιπέδων της γλυκόζης εμπόδιζε την εμφάνιση ή παρέτεινε την εξέλιξη των επιπλοκών της μικροαγγειοπάθειας. Αν και έγινε προσπάθεια τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής να μεταφερθούν και στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, εν τούτοις κανείς δεν μπορεί να υποστηρίξει με σθεναρότητα την εφαρμογή της εντατικοποιημένης ινσουλινοθεραπείας στα άτομα αυτά⁸. Ήδη βρίσκεται σε εξέλιξη στην Μεγάλη Βρετανία μια μελέτη η UKPDS, τα αποτελέσματα της οποίας όταν δημοσιευθούν πιθανόν να αλλάξουν την σημερινή αντίληψη για την εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II⁹.

Είναι όμως πλέον πεποίθηση όλων ότι οι στόχοι θεραπείας στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II πρέπει να είναι παρόμοιοι με αυτούς των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου I.

Με βάση την φυσική ιστορία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου II πολλοί ασθενείς θα χρειασθούν πιθανότατα ινσουλινοθεραπεία όταν θα αποτύχει η διαίτα, η άσκηση και τα αντιδιαβητικά δισκία. Η χρονική περίοδος πριν η ινσουλίνη καταστεί απαραίτητη, ποικίλει σε μεγάλο βαθμό και βασίζεται σε μια σειρά παραγόντων. Η πιο σημαντική προτεινόμενη εξήγηση είναι η εξάντληση των β-κυττάρων που οδηγεί σε ενδογενή ινσουλινοπενία. Σε άλλες περιπτώσεις η παχυσαρκία, η εγκυμοσύνη ή κάποιο φάρμακο μπορεί να προκαλέσουν μετατροπή του διαβήτη που προηγούμενα ελέγχονταν ικανοποιητικά με δισκία σε διαβήτη που απαιτεί ινσουλίνη.

Η χορήγηση ινσουλίνης μετάνει σημαντικά τα επίπεδα της γλυκόζης καταπολλώνοντας την ηπατική παραγωγή γλυκόζης, αυξάνοντας την μεταγευματική χρησιμοποίηση αυτής και βελτιώνοντας την διαταραγμένη σύνθεση λιποπρωτεϊνών που συνήθως παρατηρείται σε ασθενείς με ινσουλινοαντίσταση¹⁰⁻¹¹. Μειώνοντας τα αυξημένα επί-

πεδα της γλυκόζης και με αυτό τον τρόπο την γλυκοτοξικότητα συμβάλλει στην βελτίωση της ευαισθησίας των ιστών στην ινσουλίνη και της εκκριτικής ικανότητας του β-κυττάρου¹⁴⁻¹⁵.

Σύμφωνα με τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής εταιρείας μελέτης του διαβήτη και της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας η ιδεώδης ρύθμιση συνίσταται στην επίτευξη επιπέδων γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης που να κυμαίνονται μέσα σε 3 σταθερές αποκλίσεις από την μέση φυσιολογική τιμή του εργαστηρίου ή 1% πάνω από την ανώτερη φυσιολογική τιμή. Αυτό μεταφράζεται σε επίπεδα γλυκόζης νηστείας στο πλάσμα μεταξύ 70-120 mg% και μεταγευματικές τιμές γλυκόζης μικρότερες των 180 mg%. Εκτός από τον γλυκαιμικό έλεγχο θα πρέπει να παρακολουθούνται συστηματικά και άλλοι παράμετροι όπως η συστολική και η διαστολική αρτηριακή πίεση που θα πρέπει να είναι μικρότερες των 135 και 85 mm στήλης Hg ενώ θα πρέπει να καταβάλλεται προσπάθεια να πλησιάζει ή να διατηρεί ο ασθενής το ιδανικό σωματικό βάρος σώματος. Τα επίπεδα των τριγλυκεριδίων, που συμβαδίζουν συχνά με τον γλυκαιμικό έλεγχο, πρέπει να είναι χαμηλότερα από 200 mg%, ενώ η HDL μεγαλύτερη από 35 mg%. Πρέπει να καταβάλλεται προσπάθεια να διατηρείται η LDL χοληστερόλη σε τιμές χαμηλότερες των 130 mg% ενώ αν υπάρχουν ενδείξεις στεφανιαίας νόσου συνιστώνται τιμές LDL κάτω από 100 mg%.

