

ΑΛΕΞΑΝΔΡΕΙΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ

ΙΔΡΥΜΑ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΣΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ»

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

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Κωνσταντίνος Κολόκας , Γενικός Ιατρός, Μεταπτυχιακός φοιτητής

Επιβλέπουσα καθηγήτρια: Καλλιόπη Κώτσα

Επίκουρη Καθηγήτρια Ενδοκρινολογίας- Διαβητολογίας Α.Π.Θ

ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ, ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2017

ΑΛΕΞΑΝΔΡΕΙΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ

ΙΔΡΥΜΑ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΣΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ»

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

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Κωνσταντίνος Κολόκας, Γενικός Ιατρός, Μεταπτυχιακός φοιτητής

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: Καλλιόπη Κώτσα, Επίκουρη Καθηγήτρια Ενδοκρινολογίας-Διαβητολογίας Α.Π.Θ

ΜΕΛΟΣ: Κυριάκος Καζάκος, Αναπληρωτής Καθηγητής Τμήματος Νοσηλευτικής ΑΤΕΙΘ

ΜΕΛΟΣ: Μαρία Χατζηδημητρίου, Επίκουρη Καθηγήτρια, Τμήματος Τεχνολόγων Ιατρικών Εργαστηρίων ΑΤΕΙΘ

ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ, ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2017

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved ®

Απαγορεύεται η αντιγραφή, αποθήκευση και διανομή της παρούσας εργασίας, εξ' ολοκλήρου ή τμήματος αυτής, για εμπορικό σκοπό. Επιτρέπεται η ανατύπωση, αποθήκευση και διανομή για σκοπό μη κερδοσκοπικό, εκπαιδευτικής ή ερευνητικής φύσης, υπό την προϋπόθεση να αναφέρεται η πηγή προέλευσης και να διατηρείται το παρόν μήνυμα. Ερωτήματα που αφορούν τη χρήση της εργασίας για κερδοσκοπικό σκοπό πρέπει να απευθύνονται στη συγγραφέα. Οι απόψεις και τα συμπεράσματα που περιέχονται σε αυτό το έγγραφο εκφράζουν τη συγγραφέα και δεν πρέπει να ερμηνευθεί ότι αντιπροσωπεύουν τις επίσημες θέσεις της Νοσηλευτικής σχολής του Αλεξάνδρειου Τεχνολογικού Εκπαιδευτικού Ιδρύματος Θεσσαλονίκης.

copyright ©2017, Κολόκας Κωνσταντίνος

ALL RIGHTS RESERVED

ΣΕΛΙΔΑ ΕΓΚΡΙΣΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΣΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ»

Εγκρίθηκε την

ΒΑΘΜΟΣ: ΑΡΙΣΤΗ:.....

ΠΟΛΥ ΚΑΛΗ:.....

ΚΑΛΗ:.....

ΑΠΟΔΕΚΤΗ:.....

ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ

.....
.....
.....

ΥΠΟΓΡΑΦΗ

.....
.....
.....

Κατάλογος εικόνων.....	x
Κατάλογος πινάκων.....	xii
Συντομογραφίες και σύμβολα.....	xiv
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	1
ABSTRACT.....	3
ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	4
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	5
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΟΡΙΣΜΟΣ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ	6
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ.....	6
2.1 Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1.....	6
2.2 Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2.....	7
2.3 Άλλοι ειδικοί τύποι σακχαρώδους διαβήτη.....	7
2.4 Σακχαρώδης διαβήτης της κύησης.....	7
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ.....	9
3.1 Δοκιμασία ανοχής γλυκόζης.....	9
3.2 Προδιαβήτης.....	10
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΒΑΣΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΕΚΚΡΙΣΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ	12
4. 1 Φάσεις έκκρισης ινσουλίνης.....	15
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΕΞΑΡΤΩΜΕΝΟΙ ΑΠΟ ΑΤΡ ΔΙΑΥΛΟΙ ΚΑΛΙΟΥ ΣΤΑ Β-ΚΥΤΤΑΡΑ.....	18
5.1 Νουκλεοτιδική ρύθμιση των K_{ATP} διαύλων.....	22
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. Ο ΥΠΟΔΟΧΕΑΣ ΤΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ.....	23

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΙΑΒΙΒΑΣΗΣ ΤΟΥ ΜΥΝΗΜΑΤΟΣ ΤΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ.....	24
7.1 Ενδογενή υποστρώματα των υποδοχέων ινσουλίνης.....	24
7.2 Η κινάση της τριφωσφορικής φωσφατιδυλ-ινοσιτόλης (PI3K).....	25
7.3 Η AKT/πρωτεϊνική κινάση.....	26
7.4 Η Άτυπη πρωτεϊνική κινάση c (α PKCs).....	28
7.5 Η οδός των Ras–MAPK.....	28
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8. ΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ ΣΤΟΥΣ ΙΣΤΟΥΣ.....	29
8.1 Ήπαρ και ινσουλίνη.....	29
8.2 Σκελετικοί μύες και ινσουλίνη.....	30
8.3 Λιπώδης ιστός και ινσουλίνη.....	31
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 2.....	32
9.1 Η φυσική ιστορία του διαβήτη τύπου 2.....	32
9.2 Αίτια σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2	34
9.3 Παθογένεια σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.....	36
9.4 Απόπτωση β-κύτταρου.....	37
9.4.1 Γλυκοτοξικότητα.....	37
9.4.2 Λιποτοξικότητα.....	38
9.4.3 Εναπόθεση αμυλοειδούς.....	38
9.4.4 Μιτοχονδριακό και ενδοπλασματικό στρες.....	38
9.5 Ινσουλινοαντίσταση.....	39
9.5.1 Το μονοπάτι της PKB/AKT.....	40

9.5.2 Μεταλλάξεις στις IRS πρωτεΐνες.....	40
9.5.4 Φωσφορυλίωση σερίνης-θρεονίνης.....	40
9.5.6 Οικογένεια πρωτεϊνών FOX.....	41
9.5.7 Η οδός της PI3 κινάσης.....	41
9.5.8 Πρωτεϊνική κινάση C.....	42
9.5.9 PC1 παράγοντας.....	42
9.5.10 Λιπώδης ιστός.....	42
9.5.11 Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία.....	43
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10 . ΣΟΥΛΦΟΝΥΛΟΥΡΙΕΣ.....	44
10.1 Ιστορική ανάδρομη.....	44
10.2 Δομή σουλφονουριών.....	44
10.3 Θέσεις σύνδεσης σουλφονουριών.....	45
10.4 Τρόπος δράσης σουλφονουριών.....	47
10.4.1 Πλειότροπες δράσεις σουλφονουριών.....	48
10.5 Φαρμακοκινητική σουλφονουριών.....	49
10.6 Αξιολόγηση υπογλυκαιμικής δράσης.....	52
10.7 Αποτελεσματικότητα στη μείωση των μακροαγγειακών και μικροαγγειακών επιπλοκών.....	52
10.8 Παρενέργειες σουλφονουριών.....	53
10.8.1 Υπογλυκαιμία.....	53
10.8.2 Αύξηση βάρους.....	54
10.8.3 Σπάνιες παρενέργειες.....	55

10.9 Δευτεροπαθής αστοχία σουλφονουριών.....	55
10.10 Καρδιαγγειακή ασφάλεια.....	56
10.10.1 Ισχαιμικό preconditioning.....	56
10.11 Ενδείξεις χορήγησης σουλφονουριών.....	57
10.12 Αντενδείξεις χορήγησης σουλφονουριών.....	57
10.13 Χαρακτηριστικά σουλφονουριών που κυκλοφορούν στην Ελλάδα.....	58
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11. ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 2.....	59
11.1 Ορισμός υπογλυκαιμίας.....	59
11.2 Ορολογία υπογλυκαιμίας.....	60
11.3 Συμπτώματα υπογλυκαιμίας.....	61
11.4 Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση υπογλυκαιμίας.....	62
11.5 Επιπτώσεις υπογλυκαιμίας.....	64
11.5.1 Υπογλυκαιμία και εγκέφαλος.....	64
11.5.2 Τροχαία ατυχήματα και υπογλυκαιμία.....	65
11.5.3 Υπογλυκαιμία και καρδιαγγειακό σύστημα.....	65
11.5.4 Ποιότητα ζωής.....	68
11.5.5 Επιπτώσεις στο κόστος θεραπείας.....	69
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	71
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 12. ΣΚΟΠΟΣ.....	71
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 13. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ.....	71
13.1 Κριτήρια εισόδου ασθενών στη μελέτη.....	71

13.2 Κριτήρια αποκλεισμού ασθενών από τη μελέτη.....	71
13.3 Πρωτόκολλο της μελέτης.....	72
13.4 Ερευνητικά εργαλεία.....	72
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 14. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	74
14. 1 Στατιστική ανάλυση.....	74
14. 2 Δείγμα της μελέτης.....	75
14.3 Κλινικά χαρακτηριστικά του δείγματος.....	76
14.4 Συγκρίσεις μεταξύ των δύο φύλων.....	79
14.5 Συγκρίσεις μεταξύ των σουλφονουριών.....	83
14.6 Συσχετίσεις μεταβλητών.....	87
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 15. ΣΥΖΗΤΗΣΗ- ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	91
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	96
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ.....	117
A. Ερωτηματολόγιο υπογλυκαιμίας	117
B. Ιατρικό Ιστορικό.....	119
Γ. Έντυπο συγκατάθεσης.....	122
Δ. Βεβαίωση εκπόνησης Μεταπτυχιακής Διπλωματικής Εργασίας.....	123
E. Άδεια εκπόνησης Εργασίας.....	124
ΣΤ.Συσχέτιση της γλυκλαζίδης με τις υπόλοιπες κλινικές παραμέτρους.....	125
Z. Συσχέτιση της γλιμεπιρίδης με τις υπόλοιπες κλινικές παραμέτρους.....	127

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1. Ενζυμική δραστηριότητα γλυκοκινάσης σε σχέση με τα επίπεδα γλυκόζης αίματος.....	13
Εικόνα 2. Έκκριση ινσουλίνης μετά την είσοδο και το μεταβολισμό της γλυκόζης.....	14
Εικόνα 3. Διάφοροι παράγοντες που διεγείρουν την έκκριση ινσουλίνης.....	15
Εικόνα 4. Διφασική έκκριση ινσουλίνης	16
Εικόνα 5. Βασική και μεταγευματική έκκριση ινσουλίνης.....	17
Εικόνα 6. Δομή εξαρτώμενων από ATP διαύλων καλίου στο β-κύτταρο.....	19
Εικόνα 7. Δομή Kir6.2.....	20
Εικόνα 8. Δομή των SUR1.....	21
Εικόνα 9. Σύμπλεγμα NBD1- NBD2.....	21
Εικόνα 10. Ρύθμιση των διαύλων από διαφόρους φαρμακευτικούς παράγοντες.....	22
Εικόνα 11. Νουκλεοτιδική ρύθμιση των K_{ATP} διαύλων.....	22
Εικόνα 12 . Ο υποδοχέας της ινσουλίνης	23
Εικόνα 13 . Ενδογενή υποστρώματα των υποδοχέων ινσουλίνης	25
Εικόνα 14. Το μονοπάτι της PI3K.....	26
Εικόνα 15. Το μονοπάτι της AKT/PKB	27
Εικόνα 16. Η οδός των Ras–MAPK	28
Εικόνα 17. Ινσουλίνη και ήπαρ	30
Εικόνα 18. Σκελετικοί μύες και ινσουλίνη	31
Εικόνα 19. Η φυσική ιστορία του διαβήτη τύπου 2.....	34
Εικόνα 20. Αιτιολογία σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.....	35
Εικόνα 21. Παράγοντες κινδύνου σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.....	36

Εικόνα 22. Απόπτωση β-κυττάρου.....	39
Εικόνα 23. Δομή σουλφονουριών	45
Εικόνα 24. Θέσεις σύνδεσης σουλφονουριών στους εξαρτώμενους από ATP δίαυλους καλίου.....	46
Εικόνα 25. Κατάταξη σουλφονουριών ανάλογα με τη θέση σύνδεσης.....	47
Εικόνα 26. Μηχανισμός δράσης σουλφονουριών.....	48
Εικόνα 27. Πλειότροπες δράσεις σουλφονουριών	49
Εικόνα 28. Φαρμακολογικά χαρακτηριστικά σουλφονουριών	51

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1. Αιτιολογική ταξινόμηση σακχαρώδη διαβήτη.....	8
Πίνακας 2. Αποτελέσματα δοκιμασίας ανοχής γλυκόζης	11
Πίνακας 3. Κατανομή υπομονάδων SUR στους ιστούς.....	18
Πίνακας 4. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του δείγματος.....	75
Πίνακας 5. Νοσήματα ασθενών	76
Πίνακας 6. Φαρμακευτική αγωγή ασθενών	76
Πίνακας 7. Επεισόδια σοβαρών και ήπιων υπογλυκαιμιών.....	77
Πίνακας 8. Συχνότητα ελέγχου του σακχάρου αίματος και τρόποι αντιμετώπισης υπογλυκαιμιών	78
Πίνακας 9. Συγκρίσεις μεταξύ των δύο φύλων για τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του δείγματος.....	79
Πίνακας 10 .Συγκρίσεις μεταξύ των δύο φύλων για τα νοσήματα των ασθενών	80
Πίνακας 11. Συγκρίσεις μεταξύ των δύο φύλων για τη φαρμακευτική αγωγή των ασθενών	80
Πίνακας 12. Συγκρίσεις μεταξύ των δύο φύλων για τα επεισόδια σοβαρών και ήπιων υπογλυκαιμιών.....	81
Πίνακας 13.Συγκρίσεις μεταξύ των δύο φύλων για τη συχνότητα ελέγχου του σακχάρου αίματος και τους τρόπους αντιμετώπισης υπογλυκαιμιών.....	82
Πίνακας 14. Συγκρίσεις μεταξύ των σουλφονουριών για τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του δείγματος.....	83
Πίνακας 15. Συγκρίσεις μεταξύ των σουλφονουριών για τα νοσήματα των ασθενών...	84
Πίνακας 16. Συγκρίσεις μεταξύ των σουλφονουριών για τη φαρμακευτική αγωγή των ασθενών.....	84

