



ΕΛΛΗΝΙΚΑ

ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΙΚΑ

ΧΡΟΝΙΚΑ

ΟΡΓΑΝΟ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΚΑΙ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Περιεχόμενα

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ

Ο πολυμορφισμός C677T στο γονίδιο MTHFR αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα για την ανάπτυξη διαβητικής νεφροπάθειας: μία μετανάλυση μελετών γενετικής συσχέτισης

Θ. ΚΟΥΦΑΚΗΣ, Σ. ΚΑΡΡΑΣ, Χ. ΤΡΑΚΑΤΕΛΛΗ, Ε. ΑΓΤΕΛΟΥΔΗ, Μ. ΓΡΑΜΜΑΤΙΚΗ, Ε. ΡΑΪΤΗ, Π. ΖΕΜΠΕΚΑΚΗΣ, Κ. ΚΩΤΣΑ

209

ΠΡΩΤΟΤΥΠΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ

Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του έτοιμου συνδυασμού ινσουλίνης Degludec/λιραγλουτίδης σε ενήλικες ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 ανεπαρκώς ρυθμισμένους με αντιδιαβητικά δισκία, GLP-1 RAs ή/και ινσουλίνη

Τ. ΔΙΔΑΓΓΕΛΟΣ, Ζ. ΚΟΝΤΟΝΙΝΑΣ, Κ. ΤΖΙΟΜΑΛΟΣ, Χ. ΜΑΡΓΑΡΙΤΙΔΗΣ, Ι. ΣΤΕΡΓΙΟΥ, Σ. ΤΣΟΤΟΥΛΙΔΗΣ, Ε. ΚΑΡΛΑΦΤΗ, Α. ΜΟΥΡΟΥΓΛΑΚΗΣ, Α. ΧΑΤΖΗΤΟΛΙΟΣ

216

Ο ρόλος του RTPN22 C1858T πολυμορφισμού στον Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1: πρώτη καταγραφή σε παιδιά και εφήβους ελληνικής καταγωγής

Σ. ΓΚΙΖΑ, Α. ΓΟΥΛΑΣ, Ε. ΓΚΜΠΑΝΤΙ, Σ. ΕΥΦΡΑΙΜΙΔΟΥ, Ε. ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΥ-ΑΛΑΤΑΚΗ, Μ. ΕΜΠΟΡΙΑΔΟΥ, Α. ΓΑΛΛΗ-ΤΣΙΝΟΠΟΥΛΟΥ

224

Η επίτευξη βέλτιστου γλυκαιμικού ελέγχου συσχετίζεται με τα επίπεδα γλυκόζης αίματος συμπτωματικής υπογλυκαιμίας σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1

Π. ΓΙΑΝΝΟΥΛΑΚΗ, Ε. ΚΟΤΖΑΚΙΟΥΛΑΦΗ, Ε. ΚΑΡΛΑΦΤΗ, Ζ. ΚΟΝΤΟΝΙΝΑΣ, Κ. ΤΖΙΟΜΑΛΟΣ, Α. ΧΑΤΖΗΤΟΛΙΟΣ, Τ. ΔΙΔΑΓΓΕΛΟΣ

232

Μελέτη των μικροσωματιδίων στην εκτίμηση του θρομβωτικού μικροπεριβάλλοντος ασθενών με πρόσφατη διάγνωση Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου 2

Β. ΝΙΚΟΛΑΪΔΟΥ, Ε. ΓΚΑΛΙΑΓΚΟΥΣΗ, Ε. ΓΑΒΡΙΗΛΑΚΗ, Ε. ΓΙΑΝΝΑΚΗ, Π. ΑΝΥΦΑΝΤΗ, Ι. ΖΩΓΡΑΦΟΥ, Χ. ΣΑΜΠΙΑΝΗΣ, Σ. ΔΟΥΜΑ

242

Συσχέτιση των επιπέδων ινσουλίνης νηστείας με την επίπτωση της υπογλυκαιμίας σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 που λαμβάνουν σουλφονυλουρίες

Κ. ΚΟΛΟΚΑΣ, Θ. ΚΟΥΦΑΚΗΣ, Ι. ΑΒΡΑΜΙΔΗΣ, ΣΠ. ΓΕΡΟΥ, Μ. ΧΑΤΖΗΔΗΜΗΤΡΙΟΥ, Κ. ΚΑΖΑΚΟΣ, Κ. ΚΩΤΣΑ

249

ΕΠΙΣΤΟΛΗ ΠΡΟΣ ΤΟΝ ΔΙΕΥΘΥΝΤΗ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Οι συνεργιστικές επιδράσεις της θεραπείας συνδυασμού πιογλιταζόνης και SGLT-2 αναστολέων στον Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2

Δ. ΣΤΟΪΜΕΝΗΣ, Σ. ΘΕΟΦΑΝΙΔΟΥ

257

HELLENIC DIABETOLOGICAL CHRONICLES

ISSN 1106-3270

Hellenic Association for the Study and Education of Diabetes Mellitus
Volume 31, Number 4, 2018

ΤΟΜΟΣ 31 - ΤΕΥΧΟΣ 4 - 2018

ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ

Τριμηνιαία έκδοση
της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης και Εκπαίδευσης για τον Σακχαρώδη Διαβήτη
(πρώην Δ.Ε.Β.Ε.)

Ιδιοκτήτης

Ελληνική Εταιρεία Μελέτης και Εκπαίδευσης για τον Σακχαρώδη Διαβήτη
Διαδικτυακός τόπος (Website) <http://www.hasd.gr>

Εκτύπωση

UNIVERSITY STUDIO PRESS
Αρμενοπούλου 32 – τηλ. 2310 209 637 & 2310 209 837, 546 35 Θεσσαλονίκη

ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Διευθυντής Σύνταξης: Τριαντάφυλλος Διδάγγελος

Συντακτική Επιτροπή

Μ. Αρχανιωτάκη, Δ. Καραγιάννη, Χ. Μαργαριτίδης
Σπ. Μπακατσέλος, Χ. Σαμπάνης, Κ. Σιώμος

Ειδικοί Σύμβουλοι Συντάξεως

Αβραμίδης Α., Αθυρος Β., Αναστασιάδης Κ., Αρσος Γ., Βακαλοπούλου Σ., Βασιλειάδης Θ.,
Βασιλειάδης Π., Βασιλικός Β., Βέβες Α., Γερμανίδης Γ., Γιουλεμέ Ο., Γιώβος Ι., Δαμιανίδης Γ.,
Δανιηλίδης Μ., Δεληγιάννης Α., Δημητριάδης Γ., Δημητριάδης Χ., Δούμα Σ., Δούμας Μ.,
Ευσταθιάδου Ζ., Ευστρατιάδης Γ., Ζαμπούλης Χ., Ζεμπεκάκης Π., Ζιάκας Α., Ζωγράφου Ι.,
Θανοπούλου Α., Καζάκος Κ., Καϊάφα Γ., Καλεβρόσογλου Ι., Καμπαρούδης Α., Καραγιάννης Α.,
Καραμάνος Δ., Καραμήτσος Θ., Καρατζίδου Κ., Καρβούνης Χ., Κεφαλογιάννης Ν., Κίτα Μ., Κίτσιος Κ.,
Κώτσα Κ., Κώτσης Α., Λαζαρίδης Α., Λιακόπουλος Β., Μαμόπουλος Α., Μελιδώνης Α., Μεταλλίδης Σ.,
Μούσλεχ Ζ., Μπαλατσούκας Δ., Μυγδάλης Η., Μωραλίδης Ε., Πάγκαλος Ε., Παζαϊτου-Παναγιώτου Κ.,
Παπαγιάννη Α., Παπανικολάου Β., Περιφάνης Δ., Πετίδης Κ., Πυρπασοπούλου Α., Σαββόπουλος Χ.,
Σάιλερ Ν., Σαραφίδης Π., Σκούτας Δ., Στάγκου Μ., Τζατζάγου Γ., Τζιόμαλος Κ., Τουλής Δ.,
Τούντας Χ., Τρακατέλλη Χ., Τσάπας Α., Τσαταλάς Κ., Τσατσούλης Α., Τσιρουκίδου Κ.,
Χατζημιλιτιάδης Σ., Χατζητόλιος Α., Χρηστάκης Ι., Χριστάκη Ε., Ψαρρής Π.

Διοικητικό Συμβούλιο

Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης και Εκπαίδευσης για τον Σακχαρώδη Διαβήτη

Πρόεδρος: Χ. Σαμπάνης
Αντιπρόεδρος: Δ. Καραγιάννη
Γεν. Γραμματέας: Σπ. Μπακατσέλος
Ταμίας: Μ. Αρχανιωτάκη
Μέλη: Τ. Διδάγγελος, Χ. Μαργαριτίδης, Κ. Σιώμος

Υπεύθυνος Τυπογραφείου

Λ.Α. Μιχάλης, Αρμενοπούλου 32, 546 35 – Θεσσαλονίκη, Τηλ. 2310 209 637

Εγγραφές, Αλληλογραφία,

Εργασίες για δημοσίευση στον διευθυντή σύνταξης

Τριαντάφυλλος Διδάγγελος
Γραφεία Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης και Εκπαίδευσης για τον Σακχαρώδη Διαβήτη,
Γ. Παπανδρέου 39, 546 46 – Θεσσαλονίκη
Τηλ.: 2310 250 034, Fax: 2310 250 084
E-mail: info@hasd.gr

Ετήσια συνδρομή: 10€

Η συντακτική επιτροπή δεν φέρει ευθύνη για οποιαδήποτε βλάβη ηθική ή σωματική προκληθεί από τη χρήση μεθόδων, προϊόντων ή εφαρμογή ιδεών που περιέχονται στις δημοσιεύσεις. Η έγκριση δημοσίευσης οποιασδήποτε μελέτης ή διαφημιστικού υλικού δεν σημαίνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα ή της εταιρείας που διαφημίζει το προϊόν. Η ευθύνη αφορά τους συγγραφείς ή τις διαφημιζόμενες εταιρείες.

HELLENIC DIABETOLOGICAL CHRONICLES

**Quarterly Official Journal
of Hellenic Association for the Study and Education of Diabetes Mellitus**

Ownership

Hellenic Association for the Study and Education of Diabetes Mellitus
<http://www.hasd.gr>

Printing by

UNIVERSITY STUDIO PRESS
32 Armenopoulou str. Tel. 2310 209 637 & 2310 209 837, 546 35 Thessaloniki – Greece

Editor-in-Chief

Triantafyllos Didangelos

Editorial Board

M. Archaniotaki, Sp. Bakatselos, D. Karagianni,
Ch. Margaritidis, Ch. Sampanis, K. Siomos

Special Editing Advisers

Anastasiadis K., Arsos G., Athyros V., Avramidis A., Balatsoukas D., Chatzimiltiadis S., Chatzitoliou A., Christaki E., Christakis I., Damianidis G., Daniilidis M., Deligiannis A., Dimitriadis Ch., Dimitriadis G., Douma S., Doulas M., Efstathiadou Z., Efstratiadis G., Germanidis G., Giouleme O., Giovos I., Kaiafa G., Kalevrosoglou I., Kamparoudis A., Karagiannis A., Karamanos D., Karamitsos Th., Karatzidou K., Karvounis Ch., Kazakos K., Kefalogiannis N., Kita M., Kitsios K., Kotsa K., Kotsis A., Lazaridis A., Liakopoulos V., Mamopoulos A., Melidonis A., Metallidis S., Migdalis I., Mouslech Z., Moraliadis E., Pangalos E., Papagianni A., Papanikolaou V., Pazaitou-Panagiotou K., Perifanis D., Petidis K., Psarris P., Pырpasopoulou A., Sailer N., Sarafidis P., Savopoulos Ch., Skoutas D., Stangou M., Thanopoulou A., Toulis D., Tountas Ch., Trakatelli C., Tsapas A., Tsatalas K., Tsatsoulis A., Tsiroukidou K., Tzatzagou G., Tziomalos K., Vakalopoulou S., Vasileiadis Th., Vasileiadis P., Vasilikos V., Veves A., Zamboulis Ch., Zempekakis P., Ziakas A., Zografou I.

Executive Board of

Hellenic Association for the Study and Education of Diabetes Mellitus

President: Ch. Sabanis
Vice President: D. Karagianni
Gen. Secretary: Sp. Bakatselos
Treasurer: A. Archaniotaki
Members: T. Didangelos, Ch. Margaritidis, K. Siomos

Every inquiry should be forwarded to Editing Manager

Triantafyllos Didangelos
Hellenic Association for the Study and Education of Diabetes Mellitus Office,
Papandreou Str., 546 46 – Thessaloniki
Tel.: 0030 2310 250 034, Fax: 0030 2310 250 084
E-mail: info@hasd.gr

No responsibility is assumed by the Editorial board for any injury or damages from any use or operation of any methods, products, instructions or ideas contained in the material herein. The responsibility is assumed by the authors or the companies advertising their products.

ΟΔΗΓΙΕΣ ΠΡΟΣ ΤΟΥΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

Στα «*Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά*» της **Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης και Εκπαίδευσης για τον Σακχαρώδη Διαβήτη** (προηγούμενη ονομασία Διαβητολογική Εταιρεία Βόρειας Ελλάδας – ΔΕΒΕ) δημοσιεύονται εργασίες που έχουν διαβητολογικό ενδιαφέρον με κύριο σκοπό την ιατρική εκπαίδευση και επιμόρφωση ιατρών, νοσηλευτών και φοιτητών. Οι εργασίες που δημοσιεύονται ακολουθούν συγκεκριμένη δομή και ανήκουν σε ορισμένους τύπους άρθρων.

Όλα τα άρθρα πρέπει να συνοδεύονται στα **Ελληνικά** και **Αγγλικά** από τα ονόματα συγγραφέων, τον τίτλο του άρθρου, την περίληψη και τις λέξεις-κλειδιά. Εξαιρέση αποτελούν τα «Εκπαιδευτικά άρθρα» τα οποία δεν συνοδεύονται από περίληψη ούτε από βιβλιογραφία, καθώς και οι «Ενδιαφέρουσες δημοσιεύσεις».

ΕΙΔΗ ΑΡΘΡΩΝ ΠΟΥ ΔΗΜΟΣΙΕΥΟΝΤΑΙ ΣΤΟ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ

Άρθρα της σύνταξης: Γράφονται από τον διευθυντή σύνταξης του περιοδικού ή από άλλο πρόσωπο μετά από σχετική ανάθεση που του κάνει ο διευθυντής σύνταξης ή ο πρόεδρος ή το ΔΣ της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης και Εκπαίδευσης για τον Σακχαρώδη Διαβήτη με απόφασή του. Δεν υπερβαίνουν τις δυο σελίδες.

Ανασκοπήσεις: Γράφονται κατά προτίμηση από έναν/μία συγγραφέα, κατ' εξαίρεση από δύο ή τρεις, ιδίως όταν το θέμα απαιτεί συγγραφείς διαφορετικών ειδικοτήτων. Η έκταση του άρθρου πρέπει να είναι 15 έως 25 σελίδες στις οποίες περιλαμβάνονται η εικονογράφηση, η βιβλιογραφία και στα Ελληνικά και Αγγλικά: η περίληψη, οι λέξεις-κλειδιά, οι συγγραφείς και ο τίτλος του άρθρου.

Επίκαιρα θέματα: Το αντικείμενο των άρθρων της κατηγορίας αυτής μπορεί να είναι διαγνωστικού ή θεραπευτικού περιεχομένου ή και να αφορά οποιονδήποτε τομέα της ιατρικής επιστήμης. Γράφονται για να κάνουν ευρύτερα γνωστό ένα πρόσφατο επίτευγμα στον τομέα που έχουν επιλέξει οι συγγραφείς.

Η έκταση του άρθρου πρέπει να περιορίζεται σε 4-6 περίπου σελίδες με 10-15 βιβλιογραφικές παραπομπές.

Πρωτότυπες εργασίες: Έχουν κλινικό ή εργαστηριακό ή κλινικοεργαστηριακό περιεχόμενο. Το κείμενο περιλαμβάνει βραχεία εισαγωγή, όπου αναφέρεται ο σκοπός της εργασίας, περιγραφή του υλικού και των

μεθόδων, έκθεση των αποτελεσμάτων, συζήτηση στην οποία περιλαμβάνονται και τα τελικά συμπεράσματα. Η περίληψη πρέπει να είναι αυτοτελής και να περιέχει τον σκοπό της εργασίας, τις βασικές μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν, τα κύρια ευρήματα και τα σημαντικότερα συμπεράσματα. Η έκταση του άρθρου δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 14 σελίδες, μαζί με τη βιβλιογραφία.

Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις: Σ' αυτές παρουσιάζονται ενδιαφέρουσες ή σπάνιες περιπτώσεις με κλινικές εκδηλώσεις που περιγράφονται για πρώτη φορά, ή περιπτώσεις με ιδιαίτερη ατυπία, καθώς και άλλες στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν νέες διαγνωστικές ή θεραπευτικές μέθοδοι ή διατυπώνονται νέες απόψεις για την παθογένειά τους.

Έχουν έκταση έως 5 σελίδες και περιλαμβάνουν σύντομη εισαγωγή, περιγραφή της περιπτώσεως, πίνακες ή εικόνες (έως 4), τα κύρια εργαστηριακά ευρήματα, βραχύ σχόλιο-συζήτηση, περιορισμένη βιβλιογραφία (10-15 παραπομπές).

Επιστολές προς τη Σύνταξη: Περιέχουν κρίσεις για δημοσιευμένα άρθρα, παρατηρήσεις για ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων, κρίσεις για το περιοδικό κ.τ.λ. Η έκτασή τους δεν υπερβαίνει τις 400 λέξεις. Ο αριθμός των βιβλιογραφικών παραπομπών δεν πρέπει να υπερβαίνει τις οκτώ.

Εκπαιδευτικά άρθρα: Πρόκειται για σύντομα άρθρα (4-5 σελίδων) που αποσκοπούν στη βασική διαβητολογική εκπαίδευση νέων γιατρών ή φοιτητών. Δεν συνοδεύονται από περίληψη ούτε από βιβλιογραφία.

Ενδιαφέρουσες δημοσιεύσεις: Κατόπιν προσκλήσεως ανατίθεται σε μέλος της εταιρείας να παρουσιάσει τα με ιδιαίτερο ενδιαφέρον αποτελέσματα ερευνών, τα οποία έχουν προσφάτως δημοσιευτεί σε έγκριτα περιοδικά ή ανακοινώθηκαν σε μεγάλα συνέδρια.

ΤΡΟΠΟΣ ΥΠΟΒΟΛΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗΣ

Όλα τα άρθρα υποβάλλονται στο ηλεκτρονικό ταχυδρομείο της Εταιρείας (info@hasd.gr) ως συνημμένα αρχεία.

Μετά τον έλεγχο και εφόσον το άρθρο έχει γραφτεί σύμφωνα με τις οδηγίες που παρέχονται προς τους συγγραφείς, στέλνεται για ανεξάρτητη κρίση σε δύο αρμόδιους επιστημονικούς συμβούλους του περιο-

δικού (κριτές) χωρίς να φαίνονται τα ονόματα και η προέλευση της εργασίας.

Οι κρίσεις στη συνέχεια στέλνονται προς τους/τις συγγραφείς προκειμένου να γίνουν οι απαραίτητες τροποποιήσεις. Οι τελικές διορθώσεις που θα κάνει ο/η συγγραφέας σύμφωνα με τις υποδείξεις των κριτών, πρέπει να είναι υπογραμμισμένες ώστε να διευκολυνθεί ο σχετικός έλεγχος. Στη συνέχεια το άρθρο παίρνει σειρά δημοσιεύσεως.

ΒΑΣΙΚΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

Η γραμματοσειρά του άρθρου πρέπει να είναι Times New Roman, το μέγεθος της γραμματοσειράς δεκατέσσερα (14) και η απόσταση των σειρών πρέπει να είναι 1,5.

Οι σελίδες των άρθρων πρέπει να είναι αριθμημένες διαδοχικά, ξεκινώντας από τη σελίδα τίτλου.

Οι συγγραφείς πρέπει να διατηρούν στο αρχείο τους αντίγραφα όλων των στοιχείων των εργασιών (εργαστηριακές εξετάσεις, απεικονιστικές εξετάσεις, ηλεκτροκαρδιογραφήματα, πορίσματα βιοψιών κ.τ.λ.) τις οποίες θα υποβάλλουν στον διευθυντή σύνταξης εφόσον τους ζητηθεί.

Κάθε άρθρο, ανάλογα με την κατηγορία στην οποία υπάγεται, πρέπει να ακολουθεί τους παρακάτω κανόνες και μορφή:

Πρώτη σελίδα – Σελίδα του τίτλου: Στη σελίδα αυτή αναγράφονται:

1) ο τίτλος του άρθρου, ο οποίος πρέπει να είναι κατά το δυνατόν σύντομος (όχι περισσότερες από 20 λέξεις) αλλά κατατοπιστικός,

2) το πρώτο όνομα, τα αρχικά του πατρικού (αν το επιθυμείτε), το επίθετο κάθε συγγραφέα και οι υψηλότεροι ακαδημαϊκοί τίτλοι (όχι ο τίτλος της θέσεως),

3) το όνομα των κλινικών, εργαστηρίων, τμημάτων ή και ιδρυμάτων στα οποία έγινε η εργασία,

4) το όνομα και η διεύθυνση του συγγραφέα που είναι υπεύθυνος για την αλληλογραφία, το e-mail και το τηλέφωνο επικοινωνίας του υπευθύνου σχετικά με την εργασία.

Δεύτερη σελίδα: Περιέχει την περίληψη στα Ελληνικά.

Οι ακόλουθες σελίδες περιέχουν το κείμενο της εργασίας με τον τύπο που ακολουθεί το περιοδικό.

Η τελευταία σελίδα περιέχει τον τίτλο και τα ονόματα του/των συγγραφέων, την Περίληψη στην αγγλική γλώσσα, και τους πρόσθετους Όρους ευρετηρίου στην ελληνική και αγγλική γλώσσα. Η περίληψη δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 300 λέξεις και πρέπει να αναφέρει τον σκοπό της εργασίας, τη βασική μεθοδολογία (ασθενείς ή πειραματόζωα, παρατηρήσεις και αναλυτικές μεθόδους), τα κύρια ευρήματα (δώστε ειδικά στοιχεία και αναφέρετε αν τα ευρήματα είναι στατιστικώς σημαντικά) και τα κύρια συμπεράσματα. Τονίστε τις νέες και σημαντικές πλευρές της μελέτης ή των παρατηρήσεων. Χρησιμοποιήστε μόνο αποδεκτές συντμήσεις.

Κάτω από την περίληψη, σημειώστε και χαρακτηρίστε τρεις έως δέκα πρόσθετους όρους ευρετηρίου, οι οποίοι θα χρησιμοποιηθούν κατά την ετοιμασία του καταλόγου περιεχομένων. Χρησιμοποιήστε όρους οι οποίοι είναι γενικώς αποδεκτοί και χρησιμοποιούνται.

Πρωτότυπες εργασίες

Το κείμενο των κλινικών και πειραματικών εργασιών συνήθως διαιρείται σε τμήματα με τις εξής επικεφαλίδες: *Εισαγωγή, Υλικό – Μέθοδοι, Αποτελέσματα και Συζήτηση*. Μεγάλα άρθρα θα χρειαστούν οπωσδήποτε να καταμηθούν σε τμήματα με καθορισμένο περιεχόμενο προκειμένου να παρουσιαστούν με σαφήνεια, ιδίως τα Αποτελέσματα και η Συζήτηση.

Εισαγωγή: Καθορίστε σαφώς τον σκοπό του άρθρου. Συνοψίστε τον αποχρώντα λόγο της συγγραφής της μελέτης ή της παρατήρησης. Δώστε τις αυστηρώς απαραίτητες βιβλιογραφίες και μην ανασκοπείτε το θέμα εκτενώς.

Υλικό – Μέθοδοι: Περιγράψτε με σαφήνεια τον τρόπο επιλογής του προς μελέτη υλικού (ασθενείς, πειραματόζωα και μάρτυρες). Περιγράψτε τις μεθόδους, τις συσκευές (όνομα και διεύθυνση του κατασκευαστή σε παρένθεση) και τις τεχνικές με αρκετές λεπτομέρειες, ώστε να επιτρέψετε σε άλλους συγγραφείς να αναπαράγουν τα αποτελέσματα. Δώστε βιβλιογραφία για καθιερωμένες μεθόδους, συμπεριλαμβανομένων και των στατιστικών μεθόδων που χρησιμοποιήθηκαν, καθώς και βιβλιογραφίες και βραχεία περιγραφή των μεθόδων, οι οποίες έχουν δημοσιευτεί αλλά δεν είναι γνωστές πολύ καλά. Περιγράψτε καινούριες ή ουσιαστικά τροποποιημένες μεθόδους, εξηγήστε τον λόγο που τις χρησιμοποιήσατε και κάντε μια εκτίμηση των περιορισμών τους.

Περιλάβετε τον αριθμό των παρατηρήσεων και, όταν κρίνεται απαραίτητο, τη στατιστική σημασία τους. Σε ειδικές περιπτώσεις είναι δυνατό να δοθούν λεπτομέρειες με τη μορφή πινάκων, ως παράρτημα, στο τέλος της εργασίας.

Αποτελέσματα: Παρουσιάστε τα αποτελέσματα σε μια λογική σειρά στο κείμενο, τους πίνακες και τα σχεδιαγράμματα. Μην επαναλαμβάνετε στο κείμενο τα στοιχεία που περιλαμβάνονται στους πίνακες ή τα σχεδιαγράμματα: τονίστε ή αναφερθείτε περιληπτικά μόνο στις σημαντικές παρατηρήσεις.

Συζήτηση: Τονίστε τις νέες και σημαντικές απόψεις που υποστηρίζονται από τη μελέτη και τα συμπεράσματα που προκύπτουν. Μην επαναλαμβάνετε λεπτομερώς τα δεδομένα που περιγράφονται στο κεφάλαιο των αποτελεσμάτων παρά μόνο τα κύρια ευρήματα κατά τη συζήτησή τους. Αναφερθείτε στη σημασία που έχουν τα ευρήματά σας, αξιολογώντας παράλληλα και τους περιορισμούς στην ερμηνεία τους και συσχετίστε τα με παρατηρήσεις που αναφέρονται σε άλλες ανάλογες μελέτες. Συνδέστε τα συμπεράσματα με τους στόχους της μελέτης, αλλά αποφύγετε να πάρετε θέση και να βγάλετε συμπεράσματα όταν δεν είναι τεκμηριωμένα και δεν υποστηρίζονται απόλυτα από τα δικά σας δεδομένα. Μην αναφέρετε συμπεράσματα άλλων συγγραφέων τα οποία όμως δεν προκύπτουν ως δεδομένα από την έρευνά σας.

Αποφεύγετε να δηλώνετε ή να διεκδικείτε προτεραιότητα για εργασία η οποία δεν έχει ακόμη ολοκληρωθεί. Κά- ντε νέες υποθέσεις, όταν δικαιολογούνται, αλλά χαρακτηρί- στε τις έτσι σαφώς. Προτάσεις και εισηγήσεις, όταν κρίνε- ται απαραίτητο, μπορούν να περιληφθούν.

Ακολουθείτε το σύστημα Vancouver στην παράθεση των βιβλιογραφικών αναφορών (λεπτομερής περιγραφή παρατίθεται παρακάτω).

Περιορισμοί – μειονεκτήματα. Αναφερθείτε σε μειονε- κτήματα που θεωρείτε ότι έχει η εργασία σας, π.χ., μικρός αριθμός ασθενών, ετερογενές υλικό, μικρή διάρκεια παρα- κολούθησης κ.ο.κ.

Ευχαριστίες: Ευχαριστήστε μόνο τα πρόσωπα τα οποία έχουν ουσιαστική συμβολή στη μελέτη.

Λέξεις-κλειδιά: Γράψτε με προσοχή τις λέξεις-κλειδιά στην ελληνική και αγγλική γλώσσα ώστε να βοηθούν στην αναζήτηση σχετικών δημοσιεύσεων σε μια βάση δεδομένων (επισκεφθείτε την ηλεκτρονική βάση του περιοδικού <http://www.hasd.gr/default.aspx?catid=277>).

Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις

Πρέπει να διακρίνονται στην **περίληψη**, στην **εισαγωγή**, στην **περιγραφή της περίπτωσης** (ιστορικό, συμπτώματα προσέλευσης, εργαστηριακός έλεγχος, πορεία νόσου, διαγνωστική λογική, έκβαση) και στη **συζήτηση – συμπε- ράσματα**.

Ανασκοπήσεις

Ακολουθούν έναν επαγωγικό τρόπο παρουσίασης, με επιμέρους επικεφαλίδες, ώστε να διαβάζονται εύκολα. Πρέπει να περιλαμβάνουν πολλές βιβλιογραφικές πα- ραπομπές (συνήθως άνω των πενήντα) και να καλύ- πτουν πλήρως το υπό πραγμάτευση θέμα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Παραδείγματα τρόπου γραφής των βιβλιογραφιών (κατά το σύστημα Vancouver):

Βιβλιογραφίες: Αριθμήστε τις βιβλιογραφικές πα- ραπομπές διαδοχικά, με τη σειρά με την οποία αναφέ- ρονται στο κείμενο. Χρησιμοποιήστε για τις βιβλιογρα- φίες στο κείμενο, στους πίνακες και στις λεζάντες, αραβικούς αριθμούς σε εκθέτες (1,2,3 κ.τ.λ.) μετά την τελεία της πρότασης (π.χ. ... διαβητικής κετοξέωσης¹). Αν μια βιβλιογραφία επαναλαμβάνεται ισχύει ο αριθ- μός της πρώτης αναφοράς.

Οι τίτλοι των περιοδικών πρέπει να γράφονται κατά τον καθιερωμένο τρόπο για κάθε περιοδικό, σε συντο- μογραφία αν πρόκειται για λέξεις περισσότερες από μια (σύμφωνα με τον Index Medicus), π.χ., Diabet Med.

Προσπαθήστε να αποφύγετε τη χρησιμοποίηση πε- ριλήψεων (abstracts) ως βιβλιογραφικών παραπομπών. «Αδημοσίευτες παρατηρήσεις» μπορεί να χρησιμοποιο-

ηθούν κατ' εξαίρεση εφόσον έχουν ανακοινωθεί ή αποτέλεσαν τμήμα βιβλίου. Η «προσωπική επικοινωνία» δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ως βιβλιογραφία, αν και η παραπομπή σε γραπτή και όχι προφορική επι- κοινωνία μπορεί να αναφερθεί εμβόλιμα στο κείμενο (σε παρένθεση). Εργασίες οι οποίες έχουν γίνει δεκτές προς δημοσίευση, αλλά δεν δημοσιεύθηκαν ακόμη, μπορεί να αναφερθούν στη βιβλιογραφία. Στην περι- πτωση αυτή σημειώστε το περιοδικό και τη φράση “in press” – «υπό δημοσίευση» (σε παρένθεση). Να μην αναφέρεται στις βιβλιογραφίες ο μήνας δημοσίευσης που συχνά παρέχεται στο pubmed. Αρχούν ο τόμος του περιοδικού, ο χρόνος και οι σελίδες του άρθρου. Η τε- λευταία σελίδα αναφέρεται συντετμημένα.

Άρθρα:

Τυπικό άρθρο περιοδικού (Γράψτε όλους τους συγ- γραφείς, εφόσον είναι έξι ή λιγότεροι: όταν είναι επτά ή περισσότεροι, αναφέρετε μόνο τους πρώτους τρεις και προσθέστε «et al» ή «και συν.» αν πρόκειται για ελληνική δημοσίευση):

You CH, Lee KY, Chey WY, Menguy R, et al. Electrogastro- graphic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. *Gastroenterology* 1980; 79: 311-4.

Ενσωματωμένος συγγραφέας σε ομάδα εργασίας:

Royal Marsden Hospital Bone-Marrow Transplantation Team. Failure of syngeneic bone marrow graft without precon- ditioning in posthepatitis marrow aplasia. *Lancet* 1977; 2: 242-4.

Χωρίς συγγραφέα:

Anonymous. Coffee drinking and cancer of the pancreas (Editorial). *Br Med J* 1981; 283: 628.

Συμπληρωματικό τεύχος περιοδικού:

Mastri AR. Neuropathy of diabetic neurogenic bladder. *Ann Intern Med* 1980; 92: (Suppl. 2): 316-8.

Βιβλία και άλλες μονογραφίες:

Με έναν συγγραφέα:

Eisen HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response. 5th ed. New York: Harper and Row, 1974: 406.

Εκδότης, πρόεδρος μιας ομάδας εργασίας ως συγγραφέας: *Dausset J, Colombani J, eds.* Histocompatibility testing 1972. Copenhagen: Munksgaard, 1973: 12-8.

Κεφάλαιο σε βιβλίο:

Weistein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading mi- croorganisms. In: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, eds. Pathologic physiology; mechanisms of disease. Philadelphia: WB Saunders, 1974; 457-72.

Εργασία που περιέχεται σε τόμο πρακτικών:

DuPont B. Bone marrow transplantation in severe combined immunodeficiency with an unrelated MLC compatible donor. In: White HJ, Smith R, eds. Proceedings of the third

annual meeting of the International Society for Experimental Hematology. Houston: International Society for Experimental Hematology, 1974; 44-6.

Μονογραφία σε μια σειρά εκδόσεων:

Hunninghake GW, Gadek JE, Szapiel SV, et al. The human alveolar macrophage. In: Harris CC, ed. Cultured human cells and tissues in biomedical research. New York: Academic Press, 1980; 54-6 (Stoner GD, ed. Methods and perspectives in cell biology; vol 1).

Δημοσίευση επιτροπής:

Ranofsky AL. Surgical operations in short-stay hospitals: United States 1975. Hyattsville, Maryland: National Centre for Health Statistics, 1978; DHEW publication no. (PHS) 78-1785. (Vital and health statistics; series 13; no. 34).

Διδακτορική διατριβή:

Cairns RB. Infrared spectroscopic studies of solid oxygen. Berkeley, California: University of California, 1965. 156 pp. Dissertation.

Άλλα άρθρα

Άρθρο εφημερίδας:

Shaffer RA. Advances in chemistry are starting to unlock mysteries of the brain: discoveries could help cure alcoholism and insomnia, explain mental illness. How the messengers work. Wall Street Journal 1977 Aug 12: 1 (col 1), 10 (col 1).

Άρθρο μη ιατρικού περιοδικού:

Roueché B. Annals of medicine: the Santa Claus culture. The New Yorker 1971 Sept 4: 66-81.

Οδηγίες για πίνακες, σχήματα και εικόνες

Πίνακες: Κάθε πίνακας πρέπει να είναι πλήρης, μαζί με τη λεζάντα του και τις υποσημειώσεις στην ελληνική γλώσσα. Η λεζάντα πρέπει να είναι στο πάνω μέρος του πίνακα και να προηγείται η λέξη «Πίνακας» με τον σχετικό αριθμό του (αραβικοί αριθμοί και όχι λατινικοί). Μην υποβάλλετε τους πίνακες ως φωτογραφίες. Σημειώστε σε κάθε στήλη μια βραχεία ή συντεταγμένη επικεφαλίδα. Γράψτε τις επεξηγηματικές πληροφορίες ως υποσημείωση και όχι στον τίτλο. Εξηγήστε στις υποσημειώσεις όλες τις μη καθιερωμένες συντμήσεις που χρησιμοποιούνται σε κάθε πίνακα. Στις υποσημειώσεις χρησιμοποιήστε τα παρακάτω σύμβολα, με την εξής σειρά: *, **, +, ++, §, §§.

Εικόνες: Υποβάλλετε τις απαραίτητες εικόνες αριθμημένες (περιλαμβάνονται και τα σχήματα). Οι εικόνες πρέπει να αναφέρονται και στο κείμενο, ώστε να γνωρίζει ο υπεύθυνος σελιδοποίησης πού πρέπει να τοποθετηθούν. Τα γράμματα, οι αριθμοί και τα σύμβολα πρέπει να είναι σαφή, ομοιόμορφα και κατάλληλου μεγέθους έτσι ώστε, όταν σμικρυνθούν για τη δημοσίευση, να εξακολουθούν να παραμένουν ευανάγνωστα. Οι τίτλοι και οι λεπτομερείς επεξηγήσεις να γράφονται στις λεζάντες των εικόνων μετά την εικόνα (στο κάτω μέρος) και όχι πάνω στις ίδιες τις εικόνες, και πρέπει να είναι στην ελληνική γλώσσα εκτός από καθιερωμένους όρους σε σύντμηση, π.χ., HDL, TGF κ.τ.λ. Οι εικόνες πρέπει να υποβάλλονται ως χωριστά αρχεία εικόνων.

Μη χρησιμοποιείτε αυτούσια σχήματα ή εικόνες από ξένες δημοσιεύσεις γιατί τότε πρέπει να έχετε την άδεια του ξένου περιοδικού.

Αν υπάρχουν φωτογραφίες ατόμων, θα πρέπει είτε τα πρόσωπά τους να μην διακρίνονται ή να καλύπτονται με παχιά μαύρη επικάλυψη ή αν φαίνονται να συνοδεύονται από γραπτή άδεια των ασθενών για τη δημοσίευση των φωτογραφιών.

Αν μια φωτογραφία έχει δημοσιευθεί κάπου αλλού, σημειώστε στις ευχαριστίες την πηγή προέλευσης. Για όσες εικόνες απαιτείται άδεια από τον συγγραφέα/εκδότη πρέπει οι άδειες να επισυναφθούν στο άρθρο, εκτός και εάν είναι ελεύθερες για χρήση.

Λεζάντες των εικόνων: Οι λεζάντες των εικόνων μπαίνουν κάτω από την εικόνα (αντίθετα από ό,τι συμβαίνει στους πίνακες). Χρησιμοποιήστε για την αρίθμηση αραβικούς αριθμούς. Αν χρησιμοποιήσετε σύμβολα, βέλη, αριθμούς ή γράμματα για να χαρακτηρίσετε τμήματα των εικόνων, σημειώστε τα στο κάτω μέρος μετά την εικόνα και επεξηγήστε τα.

Η τήρηση των παραπάνω οδηγιών είναι απαραίτητη προϋπόθεση για τη δημοσίευση της εργασίας.

Πνευματικά δικαιώματα

Οι εργασίες που δημοσιεύονται στα *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* αποτελούν πνευματική ιδιοκτησία του συγγραφέα και του περιοδικού. Η δημοσίευση μιας εργασίας δεν συνεπάγεται αποδοχή των απόψεων των συγγραφέων από μέρους του περιοδικού.