Εκτός από ένα αξιόπιστο εργαστήριο που θα μετράει τις μεταβολικές παραμέτρους, η παρακολούθηση των τιμών της γλυκόζης αίματος και ούρων στο σπίτι είναι ένα από τα πιο σημαντικά μέσα για την επίτευξη του γλυκαιμικού ελέγχου και την προσαρμογή των θεραπευτικών σχημάτων. Οι εκπαιδευόμενοι ασθενείς μπορούν να κάνουν αναπροσαρμογές στα σχήματα ινσουλινοθεραπείας τους και να αποφεύγουν επεισόδια σοβαρής υπογλυκαιμίας. Επιπλέον οι ασθενείς έχουν καλύτερη αίσθηση του αυτοέλεγχου συμμετέχοντας οι ίδιοι στην φροντίδα τους.

Οι κατάλληλες συνιστώμενες χρονικές στιγμές για τις μετρήσεις στο σπίτι θα έπρεπε κανονικά να συμπίπτουν με την κορύφωση της δράσης ενός συγκεκριμένου τύπου ινσουλίνης, δηλ. 1-3 ώρες μετά από ταχείας δράσης ινσουλίνη και 6-8 ώρες μετά από ισοφανική ή ψευδαργυρούχο ινσουλίνη. Οι μετρήσεις μπορούν επίσης να γίνουν προ και 2 ώρες μετά το γεύμα, πριν την κατάκλιση και ευκαιριακά περίπου στις 3.00 π.μ.

Τα σχήματα ινσουλινοθεραπείας που χρησι-

μπορούνται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II είναι η θεραπεία συνδυασμού αντιδιαβητικών δισκίων και ινσουλίνης, το σχήμα των δύο ενέσεων προαναμεμιγμένης ινσουλίνης και το σχήμα των πολλαπλών ενέσεων ινσουλίνης.

Η θεραπεία συνδυασμού συνίσταται συνήθως στην χρήση αντιδιαβητικών δισκίων μαζί με μια ένεση ενδιάμεσης δράσης ινσουλίνης πριν την βραδυνή κατάκλιση παρόλο που στην βιβλιογραφία αναφέρονται διάφοροι άλλοι συνδυασμοί αυτών των δύο μορφών¹⁶⁻¹⁹.

Η βραδυνή δόση ινσουλίνης μειώνει την πρωινή υπεργλυκαιμία με αποτέλεσμα να μπορούν τα αντιδιαβητικά δισκία, που χορηγούνται κατά την διάρκεια της ημέρας, να επιτυγχάνουν ικανοποιητικά επίπεδα γλυκόζης τόσο μεταγευματικά όσο και όλη την ημέρα.

Υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα επιτυχίας με την θεραπεία συνδυασμού σε ασθενείς κανονικού βάρους ή υπέρβαρους, με διάρκεια διαβήτη μικρότερη από 15 χρόνια, με ηλικία διάγνωσης μεγαλύτερη των 35 χρόνων, που η γλυκόζη νηστείας κατά μέσο όρο δεν ξεπερνά τα 250 mg%.

Τα πλεονεκτήματα της θεραπείας συνδυασμού είναι το ότι η συμμόρφωση του ασθενούς είναι καλύτερη, δεν απαιτείται εισαγωγή του ασθενούς στο νοσοκομείο και η ποσότητα της ινσουλίνης που απαιτείται είναι πολύ μικρότερη από το σχήμα των δύο ενέσεων με αποτέλεσμα λιγότερη περιφερική υπερινσουλιναιμία.