Πίνακας 17. Συγκρίσεις μεταξύ των σουλφονουλουριών για τα επεισόδια σοβαρών και ήπιων υπογλυκαιμιών.....	85
Πίνακας 18. Συγκρίσεις μεταξύ των σουλφονουλουριών για τη συχνότητα ελέγχου του σακχάρου αίματος και τους τρόπους αντιμετώπισης υπογλυκαιμιών.....	86
Πίνακας 19. Έλεγχος της σχέσης του αριθμού σοβαρών υπογλυκαιμιών το μήνα με κλινικές παραμέτρους.....	88
Πίνακας 20. Έλεγχος της σχέσης του αριθμού σοβαρών υπογλυκαιμιών το χρόνο με κλινικές παραμέτρους.....	89
Πίνακας 21. Cut-off point στα επίπεδα ινσουλίνης όπου οι ασθενείς δεν παρουσιάζονται υπογλυκαιμίες.....	89

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

Anti-GAD 65	Αυτοαντισώματα Αποκαρβοξυλάσης Γλουταμινικού Οξέος
Anti –ICA	Αυτοαντισώματα έναντι νησιαδικών κύτταρων παγκρέατος
IFG	Διαταραχή Ανοχής Γλυκόζης νηστείας
IGT	Διαταραγμένης Ανοχής στη Γλυκόζη
ATP	Τριφωσφορική αδενοσίνη
GLUT-2	Πρωτεΐνες μεταφοράς γλυκόζης-2
PKC	Πρωτεϊνική κινάση C
c-AMP	3'-5'-κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη
GIP	Γαστρικό ανασταλτικό πεπτίδιο
GLP-1	Πεπτίδιο 1 προσομοιάζον στη γλυκαγόνη
SUR	Υποδοχέας των σουλφονουριδίων
IR	Υποδοχέας της ινσουλίνης
IRS	Πρωτεϊνικά υποστρώματα του υποδοχέα της ινσουλίνης
GLUT-4	Πρωτεΐνες μεταφοράς γλυκόζης-4
PI3K	Η κινάση της τριφωσφορικής φωσφατιδυλ-ινοσιτόλης
PIP3	Τριφωσφορική φωσφατιδυλο-ινοσιτόλη
GSK3	Συνθετάση του γλυκογόνου-3
α PKCs	Άτυπη πρωτεϊνική κινάση c
PEPCK	Φωσφοενολ- πυροσταφυλική καρβοξυκινάση
G-6Pαση	Γλυκόζο-6-φωσφατάση
HLS	Ορμονοευαίσθητη λιπάση
HbA1c	Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη

ΕΛΟ	Ελεύθερα λιπαρά οξέα
IAPP	Πολυπεπτίδιο αμυλοειδούς των νησιδίων
UCP-2	Αποσυζευκτική πρωτεΐνη 2
AGEs	Τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκοζυλίωσης
RCTs	Τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες
ADA	Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία
TSH	Θυρεοειδοτρόπος ορμόνη
f-T4	Ελεύθερη θυροξίνη

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί μια συχνή πάθηση, η οποία προκαλεί σοβαρές επιπλοκές που επηρεάζουν τόσο την ποιότητα της ζωής των ασθενών, όσο και το προσδόκιμο επιβίωσής τους. Την τελευταία δεκαετία προστέθηκαν αρκετά νέα φάρμακα στην αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Ωστόσο, οι σουλφονουλουρίες ακόμα και σήμερα χρησιμοποιούνται ευρέως από τους γιατρούς της Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας. Η πιο συχνή παρενέργεια των σουλφονουλουριών σύμφωνα με τις μελέτες είναι η υπογλυκαιμία. Οι συχνές υπογλυκαιμίες αποτελούν εμπόδιο για την καλή γλυκαιμική ρύθμιση, εκθέτουν τους ασθενείς σε αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα και επηρεάζουν αρνητικά την ποιότητα της ζωής του ασθενούς.

ΣΚΟΠΟΣ: Σκοπός της έρευνας είναι να αξιολογηθεί η συσχέτιση των επιπέδων ινσουλίνης νηστείας με την επίπτωση της υπογλυκαιμίας σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 που λαμβάνουν σουλφονουλουρίες, καθώς και να διαπιστωθεί η διαφοροποίηση των σουλφονουλουριών ως προς τα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας και ως προς την επίπτωση της υπογλυκαιμίας.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ: Το δείγμα αποτέλεσαν 58 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 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 απλώς συμπτωματικών και συσχετίστηκε ο αριθμός τους με τα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας καθώς και με το είδος του λαμβανόμενου φαρμάκου.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η τιμή της ινσουλίνης νηστείας βρέθηκε να έχει μία χαμηλή θετική στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τον αριθμό των ήπιων περιστατικών υπογλυκαιμίας το χρόνο ($r_{ho}=0,279$ $p=0,034$), καθώς και μια μέτρια θετική στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τον αριθμό των σοβαρών περιστατικών υπογλυκαιμίας το μήνα ($r_{ho}=0,349$ $p=0,007$). Από τις συγκρίσεις μεταξύ των σουλφονουλουριών ως προς τα επεισόδια σοβαρών και ήπιων υπογλυκαιμιών των ασθενών 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 αντίστοιχα. Ως προς τα επίπεδα ινσουλίνης ορού νηστείας δεν φαίνεται να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των σουλφονουλουριών ($p = 0,591$).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Τα επεισόδια υπογλυκαιμίας με τις σουλφονουλουρίες νέας γενιάς είναι σπάνια και φαίνεται να διαφέρουν ανάλογα με το χρησιμοποιούμενο σκεύασμα (γλιμεπιρίδη ή γλικλαζίδη). Η τιμή ινσουλίνης νηστείας θα μπορούσε να αποτελέσει ένα δείκτη πρόβλεψης υπογλυκαιμιών σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 που λαμβάνουν σουλφονουλουρίες.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Over the last decade, several new drugs have been added to the treatment of type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). However, sulfonylureas are still widely used by Primary Care physicians. The most common side effect of sulfonylureas is hypoglycemia. Hypoglycemia is an obstacle to good glycemic control, exposing patients to increased risk for cardiovascular events and adversely affecting their quality of life.

OBJECTIVE: The purpose of this study is to evaluate the correlation between fasting insulin levels and incidence of hypoglycemia in patients with T2DM receiving sulfonylureas as well as to determine the differentiation of sulfonylureas in fasting insulin levels and the incidence of hypoglycemia.

METHODOLOGY: The study included 58 patients with T2DM who had been prescribed with sulfonylureas for more than 2 years. Somatometric features, dietary habits, physical activity and full medical history were recorded. The number of hypoglycemia events, confirmed or just symptomatic, was recorded in a specific questionnaire and this number was correlated with the fasting insulin levels and the type of drug 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 ($\rho = 0.349$ $p = 0.007$). Patients taking glimepiride had statistically and significantly higher median mild hypoglycemic episodes during the previous month ($p < 0.001$) and previous year ($p < 0.001$), compared to patients receiving gliclazide. As for fasting serum insulin levels, there is no statistically significant difference between the sulfonylureas ($p = 0.591$).

CONCLUSIONS: The episodes of hypoglycemia with the new generation of sulfonylureas are rare and appear to vary depending on the medication used (glimepiride or gliclazide). Fasting insulin level could be a predictor of hypoglycemia in patients with T2DM on sulfonylureas.

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι ένα από τα κύρια νοσήματα με τα οποία έρχεται καθημερινά σε επαφή ο ιατρός της πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας. Ως Γενικός Ιατρός λοιπόν επέλεξα το μεταπτυχιακό πρόγραμμα αυτό ώστε να εμπλουτίσω τις επιστημονικές μου γνώσεις γύρω από το περίπλοκο αυτό νόσημα.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω το κ. Καζάκο Κυριάκο, πρόεδρο του μεταπτυχιακού προγράμματος “ Φροντίδα στο Σακχαρώδη Διαβήτη” για την δυνατότητα που μου προσέφερε να φοιτήσω σε αυτό το πολύ καλά οργανωμένο μεταπτυχιακό πρόγραμμα. Ιδιαίτερες ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω στην επιβλέπουσα καθηγήτρια μου κύρια Κώτσα Καλλιόπη, Επίκουρη Καθηγήτρια Ενδοκρινολογίας-Διαβητολογίας του Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, για την πολύτιμη υποστήριξη, βοήθεια και καθοδήγηση καθ’ όλη τη διάρκεια εκπόνησης της μεταπτυχιακής μου εργασίας και τις εύστοχες παρατηρήσεις της κατά τη συγγραφή αυτής. Την ευχαριστώ ιδιαίτερος για την επιλογή του θέματος της εργασίας αυτής, διότι μου έδωσε τη δυνατότητα να περιηγηθώ εις βάθος στη βιβλιογραφία που αφορά την παθοφυσιολογία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Επιθυμώ επίσης να ευχαριστήσω το κ. Αβραμίδη Ιάκωβο, Συντονιστή Διευθυντή της Παθολογικής κλινικής και υπεύθυνο του διαβητολογικού ιατρείου του Γ.Ν.Θ. Γ. Παπανικολάου, ο οποίος με βοήθησε σημαντικά τόσο στη συλλογή του δείγματος όσο και στην απόκτηση κλινικής εμπειρίας στο θέμα του σακχαρώδη διαβήτη επιτρέποντάς μου την παρακολούθηση του διαβητολογικού του ιατρείου. Θα ήταν παράλειψη να μην εκφράσω βαθύτατες ευχαριστίες στον κ. Σπύρο Γέρου, μικροβιολόγο-βιοπαθολόγο διευθυντή του διαγνωστικού και ερευνητικού ιατρείου «ΑΝΑΛΥΣΗ ΙΑΤΡΙΚΗ», για τη καθοριστική συνδρομή του στον εργαστηριακό κομμάτι της εργασίας αυτής.

Ευχαριστώ επίσης τους ανθρώπους που βρίσκονται γύρω μου και με στηρίζουν όλα αυτά τα χρόνια.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί σοβαρό πρόβλημα δημόσιας υγείας, λόγω της ραγδαίας αύξησης των κρουσμάτων της νόσου ανά την υφήλιο. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας το 2040 περισσότερα από 642 εκατομμύρια άνθρωποι θα έχουν εκδηλώσει σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Η μεγάλη συχνότητα του σακχαρώδη διαβήτη και η σοβαρότητα των επιπλοκών του, που εμφανίζονται σχεδόν σε όλα τα συστήματα του οργανισμού και προκαλούν βαρύτερες αναπηρίες έχουν ως αποτέλεσμα την εμπλοκή στη διαχείριση και θεραπεία της νόσου ολόενα και περισσότερων ιατρών από όλο το φάσμα των ειδικοτήτων.

Η νόσος είναι χρόνια και κεντρικό ρόλο στη διαχείρισή της διαδραματίζει ο οικογενειακός ιατρός που γνωρίζει καλά και παρακολουθεί τακτικά τον ασθενή με σακχαρώδη διαβήτη. Τα προβλήματα στην αντιμετώπιση της νόσου ωστόσο δε λείπουν ακόμη και σε χώρες όπου τα συστήματα υγείας έχουν ως πυλώνα τον οικογενειακό γιατρό. Σε πρόσφατη μελέτη που πραγματοποιήθηκε στις ΗΠΑ και το Ηνωμένο Βασίλειο οι ιατροί της πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας ανέφεραν ως κύριο πρόβλημα στην αντιμετώπιση των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη την έλλειψη γνώσεων σχετικά με τη χορήγηση της πιο ενδεδειγμένης αγωγής (για παράδειγμα έναρξη και τιτλοποίηση της ινσουλίνης), την αδυναμία σύστασης κατάλληλου διαιτολογίου, καθώς και την έλλειψη του απαραίτητου χρόνου για εξέταση και εκπαίδευση του ασθενούς σε κάθε επίσκεψη.

Αποτελεί γεγονός πως τα τελευταία χρόνια έχουν προστεθεί αρκετές νέες φαρμακευτικές ουσίες στην αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Παρόλα αυτά ακόμα και σήμερα οι σουλφονουλουρίες κατέχουν σημαντική θέση στη φαρέτρα του ιατρού της πρωτοβάθμιας για την αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Είναι καλά τεκμηριωμένο από μελέτες αλλά ακόμα και από την ίδια τη καθημερινή κλινική πράξη ότι η πιο συχνή παρενέργεια κατά τη χρήση σουλφονουλουριών είναι η υπογλυκαιμία. Τα υπογλυκαιμικά επεισόδια αποτελούν μια οδυνηρή κατάσταση για τους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, συνδέονται με σημαντικό οικονομικό κόστος τόσο για το ίδιο τον ασθενή όσο και για τα εθνικά συστήματα υγείας και εκθέτουν τους ασθενείς σε αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα. Επιπλέον μελέτες παρατήρησης έδειξαν ότι οι συχνές υπογλυκαιμίες αποτελούν εμπόδιο για την επίτευξη καλής γλυκαιμικής ρύθμισης, διαταράσσουν την σχέση εμπιστοσύνης ιατρού και ασθενούς καθώς και επηρεάζουν αρνητικά τη ποιότητα ζωής τους ασθενούς.

1. ΟΡΙΣΜΟΣ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης είναι ένα σύνδρομο με ετερογενές και πολυπαραγοντικό υπόστρωμα. Χαρακτηρίζεται από χρόνια υπεργλυκαιμία, από διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων, των λιπών και των πρωτεϊνών και οφείλεται σε μειονεκτική έκκριση (έλλειψη) ή σε μειονεκτική δράση της ινσουλίνης ή σε συνδυασμό και των δύο. Η έλλειψη μπορεί να είναι πλήρης, μερική ή σχετική. Ως σχετική χαρακτηρίζεται η έλλειψη ινσουλίνης, όταν παρά τα αυξημένα επίπεδά της στο αίμα, δεν επαρκεί για την κάλυψη των αναγκών του μεταβολισμού, λόγω παρεμπόδισης της δράσης της στους περιφερικούς ιστούς (αντίσταση στην ινσουλίνη)¹.

Η χρόνια υπεργλυκαιμία σχετίζεται με την πρόκληση μακροχρόνιων επιπλοκών. Επιπλοκές που αφορούν τους νεφρούς τους οφθαλμούς και τα περιφερικά νευρά είναι χαρακτηριστικές για τον σακχαρώδη διαβήτη και αναφέρονται ως μικροαγγειακές επιπλοκές. Επιπλέον σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη είναι πιο συχνή η εμφάνιση επιπλοκών από την καρδιά και τα αγγεία, που δεν είναι ειδικές για το διαβήτη, και αναφέρονται ως μακροαγγειακές επιπλοκές.

2. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Η παρούσα ταξινόμηση που ισχύει από το 1997 κατατάσσει το σακχαρώδη διαβήτη με βάση τις μέχρι τώρα γνωστές αιτίες (αιτιολογική) σε τέσσερις κατηγορίες² :

2.1. Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1

Χαρακτηρίζεται από απόλυτη έλλειψη ινσουλίνης. Παλαιότερα ονομάζονταν νεανικός σακχαρώδης διαβήτης και ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης. Αναγνωρίζονται δύο κλινικές μορφές :

A. Αυτοάνοσος

Είναι ο συνηθέστερος τύπος στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1. Χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση αυτοαντισωμάτων καταστροφής των β-κύτταρων των νησιδίων του Langerhans. Τα αντισώματα αυτά είναι τα Anti-GAD 65 (Αποκαρβοξυλάσης Γλουταμινικού Οξέος), τα Anti –ICA έναντι νησιαδικών κύτταρων παγκρέατος, τα αντισώματα έναντι ινσουλίνης (IAA) και τα αντισώματα έναντι της τυροσινικής

φωσφατάσης IA2 και IA 2b. Σχεδόν το 90% των διαβητικών τύπου 1 έχουν ένα ή περισσότερα αυτοαντισώματα κατά τη στιγμή της διάγνωσης τους. Ο ρυθμός καταστροφής των β-κυττάρων ποικίλει. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων παρατηρείται σχεδόν ολική καταστροφή της κύριας μάζας των β-κυττάρων και αφορά κυρίως παιδιά και νέους, με κυρία κλινική εκδήλωση την διαβητική κετοξέωση. Ωστόσο μπορεί να υπάρξει και σταδιακή καταστροφή των β-κυττάρων κυρίως σε ενήλικες, με ήπια κλινική συμπτωματολογία, προσομοιάζουσα με αυτή του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, που όμως σε βάθος 3-5 χρόνων θα οδηγήσει σε ανάγκη προσθήκης ινσουλίνης.

B. Ιδιοπαθής

Χαρακτηρίζεται από απόλυτη έλλειψη ινσουλίνης και πιθανή εμφάνιση κετοξέωσης χωρίς στοιχεία αυτονοσίας. Ένα μικρό ποσοστό της τάξεως του 5-10% από τους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 εμπίπτουν σε αυτή την κατηγορία και οι περισσότεροι είναι Αφρικανικής ή Ασιατικής καταγωγής.

2.2. Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2

Οφείλεται σε προοδευτική μείωση από τα β-κύτταρα του παγκρέατος της επαρκούς έκκρισης της ινσουλίνης που απαιτείται για την αντιμετώπιση των μεταβολικών αναγκών. Περιλαμβάνει όλο το φάσμα συνδυασμών από την κατ' εξοχήν αντίσταση στην ινσουλίνη με σχετικά μικρή έλλειψη ινσουλίνης μέχρι τη σημαντική μείωση της έκκρισης ινσουλίνης με μικρότερη αντίσταση. Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 αφορά πάνω από το 90% των ασθενών με διαβήτη. Παλιότερα ονομάζονταν σακχαρώδης διαβήτης των ενηλίκων και μη ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης.

2.3. Άλλοι ειδικοί τύποι σακχαρώδους διαβήτη

Οφείλονται σε γενετικές διαταραχές των β-κυττάρων (διαβήτης τύπου MODY), σε νοσήματα της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος (κυστική ίνωση), σε φάρμακα, σε γενετικές διαταραχές που αφορούν τη δράση της ινσουλίνης και σε γενετικά σύνδρομα που συνδυάζονται με διαβήτη.

2.4. Σακχαρώδης διαβήτης της κήσης

Ορίζεται ως διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων ποικίλης βαρύτητας με έναρξη ή πρώτη αναγνώριση στη διάρκεια της κήσης.

Πινάκας 1 . Αιτιολογική ταξινόμηση σακχαρώδη διαβήτη

<p>I. Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1</p> <p>A. Ανοσολογικός</p> <p>B. Ιδιοπαθής</p>
<p>II. Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2</p>
<p>III. Ειδικοί τύποι σακχαρώδη διαβήτη</p> <p>A. Γενετικές διαταραχές λειτουργίας των β-κύτταρων</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. MODY 3 (χρωμόσωμα 12, HNF-1α) 2. MODY 1 (χρωμόσωμα 20, HNF-4α) 3. MODY 2 (χρωμόσωμα 20, γλυκοκινάση) 4. MODY 4 (χρωμόσωμα 13, insulin promoter factor-1) 5. MODY 6 (χρωμόσωμα 2, NeuroD1) 6. MODY 7 (χρωμόσωμα 9, carboxyl ester lipase) 7. Παροδικός νεανικός διαβήτης (μετάλλαξη στο γονίδιο ZAC/HYAMI) 8. Μόνιμος νεανικός διαβήτης (μετάλλαξη στο KCNJ11 γονίδιο που κωδικοποιεί την υπομονάδα Kir6.2 στους εξαρτώμενους από την ATP διαύλους του καλίου στη μεμβράνη των β-κυττάρων) <p>B. Γενετικές διαταραχές στη δράση της ινσουλίνης</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Τύπου A αντίσταση στην ινσουλίνη 2. Σύνδρομο Rabson-Mendenhall 3. Λεπρεχωνισμός 4. Λιποατροφικός διαβήτης <p>Γ. Νοσήματα παγκρέατος</p> <p>Παγκρεατίτιδα, παγκρεατεκτομή, κυστική ίνωση, καρκίνος παγκρέατος</p> <p>Δ. Ενδοκρινοπάθειες</p> <p>Υπερθυρεοειδισμός, ακρομεγαλία , σωματοστατίνωμα , φαιοχρωμοκύττωμα, αλδοστερονισμός , σύνδρομο Cushing</p> <p>E. Φάρμακα ή χημικές ουσίες</p> <p>Γλυκορτικοειδή, θυροειδικές ορμόνες, θειαζιδικά διουρητικά , διαζοξίδη , γ-ιντερφερόνη , νικοτινικό οξύ</p> <p>Z. Λοιμώξεις</p> <p>Συγγενή ερυθρά , κυτταρομεγαλοϊός</p> <p>H. Λοιπά γενετικά σύνδρομα</p> <p>Σύνδρομο Down, Klinefelter, Turner, Prader –Willi</p>
<p>4. Σακχαρώδης διαβήτης της κήσης</p>

3. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ

Οι δοκιμασίες και τα κριτήρια που έχουν θεσπιστεί για τη διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη έχουν ως εξής:

1. Συμπτωματολογία υπεργλυκαιμίας και τυχαία τιμή γλυκόζης πλάσματος ≥ 200 mg/dl. Στη συμπτωματολογία αξιολογούνται η πολυδιψία, η πολουρία και η ανεξήγητη απώλεια βάρους. Ως τυχαία χαρακτηρίζεται η τιμή γλυκόζης που μετρήθηκε σε αίμα που ελήφθη οποιαδήποτε ώρα της ημέρας και ανεξάρτητα από το χρόνο τυχόν προηγηθέντος γεύματος.

2. Γλυκόζη πλάσματος νηστείας ≥ 126 mg/dl. Ως νηστεία ορίζεται η αποχή από γεύμα τουλάχιστον για 8 ώρες.

3. Θετική Δοκιμασία Ανοχής στη Γλυκόζη. Δηλαδή γλυκόζη πλάσματος 2 ώρες μετά την από του στόματος χορήγηση 75 g γλυκόζης ≥ 200 mg/dl.

4. Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c) $\geq 6,5\%$

Η διάγνωση μπορεί να τεθεί με οποιοδήποτε από τους προαναφερθέντες τρόπους. Σε περίπτωση που δεν υπάρχει συμπτωματολογία υπεργλυκαιμίας τότε το θετικό διαγνωστικό αποτέλεσμα πρέπει να επιβεβαιωθεί και μια άλλη ημέρα κατά προτίμηση χρησιμοποιώντας το ίδιο διαγνωστικό τεστ. Σε περίπτωση που δεν επιβεβαιωθεί η διάγνωση τότε ο ασθενής εκτιμάται πάλι μετά από 3 μήνες. Επί αμφιβολίας για τη διάγνωση τελικό κριτήριο είναι η Δοκιμασία Ανοχής στη Γλυκόζη³.

3.1 Δοκιμασία ανοχής γλυκόζης

Η δοκιμασία φόρτισης με γλυκόζη πρέπει να διενεργηθεί σύμφωνα με τις οδηγίες του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας. Η δοκιμασία πρέπει να γίνεται το πρωί, μετά από δεκάωρη νηστεία, εφόσον προηγηθούν τρεις ημέρες ελεύθερης διατροφής, που πρέπει όμως να περιλαμβάνουν τουλάχιστον 150 γραμμάρια υδατανθράκων την ημέρα. Η σωματική δραστηριότητα κατ' αυτό το τριήμερο πρέπει να είναι η συνήθης του υπό εξέταση ατόμου. Κατά το διάστημα της νηστείας, η λήψη νερού επιτρέπεται. Στον ασθενή χορηγούνται 75 g άνυδρης γλυκόζης διαλυμένα σε 250-350 ml νερού, τα οποία πρέπει να ληφθούν σε χρονικό διάστημα 3-5 λεπτών. Φλεβικό αίμα λαμβάνεται πριν από τη

χορήγηση της γλυκόζης και ακριβώς 2 ώρες μετά. Κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας, η μυϊκή άσκηση (περπάτημα) και το κάπνισμα απαγορεύονται. Ο προσδιορισμός της γλυκόζης γίνεται με ενζυμική μέθοδο στο πλάσμα ή στον ορό. Τα δείγματα πρέπει να φυγοκεντρώνονται μέσα σε 60 λεπτά, αλλιώς στα σωληνάρια πρέπει να προστίθεται αναστολέας της οξειδάσης της γλυκόζης. Η δοκιμασία δεν πρέπει να γίνεται όταν υπάρχει ενεργός λοίμωξη, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση ή άλλη οξεία κατάσταση (οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου κ.ά.)⁴

3.2. Προδιαβήτης

Με βάση την τιμή γλυκόζης νηστείας προκύπτει μια ενδιάμεση κατάσταση που αναφέρεται ως Διαταραχή Ανοχής Γλυκόζης νηστείας (Impaired Fasting Glucose – IFG) με τα επίπεδα γλυκόζης νηστείας να κυμαίνονται από 100-125 mg/dl. Επίσης με βάση την τιμή γλυκόζης δύο ωρών κατά την δοκιμασία ανοχής γλυκόζης, προσδιορίζεται η ενδιάμεση κατάσταση της Διαταραγμένης Ανοχής στη Γλυκόζη (Impaired Glucose Tolerance – IGT) με όρια γλυκόζης που κυμαίνονται από 140-199 mg/dl.

Ο όρος «προδιαβήτης» αναφέρεται στα άτομα που παρουσιάζουν διαταραχή γλυκόζης νηστείας (IFG) ή /και διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη (IGT). Τα άτομα αυτά βρίσκονται σε ένα πρόδρομο στάδιο πριν από την ανάπτυξη του διαβήτη. Δεν είναι βέβαιο όμως ότι όλα τα άτομα με IFG/IGT θα αναπτύξουν σακχαρώδη διαβήτη στο μέλλον. Ο κίνδυνος εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη για τα άτομα αυτά θεωρείται περίπου ισοδύναμος και για τις δύο καταστάσεις και υπολογίζεται περίπου ότι 1 στα 3 άτομα με προδιαβήτη θα εμφανίσει διαβήτη στα επόμενα 3-5 έτη. Ο κίνδυνος γι' αυτούς που έχουν και τις δύο καταστάσεις (τόσο IFG όσο και IGT) θεωρείται περισσότερο αυξημένος με πιθανότητα περίπου 50% να εμφανίσουν διαβήτη σε 5 έτη. Τα άτομα με επιπρόσθετους παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη σακχαρώδη διαβήτη όπως παχυσαρκία και οικογενειακό ιστορικό διαβήτη έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο. Γενικά πάντως, όσο μεγαλύτερες είναι οι τιμές σακχάρου προς τα ανώτερα όρια της κλίμακας, δηλαδή όσο πιο κοντά στα 126 mg/dL είναι η τιμή γλυκόζης νηστείας για τους έχοντες IFG και όσο πιο κοντά στα 200 mg/dL στη δίωρη φόρτιση κατά την δοκιμασία ανοχής γλυκόζης για τους έχοντες IGT, τόσο μεγαλύτερος ο κίνδυνος ανάπτυξης σακχαρώδη διαβήτη στο μέλλον. Αξίζει να σημειωθεί ότι τα άτομα με προδιαβήτη και ιδιαίτερα με IGT έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων από ότι ο υγιής πληθυσμός^{2,3}. (Πίνακας 2)

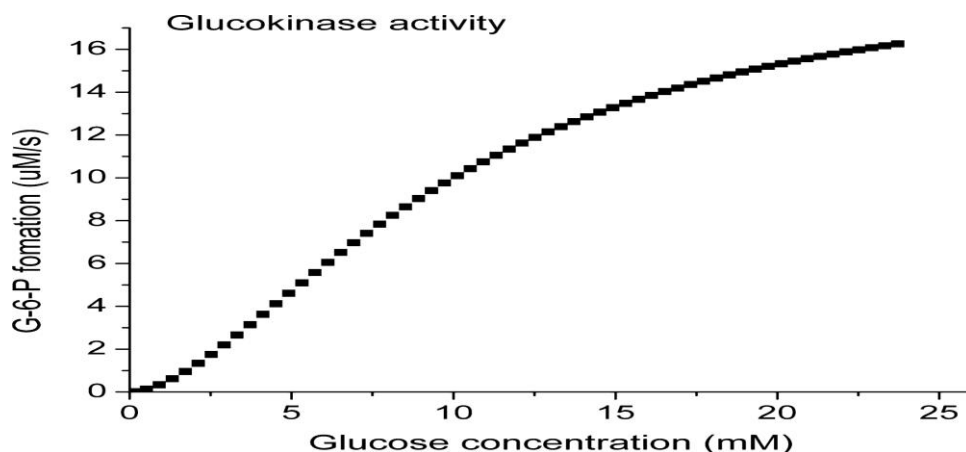
Πίνακας 2. Αποτελέσματα δοκιμασίας ανοχής γλυκόζης