Περιεχόμενα

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ

Ο πολυμορφισμός C677T στο γονίδιο MTHFR αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα για την ανάπτυξη διαβητικής νεφροπάθειας: μία μετανάλυση μελετών γενετικής συσχέτισης Θ. ΚΟΥΦΑΚΗΣ, Σ. ΚΑΡΡΑΣ, Χ. ΤΡΑΚΑΤΕΛΛΗ, Ε. ΑΓΓΕΛΟΥΔΗ, Μ. ΓΡΑΜΜΑΤΙΚΗ, Ε. ΡΑΠΤΗ, Π. ΖΕΜΠΕΚΑΚΗΣ, Κ. ΚΩΤΣΑ	209
--	-----

ΠΡΩΤΟΤΥΠΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ

Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του έτοιμου συνδυασμού ινσουλίνης Degludec/λιραγλουτίδης σε ενήλικες ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 ανεπαρκώς ρυθμισμένους με αντιδιαβητικά δισκία, GLP-1 RAs ή/και ινσουλίνη Τ. ΔΙΔΑΓΓΕΛΟΣ, Ζ. ΚΟΝΤΟΝΙΝΑΣ, Κ. ΤΖΙΟΜΑΛΟΣ, Χ. ΜΑΡΓΑΡΙΤΙΔΗΣ, Ι. ΣΤΕΡΓΙΟΥ, Σ. ΤΣΟΤΟΥΛΙΔΗΣ, Ε. ΚΑΡΛΑΦΤΗ, Α. ΜΟΥΡΟΥΓΛΑΚΗΣ, Α. ΧΑΤΖΗΤΟΛΙΟΣ	216
--	-----

Ο ρόλος του RPTN22 C1858T πολυμορφισμού στον Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1: πρώτη καταγραφή σε παιδιά και εφήβους ελληνικής καταγωγής Σ. ΓΚΙΖΑ, Α. ΓΟΥΛΑΣ, Ε. ΓΚΜΠΙΑΝΤΙ, Σ. ΕΥΦΡΑΙΜΙΔΟΥ, Ε. ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΥ-ΑΛΑΤΑΚΗ, Μ. ΕΜΠΟΡΙΑΔΟΥ, Α. ΓΑΛΛΗ-ΤΣΙΝΟΠΟΥΛΟΥ	224
--	-----

Η επίτευξη βέλτιστου γλυκαιμικού ελέγχου συσχετίζεται με τα επίπεδα γλυκόζης αίματος συμπτωματικής υπογλυκαιμίας σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1 Π. ΓΙΑΝΝΟΥΛΑΚΗ, Ε. ΚΟΤΖΑΚΙΟΥΛΑΦΗ, Ε. ΚΑΡΛΑΦΤΗ, Ζ. ΚΟΝΤΟΝΙΝΑΣ, Κ. ΤΖΙΟΜΑΛΟΣ, Α. ΧΑΤΖΗΤΟΛΙΟΣ, Τ. ΔΙΔΑΓΓΕΛΟΣ	232
--	-----

Μελέτη των μικροσωματιδίων στην εκτίμηση του θρομβωτικού μικροπεριβάλλοντος ασθενών με πρόσφατη διάγνωση Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου 2 Β. ΝΙΚΟΛΑΪΔΟΥ, Ε. ΓΚΑΛΙΑΓΚΟΥΣΗ, Ε. ΓΑΒΡΙΗΛΑΚΗ, Ε. ΓΙΑΝΝΑΚΗ, Π. ΑΝΥΦΑΝΤΗ, Ι. ΖΩΓΡΑΦΟΥ, Χ. ΣΑΜΠΙΑΝΗΣ, Σ. ΔΟΥΜΑ	242
--	-----

Συσχέτιση των επιπέδων ινσουλίνης νηστείας με την επίπτωση της υπογλυκαιμίας σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 που λαμβάνουν σουλφονυλουρίες Κ. ΚΟΛΟΚΑΣ, Θ. ΚΟΥΦΑΚΗΣ, Ι. ΑΒΡΑΜΙΔΗΣ, ΣΠ. ΓΕΡΟΥ, Μ. ΧΑΤΖΗΔΗΜΗΤΡΙΟΥ, Κ. ΚΑΖΑΚΟΣ, Κ. ΚΩΤΣΑ	249
--	-----

ΕΠΙΣΤΟΛΗ ΠΡΟΣ ΤΟΝ ΔΙΕΥΘΥΝΤΗ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Οι συνεργιστικές επιδράσεις της θεραπείας συνδυασμού πιογλιταζόνης και SGLT-2 αναστολέων στον Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 Δ. ΣΤΟΪΜΕΝΗΣ, Σ. ΘΕΟΦΑΝΙΔΟΥ	257
---	-----

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΣΥΓΓΡΑΦΕΩΝ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΩΝ ΕΤΟΥΣ 2018	259
---	-----

ERRATUM	262
----------------	-----

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ ΣΤΟΥΣ ΚΡΙΤΕΣ ΤΕΥΧΩΝ ΕΛΧ 2018	263
---	-----

ΠΡΟΣΕΧΕΙΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΕΛ.Ε.Μ.Ε.Δ.	264
---	-----

Contents

REVIEWS

- MTHFR C677T polymorphism predisposes to the development of diabetic nephropathy: a meta-analysis of genetic association studies**
KOUFAKIS TH, KARRAS S, TRAKATELLI CH, AGGELOUDI E, GRAMMATIKI M, RAPH E, ZEBEKAKIS P, KOTSA K 209
-

ORIGINAL PAPER

- Efficacy on metabolic parameters, MGFR and safety from the administration of ideglira in a real-life setting in poorly controlled patients with type 2 Diabetes Mellitus**
DIDANGELOS T, KODONINAS Z, TZIOMALOS K, MARGARITIDIS CH, STERGIUO I, TSOTOUOLIDIS S, KARLAFTI E, MOUROUGLAKIS A, HATZITOLIOS A 216
-

- The role of PTPN22 C1858T gene polymorphism in diabetes mellitus type 1: first evaluation in Greek children and adolescents**
GIZA S, GOULAS A, GBANDI E, EFFRAIMIDOU S, PAPADOPOULOU-ALATAKI E, EBORIADOU M, GALLI-TSINOPOULOU A 224
-

- Optimal glycemic control is correlated to blood glucose levels of symptomatic hypoglycemia in patients with diabetes mellitus type 1 (DM1)**
GIANNOULAKI P, KOTZAKIOULAFI E, KARLAFTI E, KONTONINAS Z, TZIOMALOS K, HATZITOLIOS A, DIDANGELOS T. 232
-

- A study of microvesicles in the assessment of the thrombotic microenvironment in newly diagnosed Diabetes Mellitus Type 2**
NIKOLAIDOU B, GKALIAGKOUSI E, GAVRIILAKI E, YANNAKI E, ANYFANTI P, ZOGRAFOU I, SAMPANIS CH, DOUMA S. 242
-

- Correlation between fasting insulin levels and incidence of hypoglycemic episodes in patients with type 2 Diabetes Mellitus on treatment with sulfonylureas**
KOLOKAS K, KOUFAKIS T, AVRAMIDIS I, GEROU S, KAZAKOS K, KOTSA K. 249
-

EDITORIAL LETTER

- Synergistic interactions of combination therapy with pioglitazone and SGLT-2 inhibitors in Diabetes Mellitus type 2**
STOIMENIS D, THEOFANIDOU S. 257
-

- LIST OF AUTHORS OF PUBLICATION IN 2018** 259
-

- ERRATUM** 262
-

- ACKNOWLEDGEMENTS TO REVIEWERS 2018** 263
-

- FUTURE MEETINGS OF HELLENIC ASSOCIATION FOR THE STUDY AND EDUCATION OF DIABETES MELLITUS** 264
-

Ο πολυμορφισμός C677T στο γονίδιο MTHFR αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα για την ανάπτυξη διαβητικής νεφροπάθειας: μία μεταανάλυση μελετών γενετικής συσχέτισης

Θ. Κουφάκης
Σ. Καρούς
Χ. Τρακατέλλη
Ε. Αγγελούδη
Μ. Γραμματίκη
Ε. Ράπτη
Π. Ζεμπεκάκης
Κ. Κώτσα

Περίληψη

Ο πολυμορφισμός MTHFR C677T σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης στο πλάσμα και έχει κατά καιρούς προταθεί ως παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη διαβητικής νεφροπάθειας (ΔΝ). Ωστόσο, οι μελέτες που εξέτασαν την παραπάνω σχέση στερούνταν επαρκούς ισχύος και παρήγαγαν αντιφατικά αποτελέσματα. Για τους λόγους αυτούς, διεξαγάγαμε μία μεταανάλυση των σχετικών μελετών. Αναζητήσαμε συστηματικά στη βάση δεδομένων Pubmed μελέτες που έχουν εξετάσει τη σχέση μεταξύ του πολυμορφισμού MTHFR C677T και της ΔΝ. Υπολογίσθηκε ο γενικευμένος λόγος πιθανοτήτων (OR_G) με το μοντέλο των τυχαίων επιδράσεων και προσδιορίστηκε η ετερογένεια ανάμεσα στις μελέτες. Η ποιότητα των μελετών ελέγχθηκε εξετάζοντας τη συμμόρφωση της γονοτυπικής κατανομής των μαρτύρων στην ισορροπία Hardy-Weinberg (HWE). Διεξήχθησαν επιμέρους αναλύσεις για ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1 (ΣΔ1) και 2 (ΣΔ2), για τους Καυκάσιους καθώς και για τις μελέτες σε HWE. Δεκαοχτώ μελέτες ασθενών μαρτύρων πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης στη μεταανάλυση, παρέχοντας δεδομένα για συνολικά 2.450 ασθενείς και 3.131 μαρτυρες. Σε 12 μελέτες, η γονοτυπική κατανομή της ομάδας μαρτύρων ήταν σύμφωνη με το HWE. Η ετερογένεια ανάμεσα στις μελέτες ήταν εξαιρετικά υψηλή ($I^2=86\%$). Συνολικά, ο πολυμορφισμός MTHFR C677T βρέθηκε να παρουσιάζει σημαντική συσχέτιση με τον κίνδυνο ανάπτυξης ΔΝ (OR_G 1.63, 95% CI 1.212-2.206). Οι επιμέρους αναλύσεις παρήγαγαν επίσης σημαντικές συσχετίσεις σε ό,τι αφορά τους ασθενείς με ΣΔ1 (OR_G 1.84, 95% CI 1.009-3.382), τους ασθενείς με ΣΔ2 (OR_G 1.58, 95% CI 1.115-2.241) και τους Καυκάσιους (OR_G 1.32, 95% CI 1.004-1.754). Όταν αποκλείστηκαν από την ανάλυση οι μελέτες που δεν παρουσίαζαν συμμόρφωση στο HWE, η σχέση του πολυμορφισμού με τη ΔΝ παρέμεινε στατιστικά σημαντική (OR_G 1.59, 95% CI 1.055-2.394). Η παρούσα μεταανάλυση παρέχει ενδείξεις πως ο πολυμορφισμός C677T στο γονίδιο MTHFR αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα για την ανάπτυξη ΔΝ σε ασθενείς με ΣΔ1 και ΣΔ2. Περισσότερες μελέτες απαιτούνται προκειμένου να καταλήξουμε σε ασφαλή συμπεράσματα σχετικά με το γενετικό υπόβαθρο της ΔΝ.

Τμήμα Ενδοκρινολογίας και
Μεταβολισμού – Διαβητολογικό
Κέντρο, Α' Παθολογική Κλινική
ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ,
Θεσσαλονίκη

Εισαγωγή

Η Διαβητική Νεφροπάθεια (ΔΝ) αποτελεί σοβαρή μικροαγγειακή επιπλοκή του Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου 1 (ΣΔ1) και τύπου 2 (ΣΔ2) και ταυτόχρονα πρωτεύον αίτιο νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου¹. Αποτελεί σύνθετη νοσολογική οντότητα, στην αιτιοπαθογένεια της οποίας συμβάλλουν πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις γενετικών και περιβαλλοντικών συνιστωσών².

Η αναγωγή του μεθυλενοτετραϋδροφυλλικού (Methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR) είναι ένα ένζυμο το οποίο παίζει κομβικό ρόλο στον μεταβολισμό της ομοκυστεΐνης προς μεθειονίνη, καταλύοντας τη μετατροπή του 5,10-μεθυλενοτετραϋδροφυλλικού σε 5-μεθυλτετραϋδροφυλλικό. Στο γονίδιο της MTHFR, το οποίο εδράζεται στο χρωμόσωμα 1, απαντά –μεταξύ άλλων– ο πολυμορφισμός C677T (εξόνιο 4 στο κωδόνιο 222), στον οποίο η αντικατάσταση C>T στη θέση 677 οδηγεί σε αντικατάσταση της αλανίνης από βαλίνη³. Η ομοζυγωτία για το αλληλίο T σχετίζεται με μειωμένη ενεργότητα του ενζύμου και αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης στο πλάσμα⁴. Δεδομένου ότι υψηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης είναι τοξικά για το ενδοθήλιο⁵, η φορία του MTHFR C677T έχει συνδεθεί με πλήθος αγγειακών νοσημάτων, μεταξύ των οποίων η στεφανιαία νόσος και η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση⁶.

Μέχρι σήμερα, αρκετές μελέτες έχουν εξετάσει τη σχέση ανάμεσα στον πολυμορφισμό MTHFR C677T και τον κίνδυνο ανάπτυξης ΔΝ, σε ασθενείς τόσο με ΣΔ1 όσο και με ΣΔ2. Ωστόσο, οι παραπάνω μελέτες στερούνταν επαρκούς ισχύος και παρήγαγαν αντιφατικά μεταξύ τους αποτελέσματα. Για τους λόγους αυτούς, προχωρήσαμε στη μεταανάλυση των διαθέσιμων μελετών, προκειμένου να αποσαφηνίσουμε τον ρόλο του MTHFR C677T στην αιτιοπαθογένεια της ΔΝ.

Μέθοδοι

Επιλογή των μελετών

Αναζητήσαμε συστηματικά στη βάση δεδομένων Pubmed μελέτες που εξέτασαν τη σχέση του πολυμορφισμού με τη ΔΝ, χρησιμοποιώντας ως κριτήρια αναζήτησης τους κάτωθι όρους: “MTHFR” or “Methylenetetrahydrofolate reductase” or “C677T” and “diabetic nephropathy”. Κατόπιν αρχικής επιλογής από τις διαθέσιμες περιλήψεις, οι μελέτες που

θεωρήθηκαν υποψήφιες διαβάστηκαν στο σύνολό τους, προκειμένου να διαπιστωθεί η καταλληλότητά τους για συμπερίληψη στη μεταανάλυση. Αναφορές περιπτώσεων, ανασκοπήσεις, άρθρα σύνταξης και επιστολές αποκλείστηκαν από την ανάλυση, καθώς και άρθρα γραμμένα σε άλλες γλώσσες πέραν της Αγγλικής.

Μελέτες ασθενών – μαρτύρων που παρείχαν την πλήρη γονοτυπική κατανομή διαβητικών ασθενών με μικρο- ή/και μακροαλβουμινουρία, ανεξαρτήτως της έκπτωσης του ρυθμού σπειραματικής διήθησης καθώς και διαβητικών μαρτύρων χωρίς ΔΝ, θεωρήθηκαν υποψήφιες για ένταξη στη μεταανάλυση.

Εξαγωγή δεδομένων

Από κάθε μελέτη εξάγονταν οι ακόλουθες πληροφορίες ενδιαφέροντος: πρώτος συγγραφέας, έτος δημοσίευσης, φυλετική προέλευση των συμμετεχόντων, τύπος διαβήτη, αριθμός και γονοτυπική κατανομή ασθενών και μαρτύρων. Οι πληροφορίες αυτές καταγράφονταν σε ειδικές φόρμες.

Μεταανάλυση

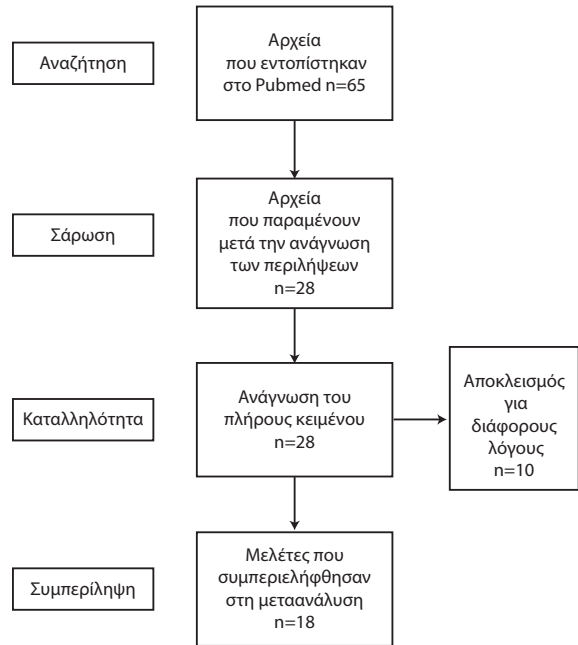
Η συσχέτιση ανάμεσα στον γονότυπο και τη ΔΝ εξετάστηκε με τον υπολογισμό του γενικευμένου λόγου πιθανοτήτων (Generalized Linear Odds Ratio / OR_G)⁷. Ο OR_G εκφράζει την πιθανότητα νόσησης ενός ατόμου, λαμβάνοντας υπ’ όψιν ότι οι ασθενείς έχουν μεγαλύτερο «μεταλλακτικό φορτίο» σε σχέση με τους υγιείς⁸. Ο OR_G υπολογίστηκε με το μοντέλο των τυχαίων επιδράσεων των DerSimonian και Laird⁹. Οι συσχετίσεις παρουσιάζονται ως λόγοι πιθανοτήτων με τα αντίστοιχα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (CIs). Η ετερογένεια ανάμεσα στις μελέτες υπολογίστηκε με το στατιστικό μέτρο Cochran’s Q και αποτυπώθηκε με το μέτρο I², το οποίο λαμβάνει τιμές από 0 έως 100 %, με τις υψηλότερες τιμές να υποδηλώνουν μεγαλύτερη ετερογένεια¹⁰. Ο OR_G υπολογίστηκε με τη χρήση του λογισμικού ORGGASMA (<http://biomath.med.uth.gr>). Η ποιότητα των μελετών ελέγχθηκε εξετάζοντας τη συμμόρφωση της γονοτυπικής κατανομής των μαρτύρων στην ισορροπία Hardy-Weinberg (HWE) με τη χρήση του Fisher’s exact test¹¹. Απόκλιση από το HWE είναι πιθανό να υποδηλώνει λάθη στη γονοτύπωση, διαστρωμάτωση πληθυσμού ή προκατάληψη στη διαδικασία επιλογής των μαρ-

τύρων¹². Τέλος, διεξήχθησαν επιμέρους αναλύσεις για ασθενείς με ΣΔ1 και ΣΔ2, για τους Κανκάσιους καθώς και αποκλειστικά για τις μελέτες σε HWE.

Αποτελέσματα

Μελέτες

Συνολικά εντοπίστηκαν 65 τίτλοι. Μετά την εφαρμογή των σχετικών κριτηρίων, 18 μελέτες κρίθηκαν κατάλληλες για να συμπεριληφθούν στην παρούσα μετα-ανάλυση¹³⁻²⁹. Η διαδικασία επιλογής των μελετών περιγράφεται στο **Διάγραμμα 1**. Τα βασικά χαρακτηριστικά των συμπεριληφθεισών μελετών, καθώς και η γονοτυπική κατανομή ασθενών και μαρτύρων, παρουσιάζονται στον **Πίνακα 1**. Οι εν λόγω μελέτες παρείχαν δεδομένα για συνολικά 2.450 ασθενείς με ΔΝ και 3.131 μάρτυρες. Σε 12 μελέτες, η γονοτυπική κατανομή της ομάδας μαρτύρων ήταν σύμφωνη με το HWE. Τέσσερις μελέτες συμπεριελάβαν ασθενείς με ΣΔ1 και 14 ασθενείς με ΣΔ2. Εννέα από τις 18 μελέτες αφορούσαν σε Κανκάσιους.

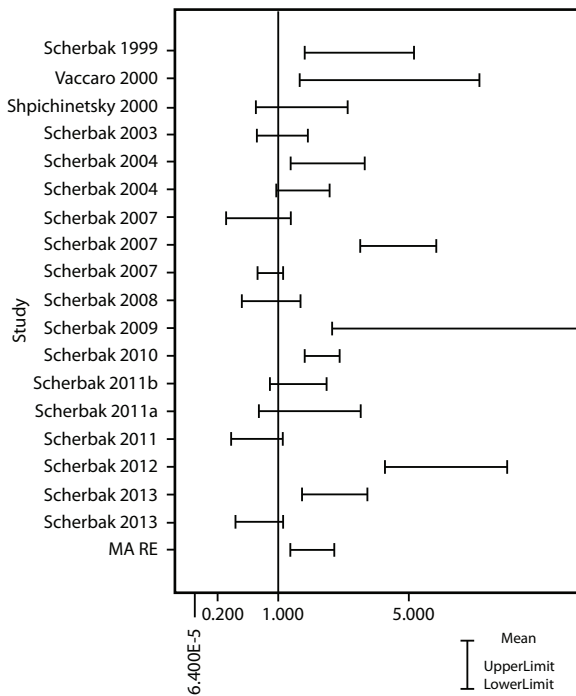


Διάγραμμα 1. Διάγραμμα ροής που περιγράφει τη διαδικασία επιλογής των μελετών που συμπεριελήφθησαν στη μεταανάλυση.

Πίνακας 1. Τα κύρια χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριελήφθησαν στη μεταανάλυση.

α/α	Ιος συγγραφέας, έτος (β/α)	Φυλετική Προέλευση	Τύπος Διαβήτη	Ασθενείς (n)	Μάρτυρες (n)	Συμμόρφωση στο HWE	Ασθενείς			Μάρτυρες		
							TT	CT	CC	TT	CT	CC
1	Shcherbak, 1999 (13)	Κανκάσιοι	ΣΔ1	51	91	Ναι	11	21	19	5	29	56
2	Shpichinetsky, 2000 (14)	Κανκάσιοι	ΣΔ2	55	43	Ναι	10	22	23	6	16	21
3	Vaccaro, 2000 (15)	Κανκάσιοι	ΣΔ1	20	46	Ναι	10	6	4	6	20	20
4	Makita, 2003 (16)	Κανκάσιοι	ΣΔ1	88	310	Ναι	13	35	40	32	143	135
5	Ksiazek, 2004 (17)	Κανκάσιοι	ΣΔ2	171	155	Ναι	29	65	77	15	58	82
6	Sun, 2004 (18)	Ασιάτες	ΣΔ2	124	96	Όχι	26	53	45	16	23	57
7	Mitraoui, 2007 (19)	Άραβες	ΣΔ2	93	267	Όχι	26	56	11	36	79	152
8	Boger, 2007 (20)	Κανκάσιοι	ΣΔ2	439	476	Ναι	32	219	188	58	221	197
9	Eroglu, 2007 (21)	Τούρκοι	ΣΔ2	47	56	Ναι	1	20	26	6	25	25
10	Maeda, 2008 (22)	Ασιάτες	ΣΔ2	72	87	Όχι	15	25	32	10	51	26
11	Ukinc, 2009 (23)	Τούρκοι	ΣΔ2	22	30	Ναι	0	16	6	0	8	22
12	Nemr, 2010 (24)	Άραβες	ΣΔ2	476	637	Όχι	78	162	236	41	186	410
13	Zsom, 2011a (25)	Κανκάσιοι	ΣΔ1	21	200	Όχι	2	11	8	24	72	104
14	Zsom, 2011b (25)	Κανκάσιοι	ΣΔ2	93	200	Όχι	10	44	39	24	72	104
15	Movva, 2011 (26)	Ινδοί	ΣΔ2	136	100	Ναι	0	30	106	0	32	68
16	El-Baz, 2012 (27)	Άραβες	ΣΔ2	102	100	Ναι	24	46	32	3	19	78
17	Kumar, 2013 (28)	Ινδοί	ΣΔ2	407	185	Ναι	18	129	260	3	35	147
18	Tomic, 2013 (29)	Κανκάσιοι	ΣΔ2	33	52	Ναι	5	15	13	11	22	19

α/α: αύξων αριθμός, β/α: βιβλιογραφική αναφορά, ΣΔ1: Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 1, ΣΔ2: Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2, HWE: Hardy-Weinberg Equilibrium



Διάγραμμα 2. Διάγραμμα τύπου forest plot στο οποίο αποτυπώνονται οι λόγοι πιθανοτήτων των επιμέρους μελετών καθώς και ο συγκεντρωτικός λόγος πιθανοτήτων (MA RE = Meta-analysis Random Effects).

Συνολική Ανάλυση

Η ετερογένεια ανάμεσα στις μελέτες ήταν εξαιρετικά υψηλή ($I^2=86\%$). Ο πολυμορφισμός MTHFR C677T βρέθηκε να παρουσιάζει σημαντική συσχέτιση με τον κίνδυνο ανάπτυξης ΔΝ ($OR_G 1.63, 95\% CI 1.212-2.206$) (Διάγραμμα 2).

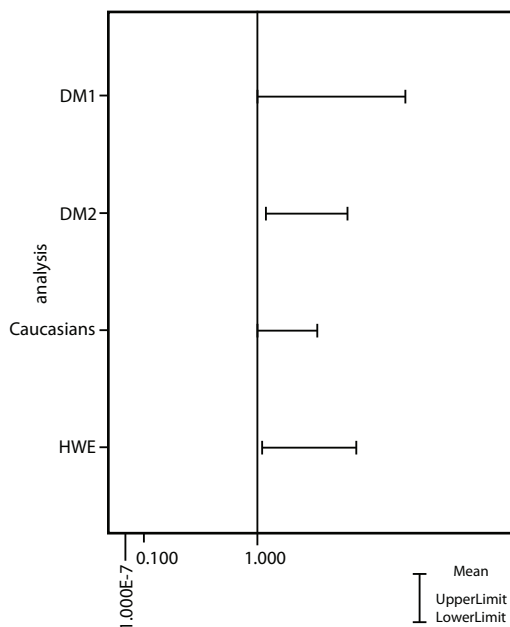
Επιμέρους αναλύσεις

Οι επιμέρους αναλύσεις παρήγαγαν επίσης σημαντικές συσχετίσεις σε ό,τι αφορά τους ασθενείς με ΣΔ1 ($OR_G 1.84, 95\% CI 1.009-3.382$), τους ασθενείς με ΣΔ2 ($OR_G 1.58, 95\% CI 1.115-2.241$) και τους Καυκάσιους ($OR_G 1.32, 95\% CI 1.004-1.754$). Όταν αποκλείστηκαν από την ανάλυση οι μελέτες που δεν παρουσίαζαν συμμόρφωση στο HWE, η σχέση του πολυμορφισμού με τη ΔΝ παρέμεινε στατιστικά σημαντική ($OR_G 1.59, 95\% CI 1.055-2.394$) (Διάγραμμα 3).

Συζήτηση

Διάφοροι μηχανισμοί έχουν προταθεί προκειμένου να ερμηνεύσουν τον τρόπο με τον οποίο η υπερμοκουστεϊναιμία προάγει αθηροσκληρωτικές και θρομβωτικές διαδικασίες. Υπάρχουν ενδείξεις πως υψηλά επίπεδα ομοκουστεϊνης αυξάνουν τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων στο αγγειακό τοίχωμα³⁰, ενώ παράλληλα ενισχύουν την έκφραση του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF) σε κυτταρικές σειρές, μέσω ενεργοποίησης της μεταγραφής του γονιδίου του VEGF³¹. Ο VEGF είναι προ-αγγειογενετικός παράγοντας του οποίου ο δυνητικός ρόλος στην παθογένεια της ΔΝ έχει επισημανθεί από προηγούμενες μελέτες³². Κατά συνέπεια, η συσχέτιση του MTHFR C677T με τη ΔΝ θα μπορούσε να ερμηνευθεί στη βάση του ότι ο πολυμορφισμός αποτελεί γενετικό καθοριστή της υπερμοκουστεϊναιμίας.

Τα αποτελέσματα της παρούσας μεταανάλυσης θα πρέπει να αναγνωστούν υπό το φως κάποιων περιορισμών. Για παράδειγμα, η συγκεκριμένη ανάλυση συμπεριέλαβε άρθρα δημοσιευμένα σε περιοδικά που καταχωρούνται στη βάση δεδομένων Pubmed. Είναι ωστόσο γνωστό ότι γενετικές μελέτες που καταδεικνύουν θετικές συσχετίσεις είναι πιθανότερο να δημοσιευτούν σε έγκυρα περιοδικά, σε αντίθεση με αρνητικές μελέτες που συχνότερα δημοσιεύονται σε περιοδικά που δεν ταξινο-



Διάγραμμα 3. Διάγραμμα τύπου forest plot στο οποίο αποτυπώνονται οι συγκεντρωτικοί λόγοι πιθανοτήτων των επιμέρους αναλύσεων για ασθενείς με ΣΔ1 και ΣΔ2, Καυκάσιους καθώς και για τις μελέτες σε HWE (DM1: Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1, DM2: Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2, HWE: Hardy-Weinberg Equilibrium).

μούνται σε γνωστές βάσεις δεδομένων^{6,12}. Επιπλέον η παρούσα ανάλυση είναι δυνατό να έχασε αξιολογικά άρθρα, γραμμένα σε άλλες γλώσσες πλην της Αγγλικής.

Ιδανικά, ο ορισμός της ΔΝ θα έπρεπε να συμπεριλάβει αποκλειστικά ασθενείς με μακροαλβουμινουρία και όχι με μικροαλβουμινουρία, δεδομένου ότι η τελευταία μπορεί να αναστραφεί στην πορεία του ΣΔ². Από την άλλη, ένας τόσο «αυστηρός» ορισμός της ΔΝ θα περιορίζε δραματικά τον αριθμό των υποψηφίων προς ένταξη στη μεταανάλυση μελετών. Οι διαφορές στον ορισμό της ΔΝ στις επιμέρους μελέτες, η ποικίλη φυλετική προέλευση των συμμετεχόντων και η απόκλιση ορισμένων μελετών από το HWE, θα μπορούσαν να ερμηνεύσουν την υψηλή ετερογένεια που διαπιστώθηκε ανάμεσα στις μελέτες.

Η ανάλυση ευαισθησίας με τη συμπεριληψη μόνο των «ποιοτικών» μελετών σε HWE, δεν ανέτρεψε το πρότυπο των αποτελεσμάτων, τα οποία διατήρησαν τη στατιστική τους σημαντικότητα. Ως εκ τούτου, θεωρείται απίθανο μελέτες ανεπαρκούς ποιότητας να αλλοίωσαν την εγκυρότητα της μεταανάλυσης.

Ενδιαφέρον σημείο στην ανάγνωση των αποτελεσμάτων αποτελεί το γεγονός ότι η σημαντικότητα της σχέσης πολυμορφισμού και ΔΝ διατηρήθηκε τόσο για τους ασθενείς με ΣΔ1 όσο και για αυτούς με ΣΔ2, υποδηλώνοντας κοινά παθογενετικά μονοπάτια στην ανάπτυξη της ΔΝ, ανεξάρτητα από τον τύπο του ΣΔ.

Συμπερασματικά, η παρούσα μεταανάλυση παρέχει ενδείξεις πως ο πολυμορφισμός C677T στο γονίδιο MTHFR αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα για την ανάπτυξη ΔΝ σε ασθενείς με ΣΔ1 και ΣΔ2. Ωστόσο, όπως συμβαίνει με όλα τα σύνθετα νοσήματα, πολλά μένουν να αποσαφηνιστούν σχετικά με τους μηχανισμούς που οδηγούν στη ΔΝ και ειδικότερα σε ό,τι αφορά τον τρόπο που γονίδια αλληλεπιδρούν με άλλα γονίδια αλλά και με το περιβάλλον. Περισσότερες και μεγαλύτερες μελέτες απαιτούνται προκειμένου να καταλήξουμε σε πιο ασφαλή συμπεράσματα σχετικά με το γενετικό υπόβαθρο της ΔΝ.

Abstract

Koufakis Th, Karras S, Trakatelli Ch, Aggeloudi E, Grammatiki M, Rapti E, Zebekakis P, Kotsa K. MTHFR C677T polymorphism predisposes to the development of diabetic nephropathy: a meta-

analysis of genetic association studies. *Hellenic Diabetol Chron* 2018; 4: 209-215.

MTHFR C677T polymorphism – a genetic determinant of hyperhomocysteinemia – has been associated with an increased risk of developing Diabetic Nephropathy (DN). However, relevant studies were not adequately powered and produced conflicting and inconclusive results. For the above reasons, we proceeded to a meta-analysis of available evidence to shed some light on the relationship between MTHFR C677T and DN. Pubmed was systematically searched to identify relevant studies. The Generalized Odds Ratio (OR_G) was calculated with Random Effects Model, as well as the heterogeneity between studies. The quality of included studies was judged according to compliance of genotype distribution in controls with the Hardy-Weinberg Equilibrium (HWE). Separate analyses were conducted for patients with Diabetes Mellitus Type 1 (DM1), Type 2 (DM2), for Caucasians and for studies in HWE. 18 studies were included in the meta-analysis, providing data for 2.450 cases and 3.131 controls. 12 studies were in HWE. The overall analysis produced a significant association between the polymorphism and DN (OR_G 1.63, 95% CI 1.212-2.206). The association remained significant for both DM1 (OR_G 1.84, 95% CI 1.009-3.382) and DM2 (OR_G 1.58, 95% CI 1.115-2.241) patients, for Caucasians (OR_G 1.32, 95% CI 1.004-1.754) and for studies in HWE (OR_G 1.59, 95% CI 1.055-2.394). In conclusion, the present meta-analysis provides evidence of significant relationship between MTHFR C677T and the risk of DN. More and larger studies are required, before reaching definite conclusions regarding the genetic background of DN.

Βιβλιογραφία

1. Gross JL, de Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic nephropathy: diagnosis, prevention, and treatment. *Diabetes Care* 2005; 28: 164-76.
2. Zintzaras E, Stefanidis I. Association between the GLUT1 gene polymorphism and the risk of diabetic nephropathy: a meta-analysis. *J Hum Genet* 2005; 50: 84-91.
3. Goyette P, Sumner JS, Milos R, Duncan AM, Rosenblatt DS, Matthews RG, et al. Human methylenetetrahydrofolate reductase: isolation of cDNA, mapping and mutation identification. *Nat Genet* 1994; 7: 195-200.
4. Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 1995; 10: 111-13.

5. Bostom AG, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH. Power shortage: clinical trials testing the “homocysteine hypothesis” against a background of folic acid-fortified cereal grain flour. *Ann Intern Med* 2001; 135: 133-37.
6. Zintzaras E, Koufakis T, Ziakas PD, Rodopoulou P, Gianoulis S, Voulgarelis M. A meta-analysis of genotypes and haplotypes of methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms in acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Epidemiol* 2006; 21: 501-10.
7. Zintzaras E. The generalized odds ratio as a measure of genetic risk effect in the analysis and meta-analysis of association studies. *Stat Appl Genet Mol Biol* 2010; 9: article 21.
8. Zintzaras E. The power of generalized odds ratio in assessing association in genetic studies. *J Appl Stat* 2012; 39: 2569-81.
9. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7: 177-88.
10. Cochran WG. The combination of estimates from different experiments. *Biometrics* 1954; 10: 101-29.
11. Zintzaras E. Impact of Hardy-Weinberg equilibrium deviation on allele-based risk effect of genetic association studies and meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2010; 25: 553-60.
12. Zintzaras E, Lau J. Synthesis of genetic association studies for pertinent gene-disease associations requires appropriate methodological and statistical approaches. *J Clin Epidemiol* 2008; 61: 634-45.
13. Shcherbak NS, Shutskaya ZV, Sheidina AM, Larionova VI, Schwartz CH. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism as a risk factor for diabetic nephropathy in IDDM patients. *Mol Genet Metab* 1999; 68: 375-8.
14. Shpichinetsky V, Raz I, Friedlander Y, Goldschmidt N, Wexler ID, Ben-Yehuda A, et al. The association between two common mutations C677T and A1298C in human methylenetetrahydrofolate reductase gene and the risk for diabetic nephropathy in type II diabetic patients. *J Nutr* 2000; 130: 2493-7.
15. Vaccaro O, Perna AF, Mancini FP, Iovine C, Cuomo V, Sacco M, et al. Plasma homocysteine and microvascular complications in type 1 diabetes. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2000; 10: 297-304.
16. Makita Y, Moczulski DK, Bochenski J, Smiles AM, Warram JH, Krolewski AS. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism and susceptibility to diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 1189-94.
17. Ksiazek P, Bednarek-Skublewska A, Buraczynska M. The C677T methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation and nephropathy in type 2 diabetes mellitus. *Med Sci Monit* 2004; 10: BR47-51.
18. Sun J, Xu Y, Zhu Y, Lu H. Genetic polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase as a risk factor for diabetic nephropathy in Chinese type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 64: 185-90.
19. Mitraoui N, Ezzidi I, Chaieb M, Marmouche H, Aouni Z, Chaieb A, et al. MTHFR C677T and A1298C gene polymorphisms and hyperhomocysteinemia as risk factors of diabetic nephropathy in type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 75: 99-106.
20. Boger CA, Stubanus M, Haak T, Gotz AK, Christ J, Hoffmann U, et al. Effect of MTHFR C677T genotype on survival in type 2 diabetes patients with end-stage diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 154-62.
21. Eroglu Z, Erdogan M, Tetik A, Karadeniz M, Cetinalp S, Kosova B, et al. The relationship of the methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene polymorphism in Turkish type 2 diabetic patients with and without nephropathy. *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23: 621-4.
22. Maeda M, Yamamoto I, Fukuda M, Motomura T, Nishida M, Nonen S, et al. MTHFR gene polymorphism is susceptible to diabetic retinopathy but not to diabetic nephropathy in Japanese type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications* 2008; 22: 119-25.
23. Ukcinc K, Ersoz HO, Karahan C, Erem C, Eminagaoglu S, Hacihasanoglu AB, et al. Methyltetrahydrofolate reductase C677T gene mutation and hyperhomocysteinemia as a novel risk factor for diabetic nephropathy. *Endocrine* 2009; 36: 255-61.
24. Nemr R, Salman RA, Jawad LH, Juma EA, Keleshian SH, Almawi WY. Differential contribution of MTHFR C677T variant to the risk of diabetic nephropathy in Lebanese and Bahraini Arabs. *Clin Chem Lab Med* 2010; 48: 1091-4.
25. Zsom M, Fulop T, Zsom L, Barath A, Maroti Z, Endreffy E. Genetic polymorphisms and the risk of progressive renal failure in elderly Hungarian patients. *Hemodial Int* 2011; 15: 501-8.
26. Movva S, Alluri RV, Venkatasubramanian S, Vedicherla B, Vattam KK, Ahuja YR, et al. Association of methylene tetrahydrofolate reductase C677T genotype with type 2 diabetes mellitus patients with and without renal complications. *Genet Test Mol Biomarkers* 2011; 15: 257-61.
27. El-Baz R, Settin A, Ismaeel A, Khaleel AA, Abbas T, Tolba W, et al. MTHFR C677T, A1298C and ACE I/D polymorphisms as risk factors for diabetic nephropathy among type 2 diabetic patients. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2012; 13: 472-7.
28. Kumar R, Sharma RK, Agarwal S. Genetic predisposition for development of nephropathy in type 2 diabetes mellitus. *Biochem Genet.* 2013; 51: 865-75.
29. Tomić NG, Marusić S, Božikov V, Kusec R, Bacić-Vrca V, Tadić M. The relationship between methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene polymorphism and diabetic nephropathy in Croatian type 2 diabetic patients. *Coll Antropol.* 2013; 37: 789-93.
30. McCully KS. Homocysteine and vascular disease. *Nat Med* 1996; 2: 386-89.
31. Maeda M, Yamamoto I, Fujio Y, Azuma J. Homocysteine induces vascular endothelial growth factor expression

in differentiated THP-1 macrophages. *Biochim Biophys Acta* 2003; 1623: 41-46.
32. *Sung SH, Ziyadeh FN, Wang A, Pyagay PE, Kanwar YS,*

Chen S. Blockade of vascular endothelial growth factor signaling ameliorates diabetic albuminuria in mice. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 3093-104.

Λέξεις-κλειδιά:

Σακχαρώδης διαβήτης
Διαβητική νεφροπάθεια
MTHFR
Μεταανάλυση
Μελέτες γενετικής συσχέτισης
Υπερομοκυστεϊναιμία

Key-words:

Diabetes mellitus
Diabetic nephropathy
MTHFR
Meta-analysis
Genetic associations studies
Hyperhomocysteinemia

Αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του έτοιμου συνδυασμού ινσουλίνης Degludec/λιραγλουτίδης σε ενήλικες ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ανεπαρκώς ρυθμισμένους με αντιδιαβητικά δισκία, GLP-1 RAs ή/και ινσουλίνη

T. Διδάγγελος
Z. Κοντονίνας
K. Τζιόμαλος
X. Μαργαριτίδης
I. Στεργίου
Σ. Τσοτουλίδης
E. Καρλάφτη
A. Μουρουγλάκης
A. Χατζητόλιος

Διαβητολογικό Κέντρο,
Α' Προπαιδευτική Παθολογική
Κλινική, ΑΠΘ, ΠΓΝΘ
ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Περίληψη

Σκοπός: Να διερευνηθεί η κλινική έκβαση – σε πραγματικές συνθήκες – ασθενών με μακρά διάρκεια σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 και πτωχό γλυκαιμικό έλεγχο, έπειτα από χορήγηση του έτοιμου συνδυασμού ινσουλίνης Degludec/λιραγλουτίδης (IDegLira), ενώ προηγουμένως ελάμβαναν αντιδιαβητικά δισκία, ή/και GLP-1 RAs ή/και ινσουλίνη.

Ασθενείς-Μέθοδοι: Στην παρούσα ανοικτή, προοπτική μελέτη παρατήρησης, συμμετείχαν τριάντα πέντε διαδοχικοί ασθενείς, 42,9% άνδρες, μέσης ηλικίας $63,9 \pm 9,7$ έτη και μέση διάρκεια τύπου 2 σακχαρώδους διαβήτη $15,8 \pm 8,5$ έτη. Οι ασθενείς πριν τη χορήγηση IDegLira ελάμβαναν μετφορμίνη, αναστολείς DPP-4, σουλφονουλορίες, αναστολείς SGLT-2, GLP-1 RAs ή/και ινσουλίνη (βασική ή σχήμα βασικής-γευματικών ή μείγματα ινσουλινών). Μετά την έναρξη της θεραπείας με IDegLira, οι ασθενείς ελάμβαναν επιπλέον αντιδιαβητικά δισκία ή γευματική ινσουλίνη σε λίγες περιπτώσεις. Σε όλους τους ασθενείς χορηγήθηκε ο συνδυασμός IDegLira επί τρίμηνο τουλάχιστον. Τα δεδομένα που αφορούσαν τον γλυκαιμικό έλεγχο, το σωματικό βάρος, την αρτηριακή πίεση, τον μετρούμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης, τη συνολική δόση του IDegLira, καθώς και τις τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες του συνδυασμού, συλλέχθηκαν από τα ιατρικά αρχεία και τις αναφορές των ασθενών κατά τις επισκέψεις τους στο Διαβητολογικό Κέντρο.