Ο υπολογισμός της αρχικής δόσης ενδιάμεσης δράσης ινσουλίνης πριν από την κατάκλιση μπορεί να βασιστεί στην κλινική εκτίμηση ή να γίνει με διάφορους τύπους που βασίζονται στο επίπεδο της γλυκόζης νηστείας ή στο σωματικό βάρος. Σε γενικές γραμμές, μπορεί κανείς με ασφάλεια να χορηγήσει 5-10 μονάδες ινσουλίνης σε λεπτούς ασθενείς και 10-15 μονάδες σε παχύσαρκους ασθενείς. Η δόση αυξάνεται κατά 2-4 μονάδες κάθε 3-4 ημέρες μέχρι που η πρωινή γλυκόζη νηστείας να κυμανθεί μεταξύ 70 και 120 mg%.

Ο ιδανικός χρόνος για να χορηγηθεί η βραδυνή ένεση ινσουλίνης είναι μεταξύ 10 μμ και 12 μμ. Εφόσον τα επίπεδα της γλυκόζης νηστείας βρίσκονται σταθερά στα επιθυμητά όρια τότε θα πρέπει να παρακολουθηθούν τα επίπεδα γλυκόζης πριν από τα γεύματα και την κατάκλιση για να καθορισθεί η αποτελεσματικότητα των αντιδιαβητικών δισκίων. Αν τα επίπεδα της γλυκόζης κατά την διάρκεια της ημέρας είναι εξαιρετικά χαμηλά τότε η δόση των αντιδιαβητικών δισκίων

πρέπει να μειωθεί. Αν αντίθετα τα επίπεδα είναι πολύ υψηλά, τότε θα πρέπει να υποθέσει κανείς ότι η θεραπεία συνδυασμού δεν είναι επαρκής και έτσι ο ασθενής θα πρέπει να μεταπέσει σε άλλο σχήμα ινσουλινοθεραπείας.

Ένα από τα συνηθέστερα σχήματα ινσουλινοθεραπείας που χρησιμοποιείται στους διαβητικούς ασθενείς είναι το σχήμα των δύο ενέσεων προαναμεμιγμένης ταχείας και ενδιάμεσης δράσης ινσουλίνης. Αυτό το σχήμα προμηθεύει μέχρι ένα σημείο την αναγκαία ποσότητα ινσουλίνης για κάθε γεύμα και στους περισσότερους ασθενείς ικανοποιητική ποσότητα ινσουλίνης για όλο το βράδυ^{13,20}.

Τα πλεονεκτήματα αυτού του σχήματος είναι η χορήγηση μόνο δύο ενέσεων ινσουλίνης. Τα μειονεκτήματα δεν είναι αφενός μεν η μη ικανοποιητική χορήγηση ινσουλίνης τις βραδυνές ώρες που σε συνδυασμό με το φαινόμενο της αυγής έχουν σαν συνέπεια την υπεργλυκαιμία νηστείας το πρωί και αφετέρου η μη δυνατότητα μετακίνησης γεύματος από την καθορισμένη ώρα.

Συνήθως ξεκινούμε την ινσουλινοθεραπεία με ενδιάμεσης δράσης ινσουλίνη που κυμαίνεται γύρω στις 15 μονάδες σε αδύνατο και στις 30 μονάδες στον παχύσαρκο ασθενή, εκ των οποίων τα 2/3 το πρωί και το 1/3 το βράδυ. Προτιμούμε συνήθως την ισοφανική ινσουλίνη από την Lente διότι ο συνδυασμός με ταχείας δράσης δεν επηρεάζει την δράση της ταχείας σε αντίθεση με την Lente. Όταν επιτευχθεί ο στόχος με την ενδιάμεσης δράσης ινσουλίνη θα προσθέσουμε ταχείας δράσης ινσουλίνη τόσο το πρωί όσο και το βράδυ. Θα τροποποιήσουμε δε τα ποσά της ινσουλίνης σύμφωνα με τα αποτελέσματα της γλυκόζης αίματος.