Γλυκόζη πλάσματος	Φυσιολογικές τιμές	Σακχαρώδης διαβήτης	IFG/IGT
Νηστείας	<100 mg/dl	≥ 126 mg/dl	100-125 mg/dl
2 ώρες μετά από 75 γρ γλυκόζης	<140 mg/dl	≥ 200 mg/dl	140-199 mg/dl

4. ΒΑΣΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΕΚΚΡΙΣΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ

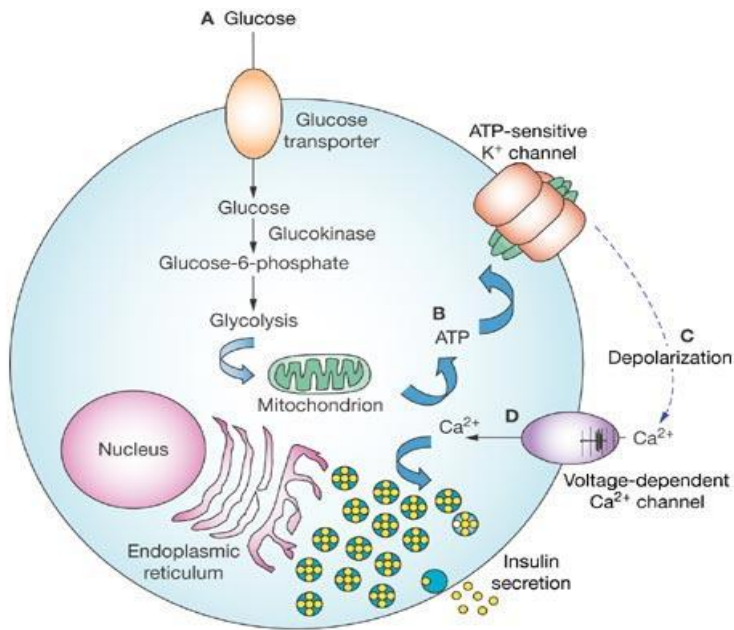
Η ινσουλίνη συντίθεται ως προ-προινσουλίνη στα ριβοσωμάτια του τραχέος ενδοπλασματικού δικτύου. Από αυτήν αποκόπτονται δύο ακραία τμήματα και παράγεται η προινσουλίνη που συγκεντρώνεται στη συσκευή Golgi σε εκκριτικά κοκκία. Μέσα στα εκκριτικά κοκκία το μεγαλύτερο μέρος της προινσουλίνης διασπάται σε ινσουλίνη και C-πεπτίδιο. Η άρτια λειτουργία του β-κυττάρου εξαρτάται από την έκκριση ινσουλίνης στο σωστό χρονικό σημείο και σε ικανά ποσά ανάλογα με το ερέθισμα. Είναι γενικά αποδεκτό ότι το β-κύτταρο αντιδρά στο ερέθισμα με αντιστροφή του δυναμικού ηρεμίας της κυτταρικής μεμβράνης σε δυναμικό ενεργείας. Το τελευταίο ανοίγει τους εξαρτώμενους από το δυναμικό δίαυλους ασβεστίου με αποτέλεσμα την εισροή του ασβεστίου στο κύτταρο και την αύξηση της συγκέντρωσης του στο κυτταρόπλασμα. Τα ιόντα ασβεστίου προκαλούν σύσπαση των μικροϊνιδίων και μικροσωληναρίων και τελικά οδηγούν στην εξωκύτωση των κυστιδίων ινσουλίνης⁵.

Το κυριότερο ερέθισμα για την έκκριση της ινσουλίνης είναι η γλυκόζη. Η είσοδος της γλυκόζης στο β-κύτταρο πραγματοποιείται με τη βοήθεια των πρωτεϊνών μεταφοράς γλυκόζης-2 (GLUT-2), οι οποίοι μεταφέρουν τη γλυκόζη ταχύτατα μέσα στα β-κύτταρα. Δεν αρκεί όμως μόνο η είσοδος της γλυκόζης μέσα στο κύτταρο για την έκκριση της ινσουλίνης, αλλά απαιτείται και ο μεταβολισμός της. Ο ενδοκυτταριος μεταβολισμός της γλυκόζης ξεκινά από την γλυκοκινάση η οποία φωσφορυλιώνει την γλυκόζη σε 6-φωσφορική γλυκόζη. Η γλυκοκινάση του β-κυττάρου εμφανίζει σιγμοειδή καμπύλη δράσης με $K_m=5.5 \text{ mmol/l}$, που σημαίνει ότι εμφανίζει σημαντική ενζυμική δραστηριότητα σε φυσιολογικά έως μέτρια αυξημένα αλλά όχι σε υπογλυκαιμικά επίπεδα γλυκόζης⁶. (Εικόνα 1)



Εικόνα 1. Ενζυμική δραστηριότητα γλυκοκινάσης σε σχέση με τα επίπεδα γλυκόζης αίματος

Ουσιαστικά η γλυκοκινάση αποτελεί ιδανικό αισθητήρα του β-κυττάρου για τη γλυκόζη και σημαντικό ρυθμιστικό παράγοντα της έκκρισης της ινσουλίνης. Σημαντική έκκριση ινσουλίνης παρατηρείται σε επίπεδα γλυκόζης >90 mg/dl ενώ η μέγιστη δυνατή έκκριση επιτυγχάνεται όταν τα επίπεδα γλυκόζης είναι περίπου 300 mg/dl. Η 6-φωσφορική γλυκόζη υπόκειται σε γλυκόλυση στο κυτταρόπλασμα και ακολούθως μπαίνει στο κύκλο του Krebs στα μιτοχόνδρια με τελικό αποτέλεσμα την αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης ATP (τριφωσφορική αδενοσίνη) και του λόγου ATP/ADP. Το γεγονός αυτό οδηγεί σε κλείσιμο των ATP εξαρτώμενων διάυλων καλίου, που συντηρούν σε μεγάλο βαθμό το δυναμικό ηρεμίας του κυττάρου. Το κλείσιμο των διάυλων καλίου προκαλεί εκπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης με αποτέλεσμα εν συνεχεία να ανοίγουν οι διάυλοι ασβεστίου και να ακολουθούν τα απαραίτητα γεγονότα για την έκκριση ινσουλίνης⁷. (Εικόνα 2)



Εικόνα 2. Έκκριση ινσουλίνης μετά την είσοδο και το μεταβολισμό της γλυκόζης

Η αργινίνη αποτελεί έναν άλλο ισχυρό εκκριτικό παράγοντα της ινσουλίνης. Η αργινίνη αποτελεί κατιόν και μεταφερόμενη μέσα στο κύτταρο μπορεί να εκλύσει δυναμικό ενεργείας ανεξάρτητα από τους διαύλους καλίου. Επίσης διάφοροι παράγοντες όπως ενδιάμεσοι μεταβολίτες του κύκλου του Krebs, μηλονικό, NADPH, γλουταμικό, λευκίνη, πυρουβικό άλλα και τα λιπαρά οξέα διεγείρουν σε μικρότερο βαθμό την έκκριση ινσουλίνης⁸.

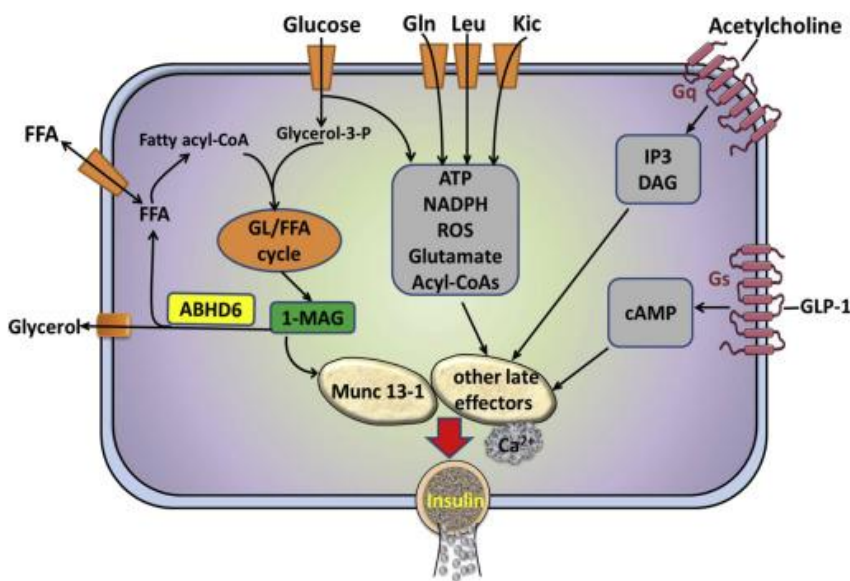
Διάφορες μελέτες έχουν αναδείξει κατά κύριο λόγο 3 βασικούς μηχανισμούς με τους οποίους τα λιπαρά οξέα είναι ικανά να διεγείρουν την έκκριση ινσουλίνης:

1. Μέσω οξείδωσης στα μιτοχόνδρια και αύξησης ενδοκυττάρου ATP
2. Με πρόσδεση στο συνδεδεμένο με G-πρωτεΐνη GPR40 που προκαλεί αύξηση ασβεστίου από ενδοκυττάρια δεξαμενή.
3. Μέσω μετατροπής σε ακυλ-CoAs που προκαλούν εξωκυττάρωση των κοκκίων ινσουλίνης άμεσα ή μέσω πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC)⁹.

Ο ρόλος του αυτόνομου νευρικού συστήματος θεωρείται σημαντικός στην έκκριση της ινσουλίνης. Το παρασυμπαθητικό με την ακετυλοχολίνη μέσω μουσκαρινικών υποδοχέων και της διακυλογλυκερόλης δρα διεγερτικά στην έκκριση της ινσουλίνης.

Αντίθετα το συμπαθητικό με τους ανασταλτικούς $\alpha 2$ αδρενεργικούς υποδοχείς και μέσω αδενυλκυκλάσης και κυκλικού c-AMP (3'-5'-κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη) προκαλεί αναστολή της έκκρισης ινσουλίνης.

Τα τελευταία χρόνια πολλές μελέτες απέδειξαν τον ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο που κατέχουν οι ινκρετίνες στην έκκριση της ινσουλίνης. Είναι πλέον γνωστό ότι δυο πεπτίδια, το γαστρικό ανασταλτικό πεπτίδιο (Gastric inhibitory polypeptide, GIP) και το πεπτίδιο 1 προσομοιάζον στη γλυκαγόνη (glucagon like peptide 1, GLP-1), εκκρίνονται φυσιολογικά μετά τη λήψη τροφής και κυρίως υδατανθράκων από τα εντερικά κύτταρα και στη συνέχεια μεταφέρονται στο πάγκρεας. Τα πεπτίδια αυτά προσδέονται σε συνδεδεμένους με G-πρωτεΐνη υποδοχείς και αυξάνουν την ενδοκυττάρια συγκέντρωση ασβεστίου μέσω αδενυλκυκλάσης, c-AMP και ενεργοποίησης PKA και EPAC2. Η δράση των πεπτιδίων αυτών είναι γλυκοζοεξαρτώμενη (συμβαίνει μόνο με την παρουσία γλυκόζης) και ουσιαστικά δρουν ενισχυτικά στην διεγερτική δράση της γλυκόζης στην έκκριση ινσουλίνης¹⁰. (Εικόνα 3)

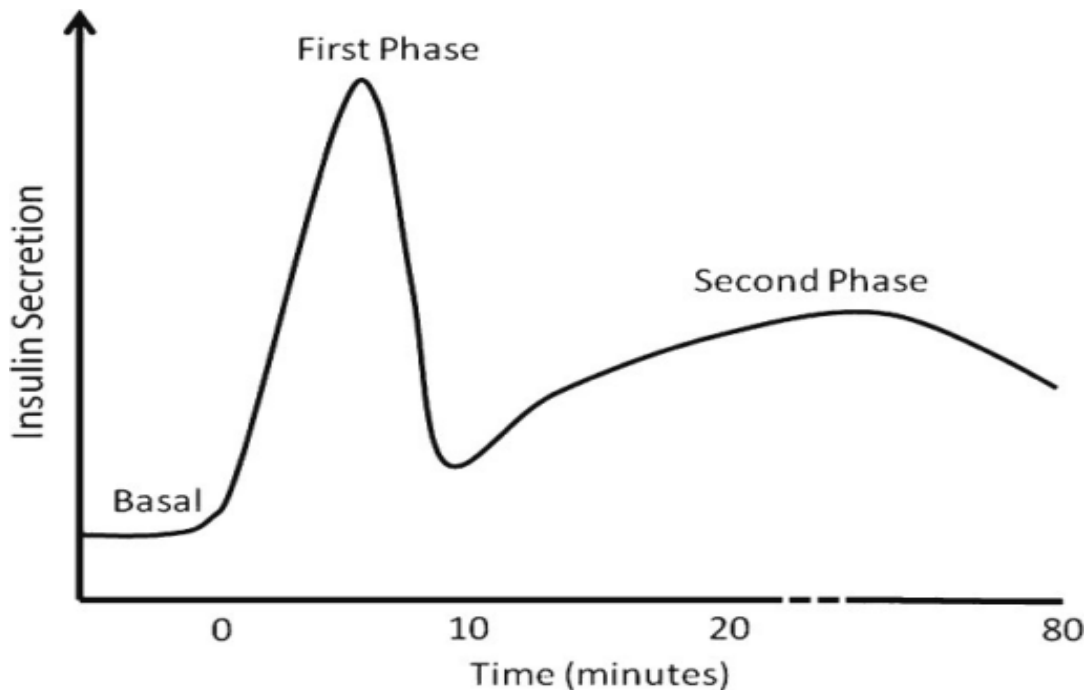


Εικόνα 3. Διάφοροι παράγοντες που διεγείρουν την έκκριση ινσουλίνης

4.1 Φάσεις έκκρισης ινσουλίνης

Η έκκριση της ινσουλίνης μετά τη δράση του γλυκαιμικού ερεθίσματος είναι διφασική. Η αρχική φάση είναι μικρής διάρκειας, 3-5 λεπτών, κατά την οποία εκκρίνεται