Αποτελέσματα: Παρατηρήθηκε σημαντική ελάττωση της HbA_{1c} (από $8,9\% \pm 1,6\%$ σε $7,3\% \pm 0,7\%$, $p < 0,001$), του σωματικού βάρους (από $97,4 \pm 18,4$ kg σε $94,4 \pm 18,4$ kg, $p < 0,001$) και της συστολικής αρτηριακής πίεσης (από $135,6 \pm 19,4$ mmHg σε $130,7 \pm 16,4$ mmHg, $p < 0,05$) μετά τη χορήγηση του έτοιμου συνδυασμού ινσουλίνης Degludec/λιραγλουτίδης. Η διαστολική αρτηριακή πίεση δεν μεταβλήθηκε σημαντικά ($80,3 \pm 7,8$ mmHg και $79,3 \pm 7,4$ mmHg στην αρχή και στο τέλος της μελέτης αντίστοιχα, $p = NS$). Ο μετρούμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης με ραδιονουκλίδιο δεν μεταβλήθηκε σημαντικά ($74,7 \pm 17,4$ ml/min/1,73m² και $72,6 \pm 22,8$ ml/min/1,73m² στην αρχή και στο τέλος της μελέτης αντίστοιχα, $p = NS$). Η μέση δόση του IDegLira ήταν $35,9 \pm 13,8$ δοσολογικά βήματα. Δεν παρατηρήθηκαν επεισόδια σοβαρής υπογλυκαιμίας κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Συμπεράσματα: Ο έτοιμος συνδυασμός ινσουλίνης Degludec με λιραγλουτίδη (IDegLira) βελτίωσε σημαντικά τον μεταβολικό έλεγχο

σε πραγματικές συνθήκες ενηλίκων ασθενών με αρρυθμιστο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και μακρά διάρκεια νόσου, κυρίως σε άτομα που προηγουμένως ελάμβαναν ινσουλίνη και αντιδιαβητικά δισκία. Επιπλέον, ο IDegLira οδήγησε σε μείωση του σωματικού βάρους και της συστολικής αρτηριακής πίεσης σε αυτούς τους ασθενείς. Το προφίλ ασφαλείας του συνδυασμού ήταν αντίστοιχο με προηγούμενες έρευνες.

Εισαγωγή

Η εξελικτική πορεία του Σακχαρώδους Διαβήτη Τύπου 2 (ΣΔΤ2) οδηγεί συνήθως σε εντατικοποίηση της θεραπείας σε πολλούς ασθενείς, ώστε να διατηρηθεί ο καλός γλυκαιμικός έλεγχος. Η επίτευξη άριστου μεταβολικού ελέγχου με την ελαχιστοποίηση του κινδύνου υπογλυκαιμικών επεισοδίων έχει δείχθει ότι μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης επιπλοκών ή/και καθυστερεί την εξέλιξη αυτών^{1,2,3}. Η ινσουλίνη παραμένει η πιο αποτελεσματική αντιδιαβητική αγωγή και συνήθως χορηγείται όταν δεν μπορεί να επιτευχθεί ο γλυκαιμικός στόχος με υγιεινοδιαιτητικά μέτρα, αντιδιαβητικά δισκία και αγωνιστές των υποδοχέων GLP-1 (GLP-1 RAs)⁴. Οι GLP-1 RAs μειώνουν αποτελεσματικά τη HbA_{1c}, προκαλούν σημαντική απώλεια βάρους, με χαμηλό κίνδυνο υπογλυκαιμίας⁵. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει κλινικό όφελος με τη συγχρόνηση βασικής ινσουλίνης και GLP-1 RAs^{6,7,8}, ενώ η προσθήκη GLP-1 RAs σε βασική ινσουλίνη μετά τη μη επίτευξη καλού γλυκαιμικού ελέγχου μετά τη χορήγηση της τελευταίας προτείνεται από τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες³.

Ο έτοιμος συνδυασμός σε μία ένεση ινσουλίνης Degludec/λιραγλουτίδης (IDegLira) είναι ο πρώτος ο οποίος αποτελείται από μία βασική ινσουλίνη και έναν αγωνιστή των υποδοχέων GLP-1 μακράς δράσης. Η αθροιστική δράση των δύο δραστικών ουσιών του συνδυασμού μπορεί να επιτύχει τον έλεγχο τόσο της γλυκόζης νηστείας, όσο και των μεταγευματικών επιπέδων του σακχάρου αίματος. Η IDegLira διατίθεται σε μορφή πέννας που ενίεται υποδοριώς μία φορά την ημέρα, ανεξαρτήτως γευμάτων, κατά προτίμηση την ίδια ώρα, αν και θεωρητικά μπορεί να δοθεί οποτεδήποτε. Τιτλοποιείται σε δοσολογικά βήματα, το καθένα από τα οποία περιέχει 1 μονάδα ινσουλίνης Degludec και 0,036 mg λιραγλουτίδης. Η μέγιστη δόση που μπορεί να χορηγηθεί σε 1 φορά είναι 50 μονάδες ινσουλίνης Degludec και 1,8 mg λιραγλουτίδης⁹.

Ο σκοπός της μελέτης ήταν να διερευνηθεί η

αποτελεσματικότητα, σε πραγματικές συνθήκες, του έτοιμου συνδυασμού ινσουλίνης Degludec/λιραγλουτίδης στον γλυκαιμικό έλεγχο ενηλίκων ασθενών με μακρά διάρκεια ΣΔΤ2, οι οποίοι είχαν ανεπαρκή ρύθμιση και ελάμβαναν προηγουμένως αντιδιαβητικά δισκία ή/και ινσουλίνη (βασική ή μείγματα ή σχήμα βασικής/γευματικών) ή/και GLP-1 RAs σε όλους τους δυνατούς συνδυασμούς. Επίσης, η αναζήτηση ευνοϊκής επίδρασης του συνδυασμού στο σωματικό βάρος, την αρτηριακή πίεση και τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης, καθώς και η ασφάλεια του IDegLira συγκρινόμενη με την προηγούμενη συμβατική αντιδιαβητική θεραπεία.

Ασθενείς – Μέθοδοι

Στην παρούσα ανοικτή, προοπτική μελέτη παρατήρησης έλαβαν μέρος τριάντα πέντε (35) διαδοχικοί ασθενείς, οι οποίοι παρακολουθούνται στο Διαβητολογικό Κέντρο της Α' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής του ΑΠΘ Γενικού Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου «ΑΧΕΠΑ» της Θεσσαλονίκης, για το χρονικό διάστημα μεταξύ Μαΐου 2016 και Ιουλίου 2017. Η μελέτη διεξήχθη σύμφωνα με τις ηθικές αρχές της διακήρυξης του Ελσίνκι¹⁰, τις αρχές βιοηθικής του Α.Π.Θ. και μετά από έγγραφη συγκατάθεση των ασθενών.

Οι ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη έπασχαν από Σακχαρώδη Διαβήτη Τύπου 2, ήταν ≥ 18 ετών και είχαν HbA_{1c} $> 7\%$, ενώ ελάμβαναν ως θεραπεία αντιδιαβητικά δισκία ή αγωνιστές υποδοχέων GLP-1 ή/και ινσουλίνη (βασική ή μείγματα ή σχήμα βασικής/γευματικών), σε όλους τους δυνατούς συνδυασμούς, για 90 ημέρες τουλάχιστον πριν τη χορήγηση του έτοιμου συνδυασμού ινσουλίνης Degludec/λιραγλουτίδης. Δεν έγινε καμία αλλαγή στην αντιυπερτασική αγωγή κατά τη διάρκεια της μελέτης. Ασθενείς με ρυθμό σπειραματικής διήθησης < 30 ml/min/1,73 m² αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

Σε όλους τους συμμετέχοντες διενεργήθηκε κλινική εξέταση, οπότε και μετρήθηκαν το βάρος σώματος, η αρτηριακή πίεση, ενώ η HbA_{1c} προσδιορίστηκε στο εργαστήριο βιοχημείας με τη μέθοδο HPLC. Ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης μετρήθηκε στο εργαστήριο πυρηνικής ιατρικής με το ραδιονουκλίδιο ⁵¹Cr.

Ο έτοιμος συνδυασμός ινσουλίνης Degludec/λιραγλουτίδης (100 units/mL insulin degludec and 3.6 mg/mL liraglutide) χορηγήθηκε στους ασθενείς

υποδορίως με έτοιμη πένα των 3 mL, μία φορά ημερησίως, οποιαδήποτε ώρα της ημέρας, κατά προτίμηση όμως βραδινή ώρα και την ίδια ώρα κάθε μέρα. Επιπλέον, όλοι οι ασθενείς έλαβαν μετφορμίνη, ενώ σε λίγες περιπτώσεις και γευματική ινσουλίνη. Οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε θεραπεία για τρεις (3) μήνες τουλάχιστον και στη συνέχεια επαναξιολογήθηκαν κλινικά και υποβλήθηκαν σε εργαστηριακές εξετάσεις.

Συμμετείχαν δεκαπέντε (15) άνδρες (42,9%) και είκοσι (20) γυναίκες (57,1%), με μέσο όρο ηλικίας $63,9 \pm 9,7$ έτη και εύρος ηλικιών από 44 έως 87 έτη. Η διάρκεια του Σακχαρώδους Διαβήτη ήταν $15,8 \pm 8,5$ έτη (εύρος 1 έως 40 έτη), ενώ η μέση τιμή της HbA_{1c} βάρσης ήταν $8,9\% \pm 1,6\%$. Αρχικά, το μέσο βάρος σώματος ήταν $97,4 \pm 18,4$ kg, η μέση συστολική αρτηριακή πίεση μετρήθηκε στα $135,6 \pm 19,4$ mmHg, η μέση διαστολική αρτηριακή πίεση στα $80,3 \pm 7,8$ mmHg και ο μέσος ρυθμός σπειραματικής διήθησης ήταν $74,7 \pm 17,4$ ml/min/1,73 m². Πριν την έναρξη στη μελέτη, δεκατρις (13) ασθενείς ελάμβαναν μόνο αντιδιαβητικά δισκία, δεκατέσσερις (14) αντιδιαβητικά δισκία και ινσουλίνη (βασική ή σε έτοιμα μείγματα), σε τρεις (3) ασθενείς χορηγούνταν αντιδιαβητικά δισκία και GLP-1 RAs, σε τέσσερις (4) αντιδιαβητικά δισκία και GLP-1 RAs και ινσουλίνη (βασική ή έτοιμα μείγματα), ενώ ένας (1) ασθενής υποβαλλόταν σε σχήμα με μία ένεση βασικής και τριών γευματικών ινσουλινών. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών πριν τη χορήγηση του IDegLira απεικονίζονται στον πίνακα 1.

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά ασθενών πριν τη χορήγηση του IDegLira.

Σύνολο ασθενών	35
Γυναίκες / Άνδρες, %	57,1 / 42,9
Ηλικία, έτη	$63,9 \pm 9,7$
Διάρκεια διαβήτη, έτη	$15,8 \pm 8,5$
HbA _{1c} , %	$8,9 \pm 1,6$
Βάρος σώματος, kg	$97,4 \pm 18,4$
Συστολική ΑΠ, mmHg	$135,6 \pm 19,4$
Διαστολική ΑΠ, mmHg	$80,3 \pm 7,8$
GFR, ml/min/1,73 m ²	$74,7 \pm 17,4$
Αντιδιαβητικά δισκία, ασθενείς	13
Αντιδιαβητικά δισκία+ Ινσουλίνη (Μείγματα ή βασική), ασθενείς	14
Αντιδιαβητικά δισκία + GLP-1, ασθενείς	3
Αντιδιαβητικά δισκία + GLP-1 + Ινσουλίνη, ασθενείς	4
Ινσουλίνη (basal-bolus), ασθενείς	1

Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν η αλλαγή στη HbA_{1c} από την τιμή βάσης μετά από τρεις (3) μήνες θεραπείας τουλάχιστον. Δευτερογενή καταληκτικά σημεία ήταν αλλαγές από τις τιμές βάσης στο σωματικό βάρος, την αρτηριακή πίεση και τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR).

Οι μεταβλητές ασφαλείας περιελάμβαναν τον αριθμό των ανεπιθύμητων ενεργειών που προκλήθηκαν από τη θεραπεία με IDegLira και τα επιβεβαιωμένα επεισόδια υπογλυκαιμίας. Επιβεβαιωμένη υπογλυκαιμία ορίστηκε ως η τιμή γλυκόζης πλάσματος <56 mg/dL ή τιμή γλυκόζης στο τριχοειδικό αίμα <70 mg/dL κατά τον αυτοέλεγχο γλυκόζης αίματος από τον ασθενή. Ως σοβαρή υπογλυκαιμία ορίστηκε αυτή κατά την οποία απαιτήθηκε η συμβολή τρίτου προσώπου για την ανάπτυξή της.

Οι αναφορές των ασθενών και τα ευρήματα από την κλινική εξέταση καταγράφηκαν στα ιατρικά αρχεία των ασθενών κατά τις επισκέψεις τους στο εξωτερικό ιατρείο του Διαβητολογικού Κέντρου.

Στατιστική ανάλυση

Τα δεδομένα αναλύθηκαν με το στατιστικό πακέτο SPSS (version 17.0; SPSS, Chicago, IL, USA).

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως ποσοστά για τις κατηγορικές μεταβλητές και ως μέση και τυπική απόκλιση για τις συνεχείς μεταβλητές. Οι διαφορές στις κατηγορικές μεταβλητές μεταξύ των ομάδων κατά την έναρξη αξιολογήθηκαν με τη δοκιμασία chi-square (χ^2).

Οι διαφορές σε συνεχείς μεταβλητές μεταξύ των ομάδων στην αρχή και στο τέλος της εξέτασης, πραγματοποιήθηκαν με independent samples t-test.

Two-tailed $p < 0,05$ ορίστηκε ως στατιστικά σημαντικό.

Αποτελέσματα

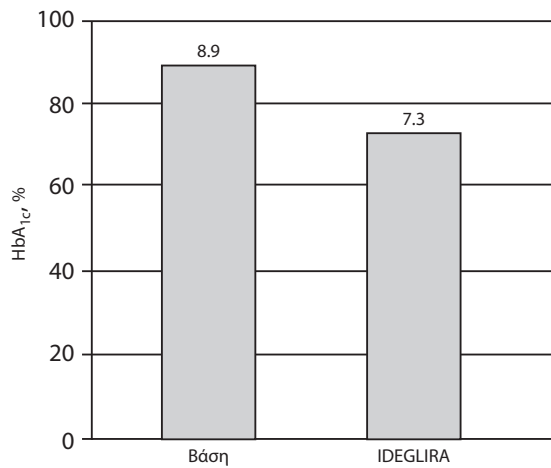
Μετά από τουλάχιστον τρεις (3) μήνες θεραπείας με τον έτοιμο συνδυασμό ινσουλίνης Degludec/λιραγλουτίδης, η μέση τιμή της HbA_{1c} ελαττώθηκε στατιστικά σημαντικά από την τιμή βάσης 8,9% στο 7,3% ($p < 0,001$). Η μέση ελάττωση της HbA_{1c} ήταν δηλαδή 1,6% (Πίνακας 2, σχήμα 1).

Η παρατηρούμενη μέση τιμή του βάρους σώματος των ασθενών μειώθηκε στατιστικά σημαντικά κατά 3 kg από την τιμή βάσης, ήτοι από 97,4 kg στα 94,4 kg ($p < 0,001$) μετά από τρεις (3) τουλάχιστον μήνες θεραπείας με IDegLira (Πίνακας 2, σχήμα 2).

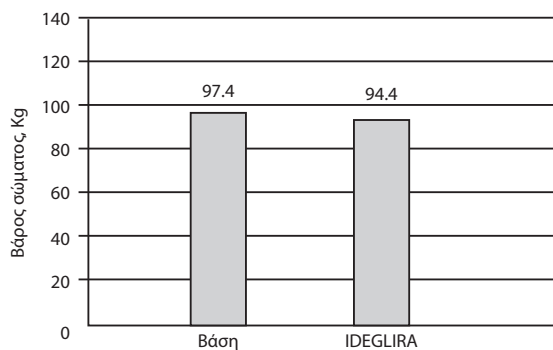
Σημαντική επίσης ήταν η μείωση της συστολικής

Πίνακας 2. Μεταβολές προ και μετά την χορήγηση του συνδυασμού IDegLira.

Παράμετροι	Προηγούμενη θεραπεία	IDegLira	P value
HbA _{1c} , %	8,9±1,6	7,3±0,7	p<0,001
Σωματικό Βάρος, kg	97,4±18,4	94,4±18,4	p<0,001
Συστολική ΑΠ, mmHg	135,6±19,4	130,7±16,4	p<0,05
Διαστολική ΑΠ, mmHg	80,3±7,8	79,3±7,4	p=NS
GFR, ml/min/1,73 m ²	74,7±17,4	72,6±22,8	p=NS
ΔΟΣΗ IDegLira, δοσολογικά βήματα		35,9±13,8	
Σοβαρή υπογλυκαιμία, επεισόδια	3	0	p<0,05
Ναυτία, γαστρεντερικές διαταραχές, άτομα	1	2	p=NS



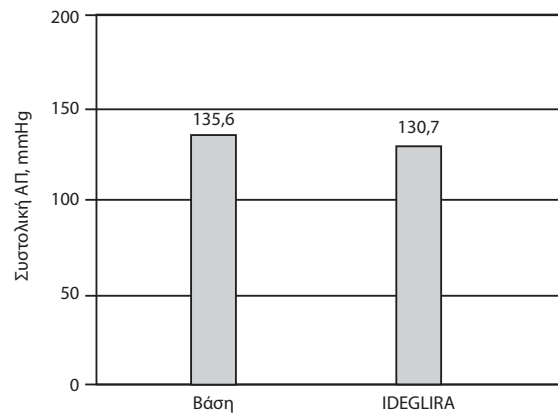
Σχήμα 1. Αλλαγή στη HbA_{1c}.



Σχήμα 2. Αλλαγή στο βάρος σώματος.

αρτηριακής πίεσης στους 35 ασθενείς της μελέτης μετά τη θεραπεία με IDegLira. Η μέση τιμή της ελαττώθηκε από την τιμή βάσης των 135,6 mmHg στα 130,7 mmHg (p<0,05) (Πίνακας 2, σχήμα 3).

Η διαστολική αρτηριακή πίεση δεν παρουσίασε σημαντική μεταβολή μετά τη χορήγηση IDegLira. Η μέση τιμή βάσης ήταν 80,3 mmHg, ενώ μετά τη θεραπεία ανήλθε στα 79,3 mmHg (p=NS) (Πίνακας 2).



Σχήμα 3. Αλλαγή στη συστολική ΑΠ.

Ο ρυθμός πειραματικής διήθησης (GFR) επίσης δεν έδειξε σημαντική μεταβολή μετά τη λήψη του IDegLira, αφού αρχικά η μέση τιμή του μετρήθηκε στα 74,7 ml/min/1,73 m² και έπειτα στα 72,6 ml/min/1,73 m² (p=NS) (Πίνακας 2).

Η μέση δόση IDegLira που χορηγήθηκε ήταν 35,9 δοσολογικά βήματα.

Ναυτία και γαστρεντερικές διαταραχές παρατηρήθηκαν σε δύο (2) ασθενείς (5,7%) κατά τον πρώτο μήνα της χορήγησης του έτοιμου συνδυασμού ισοουλίνης Degludec/λιραγλουτιδής και υποχώρησαν στη συνέχεια (p=NS). Ένας (1) ασθενής (2,8%) είχε ναυτία με την προηγούμενη θεραπεία (Πίνακας 2).

Πριν τη θεραπεία με IDegLira, έξι (6) ασθενείς (17,1%) ανέφεραν συνολικά εννέα (9) υπογλυκαιμικά επεισόδια (3 ανέφεραν 1 υπογλυκαιμικό επεισόδιο και 3 ανέφεραν 2 υπογλυκαιμικά επεισόδια) το τελευταίο τρίμηνο. Σοβαρή υπογλυκαιμία σημειώθηκε σε δύο (2) ασθενείς, συνολικά τρία (3) επεισόδια. Με τον έτοιμο συνδυασμό μόνο ένας (1) ασθενής (2,8%) ανέφερε ένα (1) υπογλυκαιμικό

επεισόδιο. Καμία σοβαρή υπογλυκαιμία δεν αναφέρθηκε με το IDegLira ($p < 0,05$) (Πίνακας 2).

Συζήτηση

Η εξελικτική φύση του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 οδηγεί στην ανάγκη εντατικοποίησης της θεραπείας, με σκοπό τη διατήρηση του γλυκαιμικού ελέγχου. Πολλές κλινικές μελέτες υποστηρίζουν το όφελος του συνδυασμού βασικής ινσουλίνης και αγωνιστή των υποδοχέων GLP-1 για τη θεραπεία της νόσου^{11,12}.

Η έλευση των αναλόγων βασικής ινσουλίνης, όπως η ινσουλίνη degludec, στη θεραπευτική του σακχαρώδους διαβήτη έχει ελαττώσει τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας σε ασθενείς με τύπου 2 διαβήτη, συγκριτικά με την ανθρώπινη ινσουλίνη. Η ινσουλίνη degludec επέδειξε μικρότερο κίνδυνο νυκτερινής υπογλυκαιμίας, σοβαρής υπογλυκαιμίας και επιβεβαιωμένων υπογλυκαιμικών επεισοδίων συνολικά, σε σύγκριση με την ινσουλίνη glargine, σε ασθενείς με τύπου 2 σακχαρώδη διαβήτη και στους οποίους χορηγήθηκε πρώτη φορά ινσουλίνη¹³.

Σε μία πολύπλοκη παθοφυσιολογία, όπως αυτή του τύπου 2 διαβήτη, θεραπείες με αγωνιστές των υποδοχέων GLP-1 έχουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Τα φάρμακα αυτά προκαλούν σημαντική μείωση της HbA_{1c}, και ελάττωση των μεταγευματικών σακχάρων αίματος. Οι αγωνιστές των υποδοχέων GLP-1 έχουν ινσουλινοεκκριτική δράση (β-κύτταρα), μειώνουν την έκκριση γλυκαγόνης από τα α-κύτταρα του παγκρέατος με γλυκοζοεξαρτώσιμο τρόπο και συνεπώς μειώνουν την ηπατική παραγωγή γλυκόζης και την αντίσταση των ιστών στην ινσουλίνη. Παρ' όλο που αρχικά υπήρχε ανησυχία για αυξημένο κίνδυνο οξείας παγκρεατίτιδας από τη χρήση τους, εντούτοις περαιτέρω μελέτες απέτυχαν να αποδείξουν τον παραπάνω κίνδυνο¹⁴. Η λιραγλουτίδη, ειδικότερα, είναι ένας μακράς δράσης αγωνιστής των υποδοχέων GLP-1, που εκτός των άλλων προσφέρει καρδιαγγειακό όφελος σε ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο¹⁵. Σε αυτούς τους ασθενείς η λιραγλουτίδη πρέπει να προτιμάται στη θεραπεία έναντι των άλλων φαρμάκων σύμφωνα με τις συστάσεις της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας (ADA) του 2018¹⁶.

Συνδυάζοντας συνεπώς ένα ανάλογο βασικής ινσουλίνης με έναν αγωνιστή των υποδοχέων GLP-1 σε έναν έτοιμο συνδυασμό, όπως είναι το IDegLira

(ινσουλίνη Degludec/λιραγλουτίδη), είναι μία λογική προσέγγιση για να λάβει ο ασθενής με διαβήτη τύπου 2, τα πλεονεκτήματα της συνεισφοράς των δύο επιμέρους δραστικών ουσιών. Το IDegLira κυκλοφορεί σε σταθερό συνδυασμό ινσουλίνης degludec 100 μονάδων/mL με 3,6 mg/mL λιραγλουτίδης. Η τιτλοποίηση της δόσης γίνεται σε δοσολογικά βήματα, όπου 1 βήμα αντιστοιχεί σε 1 μονάδα degludec και 0,036 mg λιραγλουτίδης. Ο έτοιμος συνδυασμός χορηγείται υποδοριώς με έτοιμη πένα. Μελέτες έχουν δείξει ότι η φαρμακοκινητική των επιμέρους ουσιών διατηρείται στο μόριο του IDegLira¹⁷.

Ο έτοιμος συνδυασμός ινσουλίνης Degludec/λιραγλουτίδης έχει μελετηθεί ως εντατικοποίηση της θεραπείας στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 σε μεγάλο εύρος διαβητικών πληθυσμών. Σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει ποτέ ινσουλίνη^{18,19}, σε ινσουλινοθεραπευόμενους ασθενείς με βασική ινσουλίνη^{20,21,22} και σε εκείνους που θεραπεύονταν ήδη με αγωνιστές των υποδοχέων GLP-1. Στην παρούσα μελέτη, οι ασθενείς προηγουμένως ελάμβαναν αντιδιαβητικά δισκία μόνον ή σε συνδυασμό με βασική ινσουλίνη ή και μείγματα ινσουλινών ή ακόμη σε συνδυασμό με αγωνιστές υποδοχέων GLP-1. Ένας ασθενής προηγουμένως υποβαλλόταν σε εντατικοποιημένο σχήμα ινσουλίνης με τέσσερις (4) ενέσεις, ενώ άλλοι τέσσερις (4) συμμετέχοντες έπαιρναν βασική ινσουλίνη και GLP-1 αγωνιστές με ξεχωριστές πένες.

Ένας από τους περιορισμούς της παρούσας ανοικτής προοπτικής μελέτης παρατήρησης ήταν το μικρό δείγμα ασθενών. Αυτό ήταν συνέπεια του περιορισμένου χρόνου παρατήρησης. Για την επιλεγμένη περίοδο παρατήρησης, που ήταν έστω 3 μήνες θεραπείας με IDegLira, ο αριθμός των ασθενών που εντάχθηκαν στη μελέτη είναι αντιπροσωπευτικός του όγκου των ασθενών που επισκέπτονται ένα διαβητολογικό κέντρο της Θεσσαλονίκης.

Η θεραπεία με IDegLira έδειξε να μειώνει τη HbA_{1c} (με διακύμανση από 1,3% έως 1,9%)¹⁸⁻²². Σε μία μελέτη σε πραγματικό κόσμο, όπως η παρούσα, η μείωση ήταν 1,7 % μετά από 6 μήνες θεραπείας. Η παρούσα μελέτη έδειξε στατιστικά σημαντική μείωση της HbA_{1c} με τον έτοιμο συνδυασμό κατά 1,6%, δηλαδή μείωση της μέσης τιμής HbA_{1c} από 8,9% σε 7,3%, μετά από μόλις 3 μήνες χορήγησης του φαρμάκου²².

Η χορήγηση του IDegLira οδήγησε σε απώλεια βάρους έως 2,7 Kg ή σε αύξηση βάρους συγκρινόμενη με προηγούμενη θεραπεία με ινσουλίνη^{19,20,21}. Σε άλλη μελέτη, το IDegLira προκάλεσε μικρή αύξηση βάρους σώματος κατά 0,5 Kg, ενώ η προηγούμενη αγωγή με δισκία, που περιελάμβανε σουλφονυλουρία, είχε ως αποτέλεσμα απώλεια βάρους 1 Kg¹⁸. Στη μελέτη των Sofra D και συν.²², η οποία αφορούσε ασθενείς σε πραγματικές συνθήκες, παρατηρήθηκε μείωση του βάρους, όχι όμως σημαντική μετά 6 μήνες χορήγησης του IDegLira. Στη δική μας εργασία φάνηκε μείωση του βάρους σώματος κατά 3 Kg μετά 3 μήνες, η οποία ήταν στατιστικά σημαντική.

Επιπλέον στην παρούσα μελέτη, οι ασθενείς επέδειξαν στατιστικά σημαντική μείωση στη συστολική αρτηριακή πίεση, από 135,6 σε 130,7 mmHg. Η διαστολική αρτηριακή πίεση δεν επηρεάστηκε σημαντικά, ενώ και ο μετρούμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) δεν είχε σημαντική πτώση στη θεραπεία με IDegLira. Στη μελέτη των Sofra D και συν. υπήρξε μικρή αλλά όχι στατιστικά σημαντική μείωση της συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης²³.

Στις κλινικές μελέτες της σειράς DUAL, η αρχική δόση του έτοιμου συνδυασμού ινσουλίνης Degludec/λιραγλουτιδής ήταν 10 δοσολογικά βήματα (10 μονάδες ινσουλίνης και 0,036 mg λιραγλουτιδής, με τιτλοποίηση έως τα 50 δοσολογικά βήματα. Η δόση προσαρμόζόταν σε αύξηση 2 βημάτων βασισμένη στη μέση τιμή γλυκόζης τριχοειδικού αίματος τριών διαδοχικών ημερών, όπως αυτή προέκυπτε κατά τον αυτοέλεγχο σακχάρου αίματος, με στόχο τιμές γλυκόζης 72-90 mg/dL^{24,25} ή 72-108¹⁹. Στον πραγματικό κόσμο όμως τα πράγματα είναι διαφορετικά. Η μέση δόση IDegLira, στη μελέτη παρατήρησης EXTRA, ήταν 32 δοσολογικά βήματα μετά από 6 μήνες θεραπείας²⁶. Η παρούσα μελέτη έδειξε μέση δόση του έτοιμου συνδυασμού τα 35,9 δοσολογικά βήματα, μετά από 3 μήνες χορήγησής του.

Οι κλινικές μελέτες φάσης 3 (DUAL) έδειξαν ότι η καταγραφείσα επίπτωση της υπογλυκαιμίας (σοβαρή υπογλυκαιμία και επεισόδια υπογλυκαιμίας με γλυκόζη πλάσματος 56 mg/dL ανεξαρτήτως συμπτωμάτων) ήταν μικρότερη με το IDegLira (24%-41,7%) σε σχέση με προηγούμενη θεραπεία με σκευάσματα ινσουλίνης (25%-49,1%)^{19,20,21}, αλλά υψηλότερη έναντι του placebo (17,1%) ή έναντι της λιραγλουτιδής (7%)^{18,20,21}. Η μελέτη των

Sofra και συν. δεν κατέγραψε κανένα επεισόδιο σοβαρής υπογλυκαιμίας²³. Η παρούσα μελέτη έδειξε στατιστικά σημαντική μείωση των επεισοδίων σοβαρής υπογλυκαιμίας μετά την αλλαγή της αντιδιαβητικής αγωγής των ασθενών σε θεραπεία με έτοιμο συνδυασμό ινσουλίνης Degludec/λιραγλουτιδής. Δεν καταγράφηκε κανένα επεισόδιο σοβαρής υπογλυκαιμίας μετά από 3 τουλάχιστον μήνες χορήγησης του συνδυασμού.

Η επίπτωση των ανεπιθύμητων ενεργειών από το γαστρεντερικό σύστημα (κυρίως ναυτία) ήταν υψηλότερη με το IDegLira συγκρινόμενη με την προηγούμενη θεραπεία με βασική ινσουλίνη ή placebo^{18,20,21}, αλλά χαμηλότερη σε σχέση με την προηγούμενη χορήγηση αγωνιστών υποδοχέων του GLP-1²⁷ (6,5%-9,4% στις μελέτες DUAL). Η παρούσα μελέτη έδειξε εμφάνιση ναυτίας σε ποσοστό 5,7% κατά τον πρώτο μήνα θεραπείας με IDegLira, η οποία στη συνέχεια υποχώρησε και η επίπτωση αυτή δεν ήταν σημαντικά μεγαλύτερη έναντι αυτής που καταγράφηκε με την προηγούμενη αντιδιαβητική αγωγή. Κανείς ασθενής δεν διέκοψε τη θεραπεία με IDegLira στα πλαίσια των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Συμπεράσματα

Η αλλαγή της αντιδιαβητικής θεραπείας, κυρίως από σκευάσματα ινσουλίνης μαζί με αντιδιαβητικά δισκία σε θεραπεία με IDegLira, σε ασθενείς με τύπου 2 διαβήτη και σε πραγματικές συνθήκες, οδήγησε σε σημαντική βελτίωση του γλυκαιμικού ελέγχου, μείωση του βάρους σώματος και της συστολικής αρτηριακής πίεσης.

Ο έτοιμος συνδυασμός ινσουλίνης Degludec/λιραγλουτιδής ήταν ασφαλής, χωρίς σοβαρή υπογλυκαιμία, ενώ η επίπτωση της ναυτίας ήταν ανάλογη αυτής προηγούμενων μελετών.

Η προοπτική να επιτευχθεί μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα στη μείωση της HbA_{1c}, χωρίς υπογλυκαιμίες, μαζί με μείωση του σωματικού βάρους συγκριτικά με ινσουλίνη, καθώς και οι λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σε σχέση με αγωνιστές των υποδοχέων GLP-1, καθιστούν το IDegLira ελκυστική θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με μακρά διάρκεια σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 και πτωχή γλυκαιμική ρύθμιση.

Abstract

Didangelos T, Kontoninas Z, Tziomalos K, Margari-tidis C, Stergiou I, Tsotoulidis S, Karlafti E, Hatzito-lios A. Efficacy on metabolic parameters, MGFR and safety from the administration of ideglira in a real-life setting in poorly controlled patients with type 2 Diabetes Mellitus. Hellenic Diabetol Chron 2018; 4: 216-223.

Background and Aims: To investigate clinical outcomes in a real-world population with long-standing, poorly controlled type 2 diabetes mellitus (T2DM) after switching from oral drugs, GLP-1RA or/and insulin to IDegLira [a combination of insulin degludec (IDeg) and liraglutide (Lira)].

Patients-Methods: The present study was a prospective, open-label, single-center observational follow-up, of 35 patients, 42.9% men, mean age 63.9 ± 9.7 years, and mean duration of DM 15.8 ± 8.5 years. All patients before Ideg/lira were on treatment with metformin, DPP-4 Inh., sulfonylureas, SGLT-2 Inh., GLP-1 RAs or/and insulin. After the initiation and additionally to Ideg/lira, all patients were on metformin and in a few cases on fast insulin analogs. Patients were on treatment with Ideg/lira for at least 3 months. Information about glycemic control, total IDegLira dose, weight, mGFR and blood pressure, along with any adverse events, was collected from medical records and patient reports during clinic visits.

Results: Mean HbA1c improved ($8.9 \pm 1.6\%$ vs $7.3 \pm 0.7\%$, $p < 0.001$) with concomitant weight loss (97.4 ± 18.4 vs 94.4 ± 18.4 Kg, $p < 0.001$). There was a decrease in mean systolic (135.6 ± 19.4 vs 130.7 ± 16.4 mmHg, $p < 0.05$) but not to mean diastolic blood pressure with IDegLira. Mean dose of IDegLira was 35.9 ± 13.8 U/24h. MGFR did not change significantly (74.7 ± 17.4 vs 72.6 ± 22.8 ml/min/1.73m²). There were no episodes of severe hypoglycemia during treatment with IDegLira.

Conclusions: Switching to IDegLira, mostly from regimens using insulin in conjunction with oral antidiabetics in a realworld population of patients with type 2 diabetes, resulted in improved glycemic control with a lower systolic blood pressure and weight loss.

Βιβλιογραφία

1. Διδάγγελος Τ, Καραμήτσος Δ. Χρόνιες διαβητικές επιπλοκές και ρύθμιση διαβήτη. Σε: Καραμήτσος Δ. Διαβητολογία. Θεσσαλονίκη: Ιατρικές Εκδόσεις Σιώκης, 2009: 424-429.
2. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. AACE comprehensive diabetes management algorithm 2013. Endocr Pract. 2013; 19: 327-36.
3. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of

hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2015; 38: 140-9.

4. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2009; 32: 193-203.
5. Eckerle Mize DL, Salehi M. The place of GLP-1-based therapy in diabetes management: differences between DPP-4 inhibitors and GLP-1 receptor agonists. Curr Diab Rep 2013; 13: 307-18.
6. De Vries JH, Bain SC, Rodbard HW, et al. Sequential intensification of metformin treatment in type 2 diabetes with liraglutide followed by randomized addition of basal insulin prompted by A1C targets. Diabetes care 2012; 35: 1446-54.
7. Riddle MC, Forst T, Aronson R, et al. Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled with newly initiated and continuously titrated basal insulin glargine: a 24-week, randomized, placebo-controlled study (GetGoal-Duo 1). Diabetes Care 2013; 36: 2497-503.
8. Buse JB, Bergenstal RM, Glass LC, et al. Use of twice-daily exenatide in Basal insulin-treated patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. Ann Intern Med 2011; 154: 103-12.
9. Novo Nordisk. Xultophy summary of product characteristics. 2016. Accessed 25 Sept 2016.
10. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. JAMA 2013; 310: 2191-4.
11. Vora J. Combining incretin-based therapies with insulin. Diabetes Care 2013; 36(Suppl. 2): S226-S232.
12. Ahrén B. Insulin plus incretin: a glucose-lowering strategy for type 2 diabetes. World J Diabetes 2014; 5: 40-51.
13. Ratner RE, Gough SC, Mathieu C, et al. Hypoglycemia risk with insulin delude compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. Diabetes Obese Metal 2013; 15: 175-84.
14. Storgaard H, Cold F, Gluud LL, et al. Glucagonlike peptide 1 receptor agonists and risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2017; 19: 906-8.
15. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016; 375: 311-22.
16. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes Care 2018; 41(supplement): S86-S104.
17. Kapitza C, Bode B, Ingwersen SH, et al. Preserved phar-

- macokinetic exposure and distinct glyceic effects of insulin degludec and liraglutide in IDegLira, a fixed-ratio combination therapy. *J Clin Pharmacol.* 2015; 55: 1369-77.
18. Gough SCL, Bode B, Woo V, et al. NN9068-3697 (DUAL-) Trial investigators. Efficacy and safety of a fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with its components given alone: results of a phase 3, open-label, randomised, 26-week, treat-to-target trial in insulin-naive patients with type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 885-93.
 19. Rodbard HW, Bode BW, Harris SB, et al. DUAL IV Investigators. Safety and efficacy of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) added to sulphonylurea alone or to sulphonylurea and metformin in insulin-naive people with Type 2 diabetes: the DUAL IV trial. *Diabet Med* 2017; 34: 189-96.
 20. Buse JB, Vilsbøll T, Thurman J, et al. NN9068-3912 (DUAL-II) Trial Investigators. Contribution of liraglutide in the fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira). *Diabetes Care* 2014; 37: 2926-33.
 21. Lingvay I, Pérez Manghi F, Garcia-Hernández P, et al. DUAL V Investigators. Effect of Insulin Glargine Up-titration vs Insulin Degludec/Liraglutide on Glycated Hemoglobin Levels in Patients With Uncontrolled Type 2 Diabetes: The DUAL V Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315: 898-907.
 22. Billings LK, Doshi A, Gouet D, et al. Efficacy and safety of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) vs. basal-bolus (BB) therapy in patients with type 2 diabetes (T2D): DUAL VII trial. *Diabetes* 2017; 66(Suppl. 1): A36.
 23. Sofra D, et al. Glycemic control in a real-life setting in patients with type 2 diabetes treated with IDegLira at a single Swiss center. *Diabetes Ther* 2017; 8: 377-84.
 24. Gough SC, Bode BW, Woo VC, et al. One-year efficacy and safety of a fixed combination of insulin degludec and liraglutide in patients with type 2 diabetes: results of a 26-week extension to a 26-week main trial. *Diabetes Obes Metab* 2105; 17: 965-73.
 25. Harris SB, Kocsis G, Prager R, et al. Safety and efficacy of IDegLira titrated once weekly versus twice weekly in patients with type 2 diabetes uncontrolled on oral antidiabetic drugs: DUAL VI randomized clinical trial. *Diabetes Obes Meta.* 2017; 19: 858-865.
 26. Price H, Schultes B, Prager R, et al. Real-world use of IDegLira significantly improves glyceic control in patients with T2D (abstract 988-P). *Diabetes* 2017; 66(Suppl. 1): A 257.
 27. Linjawi S, Bode B, Chaykin LB, et al. The Efficacy of IDegLira (Insulin Degludec/Liraglutide Combination) in Adults with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with a GLP-1 Receptor Agonist and Oral Therapy: DUAL III Randomized Clinical Trial. *Diabetes Ther* 2017; 8: 101-114.

Λέξεις-κλειδιά:

Αντλία ινσουλίνης
 Συνεχής καταγραφή γλυκόζης
 Πρόβλεψη υπογλυκαιμίας
 Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1

Key-words:

Insulin pump
 Continuous glucose monitoring
 Predictive insulin suspension
 Diabetes mellitus type 1

Ο ρόλος του RTPN22 C1858T πολυμορφισμού στον Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1: πρώτη καταγραφή σε παιδιά και εφήβους ελληνικής καταγωγής

Σ. Γκίζα¹
Α. Γούλας²
Ε. Γκμπάντι²
Σ. Ευφραιμίδου³
Ε. Παπαδοπούλου-Αλατάκη¹
Μ. Εμποριάδου¹
Α. Γαλλή-Τσινοπούλου¹

Περίληψη

Εισαγωγή-Σκοπός: Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 (ΣΔ1) αποτελεί αυτοάνοσο πολυπαραγοντικό νόσημα. Το RTPN22 (Protein Tyrosine Phosphatase Non receptor type 22) γονίδιο κωδικοποιεί τη λεμφοειδική φωσφατάση Lyr, αναστολέα της ενεργοποίησης των T λεμφοκυττάρων. Ο RTPN22 C1858T πολυμορφισμός συσχετίστηκε με τον ΣΔ1 σε πληθυσμούς της λευκής φυλής. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση για πρώτη φορά της συσχέτισης του RTPN22 C1858T πολυμορφισμού με τον ΣΔ1 σε ελληνικό πληθυσμό.