Δυστυχώς η πορεία του διαβήτη στους περισσότερους ασθενείς δεν είναι σταθερή. Για άγνωστους λόγους οι απαιτήσεις σε ινσουλίνη ποικίλουν στην διάρκεια του χρόνου. Μετά τον καθορισμό της δόσης της ινσουλίνης, όπως περιγράφηκε προηγουμένως, οι αλλαγές είναι συνήθως απαραίτητες. Εάν κάποια εξέταση είναι πολύ υψηλή ο ασθενής θα πρέπει να ψάξει να βρει αν υπάρχει λόγος για αυτό, όπως είναι περισσότερη τροφή ή λιγότερη άσκηση από ότι είχε υπολογισθεί, ύπαρξη συναισθηματικής φόρτισης ή οποιασδήποτε λοίμωξης. Εάν από την άλλη μεριά μία εξέταση είναι πολύ χαμηλή ή/και ο ασθενής αισθάνεται συμπτώματα υπογλυκαιμίας θα πρέπει να αναζητηθεί μια πιθανή εξήγηση όπως ελαττωμένη πρόσληψη τροφής, περισσότερη

άσκηση ή καθυστέρηση στην λήψη γεύματος. Εάν δεν υπάρχει λογικοφανής εξήγηση για ένα μη αναμενόμενο αποτέλεσμα θα μπορούσε να υπάρχει ανάγκη για τροποποίηση της δόσης της ινσουλίνης. Οι αλλαγές στην ποσότητα της ινσουλίνης θα πρέπει να γίνονται εάν μία συγκεκριμένη εξέταση είναι έξω από τα αποδεκτά όρια για 3 συνεχόμενες ημέρες. Βέβαια αν ο ασθενής παρουσιάσει σοβαρή και μη αναμενόμενη υπογλυκαιμία η ινσουλίνη που είναι υπεύθυνη για αυτή θα ελαττωθεί την επόμενη ημέρα. Οι αλλαγές που θα γίνονται στην ποσότητα της ινσουλίνης θα είναι της τάξεως των 2 μονάδων στον αδύνατο διαβητικό και των 4 μονάδων στον παχύσαρκο.

Εκτός από την αναπροσαρμογή της δεδομένης δόσης ινσουλίνης μια σειρά μη φαρμακολογικών μέσων μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να ελέγξουν τα υπερβολικά υψηλά επίπεδα της γλυκόζης. Για παράδειγμα, μπορεί κανείς να αυξήσει το χρονικό διάστημα μεταξύ της ένεσης ινσουλίνης και του γεύματος για να επιτρέψει στην ινσουλίνη να γίνει δραστική πριν το ερέθισμα του γεύματος. Η κατανάλωση λιγότερων θερμίδων, η κατανομή των θερμίδων σε μεγαλύτερη χρονική περίοδο και η ελαφρά άσκηση μετά την πρόσληψη τροφής είναι πρόσθετα παραδείγματα μη φαρμακολογικών μέσων που μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό με τα δεδομένα των μετρήσεων στο σπίτι για να μειώσουν τις καθημερινές γλυκαιμικές αιχμές.

Η επιτυχία στην ομαλοποίηση των επιπέδων της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης με ένα συγκεκριμένο σχήμα εξαρτάται από διάφορες παραμέτρους μεταξύ των οποίων η βαρύτητα της ινσουλινοαντίστασης, η έκταση και ο τύπος της παχυσαρκίας, η προηγηθείσα αστοχία στους από του στόματος υπογλυκαιμικούς παράγοντες και άλλες καταστάσεις. Όσον αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες της ινσουλινοθεραπείας, παρόλο που ποτέ δεν έχει αποδειχθεί μία άμεση σχέση αιτίου-αποτελέσματος, η υπερινσουλιναίμια έχει ενοχοποιηθεί σαν αθηροσκληρωτικός παράγων κινδύνου. Επιπλέον ο κίνδυνος της υπογλυκαιμίας και η σημαντική αύξηση του σωματικού βάρους πρέπει να λαμβάνονται σοβαρά υπόψη. Η αύξηση του σωματικού βάρους σχετίζεται άμεσα με τα επίπεδα της ινσουλίνης στο πλάσμα και την συνολική δόση της εξωγενώς χορηγούμενης ινσουλίνης¹³⁻²⁰.