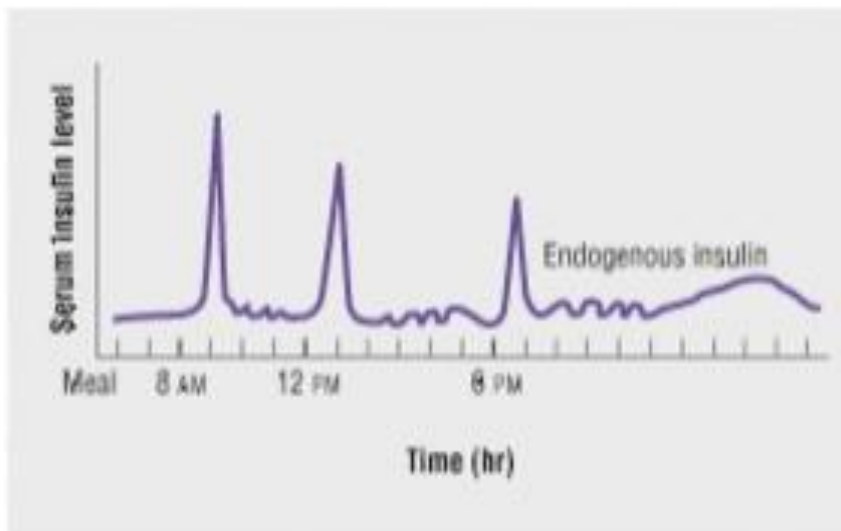
μεγάλη ποσότητα αποθηκευμένης ινσουλίνης και ακολουθείται από τη δεύτερη φάση η οποία διαρκεί όσο και η δράση του ερεθίσματος, κατά την οποία εκκρίνεται τόσο αποθηκευμένη όσο και νεοσυντιθέμενη ινσουλίνη. Ο ρυθμός έκκρισης ινσουλίνης κατά τη δεύτερη φάση είναι πολύ μικρότερος από ότι κατά την πρώτη. Στην πραγματικότητα οι ίδιοι μηχανισμοί είναι υπεύθυνοι για την έκκριση της ινσουλίνης και στις δύο φάσεις. Ωστόσο στην πρώτη φάση έκκρισης η αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης ασβεστίου είναι ταυτόχρονη σε όλα τα β-κύτταρα και σε όλα τα νησίδια ενώ στη δεύτερη φάση είναι ταυτόχρονη σε όλα τα β-κύτταρα ενός νησιδίου, ασύγχρονη όμως μεταξύ των νησιδίων¹¹. (Εικόνα 4)



Εικόνα 4. Διφασική έκκριση ινσουλίνης

Ωστόσο, ινσουλίνη εκκρίνεται καθ' όλη τη διάρκεια του 24ώρου με σκοπό τη διατήρηση της ομοιοστασίας της γλυκόζης. Η έκκριση της ινσουλίνης παρουσιάζει μια παλμικότητα. Δηλαδή το β-κύτταρο σε περιόδους νηστείας κάθε 8-16 λεπτά ή κάθε 1-2 ώρες εκκρίνει κατάλληλες ποσότητες ινσουλίνης. Ο βασικός ρυθμός έκκρισης της ινσουλίνης παρουσιάζει κυκλικές διακυμάνσεις. Χαρακτηριστικά, η βασική έκκριση ινσουλίνης είναι αυξημένη τις πρώτες πρωινές ώρες και λιγότερο έντονη κατά τις

απογευματινές ώρες⁷. Η αυξημένη έκκριση ινσουλίνης τις πρωινές ώρες έχει ως σκοπό την κάλυψη των αυξημένων αναγκών που προκύπτουν από την έκκριση των αντιρροπιστικών ως προς την δράση της ινσουλίνης ορμονών⁷. Είναι γνωστό ότι στις αντιρροπιστικές ορμόνες ανήκουν η αυξητική ορμόνη, η αδρεναλίνη, η κορτιζόλη και η νοραδρεναλίνη και προκαλούν αύξηση των επιπέδων γλυκόζης. Αυξήσεις της έκκρισης ινσουλίνης παρατηρείται φυσιολογικά μετά τα γεύματα λόγω αύξησης γλυκόζης πλάσματος. (Εικόνα 5)



Εικόνα 5. Βασική και μεταγευματική έκκριση ινσουλίνης

5. ΕΞΑΡΤΩΜΕΝΟΙ ΑΠΟ ΑΤΡ ΔΙΑΥΛΟΙ ΚΑΛΙΟΥ ΣΤΑ Β-ΚΥΤΤΑΡΑ

Οι εξαρτώμενοι από ΑΤΡ διάυλοι καλίου (K_{ATP} διάυλοι) περιγράφηκαν πρώτη φορά από τον Noma στον καρδιακό μυ, ο οποίος παρατήρησε την αναστολή της λειτουργίας τους όταν αυξανόταν η ενδοκυττάρια συγκέντρωση ΑΤΡ. Εξαρτώμενοι από ΑΤΡ διάυλοι καλίου υπάρχουν σε αρκετούς ιστούς όπως ο εγκέφαλος, το πάγκρεας, οι λείες μυϊκές ίνες καθώς και οι σκελετικοί μύες. Πρόσφατες μοριακές και ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες αποκάλυψαν τη μοριακή δομή των K_{ATP} διαύλων, δείχνοντας πως είναι σύνθετοι έτερο-οχταμερείς συνδυασμοί πρωτεϊνών. Οι διάυλοι αυτοί αποτελούνται από τέσσερις υπομονάδες πρωτεϊνών που ανήκουν στην οικογένεια των Kir6.0 και 4 υπομονάδες του υποδοχέα των σουλφονουλουριών (SUR). Έχουν αναγνωριστεί δύο διαφορετικές ισομορφές της οικογένειας Kir6.0, η Kir6.1 και η Kir6.2, καθώς και τρεις κύριες ισομορφές του υποδοχέα των σουλφονουλουριών (SUR), η SUR 1, η SUR2A και η SUR2B. Σε κάθε ιστό υπάρχει ένας συνδυασμός μεταξύ των ισομορφών από Kir6.0 και των ισομορφών από SUR για το σχηματισμό των K_{ATP} διαύλων¹². (Πίνακας 3)

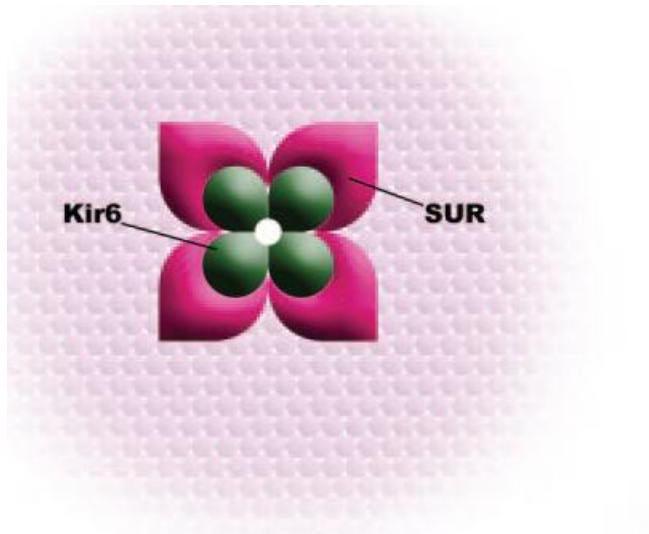
Πίνακας 3. Κατανομή υπομονάδων SUR στους ιστούς

ΙΣΤΟΙ	Υπομονάδα SUR	Υπομονάδα Kir
Παγκρεατικό β-κύτταρο	SUR 1	Kir6.2
Νευρώνες	SUR 1	Kir6.2
Καρδιακός και σκελετικός μύς	SUR2A	Kir6.2
Αγγεία και λείες μυϊκές ίνες	SUR2B	Kir6.1/ Kir6.2
Εγκέφαλος	SUR 1-2B	Kir6.2

Η φυσιολογική λειτουργία των K_{ATP} διαύλων είναι να ρυθμίζουν το δυναμικό ηρεμίας του κυττάρου. Απουσία γλυκόζης τα β-κύτταρα βρίσκονται σε ηλεκτρική ηρεμία, με δυναμικό -60 mV, διότι οι διάυλοι καλίου εμφανίζουν υψηλή δραστηριότητα και διευκολύνουν την έξοδο του καλίου από το εσωτερικό του κυττάρου. Όταν αυξηθούν τα επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα πάνω από 90 mg/dl η δραστηριότητα των διαύλων καλίου

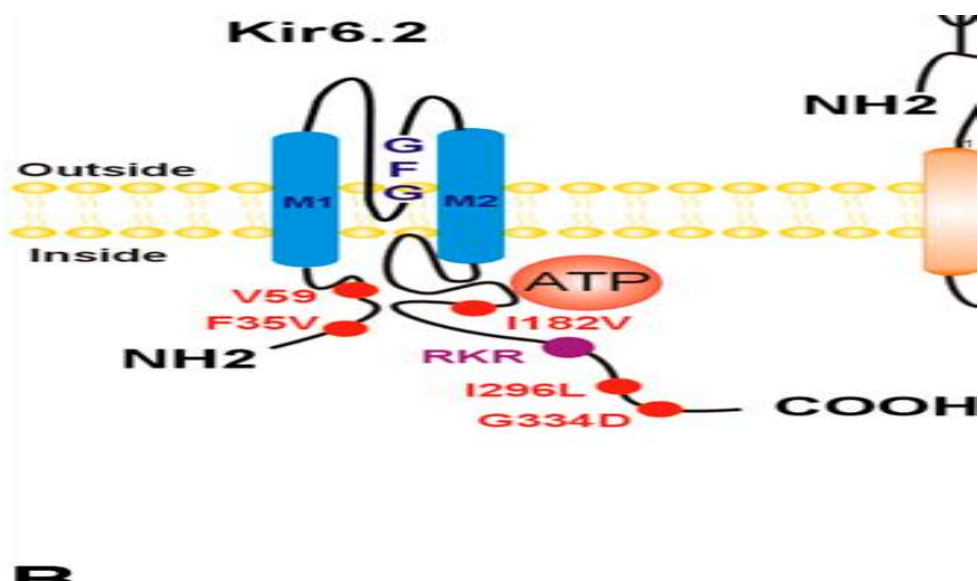
μειώνεται έως και 75% επιτρέποντας την εκπόλωση των κύτταρων και αυξάνοντας την έκκριση του ινσουλίνης¹³.

Οι K_{ATP} δίαυλοι στα β -κύτταρα αποτελούνται από 4 υπομονάδες της πρωτεΐνης Kir6.2 και 4 υπομονάδες του υποδοχέα των σουλφονυλουριών SUR1. (Εικόνα 6)



Εικόνα 6. Δομή εξαρτώμενων από ATP διαύλων καλίου στο β -κύτταρο\

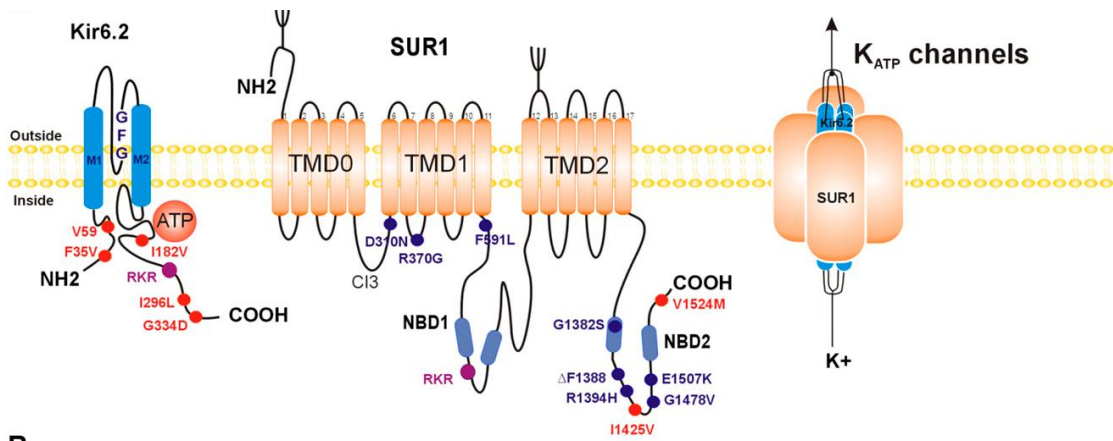
Κάθε πρωτεΐνη Kir6.2 αποτελείται από 390 αμινοξέα και έχει δύο διαμεμβρανικά ελικοειδή τμήματα, M1 και M2. Αυτά τα τμήματα συνδέονται μεταξύ τους με μια αλυσίδα αμινοξέων (P-loop) που εισέρχεται μερικώς στην κυτταρική μεμβράνη. Τόσο το αμινοτελικό όσο και το καρβοξυτελικό άκρο κάθε πρωτεΐνης είναι ενδομεμβρανικά. Η πρωτεΐνη αυτή κωδικοποιείται από το γονίδιο KCNJ11 που εδράζεται στο χρωμόσωμα 11. Κάθε υπομονάδα Kir6.2 διαθέτει μια θέση σύνδεσης ATP μορίου. Ωστόσο, ακόμα και ένα μόριο ATP να συνδεθεί σε μια υπομονάδα Kir6.2 είναι ικανό να προκαλέσει τη σύγκλιση διαύλου με αποτέλεσμα τον περιορισμό εξόδου καλίου από το εσωτερικό του κύτταρο. Η Kir6.2 καθορίζει τις βιοφυσικές ιδιότητες του διαύλου όπως τη σωστή και προσεκτική εκλογή του κατάλληλου ιόντος που διακινείται μέσω αυτού¹⁴. (Εικόνα 7)



Εικόνα 7. Δομή Kir6.2

Η υπομονάδα του υποδοχέα των σουλφονουριών SUR1 είναι μεγαλύτερη διαμεμβρανική πρωτεΐνη από την Kir6.2, αποτελείται από 1581 αμινοξέα και εμφανίζει μεγάλη χημική συγγένεια προς τις σουλφονουρίες. Το σύμπλεγμα των 4 υπομονάδων SUR1 αναφέρεται ως υποδοχέας σουλφονουριών και ανήκει στην υπεροικογένεια των ABC πρωτεϊνών (ATP-binding cassette). Οι υποδοχείς αυτοί χρησιμοποιούν την ενέργεια που προέρχεται από την σύνδεση και την υδρόλυση του ATP έτσι ώστε να μετακινήσουν ουσίες διάμεσου της κυτταρικής μεμβράνης. Η ισομορφή SUR1 κωδικοποιείται από το γονίδιο ABCC8 που εδράζεται στο χρωμόσωμα 11¹⁵.