Ασθενείς και Μέθοδοι: Μελετήσαμε 130 παιδιά και εφήβους με ΣΔ1 και 135 υγιή άτομα ελληνικής καταγωγής. Ο πολυμορφισμός προσδιορίστηκε με την αλυσιδωτή αντίδραση μήκους θραύσματος από ένζυμα περιορισμού.

Αποτελέσματα: Οι C1858T και T1858T γονότυποι καθώς και το 1858T αλληλόμορφο εντοπίστηκαν συχνότερα στους ασθενείς (10,8% και 5,8%, αντίστοιχα) έναντι των υγιών ατόμων (5,9% και 3,0%, αντίστοιχα) αλλά όχι σε στατιστικά σημαντικό επίπεδο. Δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με το φύλο, την ηλικία διάγνωσης, τη σοβαρότητα αρχικής εκδήλωσης, το ατομικό ιστορικό θυρεοειδίτιδας Hashimoto ή το οικογενειακό ιστορικό ΣΔ1.

Συμπεράσματα: Η αυξημένη συχνότητα του 1858T αλληλόμορφου στους ασθενείς συγκριτικά με μη πάσχοντες συμφωνεί με τα αποτελέσματα παρόμοιων μελετών σε άλλους πληθυσμούς. Η αδυναμία αντίχρευσσης στατιστικά σημαντικής διαφοράς οφείλεται ενδεχομένως στη μικρή συχνότητα του ελάσσονος αλληλόμορφου στον ελληνικό πληθυσμό, γεγονός που αυξάνει τις απαιτήσεις για μεγαλύτερο δείγμα.

Εισαγωγή

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1 (ΣΔ1) χαρακτηρίζεται από αυτοάνοση καταστροφή των ινσουλινοπαραγωγών β-κυττάρων των νησιδίων του παγκρέατος από τα CD8+ κυτταροτοξικά T λεμφοκύτταρα με τη συμβολή των CD4+ βοηθητικών T λεμφοκυττάρων, η οποία οδηγεί σε μόνιμη διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης. Θεωρείται πολυπαραγοντική νόσος, καθώς απαιτείται η αλληλεπίδραση γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων για την πυροδότηση της αυτοανοσίας¹. Αν και η ακριβής παθογένεια του ΣΔ1 δεν έχει διαλευκανθεί, έχουν αναγνωρισθεί αρκετές γονδιακές θέσεις οι οποίες εμπλέκονται στην εκδήλωση της νόσου. Μεταξύ αυτών πρωτεύοντα ρόλο διαδραματίζουν τα γονίδια των αντι-

¹ Δ' Παιδιατρική Κλινική, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, ΑΠΘ, ΓΝ Θεσσαλονίκης Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη

² Α' Εργαστήριο Φαρμακολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, ΑΠΘ, Θεσσαλονίκη

³ Αιματολογικό Εργαστήριο, ΓΝ Θεσσαλονίκης Παπαγεωργίου, Θεσσαλονίκη

γόνων των ανθρώπων λευκών αιμοσφαιρίων (Human Leukocyte Antigen, HLA) τάξης II, της ινσουλίνης (Insulin, INS), του αντιγόνου-4 του κυτταροτοξικού T λεμφοκυττάρου (Cytotoxic T Lymphocyte Antigen-4, CTLA-4) και του μη υποδοχέα της πρωτεϊνικής τυροσινικής φωσφατάσης 22 (Protein Tyrosine Phosphatase Non receptor type 22, PTPN22)².

Το PTPN22 γονίδιο εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 1p13.3-p13.1 και κωδικοποιεί τη λεμφοειδική τυροσινική φωσφατάση (lymphoid-specific phosphatase, Lyp), σημαντικό αναστολέα της ενεργοποίησης και του πολλαπλασιασμού των T λεμφοκυττάρων. Η αρνητική ρύθμιση επιτυγχάνεται μέσω αλληλεπίδρασης της Lyp με την C-τελική Src τυροσινική κινάση (C-terminal Src tyrosine kinase, Csk), η οποία καταστέλλει τη σηματοδότηση του υποδοχέα των T λεμφοκυττάρων (T cell receptor, TCR)³. Ένας μονονουκλεοτιδικός πολυμορφισμός (single nucleotide polymorphism, SNP) στη θέση 1858 (rs2476601) της κωδικοποιητικής ακολουθίας του PTPN22 γονιδίου, ο οποίος οδηγεί σε αντικατάσταση κυτοσίνης (cytosine, C) από θυμίνη (thymine, T), έχει ως αποτέλεσμα μετάλλαξη της αργινίνης (CGG) σε τρυπτοφάνη (TGG) στο κωδικόνιο 620 της Lyp. Η μετάλλαξη διαταράσσει τη Lyp-Csk αλληλεπίδραση, οδηγώντας σε ανεξέλεγκτη TCR σηματοδότηση και αδόκιμη παρατεταμένη ενεργοποίηση των T λεμφοκυττάρων, η οποία επάγει και συντηρεί την αυτοανοσία. Αν και είναι γνωστό ότι η Lyp αποτελεί αναστολέα του TCR σήματος, ο ρυθμιστικός μηχανισμός στον οποίο υπόκειται διερευνάται. Επομένως, η μελέτη του PTPN22 C1858T πολυμορφισμού αποκτά τεράστιο κλινικό και θεραπευτικό ενδιαφέρον, καθώς η Lyp θα μπορούσε να αποτελέσει στόχο παρέμβασης έναντι της πυροδοτούμενης αυτοανοσίας. Σήμερα, οι ερευνητικές προσπάθειες επικεντρώνονται σε παράγοντες οι οποίοι αναστέλλουν την κυτταρική ενεργοποίηση και πιο συγκεκριμένα την αποφωσφορλίωση των εξαρτώμενων από την ενεργοποίηση του TCR κινασών, η οποία προάγεται από τη Lyp⁴.

Πρώτη φορά οι Bottini και συν.⁵ ανέφεραν ότι το 1858T αλληλόμορφο παρατηρήθηκε πιο συχνά σε ασθενείς με ΣΔ1 συγκριτικά με υγιή άτομα από Βόρεια Αμερική και Σααδηνία. Έκτοτε, μελέτες έχουν διερευνήσει τη συσχέτιση του PTPN22 C1858T πολυμορφισμού με τον ΣΔ1 σε διάφορες εθνότητες. Το 1858T αλληλόμορφο έχει αναφερθεί να συσχετίζεται με τον ΣΔ1 σε ποικίλους πληθυσμούς⁶⁻²⁸.

Αυτό το αλληλόμορφο έχει συσχετιστεί με τον συστηματικό ερυθηματώδη λύκο (ΣΕΛ)²⁹, τη ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ)³⁰, την ψωρίαση³¹ και άλλα αυτοάνοσα νοσήματα³²⁻³⁶.

Στην Ελλάδα έχουν διενεργηθεί δύο μελέτες σε πληθυσμούς από την Κρήτη³⁷⁻³⁸. Λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός ότι η συχνότητα του ελάσσονος αλληλόμορφου διαφέρει μεταξύ των πληθυσμών και ότι οι συνεχιζόμενες μελέτες είναι σημαντικές για να επιβεβαιώσουν προηγούμενες συσχετίσεις, ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να εκτιμηθεί ο ρόλος του PTPN22 C1858T πολυμορφισμού σε παιδιά και εφήβους ελληνικής καταγωγής με ΣΔ1.

Ασθενείς και μέθοδοι

Διενεργήθηκε μελέτη ασθενών-ομάδας ελέγχου σε πληθυσμό ελληνικής καταγωγής. Μελετήθηκαν 130 παιδιά και έφηβοι (73 άρρενα, 57 θήλεα) με ΣΔ1 (μέση ηλικία εισόδου στη μελέτη 11,47±3,72 έτη, εύρος 0,83-19,21) και 135 υγιή άτομα (72 άρρενα, 63 θήλεα) χωρίς οικογενειακό ιστορικό ΣΔ1. Προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί η γενετική ετερογένεια, συμπεριλήφθηκαν άτομα με ιστορικό τουλάχιστον τριών γενεών ελληνικής καταγωγής, αλλά μη συγγενή μεταξύ τους. Οι ασθενείς παρακολουθούνταν στο παιδοδιαβητολογικό εξωτερικό ιατρείο της Δ' Παιδιατρικής Κλινικής, Τμήματος Ιατρικής, Σχολής Επιστημών Υγείας, Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης (ΑΠΘ) στο Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης (ΓΝΘ) Παπαγεωργίου. Όλοι οι ασθενείς είχαν διαγνωστεί με ΣΔ1 πριν την ηλικία των 15 ετών και ήταν ινσουλινοεξαρτώμενοι. Οι παράμετροι οι οποίες συμπεριλήφθηκαν στη στατιστική ανάλυση ήταν οι ακόλουθες: φύλο, ηλικία κατά την είσοδο στη μελέτη, ηλικία διάγνωσης, βαρύτητα της νόσου κατά τη διάγνωση (παρουσία ή όχι κετοξέωσης), ατομικό ιστορικό θυρεοειδίτιδας Hashimoto και οικογενειακό ιστορικό ΣΔ1 σε έναν τουλάχιστον συγγενή πρώτου βαθμού. Η ομάδα ελέγχου περιελάμβανε παιδιά και εφήβους ηλικίας μεγαλύτερης των 10 ετών, προσωπικό του ΓΝΘ Παπαγεωργίου και φοιτητές του Τμήματος Ιατρικής του ΑΠΘ. Πριν από την είσοδο στη μελέτη, ζητήθηκε η μετά από ενημέρωση συγκατάθεση από τους ενήλικες συμμετέχοντες και τους γονείς ή κηδεμόνες για άτομα ηλικίας μικρότερης των 18 ετών. Το ερευνητικό πρωτόκολλο δηλώθηκε στην υπηρεσία ClinicalTrials.gov και εγκρίθηκε από την Επιτροπή Βιοηθικής και Δεοντολογίας του

Τμήματος Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του ΑΠΘ. Η μελέτη διενεργήθηκε σύμφωνα με τα κριτήρια της Διακήρυξης του Ελσίνκι.

Η μέθοδος περιλαμβάνει τέσσερα στάδια: α) απομόνωση γονιδιωματικού δεσοξυριβονουκλεϊκού οξέος (Deoxyribonucleic Acid, DNA), β) αλυσιδωπή αντίδραση πολυμεράσης (Polymerase Chain Reaction, PCR), γ) επώαση των προϊόντων PCR με ένζυμο περιορισμού και δ) ηλεκτροφόρηση. Συλλέχθηκαν 2 ml ολικού περιφερικού αίματος σε αποστειρωμένο φιαλίδιο με αντιπηκτικό αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό οξύ (Ethylene-Diamine-Tetraacetic-Acid, EDTA). Το DNA απομονώθηκε με τη χρήση του QIAamp® DNA Blood Mini Kit (QIAGEN Inc, CA, USA) σύμφωνα με το πρωτόκολλο της κατασκευάστριας εταιρείας και αποθηκεύτηκε στους -20°C . Ενισχύθηκε ένα τμήμα του PTPN22 γονιδίου το οποίο περιλαμβάνει τον πολυμορφισμό στη θέση 1858 με ειδικά σχεδιασμένους εκκινητές, PTPN22 F 5'-ACTGATAATGTTGCTTCAACGG-3' και PTPN22 R 5'-TCACCAGCTTCCTCAACCAC-3'. Τα προϊόντα της PCR επώαστηκαν με το ένζυμο περιορισμού RsaI (Fermentas, Germany) στους 37°C για τουλάχιστον 6 ώρες. Το ένζυμο διασπά το C αλληλόμορφο σε δύο κομμάτια 172 ζευγών βάσεων (base pair, bp) και 46bp, ενώ το T αλληλόμορφο παραμένει ανέπαφο (218bp). Ακολούθησε ηλεκτροφόρηση των προϊόντων της πέψης σε πηκτική αγαρόζης 2,3% με προσθήκη βρωμιούχου εθιδίου για οπτικοποίηση των αποτελεσμάτων.

Για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα IBM SPSS Statistics 19. Για την ισορροπία Hardy-Weinberg συγκρίθηκαν οι αναμενόμενες και οι παρατηρούμενες συχνότητες γονότυπων και αλληλόμορφων στις ομάδες ασθενών και ελέγχου σε 2×3 και 2×2 πίνακες, αντίστοιχα. Οι διαφορές συχνότητας γονότυπων και αλληλόμορφων μεταξύ ομάδων ασθενών και ελέγχου και μεταξύ υποομάδων των ασθενών με βάση τις ποιοτικές μεταβλητές αναλύθηκαν με τη δοκιμασία χ^2 ή τη δοκιμασία Fisher. Για τον έλεγχο της κανονικότητας των ποσοτικών μεταβλητών εφαρμόστηκε η δοκιμασία Kolmogorov-Smirnov. Για τη σύγκριση των μέσων όρων της κανονικά κατανεμημένης ηλικίας διάγνωσης ανάλογα με τον γονότυπο εφαρμόστηκε η ανάλυση διακύμανσης (analysis of variance, ANOVA). Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το $p < 0,05$.

Αποτελέσματα

Στην παρούσα μελέτη η κατανομή των γονότυπων στους ασθενείς και στην ομάδα ελέγχου δεν διέφερε στατιστικά σημαντικά από την προβλεπόμενη από την ισορροπία Hardy-Weinberg ($p=0,605$ και $p=0,930$, αντίστοιχα). Το 1858T αλληλόμορφο εντοπίστηκε πιο συχνά στους ασθενείς (5,8%) συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου (3,0%) αλλά σε στατιστικά μη σημαντικό επίπεδο [$p=0,137$, αναλογία πιθανοτήτων, odds ratio, (OR)=2,00, και διάστημα εμπιστοσύνης, confidence interval (CI)=0,83-4,81]. Ο T1858T γονότυπος παρουσίαζε μειωμένη συχνότητα στους ασθενείς (0,8%) και δεν ανιχνεύθηκε στην ομάδα ελέγχου. Ο C1858T γονότυπος ήταν σαφώς πιο συχνός στους ασθενείς (10,0%) συγκριτικά με τα υγιή άτομα (4,3%) αλλά δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά. Εξαιτίας της σπανιότητας του 1858T αλληλόμορφου, οι C1858T και T1858T γονότυποι ομαδοποιήθηκαν για τη στατιστική ανάλυση. Οι C1858T και T1858T γονότυποι εντοπίστηκαν συχνότερα στους ασθενείς (10,9%) συγκριτικά με τα υγιή άτομα (5,9%) αλλά όχι σε στατιστικά σημαντικό επίπεδο (Πίνακας 1).

Πίνακας 1. Η κατανομή του PTPN22 C1858T πολυμορφισμού στους ασθενείς με ΣΔ1 και στην ομάδα ελέγχου.

	Ασθενείς (N=130)	Ομάδα ελέγχου (N=135)
Γονότυπος	Συχνότητα (%)	
CC	116 (89,2)	127 (94,1)
CT	13 (10,0)	8 (5,9)
TT	1 (0,8)	0
<i>p</i>	0,273	
CT+TT	14 (10,8)	8 (5,9)
<i>p</i>	0,184	
Αλληλόμορφο		
C	245 (94,2)	262 (97,0)
T	15 (5,8)	8 (3,0)
<i>p</i>	0,137	
OR*	2,00 (CI** 0,83-4,81)	

*OR, odds ratio, αναλογία πιθανοτήτων

**CI, confidence interval, διάστημα εμπιστοσύνης

Καταγράφηκε τάση υψηλότερης συχνότητας των C1858T και T1858T γονότυπων στους άρρενες. Η συχνότητα των C1858T και T1858T γονότυπων στους ασθενείς ήταν 12,3% στα άρρενα έναντι 6,9% στα θήλεα άτομα, ενώ στην ομάδα ελέγχου 8,8% έναντι 4,8%, αντίστοιχα (Πίνακας 2). Ωστόσο, η κατανομή των C1858T και T1858T γονότυ-

Πίνακας 2. Η κατανομή του RTPN22 C1858T πολυμορφισμού στους ασθενείς με ΣΔ1 και στην ομάδα ελέγχου ανάλογα με το φύλο.

	Άρρενα		Θήλεα	
	Ασθενείς (N=73)	Ομάδα ελέγχου (N=72)	Ασθενείς (N=57)	Ομάδα ελέγχου (N=63)
Γονότυπος	Συχνότητα (%)	Συχνότητα (%)	Συχνότητα (%)	Συχνότητα (%)
CC	64 (87,7)	67 (93,1)	52 (91,2)	60 (95,2)
CT	8 (11,0)	5 (6,9)	5 (8,8)	3 (4,8)
TT	1 (1,4)	0	0	0
<i>p</i>		0,416		0,475
CT+TT	9 (12,3)	5 (6,9)	5 (8,8)	3 (4,8)
<i>p</i>		0,400		0,475

πων, οι οποίοι φέρουν το προδιαθεσικό αλληλόμορφο, δε διέφερε στατιστικά σημαντικά μεταξύ αρρένων και θηλέων τόσο μεταξύ των ασθενών όσο και κατά τη σύγκριση των ομάδων ασθενών και ελέγχου (Πίνακας 3).

Η μέση ηλικία διάγνωσης ήταν $7,35 \pm 3,73$ έτη. Η στατιστική ανάλυση μετά ομαδοποίηση των ασθενών

Πίνακας 3. Η κατανομή του RTPN22 C1858T πολυμορφισμού στους ασθενείς με ΣΔ1 σε σχέση με τις υπό ανάλυση παραμέτρους.

	Γονότυπος			
	CC	CT	TT	CT+TT
	Συχνότητα (%)			
Φύλο (άρρεν/θήλυ)	64/52 (87,7/91,2)	8/5 (11,0/8,8)	1/0 (1,4/0)	9/5 (12,3/8,8)
<i>p</i>		0,613		0,580
Ηλικία διάγνωσης (≤ 10 / > 10 έτη)	79/37 (89,8/88,1)	8/5 (9,1/11,9)	1/0 (1,1/0)	9/5 (10,2/11,9)
<i>p</i>		0,701		0,769
Στάδιο Tanner διάγνωσης (I/II-V)	90/26 (90,9/83,9)	8/5 (8,1/16,1)	1/0 (1,0/0)	9/5 (9,1/16,1)
<i>p</i>		0,373		0,320
Κετοξέωση (+/-)	92/24 (88,5/92,3)	11/2 (10,6/7,7)	1/0 (1,0/0)	12/2 (11,5/7,7)
<i>p</i>		0,796		0,735
Θυρεοειδίτιδα Hashimoto (+/-)	23/93 (85,2/90,3)	3/10 (11,1/9,7)	1/0 (3,7/0)	4/10 (14,8/9,7)
<i>p</i>		0,141		0,488
Οικογενειακό ιστορικό ΣΔ1 (+/-)	18/98 (94,78/88,3)	1/12 (5,3/10,8)	0/1 (0/0,9)	1/13 (5,3/11,7)
<i>p</i>		0,689		0,692

νών με βάση την ηλικία διάγνωσης ανέδειξε ότι ο RTPN22 C1858T πολυμορφισμός είχε την ίδια επίδραση στους ασθενείς με πρόωμη εκδήλωση (ηλικία διάγνωσης ≤ 10 έτη) καθώς και σε εκείνους με όψιμη εκδήλωση (ηλικία διάγνωσης > 10 έτη) του ΣΔ1. Η μέση ηλικία διάγνωσης ήταν παρόμοια στους ασθενείς με τους C1858T και T1858T γονότυπους καθώς και σε εκείνους με τον C1858C γονότυπο (7,68 και 7,31 έτη αντίστοιχα, $p=0,723$). Επιπλέον, υπήρχε μία τάση για τους έφηβους φορείς του 1858T αλληλόμορφου να είναι πιο επιρρεπείς στην εμφάνιση ΣΔ1 συγκριτικά με τους άνηβους ($p=0,361$).

Διερευνώντας την πιθανή συσχέτιση του RTPN22 C1858T πολυμορφισμού με πιο σοβαρή εκδήλωση κατά τη διάγνωση, όπως αυτή εκτιμήθηκε με την παρουσία ή όχι κετοξέωσης, οι ασθενείς με τους C1858T και T1858T γονότυπους παρουσίαζαν συχνότερα κετοξέωση (11,5% έναντι 7,7%) αλλά όχι σε στατιστικά υψηλότερο ποσοστό.

Επίσης, εξετάστηκε η επίδραση του RTPN22 C1858T πολυμορφισμού στην αυτοανοσία. Οι φορείς των C1858T και T1858T γονότυπων παρουσίαζαν οριακά αυξημένη συχνότητα θυρεοειδίτιδας Hashimoto συγκριτικά με τους C1858C ομοζυγώτες (14,8% έναντι 9,7%). Δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση του RTPN22 C1858T πολυμορφισμού με το θετικό οικογενειακό ιστορικό ΣΔ1. Η κατανομή του RTPN22 πολυμορφισμού στους ασθενείς ανάλογα με τις υπό ανάλυση παραμέτρους φαίνεται στον Πίνακα 3.

Συζήτηση

Στην παρούσα μελέτη ασθενών-ομάδας ελέγχου διερευνήθηκε για πρώτη φορά ο ρόλος του RTPN22 C1858T πολυμορφισμού σε παιδιά και εφήβους ελληνικής καταγωγής με ΣΔ1. Αν και επιβεβαιώθηκε σαφώς η αυξημένη συχνότητα του 1858T αλληλόμορφου στους ασθενείς με ΣΔ1, το αποτέλεσμα δεν ήταν στατιστικά σημαντικό. Ωστόσο η OR του 1858T έναντι του 1858C αλληλόμορφου στους ασθενείς συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου ήταν παρόμοια με αυτή άλλων μελετών³⁹.

Η πρώτη αναφορά συσχέτισης του RTPN22 C1858T πολυμορφισμού με τον ΣΔ1 από τους Bottini και συν.⁵ επιβεβαιώθηκε από αρκετές μελέτες συσχέτισης⁵⁻²⁶. Το εύρημα αυτό ενισχύθηκε από πρόσφατα δημοσιευμένα μεταανάλυση³⁹, η οποία προτείνει ότι ο RTPN22 C1858T πολυμορφισμός μπορεί να συμβάλει στην προδιάθεση του ΣΔ1 ειδι-

κά στους πληθυσμούς της Ευρώπης και της Αμερικής. Ωστόσο, οι ερευνητές προτείνουν ότι υπάρχει ακόμη ανάγκη για περισσότερες μελέτες οι οποίες να υποστηρίζουν αυτά τα αποτελέσματα³⁹⁻⁴⁴.

Οι μελέτες στους διάφορους πληθυσμούς αποκάλυψαν έμμεσα ένα ενδιαφέρον χαρακτηριστικό του RTPN22 C1858T πολυμορφισμού, τη μεγάλη γεωγραφική διακύμανση της συχνότητας του 1858T αλληλόμορφου. Υπάρχει τάση αύξησης της συχνότητας του 1858T αλληλόμορφου σε υγιείς πληθυσμούς της λευκής φυλής στην Ευρώπη (από τον Νότο προς τον Βορρά). Πιο συγκεκριμένα, απαντά σε συχνότητα 2% στην Ιταλία, 6% στην Ισπανία, 12% στη Σουηδία και 15,5% στη Φινλανδία. Ωστόσο, φαίνεται να απουσιάζει σχεδόν από πληθυσμούς της Ασίας και της Αφρικής⁴⁰.

Στην Ελλάδα η συχνότητα του 1858T αλληλόμορφου βρέθηκε χαμηλή (2,69-2,91%) σε τρεις ανεξάρτητες ομάδες υγιών ατόμων κρητικής καταγωγής^{37,38}. Ανάλογη συχνότητα (3,0%) βρέθηκε και στην ομάδα ελέγχου του υπό μελέτη πληθυσμού. Ως εκ τούτου, κύριο μέτρο σύγκρισης για το αποτέλεσμα της παρούσας μελέτης είναι ορθότερο να αποτελούν οι μέχρι σήμερα δημοσιευμένες μελέτες οι οποίες αφορούν σε πληθυσμούς της Νότιας Ευρώπης όπου η συχνότητα του 1858T αλληλόμορφου στην ομάδα ελέγχου είναι σχετικά χαμηλή^{5-7,14}. Η χαμηλή συχνότητα του 1858T αλληλόμορφου στην παρούσα μελέτη μπορεί να είναι μία από τις αιτίες μη ανάδειξης στατιστικά σημαντικής συσχέτισης του RTPN22 C1858T πολυμορφισμού με τον ΣΔ1, καθώς περιορίζεται η ισχύς της μελέτης. Η χαμηλή συχνότητα του ελάσσονος αλληλόμορφου υποστηρίζει την ανάγκη μεγαλύτερου δείγματος.

Παράλληλα, γίνεται περισσότερο κατανοητός ο σκοπός της παρούσας μελέτης. Ως αποτέλεσμα, απαιτείται η δημοσίευση πληροφοριών σχετικά με τον ρόλο του RTPN22 C1858T πολυμορφισμού σε άτομα ελληνικής καταγωγής με ΣΔ1. Μέχρι στιγμής, πρόδρομα μη δημοσιευμένα αποτελέσματα από μελέτη συσχέτισης σε δύο πληθυσμούς ασθενών ελληνικής καταγωγής με ΣΔ1 δεν επιβεβαίωσαν την καλά τεκμηριωμένη συσχέτιση του RTPN22 C1858T πολυμορφισμού με τον ΣΔ1³⁸ σε απόλυτη συμφωνία με την παρούσα μελέτη. Τα αποτελέσματά μας είναι τα πρώτα δημοσιευμένα και, αν και υπονοούν μία ενδεχόμενη συσχέτιση, υποδεικνύουν την ανάγκη μεγαλύτερου δείγματος. Ωστόσο, η μη ανάδειξη συσχέτισης του RTPN22

C1858T πολυμορφισμού με τον ΣΔ1 σε παιδιά και εφήβους ελληνικής καταγωγής διατηρεί την ερευνητική αξία της, λαμβάνοντας υπόψη τη γεωγραφική διακύμανση της συχνότητας του 1858T αλληλόμορφου, τη γενετική ποικιλότητα των ατόμων και την πολυπαραγοντική φύση του ΣΔ1. Παράλληλα, κατά την ερμηνεία των αποτελεσμάτων της παρούσας μελέτης δεν θα πρέπει να αγνοούμε το διαφορετικό γενετικό υπόβαθρο των πληθυσμών σε ό,τι αφορά τα HLA τάξης II γονίδια καθώς και την ποικίλη επίδραση γνωστών ή άγνωστων μέχρι στιγμής προδιαθεσικών περιβαλλοντικών παραγόντων.

Αν και ο ΣΔ1 δεν ανήκει στα αυτοάνοσα νοσήματα με φυλετική διαφοροποίηση σε ό,τι αφορά τη συχνότητα, βρέθηκε μία τάση αυξημένης συχνότητας των C1858T και T1858T γονότυπων στα άρρενα άτομα. Η μη ανάδειξη στατιστικά σημαντικής συσχέτισης του RTPN22 C1858T πολυμορφισμού με το φύλο συμφωνεί με την πλειοψηφία των μελετών^{7,12,13,18,25,27}. Αναφορικά με τη συσχέτιση του RTPN22 C1858T πολυμορφισμού με τον ΣΔ1, ορισμένες μελέτες έχουν προτείνει φυλετική διαφοροποίηση υπέρ των θηλέων^{8,10,15,16} και μόνο μία μελέτη υπέρ των αρρένων¹⁸. Αν και λίγες μελέτες αποκάλυψαν μία στατιστικά σημαντική συσχέτιση του RTPN22 C1858T πολυμορφισμού με το φύλο, μία πρόσφατα δημοσιευμένη μεταανάλυση προτείνει ότι οι άρρενες φορείς του 1858T αλληλόμορφου ήταν πιο επιρρεπείς στον ΣΔ1 από τα θήλεα άτομα⁴⁴. Επομένως, η αλληλεπίδραση του RTPN22 C1858T πολυμορφισμού με το φύλο στον ΣΔ1 απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση.

Έχει αναφερθεί ότι γενετικοί παράγοντες μπορεί να επηρεάσουν την ηλικία διάγνωσης του ΣΔ1. Στο πλαίσιο αυτό, εξετάστηκε αν το προδιαθεσικό 1858T αλληλόμορφο επιδρά στην ηλικία διάγνωσης του ΣΔ1. Θα μπορούσε να υποθεθεί ότι το 1858T αλληλόμορφο προδιαθέτει σε πρωιμότερη διάγνωση. Η μέση ηλικία διάγνωσης στους φορείς του 1858T αλληλόμορφου ήταν παρόμοια συγκριτικά με τους υπόλοιπους ασθενείς, σε συμφωνία με τα συμπεράσματα άλλων ερευνητών^{8,12,13,21,27}. Τα αποτελέσματα σε ό,τι αφορά την ενδεχόμενη επίδραση του RTPN22 C1858T πολυμορφισμού στην ηλικία διάγνωσης είναι αντικρουόμενα, καθώς συσχετίστηκε με μικρότερη ηλικία διάγνωσης¹⁶ σε δύο μελέτες και ειδικότερα στην ομάδα των θηλέων ασθενών^{10,15}.

Δεδομένου ότι τα αυτοάνοσα νοσήματα συσ-

σωρεύονται τόσο σε άτομα όσο και σε οικογένειες, μελετήθηκε το ενδεχόμενο της συσχέτισης του RTPN22 C1858T πολυμορφισμού με το ατομικό ιστορικό θυρεοειδίτιδας Hashimoto καθώς και με το οικογενειακό ιστορικό ΣΔ1, χωρίς να αποδειχθεί στον υπό μελέτη πληθυσμό. Πρόσφατα δημοσιευμένες μεταανάλυσεις προτείνουν τη συσχέτιση του RTPN22 C1858T πολυμορφισμού με τη θυρεοειδίτιδα Hashimoto³³. Ωστόσο, μόνο δύο μελέτες αποκάλυψαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με το συνδυασμό ΣΔ1 και θυρεοειδίτιδας Hashimoto^{7,9}. Επομένως, υπάρχει πεδίο περαιτέρω διερεύνησης -ιδιαίτερα σε παιδικό και εφηβικό πληθυσμό- της συνδυασμένης επίδραση του RTPN22 C1858T πολυμορφισμού και άλλων παραγόντων στην εκδήλωση θυρεοειδίτιδας Hashimoto σε ασθενείς με ΣΔ1. Επίσης, μελετήθηκε η συμβολή του RTPN22 C1858T πολυμορφισμού στη συσσώρευση περιστατικών ΣΔ1 εντός οικογενειών. Η μη ανάδειξη αυξημένης συχνότητας του 1858T αλληλόμορφου στους ασθενείς με θετικό οικογενειακό ιστορικό ΣΔ1 πιθανόν δικαιολογείται με βάση το μέγεθος του δείγματος.

Περιορισμοί μελέτης

Το μέγεθος του δείγματος αποτελεί ενδεχομένως περιορισμό της μελέτης. Αν και η χαμηλή συχνότητα του 1858T αλληλόμορφου στον υπό μελέτη πληθυσμό περιορίζει την ισχύ της μελέτης, πρέπει να ληφθεί υπόψη ο επιπολασμός του ΣΔ1 στην Ελλάδα. Σύμφωνα με την αναφορά της Διεθνούς Ομοσπονδίας για τον Διαβήτη για την Ελλάδα για το 2009 (http://www.idf.org/webdata/docs/idf-europe/Country_report_GR_pub.pdf), υπολογίζεται ότι 30.000 άτομα όλων των ηλικιών έχουν διαγνωστεί με ΣΔ1. Επιπλέον, σύμφωνα με τα εθνικά δημογραφικά δεδομένα, τα παιδιά και οι ενήλικες αποτελούν περίπου το 20% του ελληνικού πληθυσμού. Ως αποτέλεσμα, ο πληθυσμός των παιδιών και εφήβων με ΣΔ1 είναι περιορισμένος συγκριτικά με εκείνον άλλων χωρών. Εντούτοις, η μελέτη συμπεριέλαβε τα παιδιά τα οποία παρακολουθούνται στο Παιδοδιαβητολογικό εξωτερικό ιατρείο της Δ' Παιδιατρικής Κλινικής ΑΠΘ, το οποίο αποτελεί κέντρο της Βόρειας Ελλάδας, με την εξαίρεση εκείνων χωρίς ιστορικό τουλάχιστον τριών γενεών ελληνικής καταγωγής. Προκειμένου να ανιχνευτεί η διαπιστωθείσα διαφορά του 2,8% στη συχνότητα του 1858T αλληλόμορφου με ισχύ 80% σε επίπεδο

στατιστικής σημαντικότητας $p < 0,05$, θα έπρεπε να μελετηθεί ένας πληθυσμός 912 ατόμων, δυσανάλογος αν σκεφτεί κανείς ότι προέρχεται από ένα κέντρο αναφοράς.

Συμπεράσματα

Η ανεύρεση αυξημένης συχνότητας του 1858T αλληλόμορφου στους ασθενείς με ΣΔ1 συγκριτικά με τους μη πάσχοντες, συμφωνεί με τα αποτελέσματα παρόμοιων μελετών σε άλλους πληθυσμούς. Η αδυναμία ανίχνευσης στατιστικά σημαντικής διαφοράς ενδεχομένως οφείλεται στη μικρή συχνότητα του ελάσσονος αλληλόμορφου στον ελληνικό πληθυσμό, γεγονός που αυξάνει τις απαιτήσεις για μεγαλύτερο δείγμα. Προκειμένου να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα σχετικά με τη συσχέτιση του RTPN22 C1858T πολυμορφισμού με τον ΣΔ1 σε πληθυσμό ελληνικής καταγωγής, απαιτείται μεγαλύτερο δείγμα εξαιτίας της διαπιστωθείσας σπανιότητας του 1858T αλληλόμορφου στον ελληνικό πληθυσμό.

Ευχαριστίες

Η μελέτη διενεργήθηκε με την οικονομική και επιστημονική υποστήριξη της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης και Εκπαίδευσης για τον Σακχαρώδη Διαβήτη.

Abstract

Giza S, Goulas A, Gbandi E, Effraimidou S, Papadopoulou-Alataki E, Eboriadou M, Galli-Tsinopoulou A. The role of RTPN22 C1858T gene polymorphism in diabetes mellitus type 1: first evaluation in Greek children and adolescents. *Hellenic Diabetol Chron* 2018; 4: 224-231.

Introduction-Aim: Type 1 diabetes mellitus (T1DM) is an autoimmune multifactorial disease. Protein tyrosine phosphatase nonreceptor type 22 (RTPN22) gene encodes lymphoid-specific phosphatase Lyp, an inhibitor of T cell activation. RTPN22 C1858T polymorphism was associated with T1DM in populations of Caucasian origin. The aim of this study was the investigation for the first time of the association of RTPN22 C1858T polymorphism with T1DM in Greek population.

Patients and Methods: We studied 130 children and adolescents with T1DM and 135 healthy individuals of Greek origin. The polymorphism was genotyped using polymerase chain reaction with restriction fragment length polymorphism.

Results: C1858T and T1858T genotypes as well as 1858T allele were found more frequently in patients (10.8% and 5.8%, respectively) than in healthy individuals (5.9% and 3.0%, respectively) but at non statistically significant level. There was no statistically significant association found with gender, age at diagnosis, severity of onset, history of Hashimoto thyroiditis or family history of T1DM.

Conclusions: Increased frequency of 1858T allele in patients than in controls, implying a probable association, agrees with results of similar studies on other populations. The inability to find a statistically significant difference is probably due to the decreased frequency of minor allele in Greek population, indicating the need for a larger sample.

Βιβλιογραφία

1. Gale EAM. The risk of childhood type 1 diabetes in the 20th century. *Diabetes* 2002; 51: 3353-61.
2. Rich SS, Concannon P, Erlich H, et al. The type 1 diabetes genetics consortium. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1079: 1-8.
3. Cohen S, Dadi H, Shaoul E, Sharfe N, Roifman CM. Cloning and characterization of a lymphoid-specific, inducible human protein tyrosine phosphatase, Lyp. *Blood* 1999; 93: 2013-24.
4. Yu X, Sun JP, He Y, et al. Structure, inhibitor, and regulatory mechanism of Lyp, a lymphoid-specific tyrosine phosphatase implicated in autoimmune diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 19767-72.
5. Bottini N, Musumeci L, Alonso A, et al. A functional variant of lymphoid tyrosine phosphatase is associated with type I diabetes. *Nat Genet* 2004; 36: 337-8.
6. Petrone A, Suraci C, Capizzi M, et al. The protein tyrosine phosphatase nonreceptor 22 (PTPN22) is associated with high GAD antibody titer in latent autoimmune diabetes in adults: Non Insulin Requiring Autoimmune Diabetes (NIRAD) Study 3. *Diabetes Care* 2008; 31: 534-8.
7. Saccucci P, Del Duca E, Rapini N, et al. Association between PTPN22 C1858T and type 1 diabetes: a replication in continental Italy. *Tissue Antigens* 2008; 71: 234-7.
8. Kahles H, Ramos-Lopez E, Lange B, Zwermann O, Reincke M, Badenhop K. Sex-specific association of PTPN22 1858T with type 1 diabetes but not with Hashimoto's thyroiditis or Addison's disease in the German population. *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 895-9.
9. Dultz G, Matheis N, Dittmar M, Röhrig B, Bender K, Kahaly GJ. The protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22 C1858T polymorphism is a joint susceptibility locus for immunthyroiditis and autoimmune diabetes. *Thyroid* 2009; 19: 143-8.
10. Nielsen C, Hansen D, Husby S, Lillevang ST. Sex-specific association of the human PTPN22 1858T-allele with type 1 diabetes. *Int J Immunogenet* 2007; 34: 469-73.
11. Zheng W, She JX. Genetic association between a lymphoid tyrosine phosphatase (PTPN22) and type 1 diabetes. *Diabetes* 2005; 54: 906-8.
12. Steck AK, Liu SY, McFann K, et al. Association of the PTPN22/LYP gene with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2006; 7: 274-8.
13. Smyth D, Cooper JD, Collins JE, et al. Replication of an association between the lymphoid tyrosine phosphatase locus (LYP/PTPN22) with type 1 diabetes, and evidence for its role as a general autoimmunity locus. *Diabetes* 2004; 53: 3020-3.
14. Smyth DJ, Cooper JD, Howson JM, et al. PTPN22 Trp620 explains the association of chromosome 1p13 with type 1 diabetes and shows a statistical interaction with HLA class II genotypes. *Diabetes* 2008; 57: 1730-7.
15. Santiago JL, Martínez A, de la Calle H, et al. Susceptibility to type 1 diabetes conferred by the PTPN22 C1858T polymorphism in the Spanish population. *BMC Med Genet* 2007; 8: 54-8.
16. Fedetz M, Matesanz F, Caro-Maldonado A, et al. The 1858T PTPN22 gene variant contributes to a genetic risk of type 1 diabetes in a Ukrainian population. *Tissue Antigens* 2006; 67: 430-3.
17. Douroudis K, Prans E, Haller K, et al. Protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22 gene variants at position 1858 are associated with type 1 and type 2 diabetes in Estonian population. *Tissue Antigens* 2008; 72: 425-30.
18. Zhernakova A, Eerligh P, Wijmenga C, Barrera P, Roep BO, Koeleman BP. Differential association of the PTPN22 coding variant with autoimmune diseases in a Dutch population. *Genes Immun* 2005; 6: 459-61.
19. Hermann R, Lipponen K, Kiviniemi M, et al. Lymphoid tyrosine phosphatase (LYP/PTPN22) Arg620Trp variant regulates insulin autoimmunity and progression to type 1 diabetes. *Diabetologia* 2006; 49: 1198-1208.
20. Chelala C, Duchatelet S, Joffret M-L, et al. PTPN22 R620W functional variant in type 1 diabetes and autoimmunity related traits. *Diabetes* 2007; 56: 522-6.
21. Korolija M, Renar IP, Hadžija M, et al. Association of PTPN22 C1858T and CTLA-4 A49G polymorphisms with type 1 diabetes in Croats. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 86: 54-7.
22. Stene LC, Rønningen KS, Bjørnrvold M, Undlien DE, Joner G. An inverse association between history of childhood eczema and subsequent risk of type 1 diabetes that is not likely to be explained by HLA-DQ, PTPN22, or CTLA4 polymorphisms. *Pediatr Diabetes* 2010; 11: 386-93.
23. Fichna M, Zurawek M, Januszkiewicz-Lewandowska D, Fichna P, Nowak J. PTPN22, PDCD1 and CYP27B1 polymorphisms and susceptibility to type 1 diabetes in Polish patients. *Int J Immunogenet* 2010; 37: 367-72.
24. Zhebrun D, Kudryashova Y, Babenko A, et al. Association of PTPN22 1858T/T genotype with type 1 diabetes, Graves' disease but not with rheumatoid arthritis in Russian population. *Aging (Albany NY)* 2011; 3: 368-73.
25. Gomez LM, Anaya J-M, Gonzalez CI, et al. PTPN22 C1858T polymorphism in Colombian patients with autoimmune diseases. *Genes Immun* 2005; 6: 628-31.
26. Cinek O, Hradsky O, Ahmedov G, et al. No independent role of the -1123 G > C and + 2740 A > G variants in the association of PTPN22 with type 1 diabetes and juvenile idiopathic arthritis in two Caucasian populations. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 76: 297-303.