Η εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία συνδεύεται συνήθως από αυξημένο κίνδυνο υπογλυκαιμίας. Η εμφάνιση της υπογλυκαιμίας εξαρ-

τάται από πολλές παραμέτρους όπως η διάρκεια του διαβήτη, τα επίπεδα της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, η έλλειψη σωστής διατροφής, η μη προγραμματισμένη άσκηση, η υπερβολική λήψη οιοπνεύματος και η μειωμένη αντίληψη στην υπογλυκαιμία.

Βιβλιογραφία

1. *Caro JF*. Insulin resistance in obese and nonobese man (Clinical Review 26). *J Clin Endocrin Metab* 1991; 73: 691-5.
2. *Brownlee M*. Glycation products and the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetes Care* 1992; 15: 1835-43.
3. *Casey JL*. Host defence and infections in diabetes mellitus. In *Diabetes Mellitus: Theory and Practice*. 4th edition. Rifkin H, Porte Jr, eds. New York. Elsevier 1993: 617-25.
4. *Perlmutter LC, Hakami H, Hodgson-Harrington C, et al*. Decreased cognitive function in aging non-insulin-dependent diabetic patients. *Am J Med* 1984; 77: 1043-8.
5. *Reaven GM, Thompson LW, Nahum D, et al*. Relationship between hyperglycemia and cognitive function in older NIDDM patients. *Diabetes Care* 1990; 13: 16-21.
6. *Καραμήτσος Δ, Μπακατσέλος Σ, Σαμπάνης Χ*. Η πτωχή ρύθμιση του σακχαρώδη διαβήτη παράγοντας κινδύνου για επιπλοκές για θνητότητα στην οξεία φάση εμφράγματος του μυοκαρδίου. *Ελλ Διαβητολ Χρονικά* 1989; 2146-51.
7. *Πάγκαλος ΕΜ, Θεοδοριάδης ΣΘ, Κόλβατζης Θ, κ.ά*. Η προγνωστική σημασία της υπεργλυκαιμίας εισόδου σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. *Ελλ Καρδιολ Επιθ* 1995; 36: 437-40.
8. *The Diabetes Control and Complication Trial Research Group*. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complication in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86.
9. *A multicenter study: UK Prospective Diabetes Study. II* Reduction in HbA1c with basal insulin supplement, sulfonylurea or diguanide therapy in maturity onset diabetes. *Diabetes* 1985; 34: 793-8.
10. *Prospective Diabetes Study Group*. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). II. Study design, progress and performance. *Diabetologia* 1991; 34: 877-90.
11. *Henry RR, Edelman SV*. Advances in treatment of type II diabetes mellitus in the elderly. *Geriatrics* 1992; 47: 24-30.
12. *Galloway JA*. Treatment of NIDDM with insulin agonists or substitutes. *Diabetes Care* 1990; 13: 1209-39.
13. *Turner RC, Holman RR*. Insulin use in NIDDM. Rationale based on pathophysiology of disease. *Diabetes Care* 1990; 1011-20.
14. *Ferrannini E, Stern MP, Galvan AQ, et al*. Impact of associated conditions on glycemic control of NIDDM patients. *Diabetes Care* 1992; 15: 508-14.

15. Rossetti L, Giasari A, De Fronzo RA. Glucose toxicity, Diabetes Care 1990; 13: 610-30.
16. Bailey TS, Mezitis NHE. Combination therapy with insulin and sulfonylureas for type II diabetes. Diabetes Care 1990; 13: 687-95.
17. Riddle MC. Evening insulin strategy. Diabetes Care 1990; 13: 676-86.
18. Raskin P. Combination therapy in NIDDM. N Engl J Med 1992; 327: 1453-4.
19. Yki-Jarvinen H, Kauppila M, Kujansuu E, et al. Comparison of insulin regimens in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1992; 327: 1426-33.
20. Genuth S. Insulin use in NIDDM. Diabetes Care 1990; 13: 1240-64.

Πάγκαλος: Ευχαριστώ τον κ. Μηλαράκη και απευθύνομαι αμέσως στο ακροατήριο για ερωτήσεις και σχόλια επί του συνόλου της στρογγύλης τραπέζης.