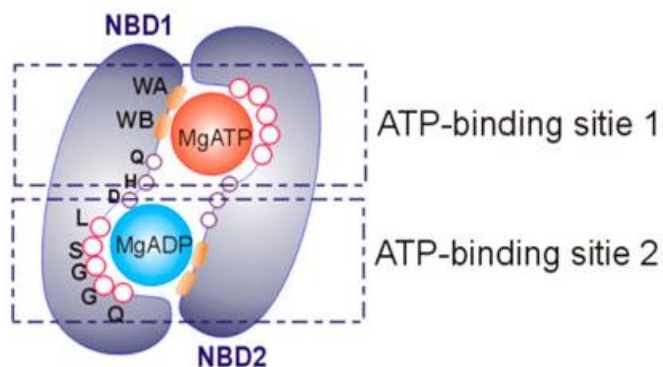
Κάθε υπομονάδα SUR1 σχηματίζεται από 3 διαμεμβρανικές περιοχές, την TMD0 (με έλικες από 1-5) την TMD1 (6-11) και την TMD2 (12-17). Η TMD0 αποτελείται από 5 διαμεμβρανικές έλικες ενώ κάθε μια από τις άλλες δύο περιοχές από 6 διαμεμβρανικές έλικες. Η κυτταροπλασματική αλυσος αμινοξέων που συνδέει την TMD0 με την TMD1 αναφέρεται ως CL3. Επιπροσθέτως υπάρχουν άλλες δυο κυτταροπλασματικές αλυσίδες αμινοξέων, η μια συνδέει την TMD1 με την TMD2 και αναφέρεται ως NBD1, ενώ η δεύτερη εντοπίζεται στο τέλος της TMD2 και αναφέρεται ως NBD2¹⁶. (Εικόνα 8)



□

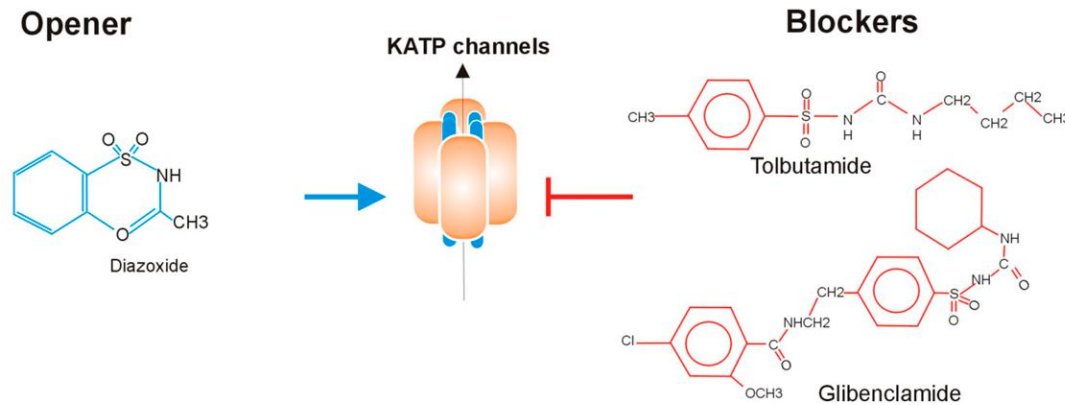
Εικόνα 8. Δομή των SUR1

Οι NBD περιοχές έχουν μια ιδιαίτερη δομή. Η καθεμία αποτελείται από μια καταλυτική και μια α-ελικοειδή υπομονάδα. Η καταλυτική υπομονάδα της κάθε περιοχής περιέχει δύο υπότοπους, τον WALKER A και τον WALKER B οι οποίοι παίζουν σημαντικό ρόλο στην πρόσδεση και υδρόλυση του των μορίων ATP¹⁷. Ο WALKER A περιέχει μια περιοχή πλούσια σε λυσίνη η οποία έχει τη δυνατότητα να συνδέει μόρια ATP μέσω της β και γ φωσφορικής τους ομάδα. Η περιοχή WALKER B είναι πλούσια σε γλουταμίνη και μπορεί να αλληλεπιδράσει και να συνδεθεί με το σύμπλεγμα μαγνησίου-ATP (Mg-ATP). Και στις δύο αυτές περιοχές μπορεί να πραγματοποιηθεί υδρόλυση των μορίων ATP έτσι ώστε να παραχθεί ενέργεια. Οι περιοχές NBD 1 και 2 συντάσσονται η μια απέναντι στην άλλη έτσι ώστε ο κάθε υπότοπος WALKER της κάθε περιοχής να είναι απέναντι από τον αντίστοιχο του, δημιουργώντας έτσι τις κατάλληλες περιοχές σύνδεσης μορίων ATP και Mg-ATP. Κάθε σύμπλεγμα NBD1- NBD2 έχει δύο περιοχές σύνδεσης για ATP και Mg-ATP μόρια. (Εικόνα 9)



Εικόνα 9. Σύμπλεγμα NBD1- NBD2

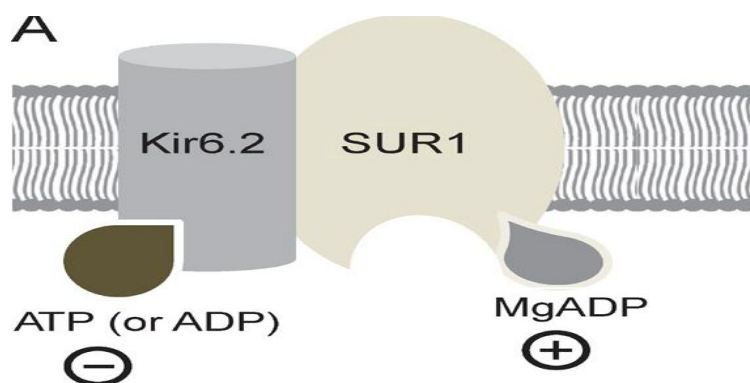
Η SUR1 καθορίζει την διαμεμβρανική αγωγιμότητα, επηρεάζει την κινητικότητα των Kir6.2 και παρέχει υψηλή ευαισθησία στα μεταβολικά ερεθίσματα και τους φαρμακολογικούς παράγοντες, όπως η διαζοξίδη (η οποία συνδεόμενη με τους K_{ATP} διαύλους τους διατηρεί ανοικτούς) και οι σουλφονουλουρίες (που προκαλούν σύγκλιση των διαύλων) . (Εικόνα 10)



Εικόνα 10. Ρύθμιση των διαύλων από διάφορους φαρμακευτικούς παράγοντες

5.1 Νουκλεοτιδική ρύθμιση των K_{ATP} διαύλων

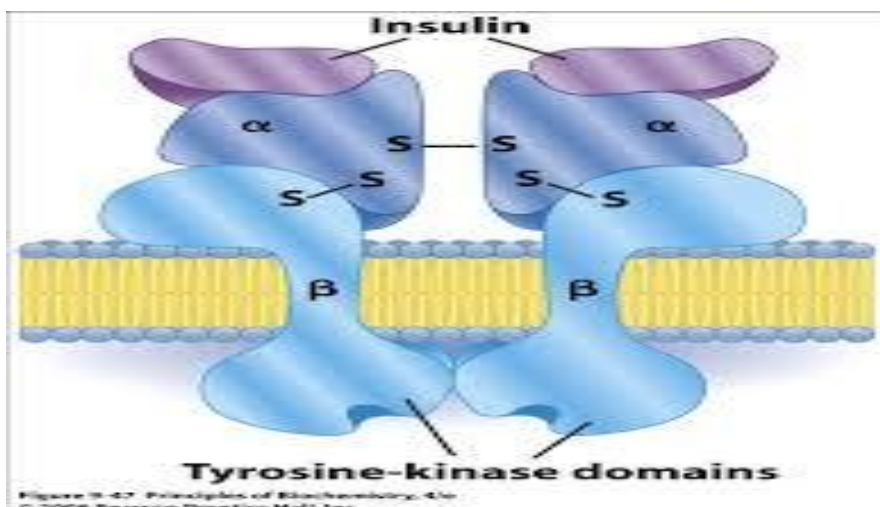
Είναι σαφές ότι η συγκέντρωση του ATP παίζει καθοριστικό ρόλο στην λειτουργία των διαύλων. Μελέτες έχουν δείξει ότι σύνδεση μορίων ATP στην Kir6.2 προκαλεί το κλείσιμο των διαύλων καλίου. Αντίθετα η σύνδεση Mg-ATP και Mg-ADP με τις περιοχές NBD των SUR1 διατηρεί τους διαύλους καλίου ανοιχτούς αυξάνοντας την εκροή του καλίου και διατηρώντας το δυναμικό ηρεμίας του κυττάρου. Επίσης, η σύνδεση NBD-Mg-ATP προκαλεί αλλοστερική αλλαγή στη θέση σύνδεσης του ATP στην Kir6.2 εμποδίζοντας έτσι το κλείσιμο των διαύλων^{18,19,20} .(Εικόνα 11)



Εικόνα 11. Νουκλεοτιδική ρύθμιση των K_{ATP} διαύλων

6. Ο ΥΠΟΔΟΧΕΑΣ ΤΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ

Ο υποδοχέας της ινσουλίνης (IR) είναι μια διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη που αποτελείται από 4 υπομονάδες, δύο α - και δύο β - που ενώνονται μεταξύ τους σχηματίζοντας ένα τετραμερές. Η α -υπομονάδα αποτελείται από 732 αμινοξέα και η β - από 194. Το γονίδιο από το οποίο κωδικοποιείται ο υποδοχέας της ινσουλίνης εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 19. Οι α -υπομονάδες βρίσκονται εξολοκλήρου εκτός της κυτταρικής μεμβράνης προς το εξωτερικό του κυττάρου και προσδένονται με την κυτταρική μεμβράνη μέσω των β -υπομονάδων. Οι β -υπομονάδες διαπερνούν την κυτταρική μεμβράνη έχοντας το αμινοτελικό τους άκρο στην εξωκυτταρική περιοχή, ενώ το καρβοξυτελικό στο κυτταρόπλασμα του κυττάρου. Στο κυτταροπλασματικό τους τμήμα περιέχουν την κινάση του υποδοχέα. Η ινσουλίνη προσδέεται στις εξωκυττάριας α -υπομονάδες σε θέση μοναδική για αυτή (σχέση κλειδιού – κλειδαριάς). Κάθε υποδοχέας έχει 2 θέσεις διαθέσιμες για σύνδεση μορίων ινσουλίνης μια σε κάθε υπομονάδα α . Όταν η ινσουλίνη προσδεθεί στον υποδοχέα οι δύο υπομονάδες α συμπλησιάζουν και αλλάζει διάταξη ο υποδοχέας έτσι ώστε τα ενδοκυττάρια μόρια ATP να συνδεθούν με τις β -υπομονάδες και να ξεκινήσει η αυτοφωσφορυλίωση συγκεκριμένων μορίων τυροσίνης των β -υπομονάδων. Η αυτοφωσφορυλίωση αυξάνει την ενδογενή δραστηριότητα της β -υπομονάδας ως μιας τυροσινικής κινάσης έναντι άλλων μορίων τυροσίνης εντός του υποδοχέα καθώς και τη φωσφορυλίωση της τυροσίνης ενδοκυττάριας πρωτεϊνών. Η ενεργοποίηση της δραστηριότητας της β -υπομονάδας ως τυροσινικής κινάσης είναι απαραίτητη για τη μετάδοση του σήματος της ινσουλίνης²¹. (Εικόνα 12)



Εικόνα 12 . Ο υποδοχέας της ινσουλίνης

7. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΙΑΒΙΒΑΣΗΣ ΤΟΥ ΜΥΝΗΜΑΤΟΣ ΤΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ

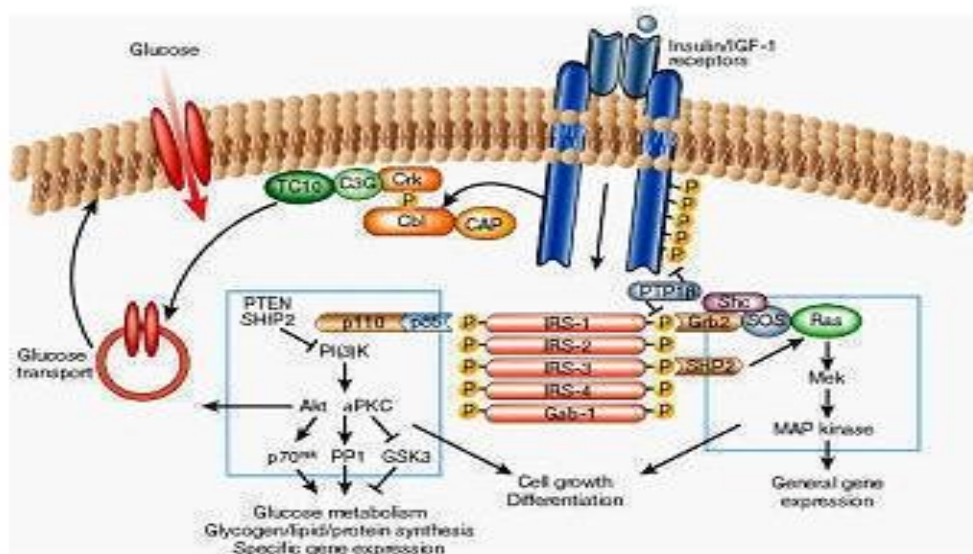
7.1 Ενδογενή υποστρώματα των υποδοχέων ινσουλίνης

Μετά τη δέσμευση της ινσουλίνης και την αυτοφωσφορυλίωση των υποδοχέων το επόμενο βήμα είναι η φωσφορυλίωση της τυροσίνης ενδοκυττάρων πρωτεϊνών που αποτελούν υποστρώματα των υποδοχέων ινσουλίνης. Τουλάχιστον έντεκα υποστρώματα έχουν εντοπιστεί των οποίων μόρια τυροσίνης φωσφορυλιώνονται ταχέως από τους ενεργοποιημένους υποδοχείς ινσουλίνης. Από αυτές τις πρωτεΐνες γνωστές είναι: τα έξι πρωτεϊνικά υποστρώματα του υποδοχέα της ινσουλίνης (IRS), το Gab1 (Grb2-associated binder-1), το Cbl (Cas-Br-M ecotropic retroviral transforming sequence homologue) και οι διάφορες ισομορφές της Shc (Src-homology-2-containing protein)²².