27. *Chagastelles PC, Romitti M, Trein MR, Bandinelli E, Tschiedel B, Nardi NB.* Association between the 1858T allele of the protein tyrosine phosphatase nonreceptor type 22 and type 1 diabetes in a Brazilian population. *Tissue Antigens* 2010; 76: 144-8.
28. *Baniasadi V, Das SN.* No evidence for association of PTPN22 R620W functional variant C1858T with Type 1 diabetes in Asian Indians. *J Cell Mol Med* 2008; 12: 1061-2.
29. *Lea WW, Lee YH.* The association between the PTPN22 C1858T polymorphism and systemic lupus erythematosus: a meta-analysis update. *Lupus* 2011; 20: 51-7.
30. *Totaro MC, Tolusso B, Napolioni V, et al.* PTPN22 1858C>T polymorphism distribution in Europe and association with rheumatoid arthritis: case-control study and meta-analysis. *PLoS One* 2011; 6: e24292.
31. *Lee YH, Bae SC, Song GG.* The association between the functional PTPN22 1858 C/T and MIF 2173 C/G polymorphisms and juvenile idiopathic arthritis: a meta-analysis. *Inflamm Res* 2012; 61: 411-5.
32. *Li Y, Liao W, Chang M, et al.* Further genetic evidence for three psoriasis-risk genes: ADAM33, CDKAL1, and PTPN22. *J Invest Dermatol* 2009; 129: 629-34.
33. *Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG.* The association between the PTPN22 C1858T polymorphism and systemic sclerosis: a meta-analysis. *Mol Biol Rep* 2012; 39: 3103-8.
34. *Luo L, Cai B, Liu F, Hu X, Wang L.* Association of Protein Tyrosine Phosphatase Nonreceptor 22 (PTPN22) C1858T gene polymorphism with susceptibility to autoimmune thyroid diseases: a meta-analysis. *Endocr J* 2012; 59: 439-45.
35. *Roycroft M, Fichna M, McDonald D, et al.* The tryptophan 620 allele of the lymphoid tyrosine phosphatase (PTPN22) gene predisposes to autoimmune Addison's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 70: 358-62.
36. *Latiano A, Palmieri O, Valvano MR, et al.* Evaluating the role of the genetic variations of PTPN22, NFKB1, and FcGRIIIA genes in inflammatory bowel disease: A meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1212-9.
37. *Zervou MI, Castro-Giner F, Sidiropoulos P, Boumpas DT, Tosca AD, Krueger-Krasagakis S.* The protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22 R620W polymorphism does not confer susceptibility to psoriasis in the genetic homogeneous population of Crete. *Genet Test Mol Biomarkers* 2010; 14: 107-11.
38. *Eliopoulos E, Zervou MI, Andreou A, et al.* Association of the PTPN22 R620W polymorphism with increased risk for SLE in the genetically homogeneous population of Crete. *Lupus* 2011; 20: 501-6.
39. *Peng H, Zhou M, Xu W-D, et al.* Association of PTPN22 C1858T polymorphism and type 1 diabetes: a meta-analysis. *Immunol Invest* 2012; 41: 484-96.
40. *Tang S, Peng W, Wang C, Tang H, Zhang Q.* Association of the PTPN22 gene (+1858C/T, -1123G/C) polymorphisms with type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2012; 97: 446-52.
41. *Lee YH, Song GG.* Meta-analysis of the family-based association between the PTPN22 C1858T polymorphism and type 1 diabetes. *Mol Biol Rep* 2011; 40: 211-15.
42. *Zheng J, Ibrahim S, Petersen F, Yu X.* Meta-analysis reveals an association of PTPN22 C1858T with autoimmune diseases, which depends on the localization of the affected tissue. *Genes Immun* 2012; 13: 641-52.
43. *Wang XF, Chen ZX, Shao YC, et al.* Population-based and family-based studies on the protein tyrosine phosphatase non-receptor 22 gene polymorphism and type 1 diabetes: a meta-analysis. *Gene* 2013; 517: 191-6.
44. *Xuan C, Lun LM, Zhao JX, et al.* PTPN22 gene polymorphism (C1858T) is associated with susceptibility to type 1 diabetes: a meta-analysis of 19,495 cases and 25,341 controls. *Ann Hum Genet* 2013; 77: 191-203.

Λέξεις-κλειδιά:

Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 1
PTPN22
Παιδιά
Έφηβοι
Ελληνικός πληθυσμός

Key-words:

Type 1 Diabetes Mellitus
PTPN22
Children
Adolescents
Greek population

Η επίτευξη βέλτιστου γλυκαιμικού ελέγχου συσχετίζεται με τα επίπεδα γλυκόζης αίματος συμπτωματικής υπογλυκαιμίας σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1*

Π. Γιαννουλάκη^{1,2}
Ε. Κοτσακιουλάφη¹
Ε. Καρλάφη¹
Ζ. Κοντονίνας¹
Κ. Τζιόμαλος¹
Α. Χατζητόλιος¹
Τ. Διδάγγελος¹

Περίληψη

Εισαγωγή-Σκοπός: Η αυξημένη συχνότητα υπογλυκαιμίας στα άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1 (ΣΔ-Τ1) αποτελεί σημαντικό εμπόδιο στην εντατικοποίηση της ινσουλινοθεραπείας και την επίτευξη νορμογλυκαιμίας στην καθ' ημέρα κλινική πράξη. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να ερευνήσει την επίδραση του υπογλυκαιμικού προφίλ στον γλυκαιμικό έλεγχο ασθενών με ΣΔ-Τ1.

Υλικό-Μέθοδοι: Συμμετείχαν 84 ασθενείς με ΣΔ-Τ1 (63,1% σε εντατικοποιημένο σχήμα υποδόριων ενέσεων ινσουλίνης, 21,4% σε αντλία ινσουλίνης και 15,5% σε αντλία ινσουλίνης και σύστημα συνεχούς καταγραφής γλυκόζης), 49 γυναίκες/35 άνδρες, ηλικίας $43,4 \pm 14,5$ ετών, ΔΜΣ $24,7 \pm 7,8$ kg/m², διάρκεια διαβήτη $24,5 \pm 12$ έτη και HbA_{1c} $7,55 \pm 1,35\%$. Καταγράφηκαν ανθρωπομετρικές μετρήσεις, ιατρικό ιστορικό και ιστορικό υπογλυκαιμιών.

Αποτελέσματα: Το 66,7% των ασθενών αντιλαμβάνονταν όλες τις υπογλυκαιμίες, το 19,4% δεν τις αντιλαμβάνονταν όλες, το 5,6% δεν αντιλαμβάνονταν τις νυχτερινές υπογλυκαιμίες και το 8,3% είχε ανεπίγνωστες υπογλυκαιμίες. Η HbA_{1c} συσχετίστηκε θετικά με την τιμή γλυκόζης αίματος στην οποία εμφάνιζαν συμπτώματα υπογλυκαιμίας ($r=0,241$, $p=0,038$). Το 89,2% εκδήλωνε συμπτώματα υπογλυκαιμίας σε τιμή γλυκόζης αίματος ≤ 70 mg/dl και το 10,8% σε τιμή γλυκόζης >70 mg/dl. Τα άτομα που αντιλαμβάνονταν την υπογλυκαιμία σε επίπεδα γλυκόζης αίματος ≤ 70 mg/dl παρουσίασαν σημαντικά βελτιωμένη HbA_{1c} σε σχέση με εκείνα που αντιλαμβάνονταν την υπογλυκαιμία σε επίπεδα γλυκόζης αίματος >70 mg/dl (HbA_{1c}: $7,4 \pm 1,15\%$ έναντι $8,96 \pm 2,2\%$, $p=0,002$). Επιπλέον, το 19,4% δήλωσε καμία υπογλυκαιμία, το 33,3% 1-2 επεισόδια/εβδομάδα, το 22,2% 3-4 επεισόδια/εβδομάδα, το 13,9% δήλωσε ότι εμφανίζει τουλάχιστον μία υπογλυκαιμία σε καθημερινή βάση και το 2,8% πάνω από 2 επεισόδια σε καθημερινή βάση. Όσον αφορά τον τρόπο ανάταξης της υπογλυκαιμίας, το 14,3% χρησιμοποιούσε ταμπλέτες γλυκόζης, το 58,3% ζαχαρόνερο ή χυμό και το 27,4% κατανάλωνε κάποιο είδος γλυκίσματος. Δεν βρέθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ HbA_{1c}, συχνότητας συμβάντων υπογλυκαιμίας και τρόπου ανάταξης υπογλυκαιμίας.

Συμπέρασμα: Σε ασθενείς με ΣΔ-Τ1, το γλυκαιμικό επίπεδο αντίληψης της υπογλυκαιμίας συσχετίζεται με τον μεταβολικό έλεγχο ανεξάρτητα από τη συχνότητα των υπογλυκαιμικών συμβάντων και του τρόπου ανάταξης της υπογλυκαιμίας.

¹ Διαβητολογικό Κέντρο,
Α' Προπαιδευτική Παθολογική
Κλινική, ΑΠΘ, ΑΧΕΠΑ
Πανεπιστημιακό ΓΝ
Θεσσαλονίκης

² Τμήμα Διαιτολογίας-Διατροφής,
ΑΧΕΠΑ Πανεπιστημιακό
ΓΝ Θεσσαλονίκης

* Η εργασία βραβεύτηκε στο 32ο Πανελλήνιο Ετήσιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης και Εκπαίδευσης για τον Σακχαρώδη Διαβήτη, 14-18/11/2018, Θεσσαλονίκη.

Εισαγωγή

Η DCCT μελέτη έδειξε ότι ο καλός μεταβολικός έλεγχος σε άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1 (ΣΔ-Τ1) μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης των μικροαγγειοπαθητικών επιπλοκών ή και καθυστερεί την εξέλιξή τους¹. Επίσης, μετά από πολλά χρόνια παρακολούθησης φαίνεται να μειώνει τη θνησιμότητα και τον κίνδυνο εμφάνισης μακροαγγειακών επιπλοκών². Ωστόσο, η ομάδα εντατικής θεραπείας εμφάνιζε κατά προσέγγιση τριπλάσια αύξηση του κινδύνου εμφάνισης σοβαρής υπογλυκαιμίας, γεγονός που αποδόθηκε κατά 60% στη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA_{1c})³ αναδεικνύοντας μια ισχυρή αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ HbA_{1c} και σοβαρής υπογλυκαιμίας.

Η υπογλυκαιμία είναι η κύρια παρενέργεια της χρήσης ινσουλίνης, η οποία σχετίζεται με φυσική και ψυχολογική νοσηρότητα και δημιουργεί έναν μόνιμο φόβο υπογλυκαιμίας, που αποτελεί ουσιαστικό εμπόδιο για την άριστη ρύθμιση του σακχαρώδους διαβήτη⁴. Η ιατρογενής υπογλυκαιμία μπορεί να κατηγοριοποιηθεί σε κλινική, βιοχημική, έλλειψη αντίληψης ή ανεπίγνωστη υπογλυκαιμία και μειονεκτική αντιρρόπηση υπογλυκαιμίας καθώς και σε ελαφριά, μέτριας βαρύτητας και βαριά υπογλυκαιμία. Στη σοβαρή ή βαριά υπογλυκαιμία έχει συμβεί απώλεια της συνείδησης ή έχει βοηθήσει για την ανάταξή της τρίτο πρόσωπο ή γιατρός^{5,6}.

Ωστόσο, μεγάλη συζήτηση υπάρχει γύρω από τη βιοχημική τιμή γλυκόζης αίματος κάτω από την οποία ορίζεται η υπογλυκαιμία. Συγκεκριμένα, η Διεθνής Ομάδα μελέτης για την Υπογλυκαιμία (International Hypoglycemia Study Group) πρόσφατα πρότεινε ως βιοχημικό όριο υπογλυκαιμίας την τιμή γλυκόζης αίματος <54 mg/dl (3 mmol/L) σε κλινικές μελέτες. Επίσης, πρότεινε ως όριο εγρήγορσης την τιμή γλυκόζης <70 mg/dl (3,9 mmol/L)^{7,8}. Η αντιρροπιστική απάντηση μπορεί να εμφανίζεται σε τιμή γλυκόζης <60 mg/dl (3 mmol/L) σε υγιή άτομα⁹, ενώ η γνωστική δυσλειτουργία (νευρογλυκοπενικά συμπτώματα) μπορεί να εμφανίζεται σε τιμή γλυκόζης αίματος <50 mg/dl (2,8 mmol/L)¹⁰.

Αντίστοιχα, τον Φεβρουάριο του 2017, στο συνέδριο των Προηγμένων Τεχνολογιών και Θεραπειών για τον Σακχαρώδη Διαβήτη (ATTD) συστάθηκε μια διεθνής επιτροπή με σκοπό τη δημοσίευση μιας διεθνούς συναίνεσης (consensus) στη χρήση συστημάτων συνεχούς καταγραφής γλυκόζης (CGM). Η συγκεκριμένη επιτροπή πρότεινε την παρακάτω κατηγοριοποίηση υπογλυκαιμίας:

- 1^ο επίπεδο: συναγερισμός υπογλυκαιμίας σε τιμές γλυκόζης <70 -54 mg/dl (3,9-3,0 mmol/L) με ή χωρίς συμπτώματα.
- 2^ο επίπεδο: κλινικά σημαντική υπογλυκαιμία σε τιμές γλυκόζης <54 mg/dl (3,0 mmol/L).
- 3^ο επίπεδο: σοβαρή υπογλυκαιμία. Σε αυτήν την περίπτωση υφίσταται γνωστική δυσλειτουργία και απαιτείται βοήθεια από τρίτο πρόσωπο για ανάταξη της υπογλυκαιμίας, αλλά δεν προσδιορίζεται από συγκεκριμένη τιμή γλυκόζης.

Για κλινικές μελέτες με χρήση CGM, προτάθηκε η εκτίμηση των υπογλυκαιμιών να γίνεται κυρίως σε τιμές <54 mg/dl¹¹. Επιπλέον, η χρήση CGM προσδιόρισε με μεγαλύτερη ακρίβεια την υπογλυκαιμία, θέτοντας ως ελάχιστη χρονική διάρκεια υπογλυκαιμικού συμβάντος τα 15 λεπτά κάτω από το όριο και χρονική απόσταση μεταξύ διαδοχικών υπογλυκαιμιών τη μισή ώρα¹².

Από τη DCCT μελέτη μέχρι σήμερα, υπήρξαν θεραπευτικές και τεχνολογικές εξελίξεις στη διαχείριση του ΣΔ που ελάττωσαν τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας ανεξάρτητα από τον γλυκαιμικό έλεγχο. Η εμφάνιση των αναλόγων ινσουλίνης¹³⁻¹⁵, οι βελτιώσεις με την αντλία συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης και των συστημάτων συνεχούς καταγραφής γλυκόζης^{16,17}, η εφαρμογή δομημένης εκπαίδευσης¹⁸ και η διεπιστημονική φροντίδα των ασθενών με ΣΔ-Τ1¹⁹ έχουν συμβάλει στη βελτίωση των εκβάσεων της νόσου, μεταβάλλοντας δυνητικά τις σχέσεις που προσδιορίστηκαν στην DCCT μελέτη. Επιδημιολογικές αναλύσεις που ερεύνησαν ξανά τη σχέση μεταξύ σοβαρής υπογλυκαιμίας και HbA_{1c} σε παιδιατρικούς πληθυσμούς βρήκαν αδύναμη ή ασήμαντη συσχέτιση²⁰⁻²². Τα δεδομένα 30 χρόνων παρακολούθησης της DCCT / EDIC μελέτης δείχνουν μείωση της συχνότητας σοβαρής υπογλυκαιμίας με την πάροδο του χρόνου, με ισχυρότερο προγνωστικό δείκτη μελλοντικών επεισοδίων σοβαρής υπογλυκαιμίας την παρουσία ενός προηγούμενου επεισοδίου σοβαρής υπογλυκαιμίας²³. Είναι ενδιαφέρον ότι ο κίνδυνος εμφάνισης σοβαρής υπογλυκαιμίας στην ομάδα εντατικής θεραπείας παρέμεινε αμετάβλητος μεταξύ των DCCT και EDIC μελετών σε τιμή HbA_{1c} πάνω από 8,5% ενώ στην ομάδα συμβατικής θεραπείας ήταν υψηλότερος στην EDIC μελέτη πάνω από παρόμοια τιμή HbA_{1c} . Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι ο αντίκτυπος των προηγμένων θεραπειών στην υπογλυκαιμία διαφοροποιεί τον κίνδυνο σε άτομα με χαμηλές τιμές HbA_{1c} .

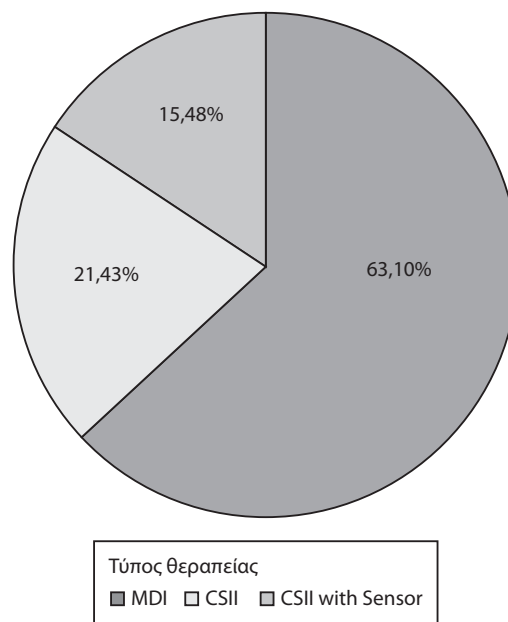
Παρ' όλα αυτά, η υπογλυκαιμία παραμένει ένα βασικό εμπόδιο στη βελτιστοποίηση του γλυκαιμικού ελέγχου σε άτομα με ΣΔ-Τ1¹⁰. Είναι γνωστό ότι μετά από 27 χρόνια παρακολούθησης το 8% των θανάτων στους ασθενείς με ΣΔ-Τ1 που συμμετείχαν στην DC-CT μελέτη ήταν αποτέλεσμα σοβαρής υπογλυκαιμίας (κρίση ή κώμα ή συνδυασμός και των δύο). Η σοβαρή υπογλυκαιμία συσχετίστηκε σημαντικά με τους θανάτους στη συγκεκριμένη μελέτη²⁴.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να ερευνηθεί την επίδραση του υπογλυκαιμικού προφίλ στον γλυκαιμικό έλεγχο ασθενών με ΣΔ-Τ1 που χρησιμοποιούν μία από τις τρεις επιλογές αντιδιαβητικής θεραπείας (εντατικοποιημένο σχήμα υποδόριων ενέσεων ινσουλίνης, αντλία ινσουλίνης και αντλία ινσουλίνης με σύστημα συνεχούς καταγραφής γλυκόζης) λαμβάνοντας υπόψη παράγοντες όπως τη συχνότητα, το επίπεδο αντίληψης και τη θεραπεία της υπογλυκαιμίας.

Ασθενείς – Μέθοδοι

Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν 84 ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 1 (ΣΔ-Τ1), 49 γυναίκες και 35 άνδρες. Όσον αφορά την αντιδιαβητική τους θεραπεία, το 63,1% βρισκόταν σε εντατικο-

ποιημένο σχήμα υποδόριων ενέσεων ινσουλίνης, το 21,4% σε αντλία συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης και το 15,5% σε αντλία συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης με σύστημα συνεχούς καταγραφής γλυκόζης (γράφημα 1). Ο μέσος όρος ηλικίας ήταν 43,4 έτη, με



Γράφημα 1. Τύπος θεραπείας.

Παράρτημα 1. Ιστορικό υπογλυκαιμιών.

1. Πόσο συχνά παθαίνετε υπογλυκαιμία:	0. ποτέ	1. 1-2 φ./εβδ.	2. 3-4 φ./εβδ.	3. 5-6 φ./εβδ.	4. καθημερινά	5. άλλο
1.1 Εάν έχετε καθημερινές υπογλυκαιμίες αυτές είναι:	0. μία την ημέρα	1. παραπάνω από 1 την ημέρα		2. διαδοχικές		
1.2 Οι υπογλυκαιμίες είναι συνήθως:	1. μεταγευματικές (1-3 ώρες μετά το γεύμα)	2. προγευματικές (πριν από τα κυρίως γεύματα)	3. νωρίς το πρωί	4. κατά τη διάρκεια της νύχτας		
1.3 Αντιλαμβάνεστε όλες τις υπογλυκαιμίες;	0. όχι	1. ναι	2. όχι πάντα		3. όχι τις νυχτερινές υπογλυκαιμίες	
1.4 Έχετε πάθει σοβαρή υπογλυκαιμία το τελευταίο τρίμηνο;	0. όχι	1. ναι				
1.4.1 Εάν ναι, πόσες φορές;						
1.5. Ποια είναι η τιμή του σακχάρου στην οποία έχετε συμπτώματα υπογλυκαιμίας;						
1.6 Πώς αντιμετωπίζετε την υπογλυκαιμία;						
1. ταμπλέτες/καραμέλες γλυκόζης	0 <input type="checkbox"/> ποτέ	1. <input type="checkbox"/> σπάνια	2. <input type="checkbox"/> μερικές φορές	3. <input type="checkbox"/> Συχνά	4. <input type="checkbox"/> σχεδόν πάντα	
2. ζαχαρόνερο/χυμός με ζάχαρη	0 <input type="checkbox"/> ποτέ	1. <input type="checkbox"/> σπάνια	2. <input type="checkbox"/> μερικές φορές	3. <input type="checkbox"/> Συχνά	4. <input type="checkbox"/> σχεδόν πάντα	
3. φυσικός χυμός χωρίς ζάχαρη	0 <input type="checkbox"/> ποτέ	1. <input type="checkbox"/> σπάνια	2. <input type="checkbox"/> μερικές φορές	3. <input type="checkbox"/> Συχνά	4. <input type="checkbox"/> σχεδόν πάντα	
4. γλυκά με βάση τη ζάχαρη/μέλι (π.χ. γλυκά του κουταλιού)	0 <input type="checkbox"/> ποτέ	1. <input type="checkbox"/> σπάνια	2. <input type="checkbox"/> μερικές φορές	3. <input type="checkbox"/> Συχνά	4. <input type="checkbox"/> σχεδόν πάντα	
5. άλλα γλυκά με λίπος ή και πρωτεΐνη (π.χ. σοκολάτα)	0 <input type="checkbox"/> ποτέ	1. <input type="checkbox"/> σπάνια	2. <input type="checkbox"/> μερικές φορές	3. <input type="checkbox"/> Συχνά	4. <input type="checkbox"/> σχεδόν πάντα	

μέση απόκλιση 14,5 έτη και ο μέσος Δείκτης Μάζας Σώματος ήταν 24,7 kg/m², με μέση απόκλιση 7,8 kg/m². Η μέση διάρκεια διαβήτη ήταν 24,5 έτη, με μέση απόκλιση 12 έτη και ο μέσος όρος της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA_{1c}) ήταν 7,55%, με μέση απόκλιση 1,35%.

Στην παρούσα μελέτη καταγράφηκαν ανθρωπομετρικές μετρήσεις (ύψος, βάρος, περιφέρεια μέσης), ιατρικό ιστορικό (συννοσηρότητα, φαρμακευτική αγωγή, επιπλοκές σχετιζόμενες με τον ΣΔ) και ιστορικό υπογλυκαιμιών μέσω ερωτηματολογίου που αφορούσε τη συχνότητα, την αντίληψη και τον τρόπο ανάταξης της υπογλυκαιμίας το τελευταίο τρίμηνο (παράρτημα 1).

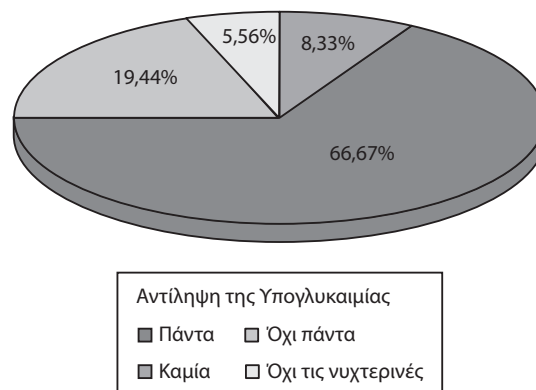
Στατιστική ανάλυση

Για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο IBM SPSS Statistics version 23. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε στο 0,05. Πραγματοποιήθηκε έλεγχος για την κανονικότητα του δείγματος με τη μέθοδο Kolmogorov-Smirnov και η κατανομή των δειγμάτων ήταν κανονική. Οι παράμετροι παρουσιάζονται με μέση τιμή και τυπική απόκλιση. Η σύγκριση ανάμεσα στις μέσες τιμές των παραμέτρων έγινε με έλεγχο για ανεξάρτητα δείγματα (Student's t test) και οι συσχετίσεις ελέγχθηκαν με τον συντελεστή συσχέτισης του Pearson. Τα περιγραφικά στατιστικά για τις παραμέτρους παρουσιάζονται ως ποσοστά %. Πραγματοποιήθηκε πολυπαραγοντική ανάλυση γραμμικής εξάρτησης για το επίπεδο γλυκόζης συμπτωματικής υπογλυκαιμίας ως εξαρτημένη μεταβλητή και ως ανεξάρτητες μεταβλητές τον ΔΜΣ και το φύλο.

Αποτελέσματα

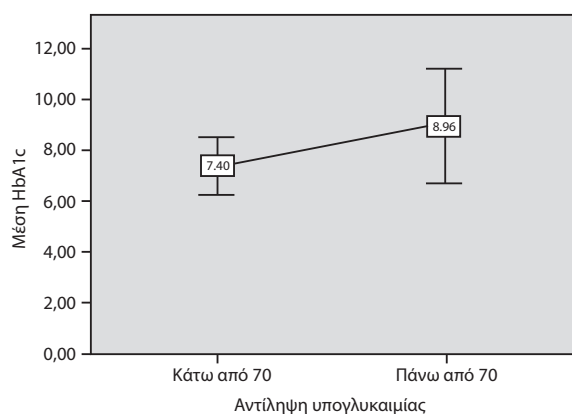
Το 66,7% των ατόμων δήλωσε ότι αντιλαμβάνονταν όλες τις υπογλυκαιμίες, το 19,3% δεν τις αντιλαμβάνονταν όλες, το 5,6% δεν αντιλαμβάνονταν τις νυχτερινές υπογλυκαιμίες ενώ το 8,3% παρουσίαζε ανεπίγνωστες υπογλυκαιμίες (γράφημα 2). Το 89,2% εκδήλωνε συμπτώματα υπογλυκαιμίας σε τιμή γλυκόζης αίματος ≤70 mg/dl και το 10,8% σε τιμή γλυκόζης >70 mg/dl.

Η μελέτη ανέδειξε ότι η HbA_{1c} συσχετίζεται θετικά με την τιμή γλυκόζης αίματος στην οποία οι ασθενείς εμφάνιζαν συμπτώματα υπογλυκαιμίας



Γράφημα 2. Αντίληψη της υπογλυκαιμίας.

($r=0,241$, $p=0,05$). Τα άτομα που αντιλαμβάνονταν την υπογλυκαιμία σε επίπεδα γλυκόζης αίματος ≤70 mg/dl παρουσίασαν σημαντικά βελτιωμένη HbA_{1c} σε σχέση με εκείνα που αντιλαμβάνονταν την υπογλυκαιμία σε επίπεδα γλυκόζης αίματος >70 mg/dl (διάγραμμα 1). Συγκεκριμένα, οι ασθενείς με συμπτωματική υπογλυκαιμία σε επίπεδα γλυκόζης αίματος ≤70 mg/dl είχαν μέσο όρο HbA_{1c} 7,4%, με μέση απόκλιση 1,15% έναντι των ασθενών με συμπτωματική υπογλυκαιμία σε επίπεδα γλυκόζης αίματος >70 mg/dl που είχαν μέσο όρο HbA_{1c} 8,96%, με μέση απόκλιση 2,2% ($p=0,002$). Επιπλέον, από την πολυπαραγοντική ανάλυση που πραγματοποιήθηκε φάνηκε σημαντική συσχέτιση του επιπέδου γλυκόζης που αντιλαμβάνονται την υπογλυκαιμία οι ασθενείς, με τον ΔΜΣ και το φύλο ($p=0,031$). Συγκεκριμένα, αύξηση στον ΔΜΣ κατά 1 kg/m² συσχετίστηκε με αύξηση κατά 0,431 mg/dl στο επίπεδο γλυκόζης που αντιλαμβάνονται την υπογλυκαιμία ($p=0,029$) και στην περίπτωση γυναικών υπήρχε αύξηση κατά 2,989 mg/dl στο επίπεδο



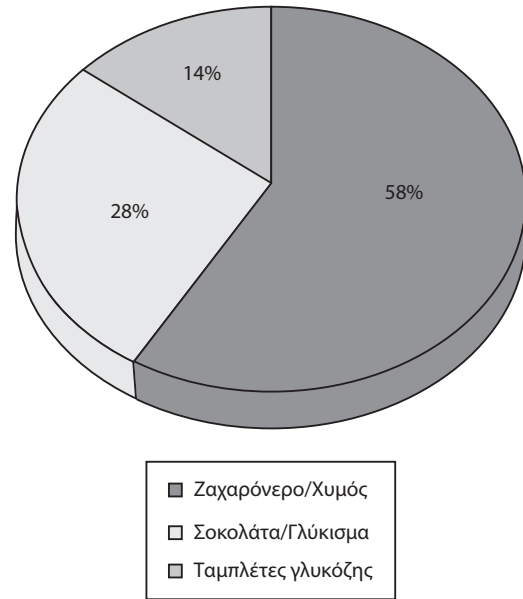
Διάγραμμα 1. Συσχέτιση HbA_{1c} με τιμές γλυκόζης αίματος κάτω από 70 και πάνω από 70 mg/dl.

δο γλυκόζης που αντιλαμβάνονταν την υπογλυκαιμία ($p=0,05$). Δεν παρατηρήθηκε πολυσυγγραμμικότητα των μεταβλητών.

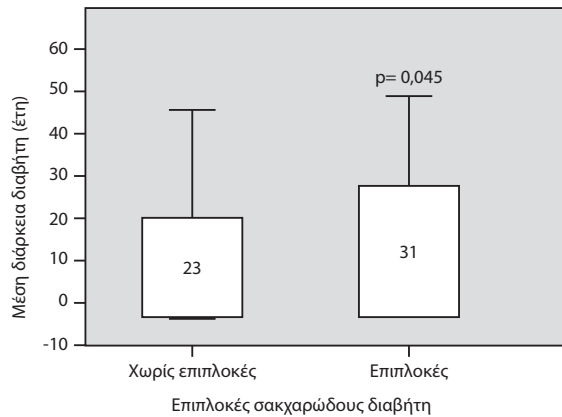
Όσον αφορά τη συχνότητα και τον τρόπο ανάταξης της υπογλυκαιμίας, το 19,4% δήλωσε καμία υπογλυκαιμία, το 33,3% εμφάνιζε 1-2 επεισόδια/εβδομάδα, το 22,2% 3-4 επεισόδια/εβδομάδα, ενώ το 13,9% δήλωσε ότι εμφάνιζε τουλάχιστον μία υπογλυκαιμία σε καθημερινή βάση και το 2,8% πάνω από 2 επεισόδια καθημερινά (διάγραμμα 2). Επιπλέον, δεν καταγράφηκε καμία βαριά υπογλυκαιμία το τελευταίο τρίμηνο. Το 14,3% χρησιμοποίησε ταμπλέτες γλυκόζης, το 58,3% ζαχαρόνερο ή χυμό και το 27,4% κατανάλωνε κάποιο είδος γλυκίσματος (γράφημα 3). Ωστόσο, δεν βρέθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ HbA_{1c} , συχνότητας συμβάντων υπογλυκαιμίας και τρόπου ανάταξης υπογλυκαιμίας. Επιπλέον, δεν βρέθηκε διαφορά στη συχνότητα υπογλυκαιμιών ανάμεσα στα 2 φύλα.

Επίσης, δεν βρέθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της αντιδιαβητικής θεραπείας, HbA_{1c} , συχνότητας συμβάντων υπογλυκαιμίας, επιπέδου αντίληψης της υπογλυκαιμίας και τρόπου ανάταξης υπογλυκαιμίας.

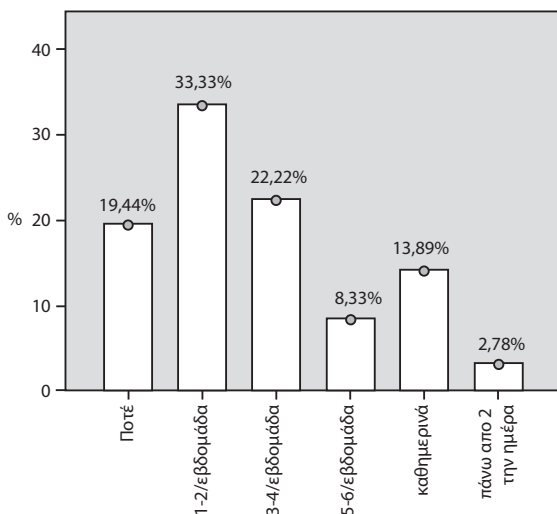
Τέλος, το 85,7% των ασθενών δεν εμφάνισε χρόνιες επιπλοκές σχετιζόμενες με τον ΣΔ, ενώ το 14,3% εμφάνισε. Τα άτομα που δεν παρουσίασαν επιπλοκές είχαν σημαντικά μικρότερη διάρκεια διαβήτη (διάγραμμα 3) καθώς και καλύτερη γλυκαιμική ρύθμιση (διάγραμμα 4) σε σύγκριση με εκείνα που παρουσίασαν επιπλοκές. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς χωρίς επιπλοκές είχαν μέση διάρκεια διαβήτη 23 έτη, με μέση απόκλιση 12 έτη, ένα-



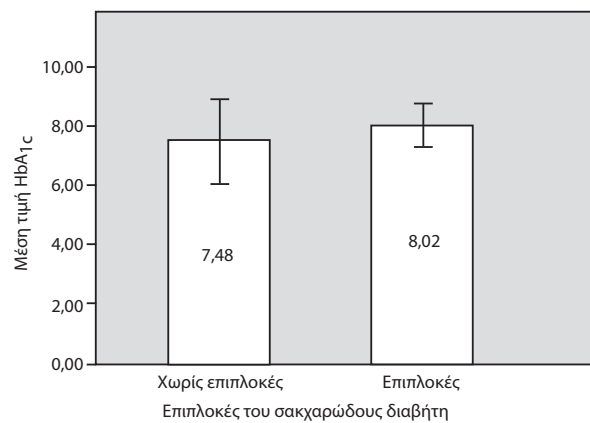
Γράφημα 3. Αντίληψη της υπογλυκαιμίας.



Διάγραμμα 3. Συσχέτιση διάρκειας ΣΔ και επιπλοκές.



Διάγραμμα 2. Συχνότητα υπογλυκαιμιών.



Διάγραμμα 4. Συσχέτιση HbA_{1c} με επιπλοκές του ΣΔ.

ντι των ασθενών με επιπλοκές που είχαν μέση διάρκεια ΣΔ 30,8 έτη, με μέση απόκλιση 10 έτη ($p=0,045$). Οι ασθενείς χωρίς επιπλοκές είχαν μέσο όρο HbA_{1c} 7,48%, με μέση απόκλιση 1,4% έναντι των ασθενών με επιπλοκές που είχαν μέσο όρο HbA_{1c} 8,21%, με μέση απόκλιση 0,73% ($p=0,05$).

Συζήτηση

Από τη μελέτη προκύπτει ότι η τιμή της HbA_{1c} των ατόμων με ΣΔ-T1 συσχετίζεται θετικά με την τιμή γλυκόζης αίματος συμπτωματικής υπογλυκαιμίας και φαίνεται ότι τα άτομα που αντιλαμβάνονται την υπογλυκαιμία σε επίπεδα γλυκόζης αίματος ≤ 70 mg/dl έχουν χαμηλότερη HbA_{1c} από τα άτομα που έχουν συμπτώματα υπογλυκαιμίας σε επίπεδα γλυκόζης αίματος > 70 mg/dl.

Τα παραπάνω αποτελέσματα είναι ανάλογα των αποτελεσμάτων των EURODIAB²⁵ και DCCT²⁶ μελετών. Στις μελέτες αυτές φάνηκε ότι η συχνότητα της σοβαρής υπογλυκαιμίας σχετίζεται θετικά με τα χαμηλά επίπεδα HbA_{1c} ασθενών με ΣΔ-T1.

Ωστόσο, ασθενείς με υψηλότερη τιμή HbA_{1c} φαίνεται να αντιλαμβάνονται τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας σε υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης πλάσματος σε σχέση με τους ασθενείς που βρίσκονται σε πιο εντατικό έλεγχο, όπως και στη δική μας μελέτη. Στην πραγματικότητα, αυτοί οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν υπογλυκαιμικά συμπτώματα ακόμη και όταν η γλυκόζη του πλάσμάτος τους είναι υψηλότερη από το επιθυμητό εύρος. Αυτό το φαινόμενο ονομάζεται «σχετική υπογλυκαιμία ή υπερβολική αντίληψη της υπογλυκαιμίας» και συνδέεται με απελευθέρωση αντισταθμιστικών ορμονών. Η υποκειμενική γνώση για την πιθανότητα της υπογλυκαιμίας (φόβος υπογλυκαιμίας) αυξάνει τα επίπεδα κατεχολαμινών και τον καρδιακό ρυθμό, επομένως και το ενδεχόμενο να γίνει αντιληπτή η υπογλυκαιμία ή να εκληφθεί σαν τέτοια το υποκειμενικό αίσθημα παλμών που προκαλείται από το άγχος⁶. Αυτό το φαινόμενο συνήθως εμφανίζεται όταν οι ασθενείς υποβάλλονται σε εντατικοποίηση του γλυκαιμικού ελέγχου τους. Το συγκεκριμένο σύνδρομο είναι αναστρέψιμο και συνήθως παίρνει 2-4 εβδομάδες για να μπορέσει ο εγκέφαλος να προσαρμοστεί ξανά στα βελτιωμένα και κατά συνέπεια σχετικά μειωμένα επίπεδα γλυκόζης αίματος^{27,28}.

Επιπλέον, μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχει

σεξουαλικός διμορφισμός στις αντιρροπιστικές αντιδράσεις της υπογλυκαιμίας. Έχει φανεί ότι τόσο οι υγιείς νέες γυναίκες όσο και οι γυναίκες με διαβήτη τύπου 1 έχουν μειωμένη νευροενδοκρινική, μεταβολική (ενδογενής παραγωγή γλυκόζης) και αυτόνομου νευρικού συστήματος αντισταθμιστική απάντηση στην υπογλυκαιμία σε σύγκριση με άνδρες παρόμοιας ηλικίας και ΔΜΣ²⁹⁻³¹.

Το γεγονός αυτό δεν οφείλεται σε διαφορές των βιοχημικών ορίων γλυκόζης αίματος για την ενεργοποίηση της ορμονικής αντιρρόπησης στα δύο φύλα. Σε μια σειρά από ξεχωριστά clamp γλυκόζης με γλυκαιμικούς στόχους, 90, 70, 60 και 50 mg/dl, ο Davis και συν.³² έδειξαν ότι μειώθηκε η απόκριση του αυτόνομου νευρικού συστήματος στην υπογλυκαιμία που εμφάνισαν οι γυναίκες. Επόμενη μελέτη έδειξε ότι τα οιστρογόνα είναι ο υπεύθυνος μηχανισμός για αυτό τον σεξουαλικό διμορφισμό³³.

Παρά το γεγονός αυτό, ο επιπολασμός των υπογλυκαιμικών επεισοδίων σε άτομα με ΣΔ-T1 είναι παρόμοιος στα δύο φύλα¹. Το φαινόμενο αυτό μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός ότι οι γυναίκες παρουσιάζουν μεγαλύτερη αντίσταση στις επιπτώσεις που προκαλεί στην απάντηση των αντιρροπιστικών ορμονών, προηγούμενη υπογλυκαιμία³³. Συγκεκριμένα, 2 επεισόδια προγενέστερης υπογλυκαιμίας θα προκαλέσουν στους άνδρες διπλάσια μείωση αντιρροπιστικής απάντησης σε μεταγενέστερη υπογλυκαιμία σε σύγκριση με τις γυναίκες, με αποτέλεσμα η διαφορά εξαιτίας της συνηθισμένης απάντησης στην υπογλυκαιμία λόγω σεξουαλικού διμορφισμού να εξαλείφεται.

Στη δική μας μελέτη, οι γυναίκες είχαν συμπτώματα υπογλυκαιμίας σε μεγαλύτερα επίπεδα γλυκόζης αίματος από τους άνδρες, όμως όταν αποκλείσαμε τις εμμηνοπαυσιακές γυναίκες (40% των γυναικών) από το δείγμα μας δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στην τιμή γλυκόζης αίματος που εμφάνιζαν συμπτώματα υπογλυκαιμίας μεταξύ ανδρών και γυναικών με έμμηνο ρύση, παρόμοιας ηλικίας και ΔΜΣ. Επιπλέον, δεν υπήρχε διαφορά στη συχνότητα των υπογλυκαιμιών μεταξύ των 2 φύλων.