Παπάζογλου: Κολακεύομαι για όσα είπε ο κ. Μηλαράκης για μένα, για τον δάσκαλό του, και για την αφιέρωση της εισήγησής του και τον ευχαριστώ πολύ. Βρίσκομαι όμως για πρώτη φορά σε τόσο δύσκολη θέση αν θα πρέπει να κρίνω ή να σχολιάσω αυτά που ελέγχθησαν στην τελευταία ιδιαίτερα εισήγηση. Θέλουν λέξη προς λέξη ερμηνεία. Όσοι από σας είσασαν στην Λεπτοκαρυά αντιλαμβάνεσθε ότι για το ίδιο θέμα κάναμε μια συζήτηση δύο ημερών. Επικαλούμαι όμως την μαρτυρία του κ. Χριστακόπουλου ο οποίος όμως δεν άντεξε – οι μεγάλες ηλικίες βλέπετε είναι ήσσανος αντιστάσεως – και απεχώρησε. Νομίζω ότι ελέγχθησαν πολλά πράγματα τα οποία είναι αντίθετα και προς την βιβλιογραφία, π.χ. δεν υπάρχει παχύσαρκος διαβητικός που να χρειάζεται ινσουλίνη και αυτό δεν είναι δική μου άποψη. Άρθρο που δημοσιεύεται στο επόμενο τεύχος των Ελλην. Διαβ. Χρονικών καταλήγει, στηριζό-

μενο στην βιβλιογραφία, ότι για σήμερα τουλάχιστον η άσκηση και η διαίτα είναι η μόνη αγωγή στην οποία προστρέχουμε για τους παχύσαρκους διαβητικούς. Δεν θέλω να πώ περισσότερα επί του παρόντος. Αν ο κ. Καραμήτσος ή κάποιος άλλος θέλει να κάνει κάποιο σχόλιο θα ήταν χρήσιμο να το ακούσουμε για χάρη του ακροατηρίου.

Βολιώτης: Εγώ θα διαφωνήσω με τον κ. Παπάζογλου γιατί υπάρχουν και παχύσαρκοι διαβητικοί οι οποίοι έχουν ένδεια ινσουλίνης και αυτό είναι βιβλιογραφικά αποδεδειγμένο...

Παπάζογλου: Μόνο εσείς γνωρίζετε τέτοιους διαβητικούς κ. Βολιώτη...

Βολιώτης: Δεν τους ξέρω μόνο εγώ τους ξέρουν πολλοί συνάδελφοι γιατροί...

Πάγκαλος: Παρακαλώ να μην γίνεται διαλογική συζήτηση.

Βολιώτης: Λυπάμαι για την έκφραση του κ. Παπάζογλου.

Πάγκαλος: Παρακαλώ ας μην συνεχίσουμε έτσι και ας αφήσουμε αυτό το θέμα αφού μάλιστα περιμένουμε και την έκφραση γνώμης από την Ομάδα των Ελλήνων διαβητολόγων.

Τούντας: Ένα μικρό σχόλιο 30 δευτερολέπτων. Θέλω να συγχαρώ όλους τους ομιλητές γιατί έδειξαν απόλυτα προετοιμασμένοι και μου έτυχε πολύ λίγες φορές να διαπιστώσω κάτι τέτοιο αλλά τους αδίκησε ο χρόνος.

Πάγκαλος: Έχετε δικαίωμα σ' αυτό που είπατε. Υπάρχει άλλη ερώτηση; Φαίνεται όχι. Σαν ευχαριστώ πολύ που μας ακούσατε.

Σάϊλερ: Μια παρατήρηση να κάνω;

Πάγκαλος: Παρακαλώ κ. Σάϊλερ.

Σάϊλερ: Για την DCCT είπε ο κ. Τζέτζης νομίζω ότι έδειξε πως ο γλυκαιμικός έλεγχος είναι καλλίτερος με την εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία. Νομίζω ότι η DCCT έδειξε ότι όσο καλλίτερα σάκχαρα έχουμε τόσο λιγότερες επιπλοκές έχουμε.

Πάγκαλος: Ευχαριστούμε κ. Σάϊλερ όπως ευχαριστούμε και όλους σας.