Οι IRS είναι άμεσα υποστρώματα της τυροσινικής κινάσης του υποδοχέα της ινσουλίνης και έχουν κυρίαρχη σημασία για τη δράση της ινσουλίνης. Έχουν περιγραφεί έξι πρωτεΐνες IRS, 1 έως 6, οι οποίες εμφανίζουν ομολογία ως προς την δομή και έχουν συμπληρωματικές δράσεις. Τα IRS1 και IRS2 εκφράζονται σε πολλούς ιστούς, το IRS3 κυρίως στα λιποκύτταρα και τον εγκέφαλο και το IRS4 σε εμβρυϊκούς ιστούς και κυτταρικές σειρές. Τα IRS5 και IRS6 εμφανίζουν περιορισμένη ιστική έκφραση και ενδεχόμενα σηματοδοτική λειτουργία²³. Οι πρωτεΐνες IRS έχουν περιοχές ομόλογες της πλεξτρίνης (PH domains) και περιοχές δέσμευσης φωσφοτυροσινών (PTB domains) κοντά στο αμινοτελικό άκρο που προσδίδουν στις IRS πρωτεΐνες μεγάλη συγγένεια σύνδεσης στον υποδοχέα της ινσουλίνης. Στο κέντρο του καρβοξυλικού άκρου τους οι IRS περιέχουν έως 20 θέσεις φωσφορυλίωσης σε τυροσίνες οι οποίες, μετά την φωσφορυλίωση τους από τον υποδοχέα της ινσουλίνης, αποτελούν σημεία πρόσδεσης ενδοκυττάρων μορίων που περιέχουν Src-homology-2 domains (SH2 περιοχές). Οι πρωτεΐνες που διαθέτουν την SH2 και συνδέονται με φωσφορυλιωμένες IRS πρωτεΐνες μπορεί να είναι προσαρμοστικά μόρια, όπως η ρυθμιστική υπομονάδα της PI3 κινάσης και το προσαρμοστικό μόριο Grb2²⁴. Τα IRS δρουν ως πρωτεΐνες-αποβάθρες, όπου άλλες ενδοκυττάρειες πρωτεΐνες έρχονται να προσδεθούν σε συγκεκριμένες θέσεις των φωσφορυλιωμένων υποστρωμάτων, μεταβιβάζοντας το σήμα στη συνέχεια προς διάφορες κατευθύνσεις, μέσω φωσφορυλίωσης των πρωτεϊνών που προσδέονται στα IRS αλλά και μέσω αλληλεπίδρασης της μιας πρωτεΐνης με την άλλη. Οι ενδοκυττάρειες αυτές

αλληλεπιδράσεις των πρωτεϊνών επιτρέπουν τη μετάδοση του μηνύματος από τον υποδοχέα προς διάφορες κατευθύνσεις με ενεργοποίηση διαφόρων οδών που οδηγούν στην τελική κυτταρική απάντηση η οποία μπορεί να είναι η μετανάστευση των κυστιδίων, που περιέχουν τις πρωτεΐνες μεταφοράς γλυκόζης-4 (GLUT4), από την ενδοκυττάρια δεξαμενή στην πλασματική μεμβράνη του κυττάρου, η ενεργοποίηση της σύνθεσης γλυκογόνου και πρωτεϊνών, η λιπογένεση και η έναρξη μεταγραφής γονιδίων, η ενεργοποίηση μεταβολικών μονοπατιών.

Πρόσφατες μελέτες σε ποντίκια έδειξαν τον ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο της IRS1 και της IRS2 στην διατήρηση της ομοιοστασίας της γλυκόζης²⁵. Έχειδειχθεί ότι μειωμένα επίπεδα των πρωτεϊνών του IRS σε υπερινσουλιαιμικές καταστάσεις σε συνδυασμό με την μείωση της ενεργότητας του υποδοχέα της ινσουλίνης συμβάλλουν στην αντίσταση έναντι της ινσουλίνης στο διαβήτη. Γίνεται κατανοητό τι οι IRS πρωτεΐνες κατέχουν ένα βασικό ρόλο για τη ρύθμιση της δράσης της ινσουλίνης. (Εικόνα 13)

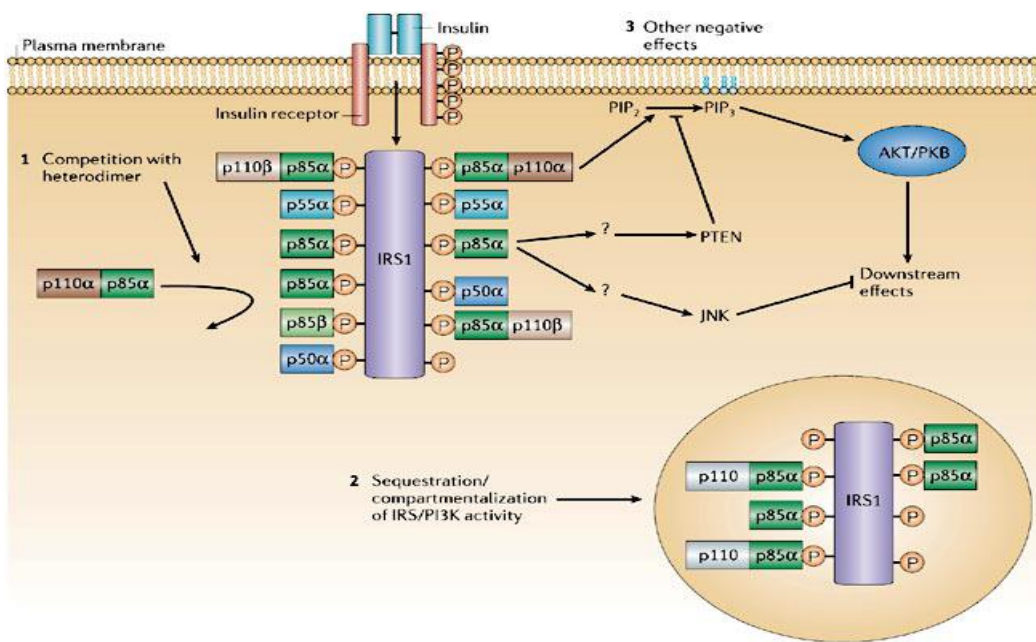


Εικόνα 13 . Ενδογενή υποστρώματα των υποδοχέων ινσουλίνης

7.2 Η κινάση της τριφωσφορικής φωσφατιδυλ-ινοσιτόλης (PI3K)

Μεταξύ των πρωτεϊνών που δεσμεύονται με τις IRS1/2 είναι η PI3 κινάση που μεσολαβεί στις μεταβολικές δράσεις της ινσουλίνης, συμπεριλαμβανομένων της πρόσληψης γλυκόζης, της σύνθεσης γλυκογόνου, της σύνθεσης λιπιδίων και της

διαφοροποίησης των λιποκυττάρων. Η PI3K ενεργοποιεί σημαντικούς ρυθμιστές της σηματοδότησης της ινσουλίνης καταλύοντας τον σχηματισμό τριφωσφορικής φωσφατιδυλο-ινοσιτόλης (PIP₃). Ακολουθεί μεταξύ άλλων η ενεργοποίηση της PDK1 (3-phosphoinositidedependent protein kinase 1) η οποία είναι υπεύθυνη για την ενεργοποίηση των AKT/PKB και aPKCs²⁶. Η PI3K είναι ένα ετεροδιμερές μόριο που αποτελείται από μια ρυθμιστική υπομονάδα και μια καταλυτική²⁷. (Εικόνα 14)



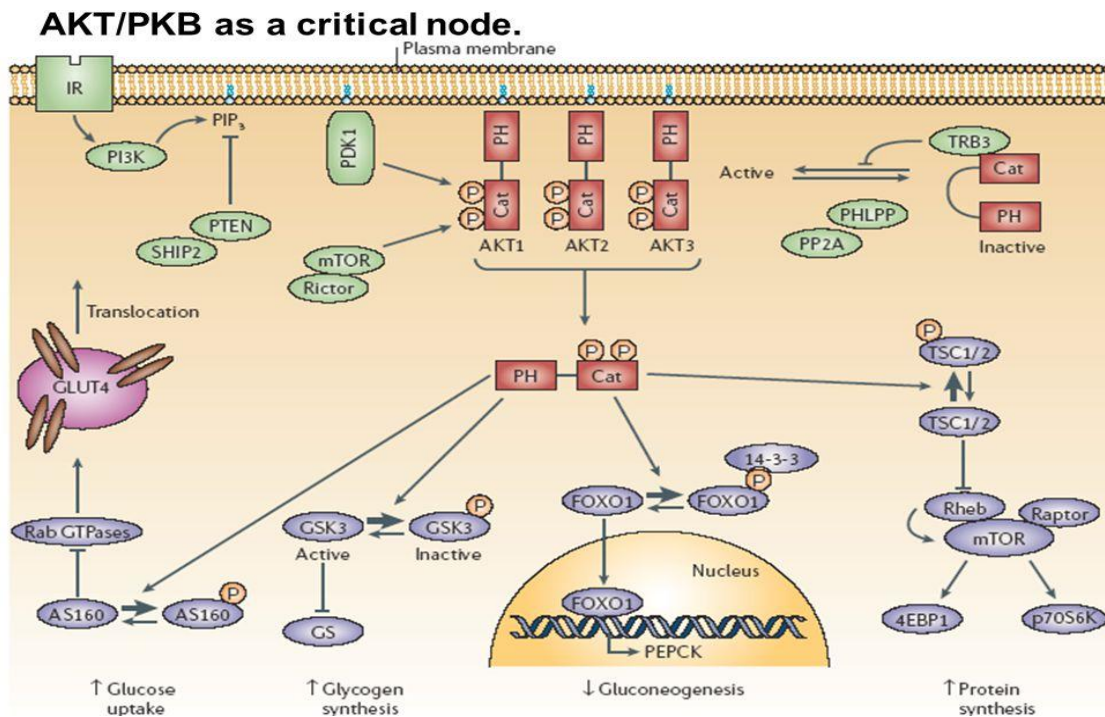
Εικόνα 14. Το μονοπάτι της PI3K

7.3 Η AKT/πρωτεϊνική κινάση

Η AKT/PKB είναι σερινική/θρεονινική κινάση και ως διαβιβαστής του σήματος ευρίσκεται περιφερικότερα της PI3K και μεταβιβάζει τις περισσότερες από τις μεταβολικές δράσεις της ινσουλίνης μέσω φωσφορυλίωσης διαφόρων υποστρωμάτων, συμπεριλαμβανομένων κινασών, σηματοδοτικών πρωτεϊνών και μεταγραφικών παραγόντων. Έχει τρεις ισομορφές (AKT1–3) οι οποίες κωδικοποιούνται από διαφορετικά γονίδια και ρυθμίζουν διαφορετικές βιολογικές δραστηριότητες. Η AKT/PKB φωσφορυλιώνει την κινάση της συνθετάσης του γλυκογόνου-3 (GSK3)²⁸ και μειώνει την δράση της επί της συνθετάσης του γλυκογόνου με αποτέλεσμα την αυξημένη σύνθεση

γλυκογόνου. Η GSK3 φωσφορυλιώνει διάφορα άλλα υποστρώματα που συμμετέχουν σε πολλές άλλες διαδικασίες πέραν της σύνθεσης του γλυκογόνου. Η AKT/PKB φαίνεται να ρυθμίζει την πρόσληψη γλυκόζης μέσω φωσφορυλίωσης και αναστολής της λειτουργίας της Rab-GTPase-activating protein, AS160, με αποτέλεσμα να μετατοπίζει GLUT4 υποδοχείς στην κυτταρική μεμβράνη μύων και λιποκυττάρων.

Πρόσφατες *in vivo* μελέτες έδειξαν ότι η AKT/PKB ρυθμίζει επίσης την γλυκονεογένεση και την λιπογένεση μέσω ελέγχου της δραστηριότητας της ομάδας forkhead (FOX) μεταγραφικών παραγόντων²⁹. Η οικογένεια FOX περιλαμβάνει περισσότερα από 100 μέλη και μερικά από αυτά είναι ζωτικής σημασίας για την δράση της ινσουλίνης. Για παράδειγμα, το FOXO-1 ενεργοποιεί στο ήπαρ τα γονίδια της γλυκονεογένεσης και αναστέλλει αυτά της λιπογένεσης και η ινσουλίνη αναστρέφει αυτές τις επιδράσεις μέσω της AKT/PKB η οποία φωσφορυλιώνει το FOXO1 στην σερίνη 256. (Εικόνα 15)



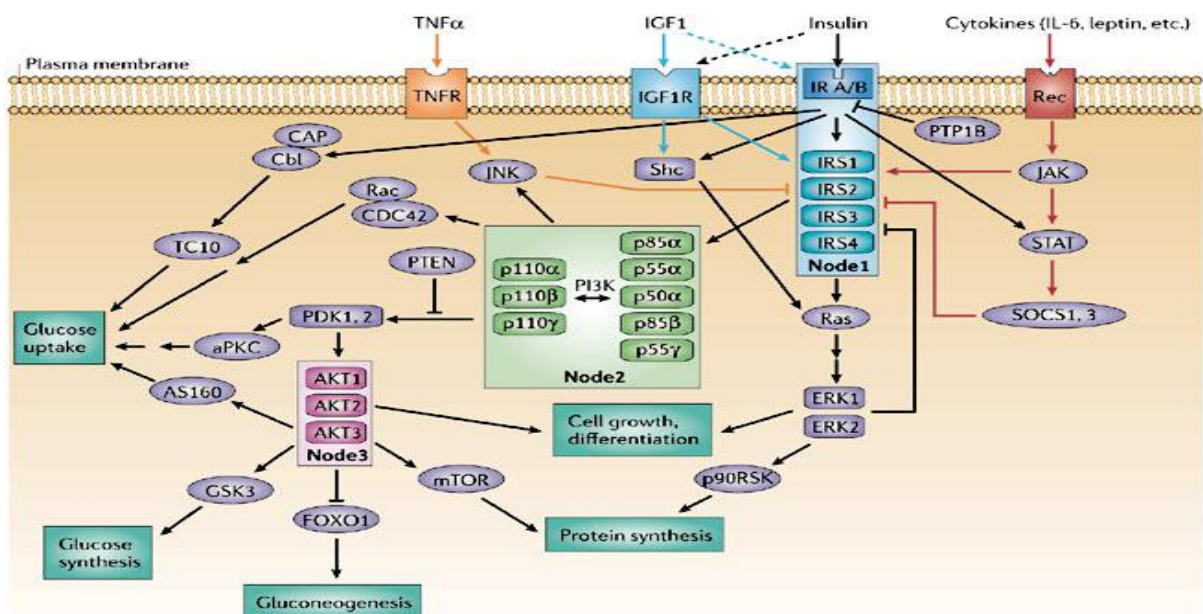
Εικόνα 15. Το μονοπάτι της AKT/PKB

7.4 Η Άτυπη πρωτεϊνική κινάση c (α PKCs)

Οι α PKCs συμμετέχουν στη μεταγωγή σήματος και όπως και η AKT/PKB ενεργοποιούνται από την οδό της PI3 κινάσης και μεσολαβούν τις μεταβολικές επιδράσεις της ινσουλίνης. Συμμετέχουν στην μετάδοση του μηνύματος για την μετακίνηση του GLUT4 και την πρόσληψη της γλυκόζης στα λιποκύτταρα και τον σκελετικό μυ³⁰.