Επιπρόσθετα, μελέτη που ερεύνησε τη σχέση μεταξύ χρόνου υπογλυκαιμίας σε επίπεδα γλυκόζης < 70 , 60, 54 και 50 mg/dl αντίστοιχα και της HbA_{1c} σε ασθενείς με ΣΔ-T1 που βρίσκονταν σε

εντατικοποιημένο σχήμα υποδόριων ενέσεων ινσουλίνης ή σε αντλία συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης με τη χρήση τυφλών αισθητήρων συνεχούς καταγραφής γλυκόζης, έδειξε ότι η καμπύλη της συσχέτισης του χρόνου υπογλυκαιμίας και της HbA_{1c} σε όλα τα παραπάνω βιοχημικά όρια είχε το σχήμα J και στις 2 ομάδες. Ο χρόνος υπογλυκαιμίας αυξανόταν σε χαμηλές τιμές HbA_{1c} καθώς και σε πολύ υψηλές τιμές HbA_{1c}. Οι χαμηλές τιμές HbA_{1c} εξακολουθούσαν να συνδέονται με πιο αυξημένο κίνδυνο υπογλυκαιμίας, αν και το μέγεθος του κινδύνου φάνηκε να εξαρτάται από τα βιοχημικά όρια γλυκόζης αίματος που ορίζεται η υπογλυκαιμία (μεγαλύτερος κίνδυνος υπογλυκαιμίας σε χαμηλές τιμές HbA_{1c} σε τιμή γλυκόζης < 70 mg/dl)³⁴.

Όσον αφορά την επίδραση της αντιδιαβητικής θεραπείας στη γλυκαιμική ρύθμιση και την υπογλυκαιμία, μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση έδειξε ότι τα άτομα με ΣΔ-T1 που έκαναν χρήση αντλίας ινσουλίνης είχαν μεγαλύτερη μείωση HbA_{1c} σε σύγκριση με τα άτομα που βρισκόταν σε εντατικοποιημένο σχήμα ενέσεων ινσουλίνης. Ο βαθμός απόδειξης της μείωσης της HbA_{1c} ήταν μέτριος (εξαιτίας του αυξημένου κινδύνου μεροληψίας) αλλά με ασαφή κλινική σημασία. Ωστόσο, δεν υπήρξε καμία σημαντική διαφορά στη συχνότητα ήπιας, μέτριας και σοβαρής υπογλυκαιμίας μεταξύ των 2 ομάδων τόσο στους ενήλικες όσο και στα παιδιά. Επιπλέον, στη συγκεκριμένη μετα-ανάλυση συμπεριλήφθηκαν μελέτες στις οποίες οι ασθενείς που λάμβαναν εντατικοποιημένο σχήμα ινσουλίνης χρησιμοποιούσαν τις ινσουλίνες aspart, glargine, regular και NPH και όχι νεότερες βασικές ινσουλίνες, όπως glargine 300 IU/ml και degludec³⁵.

Επιπρόσθετα, μια πρόσφατη ανασκόπηση³⁶ της χρήσης συστημάτων CGM σε ασθενείς με ΣΔ-T1 έδειξε ότι:

- Σε ασθενείς με αυξημένη HbA_{1c} κατά την έναρξη της μελέτης (baseline), η εισαγωγή χρήσης CGM είχε ως αποτέλεσμα σημαντική και κάποιες φορές ουσιαστική μείωση στην τιμή της HbA_{1c}.
- Το μέγεθος της μείωσης της HbA_{1c} εξαρτάται από την τιμή της baseline HbA_{1c}. Εάν η HbA_{1c} ήταν κοντά στα επιθυμητά όρια, περαιτέρω μείωσή της ήταν δύσκολο να επιτευχθεί. Η βελτίωση στην HbA_{1c} συσχετιζόταν άμεσα με

τον βαθμό χρήσης των συστημάτων CGM.

- Η βελτίωση της HbA_{1c} φάνηκε σε όλες τις ηλικιακές ομάδες. Η βελτίωση ήταν μικρότερη στους εφήβους σε σύγκριση με τα παιδιά (8-14 ετών) ή τους ενήλικες (>25 ετών). Οι συσχετίσεις με την ηλικία οφείλονταν κατά κύριο λόγο στον ρυθμό χρήσης των συστημάτων CGM στις διάφορες ομάδες.
- Η χρήση CGM από άτομα που αντιμετώπιζαν υψηλό κίνδυνο υπογλυκαιμίας είχε ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση του κινδύνου υπογλυκαιμίας κατά 33-50%.
- Η αποτελεσματικότητα της χρήσης CGM έχει φανεί τόσο στη χρήση αντλίας ινσουλίνης όσο και στη χρήση εντατικοποιημένου σχήματος ενέσεων ινσουλίνης. Οι μεταβολές στη μέση γλυκόζη αίματος ήταν παρόμοιες και στις 2 ομάδες θεραπείας.

Η μελέτη μας δεν έδειξε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της αντιδιαβητικής θεραπείας, HbA_{1c}, συχνότητας συμβάντων υπογλυκαιμίας, επιπέδου αντίληψης της υπογλυκαιμίας και τρόπου ανάταξης υπογλυκαιμίας. Πιθανόν, τα παραπάνω αποτελέσματα να οφείλονται στο γεγονός ότι η πλειοψηφία του δείγματος είχε τιμές HbA_{1c} κοντά στα επιθυμητά όρια (μ.ο. HbA_{1c}=7,55%). Επίσης, σχεδόν όλοι οι ασθενείς που βρισκόταν σε εντατικοποιημένο σχήμα ενέσεων ινσουλίνης χρησιμοποιούσαν ως βασική ινσουλίνη την glargine 300 IU/ml ή την degludec. Οι συγκεκριμένες νεότερες βασικές ινσουλίνες παρέχουν μεγαλύτερη διάρκεια δράσης, μικρότερη μεταβλητότητα στη μείωση της γλυκόζης αίματος και χαμηλότερο κίνδυνο υπογλυκαιμίας σε σύγκριση με παλαιότερες όπως είναι οι NPH, detemir και glargine 100 IU/ml, προσφέροντας καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο. Τέλος, η συχνή παρακολούθηση των συγκεκριμένων ασθενών στο πλαίσιο λειτουργίας ενός Διαβητολογικού Κέντρου έχει ως αποτέλεσμα τη συνεχή εκπαίδευση και τη μεγιστοποίηση της αυτοδιαχείρισης της νόσου οδηγώντας σε καλύτερη γλυκαιμική ρύθμιση ανεξάρτητα από τον τύπο της αντιδιαβητικής θεραπείας.

Τέλος, στην παρούσα μελέτη τα άτομα που δεν παρουσίασαν επιπλοκές είχαν σημαντικά μικρότερη διάρκεια διαβήτη καθώς και καλύτερη γλυκαιμική ρύθμιση σε σύγκριση με εκείνα που παρουσίασαν επιπλοκές.

Η συσχέτιση μεταξύ μείωσης της HbA_{1c} και

πρόληψης ή καθυστέρησης χρόνιων επιπλοκών σχετιζόμενων με τον ΣΔ έχει φανεί σε πολλές μελέτες και μάλιστα η συγκεκριμένη συσχέτιση είναι καμπυλόγραμμη και όχι γραμμική. Συγκεκριμένα, μείωση HbA_{1c} από 11% σε 10% συσχετίζεται με μεγαλύτερη μείωση κινδύνου εμφάνισης χρόνιων επιπλοκών σε σύγκριση με μείωση HbA_{1c} από 8% σε 7%³⁷.

Στη διεθνή βιβλιογραφία μέχρι σήμερα δεν υπάρχει μελέτη που να διερευνά την επίδραση του υπογλυκαιμικού προφίλ στη γλυκαιμική ρύθμιση ασθενών με ΣΔ-T1 που βρίσκονται σε τρεις ομάδες αντιδιαβητικής αγωγής (εντατικοποιημένο σχήμα υποδόριων ενέσεων ινσουλίνης, αντλία συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης και αντλία ινσουλίνης σε συνδυασμό με σύστημα συνεχούς καταγραφής γλυκόζης), λαμβάνοντας υπόψη τη συχνότητα, την αντίληψη και τη θεραπεία της υπογλυκαιμίας. Παρ' όλα αυτά, η παρούσα μελέτη υπόκειται σε περιορισμούς εξαιτίας του μικρού χρονικού διαστήματος παρακολούθησης (3 μήνες) και της έλλειψης επιβεβαίωσης των δεδομένων μέσω της χρήσης τυφλών αισθητήρων συνεχούς καταγραφής γλυκόζης.

Συμπεράσματα

Στην παρούσα μελέτη παρατηρήθηκε ότι σε ασθενείς με ΣΔ-T1, το γλυκαιμικό επίπεδο αντίληψης της υπογλυκαιμίας συσχετίζεται με τον μεταβολικό έλεγχο ανεξάρτητα από τη συχνότητα των υπογλυκαιμικών συμβάντων και τον τρόπο ανάταξης της υπογλυκαιμίας.

Abstract

Giannoulaki P, Kotzakioulafi E, Karlafti E, Kontoninas Z, Tziomalos K, Hatzitolios A, Didangelos T. Optimal glycemic control is correlated to blood glucose levels of symptomatic hypoglycemia in patients with diabetes mellitus type 1 (DM1). Hellenic Diabetol Chron 2018; 4: 232-241.

Purpose: The increased frequency of hypoglycemia in Type 1 diabetes mellitus is a major barrier to intensifying insulin therapy and achieving normoglycemia in day-to-day clinical practice. The purpose of this study is to investigate the effect of the hypoglycemic profile on the glycemic control of patients with DM1.

Patients-Methods: 84 patients with DM1 (63.1% at multiple subcutaneous insulin injections, 21.4% at insulin pump therapy and 15.5% at insulin pump therapy with continuous glucose monitoring), 49

women/35 men with mean age=43.4±14.5 years, BMI=24.7±7.8 kg/m², mean DM duration=24.5±12 years and mean HbA_{1c}=7.55±1.35%. Anthropometric measurements, medical and hypoglycemia history were recorded.

Results: 66.7% of the patients sensed all hypoglycemic events, 19.4% not all, 5.6% did not sense nocturnal hypoglycemia, and 8.3% experienced hypoglycemia unawareness. HbA_{1c} was positively correlated with the blood glucose level of hypoglycemia sensing ($r=0.241$, $p=0.038$). 89.2% had hypoglycemic symptoms at blood glucose levels ≤70 mg/dl and 10.8% at glucose levels >70 mg/dl. Patients with blood glucose levels of hypoglycemia awareness ≤70 mg/dl had significantly improved HbA_{1c} compared to patients with blood glucose levels of hypoglycemia awareness >70 mg/dl ($7.4±1.15$ vs $8.96±2.2$, $p=0.002$). In addition, 19.4% of the patients reported no hypoglycemic episodes, 33.3% 1-2 episodes/week, 22.2% 3-4 episodes/week, 13.9% reported at least one hypoglycemic event daily and 2.8% reported more than 2 events daily. As far as it concerns the mode of recovery, 14.3% used glucose tablets, 58.3% water with sugar or juice, and 27.4% consumed sweets. No significant correlation was found between HbA_{1c}, frequency of hypoglycemic events and mode of recovery.

Conclusion: In patients with DM1, the blood glucose level of symptomatic hypoglycemia correlates with glycemic control regardless of the frequency of hypoglycemic events and the mode of recovery.

Βιβλιογραφία

1. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, et al. 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: 977-86.
2. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353: 2643-53.
3. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1997; 46: 271-86.
4. Cryer PE. Mechanisms of hypoglycemia associated autonomic failure in diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369: 362-72.
5. Μπακατσέλος Σπ, Καραμήτσος Δ. Ιατρογενής Υπογλυκαιμία, Δ. Καραμήτσος. Στο: Διαβητολογία, θεωρία και πρακτική στην αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη. 2η έκδοση. Ιατρικές και Επιστημονικές Εκδόσεις Σιώτης, Αθήνα, 2009: 408-19.

6. *Bakatselos OS*. Hypoglycemia unawareness. *Diab Res & Clin Pract* 2011; 93S: S92-S96.
7. International Hypoglycaemia Study Group. Glucose concentrations of less than 3.0 mmol/l (54 mg/dl) should be reported in clinical trials: a joint position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2017; 40: 155-7.
8. *Sequist ER, Anderson J, Childs B, et al*. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care* 2013; 36: 1384-95.
9. *Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Tamborlane WV*. Effect of intensive insulin therapy on glycemic thresholds for counterregulatory hormone release. *Diabetes* 1988; 37: 901-7.
10. *Cryer PE*. The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes* 2008; 57: 3169-76.
11. *Thomas Danne, Revital Nimri, Tadej Battelino, et al*. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care* 2017; 40: 1631-40.
12. *Schnell O, Barnard K, Bergenstal R, et al*. Role of continuous glucose monitoring in clinical trials: Recommendations on reporting. *Diabetes Technol Ther* 2017; 19: 391-9.
13. *Brunelle BL, Llewelyn J, Anderson JH Jr, Gale EA, Koivisto VA*. Meta-analysis of the effect of insulin lispro on severe hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 1726-31.
14. *Pedersen-Bjergaard U, Kristensen PL, Beck-Nielsen H, et al*. Effect of insulin analogues on risk of severe hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes prone to recurrent severe hypoglycaemia (HypoAna trial): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 553-61.
15. *DeWitt DE, Hirsch IB*. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review. *JAMA* 2003; 289: 2254-64.
16. *Pickup J, Mattock M, Kerry S*. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2002; 324: 705.
17. *Didangelos T, Iliadis F*. insulin pump therapy in adults. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; (Suppl 1): S109-13.
18. DAFNE Study Group. Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomized controlled trial. *BMJ* 2002; 325: 746.
19. *Nathan DM*. Diabetes: Advances in diagnosis and treatment. *JAMA* 2015; 314: 1052-62.
20. *Karges B, Rosenbauer J, Kapellen T, et al*. Hemoglobin A1c Levels and risk of severe hypoglycemia in children and young adults with type 1 diabetes from Germany and Austria: a trend analysis in a cohort of 37,539 patients between 1995 and 2012. *PLoS Med* 2014; 11: e1001742.
21. *Pedersen-Bjergaard U, Pramming S, Heller SR, et al*. Severe hypoglycaemia in 1076 adult patients with type 1 diabetes: influence of risk markers and selection. *Diabetes Metab Res Rev* 2004; 20: 479-86.
22. *Haynes A, Hermann JM, Miller KM, et al*. T1D Exchange, WACDD and DPV registries. Severe hypoglycemia rates are not associated with HbA1c: a cross-sectional analysis of 3 contemporary pediatric diabetes registry databases. *Pediatr Diabetes* 2017; 18: 643-50.
23. *Gubitosi-Klug RA, Braffett BH, White NH, et al*. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group. Risk of severe hypoglycemia in type 1 diabetes over 30 years follow-up in the DCCT/EDIC Study. *Diabetes Care* 2017; 40: 1010-16.
24. *Orchard TJ, Nathan DM, Zinman B, et al*. Writing Group for the DCCT/EDIC Research Group. Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality. *JAMA* 2015; 313: 45-53.
25. The EuroDiab IDDM Complications Study Group. Microvascular and acute complications in IDDM patients. The EuroDiab IDDM Complications Study. *Diabetologia* 1994; 37: 278-85.
26. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. *Am J Med* 1991; 90: 450-59.
27. *Boyle PJ, Schwartz NS, Shah SD, Clutter WE, Cryer PE*. Plasma glucose concentrations at the onset of hypoglycemic symptoms in patients with poorly controlled diabetes and in nondiabetics. *N Engl J Med* 1988; 318: 1487-92.
28. *Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Tamborlane WV*. Effect of intensive insulin therapy on glycemic thresholds for counterregulatory hormone release. *Diabetes* 1988; 37: 901-7.
29. *Amiel SA, Maran A, Powrie JK, Umpleby AM, MacDonald IA*. Gender differences in counterregulation to hypoglycemia. *Diabetologia* 1993; 36: 460-4.
30. *Davis SN, Goldstein RE, Price L, Jacobs J, Cherrington AD*. The effects of insulin on the counterregulatory response to equivalent hypoglycemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1300-7.
31. *Diamond MP, Jones T, Caprio S, Hallarman L, Diamond MC, Addabbo M, Tamborlane WV, Sherwin RS*. Gender influences counterregulatory hormone responses to hypoglycemia. *Metabolism* 1993; 42: 1568-72.
32. *Davis SN, Fowler S, Costa F*. Hypoglycemic counterregulatory responses differ between men and women with type 1 diabetes. *Diabetes* 2000; 49: 65-72.
33. *Sandoval DA, Ertl AC, Richardson MA, Tate DB, Davis SN*. Estrogen blunts neuroendocrine and metabolic responses to hypoglycemia. *Diabetes* 2003; 52: 1749-55.
34. *Gimenez M, Tannen AJ, Reddy M, Moscardo V, Conget I, Oliver N*. Revisiting the Relationships Between Meas-

- ures of Glycemic Control and Hypoglycemia in Continuous Glucose Monitoring Data Sets. *Diabetes Care* 2018 Feb; 41: 326-32.
35. *Benkhadra K, Alahdab F, Tamhane SU, McCoy RG, Prokop LJ, Murad MH.* Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in individuals with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine* 2017; 55: 77-84.
36. *Rodbard D.* Continuous Glucose Monitoring: A Review of Recent Studies Demonstrating Improved Glycemic Outcomes. *Diabetes Technol Ther* 2017; 19(Suppl. 3): S25-S37.
37. *Cryer PE.* Individualized Glycemic Goals and an Expanded Classification of Severe Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes Care* 2017; 40: 1641-3.

Λέξεις-κλειδιά:

Ιατρογενής υπογλυκαιμία
Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 1
Συμπτωματική υπογλυκαιμία
Συχνότητα υπογλυκαιμίας

Key-words:

Iatrogenic hypoglycemia
Diabetes mellitus type 1
Symptomatic hypoglycemia
Frequency of hypoglycemia

Μελέτη των μικροσωματιδίων στην εκτίμηση του θρομβωτικού μικροπεριβάλλοντος ασθενών με πρόσφατη διάγνωση Σακχαρώδους Διαβήτη τύπου 2*

Β. Νικολαΐδου¹
Ε. Γκαλιαγκούση¹
Ε. Γαβριηλάκη¹
Ε. Γιαννάκη²
Π. Ανυφαντή¹
Ι. Ζωγράφου³
Χ. Σαμπάνης³
Σ. Δούμα¹

Περίληψη

Σκοπός: Μελετήσαμε το θρομβωτικό μικροπεριβάλλον από τα πρώιμα στάδια Σακχαρώδους Διαβήτη Τύπου 2 (ΣΔ2) μέσω της μέτρησης αιμοπεταλιακών (ΑιμΜΣ) και ερυθροκυτταρικών (ΕρΜΣ) μικροσωματιδίων. Επιπλέον, συσχετίσαμε τα επίπεδα ΜΣ με παραμέτρους της νόσου, όπως η γλυκόζη νηστείας και η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA_{1c}).

Υλικό-Μέθοδοι: Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν 50 ασθενείς με πρόσφατη διάγνωση ΣΔ2 (<6 μήνες) και 25 εθελοντές αντίστοιχης ηλικίας, φύλου και αρτηριακής πίεσης. Οι ΣΔ2 δεν ελάμβαναν αντιδιαβητική αγωγή πέραν μετφορμίνης. Τα επίπεδα ΜΣ μετρήθηκαν με κυτταρομετρία ροής. Επιπλέον, καταγράφηκαν το γλυκαιμικό, λιπιδαιμικό προφίλ, η νεφρική και ηπατική λειτουργία των συμμετεχόντων.

Αποτελέσματα: Οι ασθενείς με ΣΔ2 παρουσίασαν αυξημένα επίπεδα ΑιμΜΣ ($p=0,001$) και ΕρΜΣ ($p=0,007$) έναντι των εθελοντών. Τα ΑιμΜΣ συσχετίστηκαν με τη γλυκόζη νηστείας ($p=0,026$) και τη HbA_{1c} ($p=0,002$), ενώ τα ΕρΜΣ μόνο με τη γλυκόζη νηστείας ($p=0,018$). Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, τα ΕρΜΣ συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με τη διάγνωση ΣΔ2.

Συμπεράσματα: Η αθηροθρόμβωση ανιχνεύεται από τα πρώιμα στάδια ΣΔ2 όπως αναδεικνύεται από τα αυξημένα επίπεδα ΜΣ. Η ανεύρεση συσχέτισης των ΜΣ με το γλυκαιμικό προφίλ συνδέεται πιθανά όχι μόνο με έναν νέο μηχανισμό εξελισσόμενης θρομβωτικής τάσης σχετιζόμενης με την υπεργλυκαιμία αλλά και με πρώιμους δείκτες θρόμβωσης, αναδεικνύοντας την ανάγκη πρώιμης διαχείρισης υπεργλυκαιμίας.

Εισαγωγή

Τα μικροσωματίδια (ΜΣ) αποτελούν σύμπλοκες φυσαλιδώδεις δομές με διάμετρο 0,1-1 μm οι οποίες εκχύνονται από ενεργοποιημένα ή αποπτωτικά κύτταρα^{1,2}. Ανάλογα με το κύτταρο από το οποίο προέρχονται διακρίνονται σε ενδοθηλιακά (ΕνΜΣ), ερυθροκυτταρικά (ΕρΜΣ) και αιμοπεταλιακά (ΑιμΜΣ) μικροσωματίδια. Τα ΕνΜΣ αποτελούν ισχυρό δείκτη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, τα

¹ Γ' Παθολογική Κλινική
ΓΝ Παπαγεωργίου, ΑΠΘ,
Θεσσαλονίκη
² Τμήμα Αιματολογίας, Θεαγένειο
Αντικαρκινικό Νοσοκομείο,
Θεσσαλονίκη
³ Β' Προπαιδευτική Παθολογική
Κλινική, ΓΝ Ιπποκράτειο, ΑΠΘ,
Θεσσαλονίκη

* Η εργασία βραβεύτηκε στο 31ο Πανελλήνιο Ετήσιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης και Εκπαίδευσης για τον Σακχαρώδη Διαβήτη, 14-18/11/2018, Θεσσαλονίκη.

ΑιμΜΣ αντιπροσωπεύουν την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, ενώ τα ΕρΜΣ προάγουν τον σχηματισμό και τη σταθεροποίηση του θρόμβου³.

Τα ΜΣ σε υγιείς συνθήκες παράγονται σε μικρές ποσότητες συνεισφέροντας στη ρύθμιση φυσιολογικών διαδικασιών όπως η πήξη, η φλεγμονή και η ενδοθηλιακή λειτουργία. Αντίθετα, η παρουσία καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου οδηγεί στην απελευθέρωση μεγάλων ποσοτήτων ΜΣ τα οποία διαφέρουν σε σύνθεση και λειτουργία και ασκούν βλαβερές επιδράσεις που προάγουν την πήξη, τη φλεγμονή, την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και εντέλει την εκδήλωση καρδιαγγειακών νοσημάτων⁴. Ως εκ τούτου, αυξημένα επίπεδα ΜΣ έχουν βρεθεί στην αρτηριακή υπέρταση, τον σακχαρώδη διαβήτη, τη δυσλιπιδαιμία και τη στεφανιαία νόσο. Επιπλέον, τα ΜΣ έχουν προταθεί ως πιθανός βιοδείκτης διαταραγμένης ομοιόστασης των αγγείων⁵.

Οι υπάρχουσες μελέτες αφορούν κυρίως ασθενείς με μακροχρόνιο Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2) και έχουν συσχετίσει τα ΜΣ με τη βαρύτητα των μικρο- και μακρο-αγγειακών επιπλοκών. Ωστόσο, η επίδραση του γλυκαιμικού προφίλ καθώς και ο ρόλος των ΜΣ σε ασθενείς με νεοδιαγνωσμένο ΣΔ2 δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η μέτρηση των ΜΣ σε ασθενείς με νεοδιαγνωσμένο ΣΔ2 και η συσχέτισή τους με κλινικές και εργαστηριακές παραμέτρους της νόσου.

Υλικό – Μέθοδοι

Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν 50 ασθενείς με ΣΔ2 ηλικίας 18-75 ετών και 25 υγιείς εθελοντές αντίστοιχης ηλικίας, φύλου και αρτηριακής πίεσης. Απαραίτητες προϋποθέσεις συμμετοχής στη μελέτη ήταν η πολύ πρόσφατη διάγνωση της νόσου (<6 μήνες) και η μη λήψη αντιδιαβητικής αγωγής με μοναδική εξαίρεση τη λήψη μετφορμίνης. Η διάγνωση του ΣΔ2 βασίστηκε σε 2 παθολογικές τιμές γλυκόζης σε 2 διαφορετικές ημέρες (γλυκόζη νηστείας ≥ 126 mg/dl και/ή γλυκόζη >200 mg/dl δύο ώρες μετά από δοκιμασία ανοχής με 75 gr άνυδρης γλυκόζης). Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν διαβητικοί ασθενείς οι οποίοι είχαν φυσιολογική γλυκόζη νηστείας ή μη παθολογική δοκιμασία ανοχής έως και έναν χρόνο πριν την επίσημη διάγνωση της νόσου σύμφωνα με εργαστηριακό έλεγχο. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με στεφανιαία νόσο, αγ-

γειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, φλεγμονώδη νοσήματα οξεία ή χρόνια, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια [glomerular filtration rate (GFR) ≤ 45 ml/min/m²], κακοήθεια, εγκυμοσύνη, λήψη αντιαιμοπεταλιακών ή αντιπηκτικών σκευασμάτων. Όλες οι μετρήσεις διενεργήθηκαν το πρωί μεταξύ 9-11 π.μ. μετά από νηστεία 10 ωρών και εφόσον οι ασθενείς απείχαν από κάπνισμα και καφεΐνη για 3 ώρες τουλάχιστον. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τις αρχές της διακήρυξης του Ελσίνκι και εγκρίθηκε από την Επιστημονική και Ηθική Επιτροπή του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης. Όλοι οι συμμετέχοντες υπέγραψαν έγγραφη συγκατάθεση πριν τη συμμετοχή τους στη μελέτη.

Σε όλους τους συμμετέχοντες διενεργήθηκαν εργαστηριακές εξετάσεις προκειμένου να εκτιμηθεί η γλυκόζη νηστείας, η ηπατική, η νεφρική λειτουργία, το λιπιδαιμικό προφίλ και η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA_{1c}). Η αρτηριακή πίεση ιατρείου εκτιμήθηκε σε καθιστή θέση με τη χρήση έγκυρης συσκευής μέτρησης αρτηριακής πίεσης (Microlife Exact BP, Microlife AG, Widnau, Switzerland) σύμφωνα με τις αντίστοιχες κατευθυντήριες οδηγίες⁶. Ως αρτηριακή πίεση ιατρείου καταγράφηκε ο μέσος όρος μεταξύ δεύτερης και τρίτης μέτρησης τριών συνεχόμενων μετρήσεων με μεσοδιάστημα 2 λεπτών στο άκρο με την υψηλότερη αρτηριακή πίεση. Ο ποσοτικός προσδιορισμός της λευκωματίνης ούρων διενεργήθηκε με τη μέθοδο της νεφελομετρίας σε συλλογή ούρων 24ώρου. Επίπεδα λευκωματίνης μεταξύ 30-300 mg/24h ορίστηκαν ως μικρολευκωματινουρία⁷. Οι ασθενείς δεν άλλαξαν διατροφικές συνήθειες προκειμένου να γίνει η καταγραφή.

Ποσοτικός προσδιορισμός μικροσωματιδίων

Η δειγματοληψία, φυγοκέντρωση και αποθήκευση των δειγμάτων έγινε με βάση συγκεκριμένο πρωτόκολλο⁸. Δείγμα αίματος συλλέχθηκε σε σωληνάκια εμπλουτισμένα με κιτρικό νάτριο 3,2% και ακολούθησε φυγοκέντρωση εντός 30 λεπτών σε θερμοκρασία δωματίου σε συνθήκες 2.500 g για 15 λεπτά και στη συνέχεια φυγοκέντρωση του υπερκείμενου εκ νέου στις ίδιες συνθήκες. Το υπερκείμενο πλάσμα ελεύθερο αιμοπεταλίων αποθηκεύτηκε στους -80°C. Ακολούθησε ο ποσοτικός προσδιορισμός των ΜΣ με κυτταρομετρία ροής (CyFlow Cube8 ROBBY, Sysmex Partec GmbH, Goerlitz, Germany). Προκα-

ταρκτικά πειράματα ανέδειξαν υψηλό ποσοστό αναπαραγωγιμότητας της μεθόδου σε δείγματα που είχαν αποφυχθεί σε χρονικό διάστημα μικρότερο των 2 εβδομάδων (συντελεστής μεταβλητότητας <10%). Η σήμανση των ΜΣ έγινε με τα αντισώματα anti-C235 PC7 για τα ΕρΜΣ και anti-CD42a APC για τα ΑιμΜΣ, καθώς και αννεξίνη FITC (Immunotech SAS, Marseille, France). Μικροσφαιρίδια μεγέθους 0,16-0,55 χιλιοστών (Megamix-Plus SSC beads, Biotex, Marseille, France) χρησιμοποιήθηκαν για τον προσδιορισμό παραθύρου ανάλογης αντίστοιχου του μεγέθους των ΜΣ.

Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τη βοήθεια του λογισμικού πακέτου SPSS 22 (Statistical Package for Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Τα αποτελέσματα εκφράστηκαν με ποσοστά για τις ποιοτικές μεταβλητές ενώ για τις συνεχείς ως μέσος όρος \pm τυπική απόκλιση (mean \pm standard deviation, $M \pm SD$) ή με τη διάμεση τιμή και το πρώτο και τρίτο τεταρτημόριο (ενδοτεταρτημοριακό εύρος) [median, Q1, Q3 (interquartile

range)] ανάλογα με την κανονικότητα. Οι διαφορές μεταξύ μέσων όρων υπολογίστηκαν με τη μη παραμετρική δοκιμασία Mann-Whitney, η σύγκριση μεταξύ των ποιοτικών μεταβλητών διενεργήθηκε με τη δοκιμασία Pearson chi square. Η συσχέτιση μεταξύ ποσοτικών μεταβλητών εκτιμήθηκε με τον συντελεστή κατά Pearson και τον συντελεστή Spearman σε περίπτωση μη κανονικής κατανομής. Μοντέλο πολλαπλής παλινδρόμησης χρησιμοποιήθηκε όπου κρίθηκε απαραίτητο. Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας $p < 0,05$ θεωρήθηκε σημαντικό σε συνδυασμό με 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (95% confidence intervals, 95% CI).

Αποτελέσματα

Συνολικά μελετήθηκαν 75 άτομα, 50 νεοδιαγνωσμένοι ασθενείς με ΣΔ2 και 25 εθελοντές. Τα βασικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού παρουσιάζονται στον πίνακα 1. Η πλειοψηφία των ασθενών με ΣΔ2 (65,3%) είχαν διαγνωσθεί μόλις 1 μήνα νωρίτερα, ενώ οι υπόλοιποι 3 μήνες (1-5,5) κατά διάμεση τιμή. Από τους ασθενείς μόνο το 40% ελάμβανε μετφορμίνη για 2,5 εβδομάδες (1-11) κατά διάμεση

Πίνακας 1. Βασικά χαρακτηριστικά πληθυσμού μελέτης.

Μεταβλητή	Διαβητικοί (n=50)	Μη διαβητικοί (n=25)	P
Ηλικία (έτη)	56,2 \pm 11,0	53,4 \pm 10,6	0,291
Άνδρες (%)	50	52	0,870
Αρτηριακή Υπέρταση (%)	70	60	0,294
Δυσλιπιδαιμία (%)	52	44	0,514
ΔΜΣ (kg/m ²)	30,3 \pm 3,5	26,9 \pm 4,3	<0,001
ΣΑΠ ιατροείου (mmHg)	140,9 \pm 21,3	136,3 \pm 20,1	0,378
ΔΑΠ ιατροείου (mmHg)	84,7 \pm 11,7	86,8 \pm 13,3	0,527
Καρδιακή Συχνότητα (χτύπου/min)	76,4 \pm 10,9	73,3 \pm 6,5	0,288
Γλυκόζη νηστείας (mg/dl)	130 \pm 45,5	92,7 \pm 7,5	<0,001
HbA _{1c} (%)	6,9 (6,4 – 8,2)	5,3 (5,0 – 5,6)	<0,001
eGFR (ml/min/1.73m ²)	111,8 \pm 36,7	83,7 \pm 33,9	0,001
Λευκοματίνη ούρων (mg/24h)	9,28 (5,25 -25)	6,1 (5,2-16,8)	0,218
Ολική χοληστερόλη (mg/dl)	198,4 \pm 39,4	208,4 \pm 37,8	0,304
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	131 (104 – 177,5)	96,5 (76 – 130)	0,002
HDL-C (mg/dl)	41,7 \pm 10,2	51,4 \pm 10,1	<0,001
LDL-C (mg/dl)	126,3 \pm 34,0	135,6 \pm 33,2	0,274
ΕρΜΣ/μl	26 (9-100)	9 (4-25)	0,007
ΑιμΜΣ/μl	195 (115-409)	110 (73-150)	0,001
Μετφορμίνη (%)	40	0	<0,001
Κάπνισμα (%)	42	32	0,218

ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος, ΣΑΠ: Συστολική Αρτηριακή Πίεση, ΔΑΠ: Διαστολική Αρτηριακή Πίεση, eGFR: estimated glomerular filtration rate (Ρυθμός Σπειραματικής Διήθησης), HbA_{1c}: Γλυκοζυλιωμένη Αιμοσφαιρίνη, HDL-C: High-density lipoprotein cholesterol (Υψηλής Πυκνότητας Λιποπρωτεϊνική Χοληστερόλη), LDL-C: Low-density lipoprotein cholesterol (Χαμηλής Πυκνότητας Λιποπρωτεϊνική Χοληστερόλη), ΕρΜΣ: Ερυθροκυτταρικά Μικροσωματίδια, ΑιμΜΣ: Αιμοπεταλιακά Μικροσωματίδια

τιμή. Όπως ήταν αναμενόμενο, οι ασθενείς με ΣΔ2 εμφάνισαν υψηλότερες τιμές γλυκόζης νηστείας και HbA_{1c}. Επιπλέον, οι ΣΔ2 εμφάνισαν υψηλότερο BMI, τριγλυκερίδια, χαμηλότερη HDL όπως συνήθως χαρακτηρίζει το μεταβολικό τους προφίλ. Τέλος, οι ΣΔ2 παρουσίασαν υψηλότερη τιμή GFR ως επακόλουθο της υπερδιήθησης που παρατηρείται στα αρχικά στάδια της νόσου.

Τα αποτελέσματα εκφράζονται ως: Mean ± SD/ Median (Q1-Q3 interquartile range).

Επίπεδα κυκλοφορούντων μικροσωματιδίων

Ασθενείς με ΣΔ2 εμφάνισαν υψηλότερες τιμές κυκλοφορούντων ΑιμΜΣ και ΕρΜΣ σε σύγκριση με τους μη διαβητικούς όπως απεικονίζεται στον πίνακα 1. Στο επόμενο στάδιο της ανάλυσης διερευνήσαμε πιθανές συσχετίσεις των αυξημένων ΕρΜΣ και ΑιμΜΣ και του γλυκαιμικού προφίλ των ασθενών (Πίνακας 2). Τα επίπεδα των ΑιμΜΣ παρουσίασαν θετική συσχέτιση με τη γλυκόζη νηστείας και την HbA_{1c}, ενώ τα ΕρΜΣ συσχετίστηκαν θετικά με τη γλυκόζη νηστείας αλλά όχι με τη HbA_{1c}. Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ ΜΣ και άλλων παραμέτρων όπως αρτηριακή πίεση ιατρείου, λιπίδια, BMI και μικρολευκοματίνη. Στη συνέχεια εξετάστηκε εάν η αύξηση των ΕρΜΣ και ΑιμΜΣ σε ασθενείς με ΣΔ2 ήταν ανεξάρτητη από άλλους παράγοντες. Διενεργήθηκε πολλαπλή λογαριθμική παλινδρόμηση προκειμένου να οριστούν ανεξάρτητοι προδιαθεσικοί παράγοντες για την εμφάνιση ΣΔ2 στον πληθυσμό μας. Όπως φαίνεται στον πίνακα 3, τα ΕρΜΣ και η HDL προέβλεψαν την εμφάνιση ΣΔ2 ανεξάρτητα από τα τριγλυκερίδια και τα ΑιμΜΣ.

Πίνακας 2. Συσχετίσεις μεταξύ κυκλοφορούντων στο πλάσμα ΜΣ & δεικτών γλυκαιμίας σε όλο τον πληθυσμό.

Μεταβλητή	Συντελεστής Συσχέτισης	P
ΑιμΜΣ		
Γλυκόζη νηστείας	0,261	0,026
HbA _{1c}	0,350	0,002
ΕρΜΣ		
Γλυκόζη νηστείας	0,276	0,018
HbA _{1c}	0,152	0,193

ΑιμΜΣ: Αιμοπεταλιακά Μικροσωματίδια, HbA_{1c}: Γλυκοζυλιωμένη Αιμοσφαιρίνη, ΕρΜΣ: Ερυθροκυτταρικά Μικροσωματίδια

Πίνακας 3. Μοντέλο πολλαπλής λογαριθμικής παλινδρόμησης των ασθενών με ΣΔ2.

	Exp(B)	p-value	lower 95% CI	upper 95% CI
ΕρΜΣ	3,714	0,022	1,204	11,454
HDL-c	0,919	0,023	0,854	0,988
ΑιμΜΣ	3,534	0,238	0,434	28,784
Τριγλυκερίδια	1,009	0,198	0,955	1,023

CI: confidence intervals (όρια εμπιστοσύνης), ΕρΜΣ: Ερυθροκυτταρικά Μικροσωματίδια, HDL-C: High-density lipoprotein cholesterol (Υψηλής Πυκνότητας Λιποπρωτεϊνική Χοληστερόλη), ΑιμΜΣ: Αιμοπεταλιακά Μικροσωματίδια

Συζήτηση

Οι ασθενείς με ΣΔ2 παρουσιάζουν αυξημένη θνητότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα κυρίως λόγω της εμφάνισης μικρο- και μακροαγγειακών επιπλοκών σε συνδυασμό με τη συνύπαρξη καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου όπως αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία και στεφανιαία νόσος. Η επιταχυνόμενη διαδικασία αθηροσκλήρυνσης και η θρομβωτική τάση αποτελούν τη μοριακή βάση της διαταραγμένης ομοιόστασης της λειτουργίας των αγγείων στην οποία συμβάλλουν η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η φλεγμονή και η υπερπηκτικότητα⁹⁻¹².

Η παρούσα μελέτη καταγράφει για πρώτη φορά την παρουσία νέων βιοδεικτών αθηροσκλήρυνσης και θρόμβωσης σε πληθυσμό διαβητικών ασθενών με πολύ πρόωμη διάγνωση της νόσου. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, τα ΕρΜΣ διαδραματίζουν ρόλο στην αθηροθρομβωτική διαδικασία¹³⁻¹⁵. Ωστόσο, υπάρχουν μόνο λίγες κλινικές μελέτες σε καρδιαγγειακά νοσήματα που μελετούν τον ρόλο των ΕρΜΣ. Η ομάδα του Helal ανέδειξε υψηλά επίπεδα κυκλοφορούντων ΕρΜΣ σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο οι οποίοι παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΣΔ2¹⁶. Η μόνη μελέτη η οποία μέτρησε τα ΕρΜΣ στον ΣΔ2 αφορά σε χρόνιους διαβητικούς υπό αγωγή¹⁷. Το γεγονός ότι στην παρούσα μελέτη τα ΕρΜΣ συσχετίζονται ανεξάρτητα με τον ΣΔ2 σε πολύ πρόωμα στάδια της νόσου προτείνουν ότι τα ΜΣ μπορεί να αποτελούν ένα κληρονομικό χαρακτηριστικό το οποίο βρίσκεται αυξημένο πρακτικά στην έναρξη της νόσου ή ακόμη και από το στάδιο του προδιαβήτη. Εάν τα ΕρΜΣ αποτελούν έναν κλινικό βιοδείκτη ο οποίος αντικατοπτρίζει ένα μικροπεριβάλλον θρόμβωσης και φλεγμονής ή έναν ισχυρό μεσολαβητή της αθηροσκλήρυνσης ο οποίος διαδραματίζει ρόλο στη

μακρόχρονη πορεία της νόσου και των επιπλοκών της μένει να ερευνηθεί περαιτέρω.

Εστιάζοντας στον ρόλο των αιμοπεταλίων, ο ΣΔ2 χαρακτηρίζεται από αλλαγές στον μεταβολισμό των αιμοπεταλίων καθώς και στα σηματοδοτικά μονοπάτια που αυτά συμμετέχουν, συμβάλλοντας έτσι στην αθηρογόνο τάση της νόσου^{18,19}. Επιπλέον τα αιμοπετάλια αλληλεπιδρούν ενεργά με τα ενδοθηλιακά κύτταρα και τα λευκά αιμοσφαίρια, ρυθμίζοντας τη δράση τους, προωθώντας το οξειδωτικό στρες και τη φλεγμονή^{20,21}. Ένα σημαντικό ποσοστό μελετών έχει δείξει ότι τα ΑιμΜΣ αυξάνονται σημαντικά τόσο σε ασθενείς με ΣΔ2 είτε εμφανίζουν επιπλοκές είτε όχι²² και μπορεί να συσχετίζονται με τη βαρύτητα των μικροαγγειακών επιπλοκών²³. Ωστόσο καμία μελέτη έως τώρα δεν έχει καταμετρήσει τα ΑιμΜΣ σε τόσο πρώιμα στάδια ΣΔ2, καθώς η πλειονότητα των μελετών δεν διευκρινίζει τη διάρκεια της νόσου. Το γεγονός ότι στην παρούσα μελέτη έχουν βρεθεί αυξημένα τα ΑιμΜΣ όχι μόνο επιβεβαιώνει τη συνεχή θρομβωτική διαδικασία που εμφανίζεται στον ΣΔ2 αλλά και ότι η έναρξη της χαρακτηρίζει ακόμη και τα πολύ πρώιμα στάδια της νόσου.

Στη συνέχεια μελετήσαμε εάν τα αυξημένα ΕρΜΣ και ΑιμΜΣ συσχετίζονται με παράγοντες που χαρακτηρίζουν την εμφάνιση ΣΔ2. Η ανάλυση των δεδομένων ανέδειξε ότι τα ΕρΜΣ συσχετίζονται θετικά με τη γλυκόζη νηστείας ενώ τα ΑιμΜΣ με τη γλυκόζη νηστείας και τη HbA_{1c}. Σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο οι Helal και οι συνεργάτες βρήκαν θετική συσχέτιση των ΑιμΜΣ και γλυκόζης νηστείας¹⁶. Σε ασθενείς με ΣΔ2 οι Feng και συνεργάτες έδειξαν ότι τα ΑιμΜΣ συσχετίζονται θετικά με τη μεταγευματική γλυκόζη αλλά όχι με τη HbA_{1c}²⁴, ενώ σε άλλη μελέτη οι Sabatier και συνεργάτες δεν βρήκαν συσχέτιση μεταξύ ΜΣ και γλυκόζης νηστείας ή HbA_{1c}²⁵. Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι και στις δύο μελέτες οι ασθενείς έπασχαν επί χρόνια από ΣΔ2. Όσον αφορά στα ΕρΜΣ δεν υπάρχει καμία μελέτη που να τα συσχετίζει με το γλυκαιμικό προφίλ των διαβητικών. Το εύρημά μας ότι τα ΕρΜΣ και ΑιμΜΣ συσχετίζονται θετικά με το γλυκαιμικό προφίλ των ασθενών (γλυκόζη νηστείας ή/και HbA_{1c}) σε ασθενείς με πολύ πρόσφατη διάγνωση της νόσου ενδεχομένως μας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η υπεργλυκαιμία αποτελεί έναν από τους παράγοντες που πυροδοτούν τη θρομβωτική τάση που παρουσιάζει η νόσος. Απο-

τελεί συνεπώς μοναδικό εύρημα της παρούσας μελέτης το γεγονός ότι και τα δύο είδη ΜΣ που

Πίνακας 3. Μοντέλο πολλαπλής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης των ασθενών με ΣΔ2.

	Exp(B)	p-value	lower 95% CI	upper 95% CI
ΕρΜΣ	3.714	0.022	1.204	11.454
HDL-c	0.919	0.023	0.854	0.988
ΑιμΜΣ	3.534	0.238	0.434	28.784
Τριγλυκερίδια	1.009	0.198	0.955	1.023

CI: confidence intervals (όρια εμπιστοσύνης), ΕρΜΣ: Ερυθροκυτταρικά Μικροσωματίδια, HDL-C: High-density lipoprotein cholesterol (Υψηλής Πυκνότητας Λιποπρωτεϊνική Χοληστερόλη), ΑιμΜΣ: Αιμοπεταλιακά Μικροσωματίδια

εμπλέκονται στη διαδικασία της αθηροθρόμβωσης σε καρδιαγγειακά νοσήματα ανευρίσκονται αυξημένα και συσχετίζονται με το γλυκαιμικό προφίλ ασθενών με πολύ πρώιμη διάγνωση ΣΔ2. Ως εκ τούτου, τα ΜΣ θα μπορούσαν να αντιπροσωπεύουν

Πίνακας 2. Συσχετίσεις μεταξύ κυκλοφορούντων στο πλάσμα ΜΣ & δεικτών γλυκαιμίας σε όλο τον πληθυσμό.

Μεταβλητή	Συντελεστής Συσχέτισης	P
ΑιμΜΣ		
Γλυκόζη νηστείας	0.261	0.026
HbA _{1c}	0.350	0.002
ΕρΜΣ		
Γλυκόζη νηστείας	0.276	0.018
HbA _{1c}	0.152	0.193

ΑιμΜΣ: Αιμοπεταλιακά Μικροσωματίδια, HbA_{1c}: Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, ΕρΜΣ: Ερυθροκυτταρικά Μικροσωματίδια

έναν νέο μηχανισμό μέσω του οποίου η υπεργλυκαιμία ενισχύει τη θρομβωτική τάση στον ΣΔ2¹⁸ αλλά και νέους δείκτες του θρομβωτικού μικροπεριβάλλοντος της νόσου.

Συμπερασματικά, σε ασθενείς με πρόσφατη διάγνωση ΣΔ2 χωρίς μακροχρόνιες καρδιαγγειακές επιπλοκές τα επίπεδα των κυκλοφορούντων ΕρΜΣ και ΑιμΜΣ βρέθηκαν αυξημένα. Το αποτέλεσμα αυτό δείχνει πως η αθηροθρομβωτική διαδικασία έχει ξεκινήσει από τα πολύ πρώιμα στάδια του ΣΔ2 ακόμη και πριν την εκδήλωση των επιδράσεων της υπεργλυκαιμίας καθώς και των κλινικών επιπλοκών της νόσου. Το γεγονός ότι τα ΕρΜΣ προβλέπουν ανεξάρτητα τον ΣΔ2 ενδεχομένως να σημαίνει ότι τα ΕρΜΣ αποτελούν ένα συγγενές μοριακό μονοπάτι που οδηγεί στην εμφάνιση ΣΔ2.

Τέλος, η συσχέτιση μεταξύ των νέων βιοδεικτών (ΕρΜΣ και ΑιμΜΣ) με το γλυκαιμικό προφίλ των ασθενών αναδεικνύει την ανάγκη για προωμότερη διάγνωση της νόσου και θεραπεία της υπεργλυκαιμίας.

Περιορισμοί-μειονεκτήματα

Στα μειονεκτήματα της μελέτης συγκαταλέγεται το μικρό μέγεθος του δείγματος, αν και οι μελέτες με τόσο πρόωμη διάγνωση ΣΔ2 είναι ελάχιστες και παρουσιάζουν μεθοδολογικά προβλήματα κυρίως όσον αφορά στον ορισμό του δείγματος. Επιπλέον, από την παρούσα μελέτη δεν μπορούν να εξαχθούν αιτιολογικές συσχετίσεις καθώς πρόκειται για μελέτη χρονικής στιγμής.

Abstract

Nikolaidou B, Gkaliagkousi E, Gavriilaki E, Yannaki E, Anyfanti P, Zografou I, Sampanis Ch, Douma S. A study of microvesicles in the assessment of the thrombotic microenvironment in newly diagnosed Diabetes Mellitus Type 2. *Hellenic Diabetol Chron* 2018; 4: 242-248.

Aims: We investigated the thrombotic microenvironment at the very early stages of type 2 diabetes mellitus (T2DM) by measuring platelet-derived MVs (PMVs) and erythrocyte-derived MVs (ErMV) in newly diabetics. We also correlated MVs levels with factors related to disease emergence and severity including fasting glucose, glycated hemoglobin (HbA_{1c}).

Methods: We recruited 50 newly diagnosed (<6 months) patients with T2DM and 25 matched non-T2DM volunteers. Diabetics did not receive any anti-diabetic treatment except metformin. MVs measurement was based on a standardized protocol including flow cytometry. MVs detection was done based on appropriate fluorochrome coupled antibodies and their corresponding isotypes. Glycated hemoglobin (HbA_{1c}), plasma glucose, lipids (total cholesterol, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol, triglycerides), kidney and liver function were determined.

Results: Patients with T2DM displayed significantly higher levels of PMVs (p=0.001) and ErMV (p=0.007) compared to non-T2DM individuals. PMVs were positively correlated with fasting blood glucose (p=0.026) and HbA_{1c} (p=0.002). ErMV were positively correlated with fasting blood glucose (p=0.018) but not with HbA_{1c} (p=0.193). Multiple logistic regression model revealed that ErMV predicted the presence of T2DM, independently of PMVs.

Conclusions: In newly diabetics, ongoing atherothrombosis is evident from the very early stages of the disease as evidenced by increased MVs levels. In addition, the correlation between MVs and glycaemic profile suggests that MVs could represent not only a novel mechanism by which hyperglycemia amplifies thrombotic tendency in T2DM but also early markers of thrombosis, and highlights the need for earlier management of hyperglycemia.

Βιβλιογραφία

1. Boulanger CM, Amabile N, Tedgui A. Circulating microparticles: a potential prognostic marker for atherosclerotic vascular disease. *Hypertension* 2006; 48: 180-6.
2. Hoefler IE, Steffens S, Ala-Korpela M, Back M, Badimon L, Bochaton-Pierrat ML, et al. Novel methodologies for biomarker discovery in atherosclerosis. *European heart journal* 2015; 36: 2635-42.
3. Thomas MR, Lip GY. Novel Risk Markers and Risk Assessments for Cardiovascular Disease. *Circulation research* 2017; 120: 133-49.
4. Tushuizen ME, Diamant M, Sturk A, Nieuwland R. Cell-derived microparticles in the pathogenesis of cardiovascular disease: friend or foe? *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2011; 31: 4-9.
5. Burger D, Schock S, Thompson CS, Montezano AC, Hakim AM, Touyz RM. Microparticles: biomarkers and beyond. *Clinical science* 2013; 124: 423-41.
6. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal* 2013; 34: 2159-219.
7. de Jong PE, Curhan GC. Screening, monitoring, and treatment of albuminuria: Public health perspectives. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* 2006; 17: 2120-6.
8. Robert S, Poncelet P, Lacroix R, Arnaud L, Giraud L, Hauchard A, et al. Standardization of platelet-derived microparticle counting using calibrated beads and a Cytomics FC500 routine flow cytometer: a first step towards multicenter studies? *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH* 2009; 7: 190-7.
9. Pasterkamp G. Methods of accelerated atherosclerosis in diabetic patients. *Heart* 2013; 99: 743-9.
10. Sena CM, Pereira AM, Seica R. Endothelial dysfunction – a major mediator of diabetic vascular disease. *Biochimica et biophysica acta* 2013; 1832: 2216-31.
11. Authors/Task Force M, Ryden L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European*

- heart journal 2013; 4: 3035-87.
12. *Paneni F, Beckman JA, Creager MA, Cosentino F.* Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. *European heart journal* 2013; 34: 2436-43.
 13. *Li KY, Zheng L, Wang Q, Hu YW.* Characteristics of erythrocyte-derived microvesicles and its relation with atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2016; 255: 140-4.
 14. *Westerman M, Porter JB.* Red blood cell-derived microparticles: An overview. *Blood cells, molecules & diseases* 2016; 59: 134-9.
 15. *Said AS, Rogers SC, Doctor A.* Physiologic Impact of Circulating RBC Microparticles upon Blood-Vascular Interactions. *Frontiers in physiology* 2017; 8: 1120.
 16. *Helal O, Defoort C, Robert S, Marin C, Lesavre N, Lopez-Miranda J, et al.* Increased levels of microparticles originating from endothelial cells, platelets and erythrocytes in subjects with metabolic syndrome: relationship with oxidative stress. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD* 2011; 21: 665-71.
 17. *Chiva-Blanch G, Suades R, Padro T, Vilahur G, Pena E, Ybarra J, et al.* Microparticle Shedding by Erythrocytes, Monocytes and Vascular Smooth Muscular Cells Is Reduced by Aspirin in Diabetic Patients. *Revista espanola de cardiologia* 2016; 69: 672-80.
 18. *Feroni P, Basili S, Falco A, Davi G.* Platelet activation in type 2 diabetes mellitus. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH* 2004; 2: 1282-91.
 19. *Aoki I, Shimoyama K, Aoki N, Homori M, Yanagisawa A, Nakahara K, et al.* Platelet-dependent thrombin generation in patients with diabetes mellitus: effects of glycemic control on coagulability in diabetes. *Journal of the American College of Cardiology* 1996; 27): 560-6.
 20. *Shantsila E, Kamphuisen PW, Lip GY.* Circulating microparticles in cardiovascular disease: implications for atherogenesis and atherothrombosis. *Journal of thrombosis and haemostasis* 2010; 8: 2358-68.
 21. *Morel O, Morel N, Freyssinet JM, Toti F.* Platelet microparticles and vascular cells interactions: a checkpoint between the haemostatic and thrombotic responses. *Platelets* 2008; 19: 9-23.
 22. *Tsimerman G, Roguin A, Bachar A, Melamed E, Brenner B, Aharon A.* Involvement of microparticles in diabetic vascular complications. *Thrombosis and haemostasis* 2011; 106: 310-21.
 23. *Ogata N, Imaizumi M, Nomura S, Shozu A, Arichi M, Matsuoka M, et al.* Increased levels of platelet-derived microparticles in patients with diabetic retinopathy. *Diabetes research and clinical practice* 2005; 68: 193-201.
 24. *Feng B, Chen Y, Luo Y, Chen M, Li X, Ni Y.* Circulating level of microparticles and their correlation with arterial elasticity and endothelium-dependent dilation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 2010; 208: 264-9.
 25. *Sabatier F, Darmon P, Hugel B, Combes V, Sanmarco M, Velut JG, et al.* Type 1 and type 2 diabetic patients display different patterns of cellular microparticles. *Diabetes* 2002; 51: 2840-5.

Λέξεις-κλειδιά:

Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2
Μικροσωματίδια
Γλυκοζυλιωμένη Αιμοσφαιρίνη

Key-words:

Type 2 Diabetes mellitus
Microvesicles
Glycated Hemoglobin

Συσχέτιση των επιπέδων ινσουλίνης νηστείας με την επίπτωση της υπογλυκαιμίας σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 που λαμβάνουν σουλφονουλουρίες

Κ. Κολόκας¹
Θ. Κουφάκης²
Ι. Αβραμίδης³
Σπ. Γέρου⁴
Μ. Χατζηδημητρίου⁵
Κ. Καζάκος⁶
Κ. Κώτσα²

Περίληψη

Σκοπός: Σκοπός της εργασίας είναι να αξιολογηθεί η συσχέτιση των επιπέδων ινσουλίνης νηστείας με την επίπτωση της υπογλυκαιμίας σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2) που λαμβάνουν σουλφονουλουρίες, καθώς και να διαπιστωθεί η διαφοροποίηση των επιμέρους σουλφονουλουριών ως προς τα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας και την επίπτωση της υπογλυκαιμίας.

Υλικό και Μέθοδοι: Το δείγμα αποτέλεσαν 58 ασθενείς με ΣΔ2 που ελάμβαναν σουλφονουλουρίες για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 2 ετών. Καταγράφηκαν τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά, οι διατροφικές συνήθειες, η σωματική δραστηριότητα, καθώς και το πλήρες ιατρικό ιστορικό. Επίσης καταγράφηκε με ειδικό ερωτηματολόγιο ο αριθμός υπογλυκαιμιών, επιβεβαιωμένων ή απλών συμπτωματικών, και συσχετίστηκε ο αριθμός τους με τα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας και με το είδος του λαμβανόμενου φαρμάκου.

Αποτελέσματα: Η τιμή της ινσουλίνης νηστείας βρέθηκε να έχει μία χαμηλά θετική, στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τον αριθμό των ήπιων περιστατικών υπογλυκαιμίας τον χρόνο ($\rho=0,279/p=0,034$), καθώς και μια μέτρια θετική, στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τον αριθμό των σοβαρών περιστατικών υπογλυκαιμίας τον μήνα ($\rho=0,349/p=0,007$) και τον χρόνο ($\rho=0,39/p=0,002$). Από τις συγκρίσεις μεταξύ των σουλφονουλουριών, βρέθηκε ότι οι ασθενείς που λάμβαναν γλιμεπιρίδη είχαν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη διάμεσο τιμή ήπιων υπογλυκαιμικών επεισοδίων κατά τον τελευταίο μήνα ($p<0,001$) και τον τελευταίο χρόνο ($p<0,001$), σε σύγκριση με τους ασθενείς που λάμβαναν γλικλαζίδη. Ως προς τα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας ορού, δεν φαίνεται να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των σουλφονουλουριών ($p=0,591$).

Συμπεράσματα: Τα επεισόδια υπογλυκαιμίας με τις σουλφονουλουρίες νέας γενιάς είναι σπάνια και φαίνεται να διαφέρουν ανάλογα με το χρησιμοποιούμενο σκεύασμα (γλιμεπιρίδη ή γλικλαζίδη). Η τιμή της ινσουλίνης νηστείας θα μπορούσε δυνητικά να αποτελέσει δείκτη πρόβλεψης υπογλυκαιμιών σε ασθενείς με ΣΔ2 που λαμβάνουν σουλφονουλουρίες.

Εισαγωγή

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης αποτελεί μια συχνή πάθηση, η οποία προκαλεί σοβαρές επιπλοκές που επηρεάζουν τόσο την ποιότητα της

¹ 3η ΤΟΜΥ Ευόσμου, Θεσσαλονίκη

² Τμήμα Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού – Διαβητολογικό Κέντρο, Α' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο «ΑΧΕΠΑ», Θεσσαλονίκη

³ Διαβητολογικό Κέντρο, Παθολογική Κλινική ΓΝΘ «Γ. ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ», Θεσσαλονίκη

⁴ ANALYSI ΙΑΤΡΙΚΗ, Θεσσαλονίκη

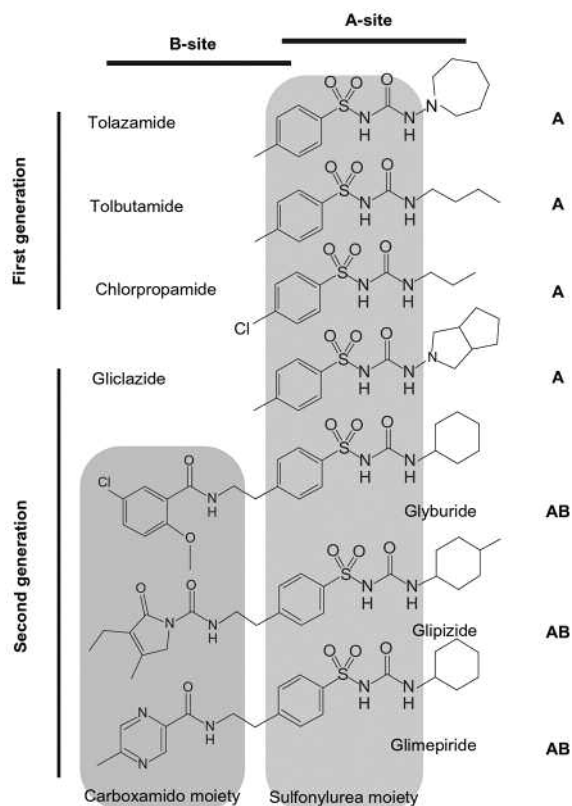
⁵ Τμήμα Ιατρικών Εργαστηρίων, Σχολή Επαγγελματιών Υγείας, ΑΤΕΙΘ, Θεσσαλονίκη

⁶ Τμήμα Νοσηλευτικής, Σχολή Επαγγελματιών Υγείας, ΑΤΕΙΘ, Θεσσαλονίκη

ζωής των ασθενών, όσο και το προσδόκιμο επιβίωσής τους. Την τελευταία δεκαετία προστέθηκαν αρκετά νέα φάρμακα στη θεραπευτική φαρέτρα του Σακχαρώδους Διαβήτη Τύπου 2 (ΣΔ2). Ωστόσο, οι σουλφονουλουρίες εξακολουθούν ακόμα και σήμερα να είναι η δεύτερη, μετά τη μετφορμίνη, πιο συχνά συνταγογραφούμενη κατηγορία αντιδιαβητικών φαρμάκων¹.

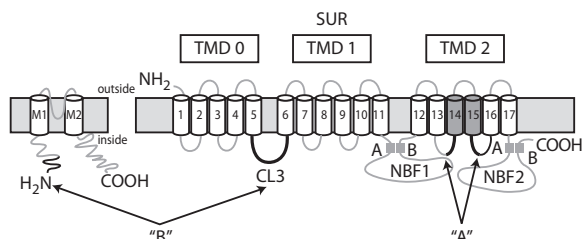
Γενικά, οι σουλφονουλουρίες θεωρούνται καλά ανεκτώ φάρμακα. Είναι τεκμηριωμένο από μελέτες αλλά ακόμα και από την ίδια την καθημερινή κλινική πράξη ότι η πιο συχνή παρενέργεια των σουλφονουλουριών είναι η υπογλυκαιμία^{2,3}. Τα υπογλυκαιμικά επεισόδια αποτελούν μια οδυνηρή κατάσταση για τους ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη. Αρκετές μελέτες συνυπολογίζοντας τις επιπτώσεις που προκαλεί ένα σοβαρό επεισόδιο υπογλυκαιμίας – όπως τροχαία ατυχήματα, τραυματισμοί από πτώση, ανάγκη νοσηλείας καθώς και απώλεια παραγωγικότητας του ατόμου για κάποιο χρονικό διάστημα – έδειξαν ότι οι υπογλυκαιμίες συνδέονται με σημαντικό οικονομικό κόστος τόσο για το ίδιο τον ασθενή όσο και για τα εθνικά συστήματα υγείας^{4,5}. Επιπλέον, πρόσφατες μετα-αναλύσεις κατέδειξαν ότι η σοβαρή υπογλυκαιμία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων και αυξημένη θνητότητα^{6,7}, πιθανώς ως αποτέλεσμα δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου και αύξησης της πηκτικότητας του αίματος⁸. Εξάλλου, η υπογλυκαιμία φαίνεται να πυροδοτεί διαταραχές του καρδιακού ρυθμού, όπως επιπέδωση του επάρματος T, παράταση του QT διαστήματος, παρατεταμένη εκπόλωση, πρόωμη επαναπόλωση, καθώς επίσης και υπερφόρτωση του καρδιακού μυός με ιόντα ασβεστίου, τα οποία προκαλούν αυξημένη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου⁸.

Οι σουλφονουλουρίες διαφέρουν μεταξύ τους ως προς τη συχνότητα υπογλυκαιμιών κυρίως λόγω του διαφορετικού χρόνου δράσης και της διαφορετικής συγγενείας τους ως προς τον υποδοχέα τους⁹. Οι σουλφονουλουρίες που έχουν στη δομή τους και το σουλφονουλουρικό και το βενζαμιδικό τμήμα προσδένονται σταθερότερα στην υπομονάδα του SUR 1, καθώς συνδέονται τόσο με τη θέση «Α» όσο και με τη θέση «Β» ταυτόχρονα, και δρουν επί των δίαυλων καλίου για μακρό χρονικό διάστημα προκαλώντας ισχυρή και παρατεταμένη έκκριση ινσουλίνης¹⁰. Τέτοιες σουλφονουλουρίες είναι η γλιβενκλαμίδα και η γλιμεπιρίδη (Εικόνες 1, 2).



Εικόνα 1. Κατάταξη σουλφονουλουριών ανάλογα με τη θέση σύνδεσης (Από: Kalra S et al., *Indian J Endocrinol Metab* 2015; 19: 577-96).

Ως σοβαρή υπογλυκαιμία ορίζεται η κατάσταση εκείνη κατά την οποία ο ασθενής έχει χαμηλό σάκχαρο αίματος – χωρίς να υπάρχει κοινά αποδεκτό όριο – και ταυτόχρονα εμφανίζει σοβαρή έκπτωση της νοητικής του λειτουργίας, με αποτέλεσμα να χρειάζεται βοήθεια από το περιβάλλον για να διορθώσει την υπογλυκαιμία και να αποκαταστήσει πλήρως την επαφή του με αυτό¹¹. Εκτιμάται ότι η επίπτωση της σοβαρής υπογλυκαιμίας για ασθενείς με ΣΔ2 που θεραπεύονται είτε με ινσουλίνη είτε με αντιδιαβητικά δισκία, ανέρχεται στο 12%⁴. Η σοβαρή υπογλυκαιμία που προκαλείται από τις σουλφονουλουρίες εμφανίζεται περίπου σε ποσοστό 1% των ασθενών που θεραπεύονται με αυτές¹¹. Στη μελέτη UKPDS, ο κίνδυνος εμφάνισης υπογλυκαιμίας από τις σουλφονουλουρίες ήταν περίπου 50% μικρότερος σε σχέση με τους ασθενείς που θεραπεύονταν με ινσουλίνη¹². Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση κατέδειξε ότι ανάμεσα στους ασθενείς που θεραπεύονταν με σουλφονουλουρίες, εκείνοι που ελάμβαναν γλικλαζίδη παρουσίαζαν χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρής υπογλυκαιμίας¹³. Επιπλέον, η μελέτη GUIDE έδειξε σημαντι-



Εικόνα 2. Θέσεις σύνδεσης σουλφονυλουριών στους εξαρτώμενους από ATP διάυλους καλίου (Από: Winkler M et al., *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 322: 701-8).

TMD: transmembrane domain, SUR: sulfonylurea receptor, NBF: nucleotide-binding fold, ATP: Adenosine triphosphate

κά χαμηλότερα ποσοστά επιβεβαιωμένης υπογλυκαιμίας (γλυκόζη < 55 mg/dl) για ασθενείς που θεραπεύονταν με γλικλαζίδη MR σε σύγκριση με τη γλιμεπιρίδη (3,7% έναντι 8,9%, $p=0,003$)¹⁴.

Πρωτεύων σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν να αξιολογηθεί η συσχέτιση των επιπέδων ινσουλίνης νηστείας με την επίπτωση της υπογλυκαιμίας σε ασθενείς με ΣΔ2 που λαμβάνουν σουλφονυλουρίες. Επιπροσθέτως, διερευνήθηκε η διαφοροποίηση των επιμέρους σουλφονυλουριών ως προς τη σχέση τους με τα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας και την επίπτωση της υπογλυκαιμίας.

Υλικό – Μέθοδοι

Το υλικό της μελέτης μας αποτέλεσαν ασθενείς του τακτικού εξωτερικού ιατρείου του Διαβητολογικού Κέντρου της Α' Παθολογικής Κλινικής καθώς και του τακτικού εξωτερικού ιατρείου Γενικής Ιατρικής του νοσοκομείου Γ. Παπανικολάου. Ο σκοπός και η φύση της μελέτης αναλύονταν λεπτομερώς στους ασθενείς, οι οποίοι πριν τη συμμετοχή τους έδιναν την ενυπόγραφη συγκατάθεσή τους. Το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από το Επιστημονικό Συμβούλιο του ΓΝΘΓ Παπανικολάου. Το δείγμα αποτέλεσαν 58 ασθενείς με ΣΔ2 που πληρούσαν τα κριτήρια εισόδου στη μελέτη, τα οποία αναφέρονται αναλυτικά στη συνέχεια.

Κριτήρια εισόδου ασθενών στη μελέτη

- Ασθενείς με ΣΔ2 που λαμβάνουν σουλφονυλουρίες πάνω από 2 έτη.
- Ασθενείς με εκτιμώμενο e-GFR (με τον τύπο CKD-EPI 2009) πάνω από 30 mL/min/1.73m².
- Ασθενείς που δεν λαμβάνουν ινσουλίνη.
- Ασθενείς που δεν λαμβάνουν κορτιζόνη ή φάρμακα που μπορούν να επηρεάσουν τα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας.

- Ασθενείς με καλή θυρεοειδική λειτουργία.

Κριτήρια αποκλεισμού ασθενών από τη μελέτη

- Ασθενείς που λαμβάνουν σουλφονυλουρίες για χρονικό διάστημα λιγότερο των 2 ετών.
- Ασθενείς με e-GFR < 30 mL/min/1.73m².
- Ασθενείς που λαμβάνουν κορτιζόνη ή βρίσκονται σε αγωγή με ινσουλίνη.
- Ασθενείς με επηρεασμένη θυρεοειδική λειτουργία.
- Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια.

Πρωτόκολλο της μελέτης

Για τους ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια εισόδου καταγράφηκαν τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά, καθώς και το πλήρες ιατρικό ιστορικό. Επίσης καταγράφηκε με ειδικό ερωτηματολόγιο ο αριθμός υπογλυκαιμιών, επιβεβαιωμένων με μέτρηση ή απλώς συμπτωματικών, και πραγματοποιήθηκε αιμοληψία έπειτα από 12ωρη ολονύκτια νηστεία για να προσδιοριστούν οι απαραίτητες εργαστηριακές παράμετροι.

Ερευνητικά εργαλεία

Για τη συλλογή των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε ένα σταθμισμένο ερωτηματολόγιο που έχει χρησιμοποιηθεί σε προηγούμενες μελέτες, μεταφρασμένο και ειδικά διαμορφωμένο και προσαρμοσμένο στο δείγμα της έρευνας¹¹. Το ερωτηματολόγιο αυτό γνωστό ως “Hypoglycemia Patient Questionnaire” της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας (ADA) περιλαμβάνει ερωτήσεις σχετικά με τη συχνότητα των υπογλυκαιμιών, σοβαρών και μη, κατά ποικίλα χρονικά διαστήματα, σχετικά με τον τρόπο αντιμετώπισης αυτών, καθώς και για το αν οι ασθενείς πραγματοποιούν μετρήσεις σακχάρου στο σπίτι ή πριν την οδήγηση. Στην παρούσα μελέτη, ως σοβαρό επεισόδιο υπογλυκαιμίας ορίστηκε το επεισόδιο εκείνο για το οποίο χρειαζόταν η βοήθεια κάποιου άλλου ατόμου ώστε να αντιμετωπιστεί η υπογλυκαιμία, και ως ήπιο ή μέτριο επεισόδιο υπογλυκαιμίας ορίστηκε το επεισόδιο όπου ο ασθενής δεν μπορούσε να συγκεντρωθεί και τον ανάγκασε να σταματήσει αυτό που έκανε εκείνη τη στιγμή, ώστε να λάβει ένα σνακ, καραμέλες ή χυμό.

Εργαστηριακός έλεγχος

Η αιμοληψία πραγματοποιούνταν στο τέλος της νύκτα. Ακολούθως τα δείγματα φυγοκεντρώνταν και τόσο ο ορός όσο και το πλάσμα διατηρού-

νταν στους -20°C , μέχρι να γίνει ο προσδιορισμός των σχετικών ορμονικών και βιοχημικών παραμέτρων. Όλες οι εργαστηριακές εξετάσεις προσδιορίζονταν κατά την ίδια ημέρα της αιμοληψίας. Οι παράμετροι που προσδιορίζονταν ήταν η γλυκόζη νηστείας, η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA_{1c}), η ινσουλίνη ορού νηστείας, η ουρία, η κρεατινίνη, η θυρεοειδοτρόπος ορμόνη (TSH) και η ελεύθερη θυροξίνη (f-T4). Η μέθοδος προσδιορισμού της ινσουλίνης και της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) είναι ανοσολογική, άμεσης χημιοφωταύγειας με τη χρήση του αναλυτή Cenatur-Siemens, ενώ για τη HbA_{1c} και τη γλυκόζη είναι φωτομετρική με τη χρήση του αναλυτή Diamension RXL-Siemens.

Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων έγινε με το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 23.0. Στην περιγραφική στατιστική, οι συνεχείς μεταβλητές εκφράστηκαν με τη μέση τιμή (mean), την τυπική απόκλιση (SD) και τα 95% Διαστήματα Εμπιστοσύνης (95% CI). Για να ελεγχθεί η συσχέτιση της δοσολογίας των σουλφονουριών με διάφορες κλινικές παραμέτρους, χρησιμοποιήθηκαν οι συντελεστές συσχέτισης Pearson (r) correlation και Spearman's (ρ) correlation.

Αποτελέσματα

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, η μέση ηλικία, η μέση τιμή HbA_{1c} καθώς και άλλες σημαντικές παράμετροι του δείγματος, παρουσιάζονται στον πίνακα 1 και στον πίνακα 2. Εκτός των σουλφονουριών, 93,1% των ασθενών ελάμβανε θεραπεία με μετφορμίνη, 39,7% με αναστολείς DPP-4, 24,1% με αγωνιστές GLP-1, 15,8% με αναστολείς SGLT-2 και 12,1% με πιογλιταζόνη.

Η τιμή της ινσουλίνης νηστείας βρέθηκε να έχει μία χαμηλά θετική, στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τον αριθμό των ήπιων περιστατικών υπογλυκαιμίας τον χρόνο ($\rho=0,279/p=0,034$) και μία μέτρια θετική, στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τον αριθμό των σοβαρών υπογλυκαιμιών τον μήνα ($\rho=0,349/p=0,007$) και τον χρόνο ($\rho=0,39/p=0,002$) (Πίνακας 3).

Για κάθε μονάδα αύξησης της ινσουλίνης, βρέθηκε ότι ο αριθμός των σοβαρών υπογλυκαιμιών αυξάνεται κατά 0,008 ($p=0,001$) σε απόλυτο αριθμό τον μήνα και κατά 0,015 σε απόλυτο αριθμό ($p<0,001$) τον χρόνο.

Πίνακας 1. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του δείγματος.

	n/N	%
Φύλο		
Ανδρες	30/58	51,7
Γυναίκες	28/58	48,3
BMI		
Φυσιολογικό (18,5-25)	12/28	20,7
Υπέρβαρος (25,1-30)	22/58	37,9
Παχύσαρκος (>30)	24/58	41,4
	Μέση τιμή	TA*(95%ΔΕ)
Ηλικία	67,7	$\pm 12,6$ (95% ΔΕ:64,4-71,1)
BMI	28,9	$\pm 4,2$ (95% ΔΕ:27,9-30,1)
GFR	72,4	$\pm 17,7$ (95% ΔΕ:67,7-77,1)
Έτη ΣΔ	13,6	$\pm 8,8$ (95% ΔΕ:11,3-15,9)
Γλυκόζη	122,3	$\pm 29,9$ (95% ΔΕ:114,5-130,2)
Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη	7,1	$\pm 0,6$ (95% ΔΕ:6,9-7,2)
Ινσουλίνη νηστείας (mIU/ml)	19,15	$\pm 12,62$ (15,19-21,90)

Πίνακας 2. Φαρμακευτική αγωγή.

	Γλιμεπιρίδη	Γλικλαζίδη
Ποσοστό ασθενών που ελάμβαναν το φάρμακο (%)	51,7	48,3
Μέση δόση φαρμάκου σε mg	4,6	60,5
Μέση τιμή ινσουλίνης νηστείας (mIU/ml)	17,7	14,3

Πίνακας 3. Συσχέτιση της τιμής ινσουλίνης νηστείας με την επίπτωση και τη βαρύτητα της υπογλυκαιμίας.

	Ήπια υπογλυκαιμία τον χρόνο	Σοβαρή υπογλυκαιμία τον χρόνο/μήνα
Ινσουλίνη νηστείας	$\rho=0,279$	$\rho=0,39/\rho=0,349$

Από τις συγκρίσεις μεταξύ των σουλφονουριών, βρέθηκε ότι οι ασθενείς που λάμβαναν γλιμεπιρίδη, είχαν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη διάμεσο τιμή επεισοδίων ήπιων υπογλυκαιμιών κατά τον τελευταίο μήνα ($p<0,001$) και τον τελευταίο χρόνο ($p<0,001$), σε σύγκριση με τους ασθενείς που λάμβαναν γλικλαζίδη (Πίνακας 4). Επεισόδια σοβαρών υπογλυκαιμιών ανέφεραν μόνο ασθενείς που ελάμβαναν γλιμεπιρίδη, ενώ δεν αναφέρθηκε κανένα επεισόδιο σοβαρής υπογλυκαιμίας με τη γλικλαζίδη.

Πίνακας 4. Συγκρίσεις μεταξύ των σουλφονουριών ως προς την επίπτωση των ήπιων υπογλυκαιμιών.

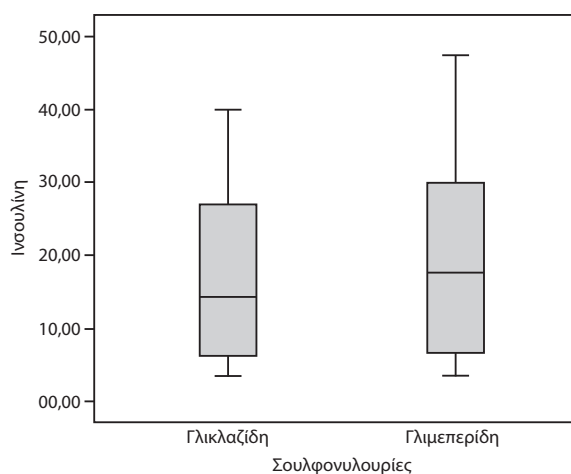
	Σουλφονουριές		p-value
	Γλικλαζίδη	Γλιμεπιρίδη	
	Διάμεσος (εύρος τιμών)		
Ήπιο επεισόδιο υπογλυκαιμίας			
Τελευταίος μήνας	0 (0-1)	1 (0-5)	<0,001
Τελευταίος χρόνος	0 (0-6)	3 (0-10)	<0,001

Όσον αφορά τη γλιμεπιρίδη συγκεκριμένα, βρέθηκε να έχει μία θετικά ισχυρή, στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τον αριθμό των σοβαρών περιστατικών υπογλυκαιμιών τον χρόνο ($\rho=0,541/p=0,002$), καθώς και μία μέτρια θετική, στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τον αριθμό των ήπιων περιστατικών υπογλυκαιμιών τον μήνα ($\rho=0,452/p=0,012$) και τον χρόνο ($\rho=0,412/p=0,024$). Επιπλέον για κάθε μονάδα αύξησης των mg της γλιμεπιρίδης, ο αριθμός των σοβαρών υπογλυκαιμιών τον χρόνο αυξάνεται κατά 0,168 σε απόλυτο αριθμό ($p=0,001$). Αντίθετα η γλικλαζίδη δεν βρέθηκε να συσχετίζεται σημαντικά με καμία από τις παραπάνω παραμέτρους.

Οι μέσες τιμές της ινσουλίνης νηστείας δεν βρέθηκαν να διαφέρουν σημαντικά ανάμεσα στους ασθενείς που λάμβαναν γλιμεπιρίδη και γλικλαζίδη (17.7 και 14.3 mIU/ml αντίστοιχα, $p=0.591$) (Εικόνα 3).

Συζήτηση

Αναφορικά με την εξέταση του πρώτου ερευνητικού μας ερωτήματος και λαμβάνοντας υπόψιν τα

**Εικόνα 3.** Σύγκριση των σουλφονουριών ως προς τα επίπεδα ινσουλίνης ορού νηστείας.

αποτελέσματα, γίνεται κατανοητό ότι όσο αυξάνονται τα επίπεδα της ινσουλίνης νηστείας ορού, αυξάνονται και τα επεισόδια σοβαρών και ήπιων υπογλυκαιμικών επεισοδίων. Επομένως, θα μπορούσαμε να υποθέσουμε ότι η μέτρηση των επιπέδων ινσουλίνης νηστείας, θα μπορούσε μελλοντικά να αποτελέσει έναν προγνωστικό δείκτη εκτίμησης του κινδύνου εμφάνισης υπογλυκαιμίας, σε ασθενείς που λαμβάνουν σουλφονουριές.

Η απάντηση στο δεύτερο ερευνητικό μας ερώτημα φαίνεται να είναι σύμφωνη με τη διεθνή βιβλιογραφία και με τις πρόσφατες μετα-αναλύσεις των Andersen και Landman^{15,16}, σύμφωνα με τις οποίες παρατηρείται υπεροχή σοβαρών και ήπιων υπογλυκαιμικών επεισοδίων στους ασθενείς που λαμβάνουν γλιμεπιρίδη, σε σύγκριση με εκείνους που λαμβάνουν γλικλαζίδη. Όπως φάνηκε και από τη δική μας μελέτη, η γλιμεπιρίδη βρέθηκε να έχει μία σημαντική συσχέτιση με τον αριθμό των σοβαρών περιστατικών υπογλυκαιμιών τον χρόνο ($p=0,002$) και τον αριθμό των ήπιων περιστατικών υπογλυκαιμιών τον μήνα ($p=0,012$) και τον χρόνο αντίστοιχα ($p=0,024$), σε αντίθεση με τη γλικλαζίδη που δεν φάνηκε να συσχετίζεται σημαντικά με τα επεισόδια υπογλυκαιμίας. Διαφορές φαίνεται να υπάρχουν και μεταξύ των νεότερων σουλφονουριών και εκείνων της προηγούμενης γενιάς, με δεδομένα από μετα-αναλύσεις να καταδεικνύουν μικρότερο κίνδυνο υπογλυκαιμίας με τη γλικλαζίδη συγκριτικά με τη γλιβενκλαμίδη (OR, 0,21, 95% CI, 0,03-1,48) και τη γλιπιζίδη (OR, 0,22, 95% CI, 0,05-0,96)¹⁵. Αξίζει ωστόσο να σημειωθεί ότι ο ορισμός της υπογλυκαιμίας παρουσιάζει σημαντική ετερογένεια στις διάφορες μελέτες. Γίνεται λοιπόν κατανοητό ότι οι επιμέρους σουλφονουριές διαφοροποιούνται σημαντικά, τόσο ως προς τη φαρμακοκινητική και τη φαρμοκοδυναμική τους, όσο και ως προς τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας, γεγονός ιδιαίτερα σημαντικό για την καθημερινή κλινική πράξη.

Πέρα από τις υπογλυκαιμίες, σημαντικές ανησυχίες αναφορικά με τη χρήση των σουλφονουριών στην καθημερινή πρακτική, σχετίζονται με την καρδιαγγειακή τους ασφάλεια. Οι προβληματισμοί αυτοί ανέκυψαν αρχικά στη δεκαετία του 1970, όταν η μελέτη UGDP διαπίστωσε αυξημένη συσχέτιση μεταξύ της χρήσης τολβουταμίδης και του κινδύνου εμφάνισης στεφανιαίων επεισοδίων¹⁷. Ωστόσο, στην πορεία αποδείχθηκε ότι η εν λόγω μελέτη περιείχε ατέλειες στον σχεδιασμό, την εκτέλεση,

την ανάλυση και την ερμηνεία των ευρημάτων^{18,19}. Μεταγενέστερες μελέτες συσχέτισαν τη χρήση των σουλφονουλουριών με πιθανή αναστολή της ισχαιμικής προετοιμασίας (preconditioning) στο μυοκάρδιο³. Εντούτοις, η μελέτη UKPDS δεν διαπίστωσε επιβλαβή επίδραση των σουλφονουλουριών στις μακροαγγειακές επιπλοκές ή στη θνησιμότητα ασθενών με ΣΔ2¹². Παρόμοια αποτελέσματα ανέδειξαν καλά σχεδιασμένες, μακροχρόνιες (≥ 72 εβδομάδων), τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, συμπεριλαμβανομένων των ADOPT, ADVANCE και ADVANCE-ON, όπου η θεραπεία με σουλφονουλουρίες δεν συσχετίστηκε με αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου ή της θνησιμότητας^{20,21}. Τέλος, μια πρόσφατη πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη μελέτη, η TOSCA.IT, έδειξε ότι σε ασθενείς που λαμβάνουν μετφορμίνη, η προσθήκη στη μονοθεραπεία μιας από τις νεότερες σουλφονουλουρίες (γλικλαζίδη, γλιμεπιρίδη) δεν αυξάνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων, συγκριτικά με την πιογλιταζόνη²².

Η δική μας ερευνητική προσπάθεια έρχεται να επιβεβαιώσει τα αποτελέσματα προηγούμενων μελετών, αλλά και να αναδείξει για πρώτη φορά στη βιβλιογραφία, τη συσχέτιση των επιπέδων ινσουλίνης νηστείας με τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας, σε ασθενείς που θεραπεύονται με σουλφονουλουρίες. Κύριος περιορισμός της παρούσας μελέτης είναι ο μικρός αριθμός των συμμετεχόντων, που περιορίζει τη δυνατότητα καθορισμού με ασφάλεια μιας τιμής ινσουλίνης νηστείας που θα επέτρεπε την πρόβλεψη του κινδύνου υπογλυκαιμίας, σε ασθενείς που λαμβάνουν σουλφονουλουρίες. Το γεγονός ότι τα επίπεδα της ινσουλίνης νηστείας δεν βρέθηκαν να διαφέρουν σημαντικά ανάμεσα στους ασθενείς που ελάμβαναν γλικλαζίδη και γλιμεπιρίδη, παρά τη διαφορετική συχνότητα υπογλυκαιμιών στις δύο ομάδες, θα πρέπει να αποδοθεί στο μικρό μέγεθος δείγματος το οποίο δεν παρείχε αρκετή ισχύ για την ανάδειξη στατιστικής σημαντικότητας.

Τα επίπεδα της ινσουλίνης νηστείας σε ασθενείς με ΣΔ2 έχουν βρεθεί να εξαρτώνται από πλήθος παραγόντων, όπως ο Δείκτης Μάζας Σώματος, η περίμετρος μέσης²³ και η λαμβανόμενη αντιδιαβητική αγωγή²⁴. Στάθμιση για τους συγκεκριμένους παράγοντες σε μελλοντικές μελέτες θα αποδώσει μία σαφέστερη εικόνα της σχέσης ανάμεσα στην ενδογενή έκκριση ινσουλίνης και τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας. Σύμφωνα με σχετικές μελέτες²⁵, τα επίπεδα ινσουλίνης σε υπογλυκαιμικό περιβάλλον εί-

ναι μεγαλύτερα σε σχέση με αυτά που θα αναμέναμε, καθιστώντας δύσκολο τον ορισμό φυσιολογικών ή παθολογικών τιμών ινσουλίνης κάτω από τέτοιες συνθήκες. Επίσης, η συγκεκριμένη ερευνητική προσπάθεια συμπεριέλαβε ασθενείς που ελάμβαναν γλικλαζίδη και γλιμεπιρίδη και άρα τα αποτελέσματά της δεν είναι γενικεύσιμα για όλα τα φάρμακα της κατηγορίας. Τέλος, η καταγραφή της συχνότητας της υπογλυκαιμίας έγινε από τους ίδιους τους ασθενείς και ως εκ τούτου, το ενδεχόμενο υπέρ- ή υποεκτίμησης της επίπτωσής της δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Εν κατακλείδι, παρά τα δεδομένα μειονεκτηματά τους, οι σουλφονουλουρίες αποτελούν μία ευρέως χρησιμοποιούμενη κατηγορία αντιδιαβητικών φαρμάκων. Το χαμηλό τους κόστος, σε συνδυασμό με την τεράστια εμπειρία από τις πολλές δεκαετίες χρήσης τους, τις καθιστούν μία σημαντική επιλογή στη θεραπευτική φαρμάκων του ΣΔ2, πάντα στο πλαίσιο μίας εξατομικευμένης θεραπευτικής προσέγγισης²⁶. Για τους παραπάνω λόγους, και παρά την εμφάνιση τα τελευταία χρόνια νέων και πολλά υποσχόμενων θεραπευτικών επιλογών, η έρευνα στο πεδίο των σουλφονουλουριών αξίζει να συνεχιστεί, αναδεικνύοντας καινούριες πτυχές μίας παλιάς θεραπευτικής κατηγορίας.

Abstract

Kolokas K, Koufakis T, Avramidis I, Gerou S, Kazakos K, Kotsa K. Correlation between fasting insulin levels and incidence of hypoglycemic episodes in patients with type 2 Diabetes Mellitus on treatment with sulfonylureas. Hellenic Diabetol Chron 2018; 4: 249-256.

Objective: The purpose of this study is to evaluate the correlation between fasting insulin levels and incidence of hypoglycemia in patients with Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) treated with sulfonylureas (SUs), as well as to determine potential dissimilarities between different SUs in terms of their relationship to fasting insulin levels and incidence of hypoglycemia.

Methods: The study included 58 patients with T2DM who had been on treatment with SUs for more than 2 years. Somatometric features, dietary habits, physical activity and full medical history were recorded. The number of hypoglycemic events was recorded and correlated with the fasting insulin levels and the kind of SU received.

Results: Fasting insulin was found to have a low positive and statistically significant correlation with the

number of mild cases of hypoglycemia per year ($\rho=0.279/p=0.034$), and a moderately positive and statistically significant correlation with the number of severe hypoglycemic events per month ($\rho=0.349/p=0.007$) and per year ($\rho=0.39/p=0.002$). Patients on glimepiride had significantly higher number of mild hypoglycemic episodes during the previous month ($p<0.001$) and previous year ($p<0.001$), compared to patients receiving gliclazide. Regarding the correlation between the kind of SU received and fasting serum insulin levels, no statistically significant difference between gliclazide and glimepiride was observed ($p=0.591$).

Conclusions: The episodes of hypoglycemia with modern SUs are rare and appear to vary depending on the medication used (glimepiride or gliclazide). Fasting insulin levels could be a predictor of hypoglycemia in patients with T2DM on treatment with SUs.

Βιβλιογραφία

1. Acharya KG, Shah KN, Solanki ND, Rana DA. Evaluation of antidiabetic prescriptions, cost and adherence to treatment guidelines: A prospective, cross-sectional study at a tertiary care teaching hospital. *J Basic Clin Pharm* 2013; 4: 827.
2. Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. Lower incidence of severe hypoglycemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide. *Diabetes Metab Res Rev* 2001; 17: 467-73.
3. Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC, Goldsmith CH, Clase CM. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. *Diabetes Care* 2007; 30: 389-94.
4. Leese GP, Wang J, Broomhall J, et al. Frequency of severe hypoglycemia requiring emergency treatment in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1176-80.
5. Allicar M, Megas F, Houzard S, et al. Frequency and costs of hospital stays for hypoglycemia in France in 1995. [Article in French] *Presse Med* 2000; 29: 657-61.
6. Yeh JS, Sung SH, Huang HM, et al. Hypoglycemia and risk of vascular events and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Acta Diabetol* 2016; 53: 377-92.
7. Goto A, Arah OA, Goto M, Terauchi Y, Noda M. Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis. *BMJ* 2013; 347: f4533.
8. Frier B, Scherthaner G, Heller S. Hypoglycaemia and cardiovascular risks. *Diabetes Care* 2011; 34: 132-37.
9. Proks P, Reimann F, Green N, Gribble F, Ashcroft F. Sulfonylurea stimulation of insulin secretion. *Diabetes* 2002; 51: S36876.
10. Gribble FM, Reimann F. Differential selectivity of insulin secretagogues: Mechanisms, clinical implications, and drug interactions. *J Diabetes Complications* 2003; 17: 11-5.
11. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care* 2013; 36: 1384-95.
12. United Kingdom Prospective Diabetes Study 24: A 6 year, randomized, controlled trial comparing sulfonylurea, insulin, and metformin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. *Ann Intern Med* 1998; 128: 165-75.
13. Landman GW, de Bock GH, van Hateren KJ, et al. Safety and efficacy of gliclazide as treatment for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *PLoS One* 2014; 9: e82880.
14. Scherthaner G, Grimaldi A, Di Mario U, et al. GUIDE study: Double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest* 2004; 34: 535-42.
15. Andersen SE, Christensen M. Hypoglycaemia when Adding Sulphonylurea to Metformin: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2016; 82: 1291-1302.
16. Landman GW, de Bock GH, van Hateren KJ, et al. Safety and efficacy of gliclazide as treatment for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *PLoS One* 2014; 9: e82880.
17. Feinglos MN, Bethel MA. Therapy of type 2 diabetes, cardiovascular death, and the UGDP. *Am Heart J* 1999; 138: S346-52.
18. Seltzer HS. A summary of criticisms of the findings and conclusions of the University Group Diabetes Program (UGDP). *Diabetes* 1972; 21: 976-9.
19. Kilo C, Miller JP, Williamson JR. The Achilles heel of the University Group Diabetes Program. *JAMA* 1980; 243: 450.
20. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10 year follow up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577-89.
21. Zoungas S, de Galan BE, Ninomiya T, et al. Combined effects of routine blood pressure lowering and intensive glucose control on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: New results from the ADVANCE trial. *Diabetes Care* 2009; 32: 2068-74.
22. Vaccaro O, Masulli M, Nicolucci A, et al. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): A randomised, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 887-97.
23. Matsuba I, Saito K, Takai M, et al. Fasting insulin levels and metabolic risk factors in type 2 diabetic patients at the first visit in Japan: a 10-year, nationwide, observational study (JDDM 28). *Diabetes Care* 2012; 35: 1853-7.
24. Ravikumar B, Gerrard J, Dalla Man C, et al. Pioglitazone decreases fasting and postprandial endogenous glucose production in proportion to decrease in hepatic triglyceride content. *Diabetes* 2008; 57: 2288-95.
25. Bolli GB, Fanelli CG. Physiology of glucose counterregulation to hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28: 467-93.
26. Koufakis T, Karras SN, Kotsa K. The place of sulfonylureas in the modern treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: the end of an era or the beginning of a new one? *J Pharmacol Pharmacother* 2018; 9: 40-1.

Λέξεις-κλειδιά:

Σουλφονουλορίες

Υπογλυκαμία

Ινσουλίνη

Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2

Key-words:

Sulfonylureas

Hypoglycaemia

Insulin

Diabetes mellitus type 2

Οι συνεργιστικές επιδράσεις της θεραπείας συνδυασμού πιογλιταζόνης και SGLT-2 αναστολέων στον Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2

Δ. Στοϊμένης¹
Σ. Θεοφανίδου²

Αγαπητέ Διευθυντή Σύνταξης,

Στις συστάσεις του 2018 της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Μελέτης του Διαβήτη (EASD) και της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας (ADA) *εξετάζεται* η προσεκτική συνδυαστική θεραπεία της πιογλιταζόνης και των SGLT-2 αναστολέων (SGLT-2i) ως προσθήκης στη μετφορμίνη επί Αθηροσκληρωτικής Καρδιαγγειακής Νόσου (ASCVD), καθώς και όπου η αποφυγή της υπογλυκαιμίας καθίσταται το πρωταρχικό μέλημα σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2), υπό την προϋπόθεση της απουσίας εγκατεστημένης καρδιακής ανεπάρκειας και προχωρημένης νεφρικής ανεπάρκειας¹. Προηγουμένως, οι Defronzo et al. υπερτόνισαν τις συνεργιστικές δράσεις του συνδυασμού αυτού, που είτε πολλαπλασιάζει τα οφέλη, είτε αλληλο-εξουδετερώνει ή περιορίζει τις παρενέργειες, αλλά και, ενδεχομένως, ενισχύει άλλες μακροχρόνιες δυσμενείς επιπτώσεις².

Στα αθροιστικά οφέλη, οι μελέτες EMPA-REG PIO για την προσθήκη της εμπαγλιφοζίνης σε πιογλιταζόνη, αλλά και οι μελέτες της καναγλιφοζίνης και νταπαγλιφοζίνης κατέδειξαν ότι η προσθήκη SGLT-2i στην πιογλιταζόνη προσφέρει βέλτιστη γλυκαιμική ρύθμιση, χωρίς υπογλυκαιμίες, με μείωση των οιδημάτων και ελαχιστοποίηση της πρόσληψης βάρους που προκαλεί η πιογλιταζόνη³. Επιπλέον, τα οφέλη της πιογλιταζόνης στην ASCVD, στη Μη αλκοολική Λιπώδη Νόσο του ήπατος (NAFLD) και στη Μη αλκοολική Στεατοηπατίτιδα (NASH) ενισχύονται έτι περαιτέρω από τις δράσεις των SGLT-2i³.

Ωστόσο, προκύπτουν ερωτηματικά για τις επιβεβαιωμένες ή πιθανολογούμενες μακροχρόνιες παρενέργειες της πιογλιταζόνης. Η πρώτη ανησυχία αφορά στην πιθανή ενίσχυση της επιβεβαιωμένης αρνητικής επίδρασης της πιογλιταζόνης στην οστεοπόρωση, καθώς μελέτες της καναγλιφοζίνης κυρίως, αλλά και της νταπαγλιφοζίνης, έδειξαν να σχετίζονται με αύξηση κινδύνου καταγμάτων⁴. Περίσκεψη, εξάλλου, προκαλεί και η πιθανότητα αύξησης της επίπτωσης καρκίνου ουροδόχου κύστης. Μολονότι οι τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (RCTs) και μετα-αναλύσεις δεν έδειξαν συσχέτιση της πιογλιταζόνης με την αύξηση συχνότητας νέας καρκι-

¹ Παθολογικό Ιατρείο,
Θεσσαλονίκη

² Β' Παθολογική Κλινική,
Νοσοκομείο Αθηνών
Γ. Γεννηματάς

νογένεσης ουροδόχου κύστης, οι μελέτες παρατήρησης των Tuccori et al.⁵ και των Lewis et al.⁶ συντηρούν τις ιατρικές ανησυχίες για την πιογλιταζόνη. Αντιστοίχως, σε ανάλυση των δεδομένων από RCTs φάσης 2β και 3 της νταπαγλιφοζίνης παρατηρήθηκε ανισορροπία συμβάντων καρκινογένεσης ουροδόχου κύστης σε ασθενείς που έλαβαν νταπαγλιφοζίνη (10 περιπτώσεις σε 6.045 ασθενείς) σε σύγκριση με τις ομάδες ελέγχου που έλαβαν εικονικό φάρμακο (1 περίπτωση σε 3.512 ασθενείς), χωρίς ωστόσο η διαφορά αυτή να είναι στατιστικά σημαντική⁷. Βεβαίως, υπογραμμίζεται ότι ο ΣΔτ2 σχετίζεται καθεαυτού με αυξημένη επίπτωση καρκίνου ουροδόχου κύστης, ιδιαίτερα επί ιστορικού καπνισματος⁸, συνεπώς είναι δύσκολο να αποσαφηνιστεί εάν η νεοπλασία οφείλεται στα φάρμακα, στη νόσο του ΣΔτ2 ή σε ασάθητους παράγοντες.

Εν κατακλείδι, ο συνδυασμός πιογλιταζόνης/SGLT-2i παρουσιάζει βέλτιστα οφέλη στη γλυκαιμική ρύθμιση με πλειότερες θετικές επιδράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα και στο ήπαρ. Εντούτοις, εκτός από τους γνωστούς περιορισμούς της καρδιακής και νεφρικής ανεπάρκειας, προσοχής χρήζουν δυο επιπλέον υποκατηγορίες ασθενών με ΣΔτ2. Αφενός οι άνδρες καπνιστές λόγω του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης καρκίνου ουροδόχου κύστης, και αφετέρου οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπενία λόγω αύξησης κινδύνου οστεοπόρωσης και καταγμάτων. Στους ασθενείς αυτούς, κρίνουμε δέον να αποφεύγεται η συνδυαστική θεραπεία πιογλιταζόνης/SGLT-2i, τουλάχιστον έως ότου διεξαχθούν μακράς διάρκειας RCTs που θα τεκμηριώνουν την ουδετερότητα του συνδυασμού στις προαναφερθείσες «σκληρές» εκβάσεις ασφαλείας.

Λέξεις-κλειδιά:

Πιογλιταζόνη
SGLT-2 αναστολείς
Συnergιστικές δράσεις
Συνδυαστική θεραπεία
Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2

Letter to the Editor

Stoimenis D, Theofanidou S. Synergistic interactions of combination therapy with pioglitazone and SGLT-2 inhibitors in Diabetes Mellitus type 2. *Hel- lenic Diabetol Chron* 2018; 4: 257-258.

Βιβλιογραφία

1. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018; 41: 2669-2701.
2. DeFronzo RA, Chilton R, Norton L, Clarke G, Ryder RE, Abdul-Ghani M. Revitalization of pioglitazone: the optimum agent to be combined with a sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor. *Diabetes Obes Metab* 2016; 18: 454-62.
3. van Baar MJB, van Ruiten CC, Muskiet MHA, van Bloemendaal L, IJzerman RG, van Raalte DH. SGLT2 Inhibitors in Combination Therapy: From Mechanisms to Clinical Considerations in Type 2 Diabetes Management. *Diabetes Care* 2018; 41: 1543-56.
4. Taylor SI, Blau JE, Rother KI. Possible adverse effects of SGLT2 inhibitors on bone. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 8-10.
5. Tuccori M, Fillion KB, Yin H, Yu OH, Platt RW, Azoulay L. Pioglitazone use and risk of bladder cancer: population based cohort study. *BMJ* 2016; 352: i1541.
6. Lewis JD, Habel LA, Quesenberry CP, et al. Pioglitazone Use and Risk of Bladder Cancer and Other Common Cancers in Persons With Diabetes. *JAMA* 2015; 314: 265-77.
7. Lin HW, Tseng CH. A Review on the Relationship between SGLT2 Inhibitors and Cancer. *Int J Endocrinol* 2014; 2014: 719578.
8. Freedman ND, Silverman DT, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. Association between smoking and risk of bladder cancer among men and women. *JAMA* 2011; 306: 737-45.

Key-words:

Pioglitazone
SGLT-2 inhibitors
Synergistic interactions
Combination therapy
Diabetes Mellitus type 2

**ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΣΥΓΓΡΑΦΕΩΝ ΑΡΘΡΩΝ & ΠΕΡΙΛΗΨΕΩΝ
ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ ΠΟΥ ΔΗΜΟΣΙΕΥΤΗΚΑΝ
ΣΤΑ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ
ΤΟ ΕΤΟΣ 2018**

Σειρά διάταξης ευρετηρίου:

Συγγραφέας. Έτος έκδοσης περιοδικού; Τόμος (τεύχος): σελίδα άρθρου/περίληψης

- Artunc F. 2018; 31 (2): 107
Gallwitz B. 31 (2): 110
Gnudi L. 2018; 31 (3): 196
Gouni-Berthold I. 2018; 31 (3): 150
Heni M. 2018; 31 (2): 80
Karalliedde J. 2018; 31 (3): 196
Lehn S. 2018; 31 (2): 90
Maltese G. 2018; 31 (3): 196
Peter A. 2018; 31 (2): 85
Schleicher E. 2018; 31 (2): 86
Stefan N. 2018; 31 (2): 97
Tsfaye S. 2018; 31 (3): 148
Ullrich S. 2018; 31 (2): 92
- Αβραμίδης Ι. 2018; 31 (3): 166
Αβραμίδης Ι. 2018; 31 (4): 249
Αγγελοπούλου Σ.-Μ. 2018; 31 (1): 27
Αγγελούδη Ε. 2018; 31 (4): 209
Αθανασόπουλος Χ. 2018; 31 (3): 169
Αλάμαρα Χ. 2018; 31 (3): 193
Αναγνωστοπούλου Κ. 2018; 31 (3): 174, 195
Αντωνίου Α. 2018; 31 (3): 187, 188
Αντωνοπούλου Β. 2018; 31 (3): 164
Ανυφαντάκης Α. 2018; 31 (3): 184
Ανυφαντάκης Δ. 2018; 31 (3): 184
Ανυφαντή Π. 2018; 31 (3): 163
Ανυφαντή Π. 2018; 31 (4): 242
Αποστόλου Ουρ. 2018; 31 (3): 190
Αποστόλου Θ. 2018; 31 (3): 171
Αρχανιωτάκη Μ. 2018; 31 (2): 116
Αψημίδου Α. 2018; 31 (3): 166
- Βαλλιάνου Ν. 2018; 31 (3): 171, 176
Βαμβάκης Α. 2018; 31 (3): 165
Βενιζέλος Μ. 2018; 31 (3): 168
Βλασοπούλου Β. 2018; 31 (3): 171, 176, 185
Βογιατζόγλου Ε. 2018; 31 (1): 44
Βογιατζόγλου Ε. 2018; 31 (3): 194
- Γαβριηλάκη Ε. 2018; 31 (3): 163
Γαβριηλάκη Ε. 2018; 31 (4): 242
- Γαλλή-Τσινοπούλου Α. 2018; 31 (4): 224
Γανωτοπούλου Α. 2018; 31 (3): 174, 195
Γερασιμίδης Θ. 2018; 31 (3): 139
Γέρου Σπ. 2018; 31 (3): 164
Γέρου Σπ. 2018; 31 (4): 249
Γεωργακόπουλος Π. 2018; 31 (3): 172
Γεωργαλή Α. 2018; 31 (3): 191
Γεωργίτση Μ. 2018; 31 (1): 32
Γεωργίτση Μ. 2018; 31 (3): 159
Γιαννάκη Ε. 2018; 31 (3): 163
Γιαννάκη Ε. 2018; 31 (4): 242
Γιαννάς Ρ. 2018; 31 (3): 191
Γιαννικόπουλος Γ. 2018; 31 (3): 191
Γιαννουλάκη Π. 2018; 31 (1): 19
Γιαννουλάκη Π. 2018; 31 (2): 79
Γιαννουλάκη Π. 2018; 31 (3): 156, 182, 183
Γιαννουλάκη Π. 2018; 31 (4): 232
Γιοβάνης Σ. 2018; 31 (1): 40
Γιώβος Ι. 2018; 31 (1): 32
Γιώτη Χ. 2018; 31 (3): 182
Γκαλιαγκούση Ε. 2018; 31 (3): 163
Γκαλιαγκούση Ε. 2018; 31 (4): 242
Γκέκα Μ. 2018; 31 (1): 44
Γκίζα Σ. 2018; 31 (4): 224
Γκιμπάντι Ε. 2018; 31 (4): 224
Γκολφινόπουλου Χ. 2018; 31 (3): 161
Γκονέζου Ε. 2018; 31 (3): 162
Γκουγκούτση Α. 2018; 31 (3): 190
Γουγουρέλας Δ. 2018; 31 (3): 192
Γούλα Α. 2018; 31 (3): 169
Γούλας Α. 2018; 31 (4): 224
Γραββάνη Α. 2018; 31 (3): 170
Γραμματική Μ. 2018; 31 (4): 209
Γυρνά Μ. 2018; 31 (3): 186
- Δασενάκη Μ. 2018; 31 (3): 180, 189
Δήμας Γ.Γ. 2018; 31 (2): 70
Διδάγγελος Τ. 2018; 31 (1): 19, 27
Διδάγγελος Τ. 2018; 31 (2): 88, 108
Διδάγγελος Τ. 2018; 31 (3): 156, 161, 167, 182, 183
Διδάγγελος Τ. 2018; 31 (4): 216, 232
Δόλγυρας Σ. 2018; 31 (3): 162

- Δούμα Σ. 2018; 31 (3): 163
Δούμα Σ. 2018; 31 (4): 242
Δρόσος Α. 2018; 31 (3): 172
Δώνου Α. 2018; 31 (1): 44
Δώνου Α. 2018; 31 (3): 194
- Εμποριάδου Μ. 2018; 31 (4): 224
Ερωτοκροίτου Γ. 2018; 31 (3): 193
Ευφραμιίδου Σ. 2018; 31 (4): 224
- Ζάννες Ν. 2018; 31 (3): 194
Ζδρου Β. 2018; 31 (3): 162
Ζεμπεκάκης Π. 2018; 31 (3): 157, 160, 164
Ζεμπεκάκης Π. 2018; 31 (4): 209
Ζουμάκη Μ. 2018; 31 (3): 189
Ζωγράφου Ι. 2018; 31 (2): 77
Ζωγράφου Ι. 2018; 31 (3): 163
Ζωγράφου Ι. 2018; 31 (4): 242
- Ηρακλειανού Σ. 2018; 31 (3): 174
- Θεοφανίδου Σ. 2018; 31 (4): 257
- Ιορδανίδης Σ. 2018; 31 (3): 191
Ιωαννίδης Γ. 2018; 31 (3): 171, 176, 185
- Καζάκος Κ. 2018; 31 (4): 249
Καϊάφα Γ. 2018; 31 (2): 74
Καλαμάτα Α. 2018; 31 (3): 169
Καλαφάτης Ε. 2018; 31 (3): 172
Καλοπήτας Γ. 2018; 31 (3): 166
Καμαράτος Α. 2018; 31 (3): 195
Κανακά-Gantenbein X. 2018; 31 (3): 160
Κανταρτζής Κ. 2018; 31 (2): 93
Καρλάφτη Ε. 2018; 31 (1): 19
Καρλάφτη Ε. 2018; 31 (2): 66
Καρλάφτη Ε. 2018; 31 (3): 156, 167, 182, 183
Καρλάφτη Ε. 2018; 31 (4): 216, 232
Καρράς Σπ. 2018; 31 (3): 157, 159, 160, 164
Καρράς Σπ. 2018; 31 (4): 209
Κατρίνη Κ. 2018; 31 (3): 161
Κατσαούνου Μ. 2018; 31 (3): 177, 178
Κατσίκη Ν. 2018; 31 (3): 164
Καχρμανίδης Ι. 2018; 31 (3): 172
Κερασσού Α. 2018; 31 (3): 165
Κλώνος Δ. 2018; 31 (3): 193
Κολόκας Κ. 2018; 31 (4): 249
Κοντανά Α. 2018; 31 (3): 161
Κοντολαιμάκη Κ. 2018; 31 (3): 180, 189
Κοντονίνας Ζ. 2018; 31 (1): 19
Κοντονίνας Ζ. 2018; 31 (2): 68
Κοντονίνας Ζ. 2018; 31 (3): 156, 167, 182, 183
Κοντονίνας Ζ. 2018; 31 (4): 216, 232
Κορδίνας Β. 2018; 31 (3): 187
Κοτσακιουλάφη Ε. 2018; 31 (1): 19
- Κοτσακιουλάφη Ε. 2018; 31 (3): 156, 182, 183
Κοτσακιουλάφη Ε. 2018; 31 (4): 232
Κούκος Γ. 2018; 31 (3): 158
Κουκούλα Χ. 2018; 31 (3): 169
Κουνελάκης Ι. 2018; 31 (3): 179
Κουτρομπή Σ. 2018; 31 (3): 176
Κουτσαντωνίου Ε. 2018; 31 (3): 194
Κουτσοβασίλης Α. 2018; 31 (3): 179, 180, 187, 188, 190, 192
Κουτσονάσιος Ι. 2018; 31 (3): 168
Κουφάκης Θ. 2018; 31 (3): 157, 160
Κουφάκης Θ. 2018; 31 (4): 209, 249
Κρόκης Ν. 2018; 31 (3): 167
Κυπραίου Μ. 2018; 31 (3): 157
Κυρέ Κ. 2018; 31 (3): 172
Κυριαζής Ι. 2018; 31 (3): 172
Κώνστα Αικ. 2018; 31 (3): 194
Κώστα Κ. 2018; 31 (3): 165
Κωστάκη Σ. 2018; 31 (1): 27
Κώτσα Κ. 2018; 31 (1): 32
Κώτσα Κ. 2018; 31 (3): 157, 159, 160, 164
Κώτσα Κ. 2018; 31 (4): 209, 249
- Λαναράς Λ. 2018; 31 (3): 177, 178
Λάππα Θ. 2018; 31 (3): 172
Λαφογιάννη Σ. 2018; 31 (1): 44
Λαφογιάννη Σ. 2018; 31 (3): 194
Λελέκης Μ. 2018; 31 (3): 172
Λούπα Χ. 2018; 31 (1): 44
Λούπα Χ. 2018; 31 (3): 194
Λουρουτζής Α. 2018; 31 (1): 40
Λουρουτζής Α. 2018; 31 (3): 193
- Μαλούτας Γ. 2018; 31 (3): 157
Μαργαριτίδης Χ. 2018; 31 (3): 156, 167
Μαργαριτίδης Χ. 2018; 31 (4): 216
Ματαυτοσή Μ. 2018; 31 (3): 158
Μαυρουδής Α.Δ. 2018; 31 (2): 63
Μειμέτη Ε. 2018; 31 (3): 194
Μελιδώνης Α. 2018; 31 (3): 174, 195
Μηνά Σ. 2018; 31 (3): 165
Μηντζαρίδης Ε. 2018; 31 (3): 180, 189
Μητράκου Α. 2018; 31 (2): 112
Μιχαλάκης Ν. 2018; 31 (3): 186
Μουρουγλάκης Α. 2018; 31 (4): 216
Μπακατσέλος Σπ. 2018; 31 (2): 98
Μπαμπάλη Β. 2018; 31 (3): 174
Μπαμπουρδά Μ. 2018; 31 (3): 179
Μπέτσιος Γ. 2018; 31 (3): 177, 178
Μπλέτσα Ε. 2018; 31 (3): 192
Μπουρδάκης Α. 2018; 31 (3): 168, 170
Μπούσμπουλας Σ. 2018; 31 (3): 190, 192
Μπρισιτιάνου Μ. 2018; 31 (3): 177, 178
- Νάκος Ι. 2018; 31 (3): 174

- Νίκα Ν. 2018; 31 (3): 168
Νικολαΐδου Β. 2018; 31 (3): 163
Νικολαΐδου Β. 2018; 31 (4): 242
Νικολάου Ν. 2018; 31 (1): 40
Νικολάου Ν. 2018; 31 (3): 193
- Ξουργιά Ε. 2018; 31 (3): 195
- Οικονόμου Ο. 2018; 31 (3): 179
- Παϊκοπούλου Α. 2018; 31 (3): 171
Παναγιώτου Δ. 2018; 31 (3): 187
Παπαβραμίδης Θ. 2018; 31 (3): 164
Παπαγιάννη Α. 2018; 31 (3): 174
Παπαγιάννη Μ. 2018; 31 (1): 9, 27
Παπαγιάννη Μ. 2018; 31 (3): 165
Παπαδάκη Δ. 2018; 31 (3): 179, 187, 188, 190, 192
Παπαδάτος Σ. 2018; 31 (3): 168, 170
Παπαδοπούλου-Αλατάκη Ε. 2018; 31 (4): 224
Παπαδοπούλου-Χριστάρα Α. 2018; 31 (3): 165
Παπαξαφειροπούλου Α. 2018; 31 (3): 174, 195
Παπάξογλου Δ. 2018; 31 (3): 159
Παπαλεξάνδρου Π. 2018; 31 (3): 194
Παπάνας Ν. 2018; 31 (1): 32
Παπάνας Ν. 2018; 31 (3): 159
Παπανικολάου Σ. 2018; 31 (1): 44
Παπανικολάου Χ. 2018; 31 (3): 139
Παππά Μ. 2018; 31 (3): 188
Πάσχου Π. 2018; 31 (1): 32
Πάσχου Π. 2018; 31 (3): 159
Παυλής Ε. 2018; 31 (3): 169
Πέππας Θ. 2018; 31 (3): 179, 187, 188, 190, 192
Πετράτου Ε. 2018; 31 (1): 40
Πετρίδης Ν. 2018; 31 (3): 166
Πηλιανίδης Γ. 2018; 31 (3): 166
Πολιτάκης Π. 2018; 31 (3): 186
Πρατήλας Ε. 2018; 31 (3): 177, 178
Ράπτη Ε. 2018; 31 (4): 209
Ρουμελιώτης Α. 2018; 31 (1): 32
Ρούσσης Μ. 2018; 31 (3): 169
- Σαββόπουλος Χ. 2018; 31 (1): 27
Σαββόπουλος Χ. 2018; 31 (2): 102
Σαββόπουλος Χ. 2018; 31 (3): 161
Σακελλάρη Δ. 2018; 31 (3): 158
Σαμπάνης Χ. 2018; 31 (3): 163
Σαμπάνης Χ. 2018; 31 (4): 242
Σερτεδάκη Α. 2018; 31 (3): 160
Σπανός Κ. 2018; 31 (3): 177, 178
Σταματελάτου Μ. 2018; 31 (3): 180, 189
- Στεργίου Ι. 2018; 31 (4): 216
Στεφανή Δ. 2018; 31 (3): 172
Στοιμένης Δ. 2018; 31 (4): 257
Στρατηγού Θ. 2018; 31 (3): 171, 176, 185
Σφυράκη Μ. 2018; 31 (3): 180, 189
Σωτηρόπουλος Α. 2018; 31 (3): 179, 187, 188, 190, 192
- Τάντση Ν. 2018; 31 (3): 156
Τατάκης Π.-Φ. 2018; 31 (3): 172
Τάτση Ε.Β. 2018; 31 (3): 160
Τζίκος Γ. 2018; 31 (3): 164
Τζιόμαλος Γ. 2018; 31 (3): 180, 189
Τζιόμαλος Κ. 2018; 31 (1): 9, 27
Τζιόμαλος Κ. 2018; 31 (2): 82
Τζιόμαλος Κ. 2018; 31 (3): 156, 161, 167, 182, 183
Τζιόμαλος Κ. 2018; 31 (4): 216, 232
Τούσα Σ. 2018; 31 (3): 162
Τρακατέλλη Χ. 2018; 31 (3): 157, 160
Τρακατέλλη Χ. 2018; 31 (4): 209
Τρικκαλινού Αικ. 2018; 31 (3): 195
Τριτζάλη Μ. 2018; 31 (3): 191
Τσαγκαράκης Σ. 2018; 31 (3): 171, 176, 185
Τσαγκάρη Α. 2018; 31 (3): 172
Τσάκωνα Π. 2018; 31 (3): 165
Τσαμακίδης Ξ. 2018; 31 (3): 169
Τσαπόγας Π. 2018; 31 (3): 186
Τσάριτς Α. 2018; 31 (3): 180, 189
Τσεκμεκίδου Ξ. 2018; 31 (1): 32
Τσεκμεκίδου Ξ. 2018; 31 (3): 159
Τσέτσος Φ. 2018; 31 (1): 32
Τσέτσος Φ. 2018; 31 (3): 159
Τσιρουκίδου Κ. 2018; 31 (3): 165
Τσόκου Σ. 2018; 31 (3): 139
Τσοτουλίδης Σ. 2018; 31 (4): 216
Τσότσιου Ε. 2018; 31 (3): 162
- Φύλη Γ. 2018; 31 (3): 168, 170
Φουντουλάκης Ν. 2018; 31 (3): 196
- Χασάπη Π. 2018; 31 (3): 169
Χατζηδημητρίου Μ. 2018; 31 (4): 249
Χατζηπανταζή Σ. 2018; 31 (3): 182
Χατζητόλιος Α. 2018; 31 (1): 19, 27
Χατζητόλιος Α. 2018; 31 (3): 156, 161, 167, 182, 183
Χατζητόλιος Α. 2018; 31 (4): 216, 232
Χουρδάκη Ε. 2018; 31 (3): 195
Χρήστου Κ. 2018; 31 (1): 27
Χρόνη Α. 2018; 31 (3): 161

Erratum

Στην Ενδιαφέρουσα Περίπτωση που δημοσιεύτηκε στον τόμο 31 / τεύχος 1 της χρονιάς 2018 και σελίδες 45-51, έγινε λάθος εκ παραδρομής στον όρο θυρεοειδή.

Στην σελίδα 50, αντί για θυρεοειδή ο σωστός όρος είναι θυροειδή.

Επίσης, στην ίδια σελίδα υπάρχει ορθογραφικό λάθος. Εκ παραδρομής γράφτηκε επιβαρυμένος αντί για επιβαρημένος.

Ευχαριστίες στους κριτές από τη Διεύθυνση Σύνταξης του περιοδικού
Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά

Ευχαριστούμε θερμά τους κριτές των εργασιών του περιοδικού «*Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά*» οι οποίες κρίθηκαν για το 2018. Η συμβολή τους υπήρξε πραγματικά πολύτιμη, διότι συνέβαλαν στο υψηλό επίπεδο του περιοδικού.

Τα ονόματα των κριτών αναφέρονται κατωτέρω:

Δαμανίδης Γεώργιος
Καραγιάννη Δέσποινα
Καρατζίδου Κυπαρισσία
Καρλάφη Ελένη
Κοντονίνας Ζήσης
Κώτσα Καλλιόπη
Μπακατσέλος Σπυρίδων

Παπάνας Νικόλαος
Περιφάνης Βασίλειος
Πρωτοπαπάς Ανδρέας
Σιώμος Κύρος
Στάγκου Μαρία
Τζατζάγου Γλυκερία
Τσοτουλίδης Στέφανος

Εκ μέρους της Συντακτικής Επιτροπής
Ο Διευθυντής Σύνταξης

Τ. Διδάγγελος

Προσεχείς Εκδηλώσεις της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης και Εκπαίδευσης για τον Σακχαρώδη Διαβήτη (πρώην ΔΕΒΕ)

Η Ελληνική Εταιρεία Μελέτης και Εκπαίδευσης για τον Σακχαρώδη Διαβήτη διοργανώνει:

- 16-18 Μαΐου 2019, **Θεσσαλονίκη**
Επιστημονική Εκδήλωση για τον Διαβήτη στη Θεσσαλονίκη
με το Πανεπιστήμιο του Tübingen: **2nd Joint International Scientific Meeting**
“Diabetes Mellitus. Meet the Expert”
Ξενοδοχείο “Electra Palace”
- 28-29 Ιουνίου 2019, **Κέρκυρα**
Επιστημονική Εκδήλωση
Στρατηγική Αντιμετώπισης Σακχαρώδους Διαβήτη Τύπου 2
- 11-12 Οκτωβρίου 2019, **Ρόδος**
Επιστημονική Εκδήλωση
Στρατηγική Αντιμετώπισης Σακχαρώδους Διαβήτη Τύπου 2
- 13-16 Νοεμβρίου 2019, **Θεσσαλονίκη**
33ο Πανελλήνιο Ετήσιο Συνέδριο
Ξενοδοχείο “Makedonia Palace”
- 17 Νοεμβρίου 2019, **Θεσσαλονίκη**
Ενημερωτική Εκδήλωση για το κοινό με θέμα τον Σακχαρώδη Διαβήτη
Ξενοδοχείο “Makedonia Palace”

Για περισσότερες πληροφορίες επισκεφτείτε την ιστοσελίδα της Εταιρείας
www.hasd.gr