7.5 Η οδός των Ras–MAPK

Η οδός των Ras–MAPK ενεργοποιείται μετά την πρόσδεση της Grb2 και του guanyl nucleotide-exchange factor sos σε φωσφοτυροσίνες των πρωτεϊνών Shc και Gab1. Η πρόσδεση αυτή ενεργοποιεί την μικρή GTPase Ras και ακολουθεί η ενεργοποίηση του Raf το οποίο πυροδοτεί ένα καταρράκτη κινασών που οδηγεί στην φωσφορυλίωση σε τυροσίνες και θρεονίνες των κινασών MEK1 (MAPK και ERK kinase 1) και MEK2 και ενεργοποίηση τους³¹. Οι ενεργοποιημένες ERKs φωσφορυλιώνουν διάφορα υποστρώματα, όπως η S6 κινάση της ριβοσωματικής πρωτεΐνης p90 (p90RSK) και ο μεταγραφικός παράγων ELK1, προάγοντας έτσι την έκφραση γονιδίων. Η οδός των Ras–MAPK σηματοδοτεί κυρίως για την κυτταρική αύξηση, επιβίωση και διαφοροποίηση. Η οδός των Ras–MAPK δεν είναι απαραίτητη για τη διέγερση της μεταφοράς της γλυκόζης και δεν θεωρείται ότι συμμετέχει στη διαβίβαση των μεταβολικών δράσεων της ινσουλίνης. (Εικόνα 16)



Εικόνα 16. Η οδός των Ras–MAPK

8. ΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ ΣΤΟΥΣ ΙΣΤΟΥΣ

Η ινσουλίνη είναι η βασικότερη ορμόνη που ρυθμίζει την ομοιοστασία της γλυκόζης στον οργανισμό. Τα κύρια όργανα στα οποία δρα η ινσουλίνη είναι το ήπαρ, οι μύες και ο λιπώδης ιστός.

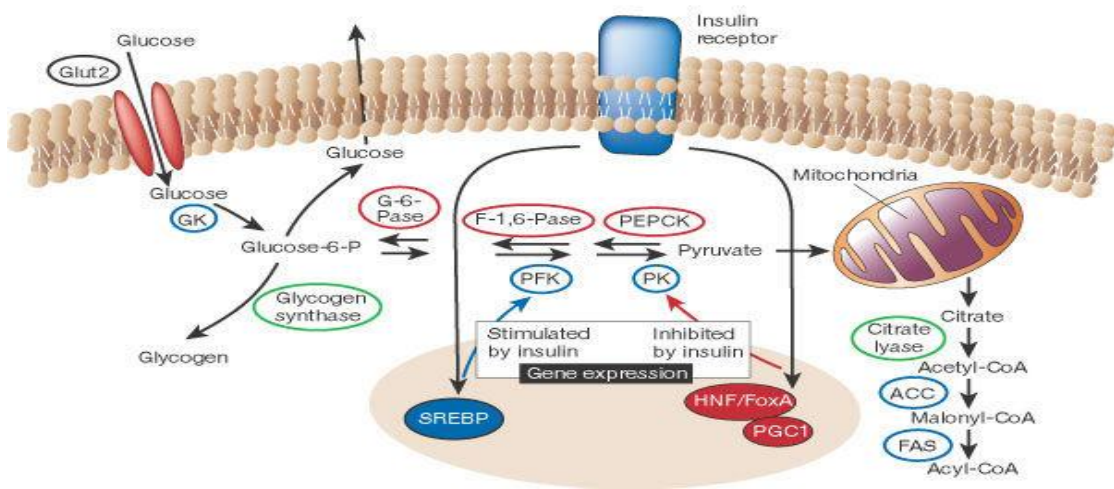
8.1 Ήπαρ και ινσουλίνη

8.1.1 Αύξηση της γλυκογονογένεσης

Η ινσουλίνη προωθεί την αποθήκευση γλυκόζης σε γλυκογόνο μέσω ενεργοποίηση της σύνθετάσης του γλυκογόνου. Έπειτα από τη σύνδεση της με τον υποδοχέα της στο ηπατοκύτταρο η ινσουλίνη ενεργοποιεί έναν καταρράκτη φωσφορυλιώσεων που έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση της PI3 κινάσης και της AKT/PKB. Η τελευταία φωσφοριώνοντας την κινάση 3 της συνθάσης του γλυκογόνου (GSK3) την απενεργοποιεί με αποτέλεσμα να μην μπορεί η GSK3 να φωσφορυλιώσει και να αδρανοποιήσει την συνθάση του γλυκογόνου. Αποτέλεσμα αυτού είναι η συνθάση του γλυκογόνου να παρουσιάζει αυξημένη δραστηριότητα και να προάγει την αποθήκευση γλυκογόνου στο ήπαρ³².

8.1.2 Αναστολή της νεογλυκογένεσης

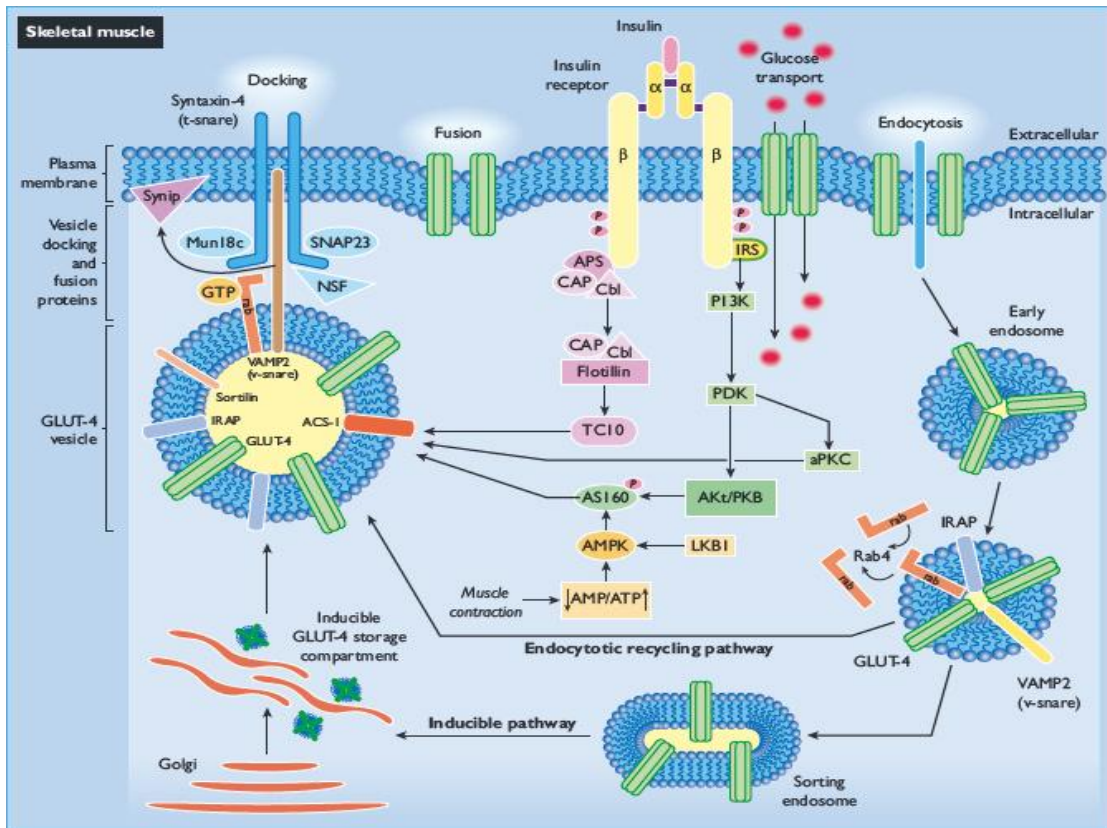
Το ήπαρ κατέχει τον πιο σημαντικό ρόλο για την σύνθεση γλυκόζης κατά τη διάρκεια της νηστείας. Το ήπαρ έχει την ικανότητα να παράγει γλυκόζη από απλά οργανικά μόρια και την διαθέτει στην κυκλοφορία με σκοπό να συνεισφέρει στην ομοιοστασία της γλυκόζης σε περιόδους νηστείας. Η δράση αυτή παρακινείται από διάφορες ορμόνες όπως κατεχολαμίνες, γλυκοκορτικοειδή καθώς και γλυκαγόνη. Η ινσουλίνη έχει ως σκοπό να αναστείλει την ηπατική παράγωγη γλυκόζης και αυτό το πετυχαίνει μέσω αναστολής της γλυκογονόλυσης και της γλυκονεογένεσης. Η γλυκονεογένεση ρυθμίζεται κατά βάση από 2 ένζυμα την φωσφοενολ-πυροσταφυλική καρβοξυκινάση (PEPCK) και τη γλυκοζ-6-φωσφατάση (G-6Paση). Η ινσουλίνη μέσω των σηματοδοτικών μονοπατιών αναστέλλει τη μεταγραφή αυτών των ένζυμων κατορθώνοντας να αναστείλει την νεογλυκογένεση³³. (Εικόνα 17)



Εικόνα 17 . Ινσουλίνη και ήπαρ

8.2 Σκελετικοί μύες και ινσουλίνη

Η ινσουλίνη έπειτα από τη σύνδεση της στον υποδοχέα της στο μυϊκό κύτταρο πυροδοτεί μια αλληλουχία φωσφορυλιώσεων που έχουν ως τελικό σκοπό την κινητοποίηση και έξοδο στη κυτταρική μεμβράνη των GLUT-4 ώστε να πραγματοποιηθεί η είσοδος της γλυκόζης στο μυϊκό κύτταρο. Οι GLUT-4 μεταφορείς βρίσκονται αποθηκευμένοι στο εσωτερικό του κυττάρου στο δίκτυο Golgi είτε σε ενδοσωμικά κυστίδια. Η ινσουλίνη μετατοπίζει την κατανομή των GLUT-4 από τις ενδοκυττάρια δεξαμενές προς την κυτταρική μεμβράνη. Είναι γνωστό ότι με την δράση της ινσουλίνης στο μυϊκό κύτταρο αυξάνεται η γλυκόλυση και η σύνθεση γλυκογόνου. Επίσης η ινσουλίνη αυξάνει τόσο τη μεταφορά όσο και την ενσωμάτωση των αμινοξέων στις κυτταρικές πρωτεΐνες αναστέλλοντας ταυτόχρονα την διάσπαση των πρωτεϊνών. (Εικόνα 18)



Εικόνα 18 . Σκελετικοί μύες και ινσουλίνη

8.3 Λιπώδης ιστός και ινσουλίνη

Τα τελευταία χρόνια έχει γίνει σαφές ότι ο λιπώδης ιστός είναι ένας μεταβολικά ενεργός ιστός, που εκκρίνει πληθώρα ορμονών και κυτταροκινών, που επηρεάζουν το ενεργειακό ισοζύγιο του οργανισμού^{34,35,36,37}. Ο λιπώδης ιστός είναι ο κυρίαρχος χώρος για την αποθήκευση ενέργειας με τη μορφή τριγλυκεριδίων. Η ινσουλίνη μέσω ενεργοποίησης λιπογενετικών και γλυκολυτικών ενζύμων αυξάνει την λιπογένεση και προάγει τη χρησιμοποίηση της γλυκόζης στο μεταβολισμό του λιποκυττάρου. Όταν η ινσουλίνη συνδεθεί στον υποδοχέα της στο λιποκύτταρο μέσω φωσφορυλίωσης σηματοδοτικών μορίων όπως η AKT/PKB επιτυγχάνει την αναστολή της GSK3 και αυξάνει τη γονιδιακή έκφραση λιπογόνων πρωτεϊνών (FAS, SERB1) με αποτέλεσμα την αυξημένη σύνθεση τριγλυκεριδίων από ελεύθερα λιπαρά οξέα και γλυκερόλη. Επίσης αναστέλλει την δραστηριότητα της ορμονοευαίσθητης λιπάσης (HLS) και αναστέλλει έτσι τη λιπόλυση³⁸.

9. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 2

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 είναι μια χρόνια διαταραχή του μεταβολισμού, που χαρακτηρίζεται από τη σταδιακή αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα. Οφείλεται σε προοδευτική μείωση της επαρκούς έκκρισης της ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος που απαιτείται για την αντιμετώπιση των μεταβολικών αναγκών. Περιλαμβάνει όλο το φάσμα συνδυασμών από την κατ' εξοχήν αντίσταση στην ινσουλίνη με σχετικά μικρή έλλειψη ινσουλίνης μέχρι τη σημαντική μείωση της έκκρισης ινσουλίνης με μικρότερη αντίσταση και αφορά πάνω από το 90% των ασθενών με διαβήτη.

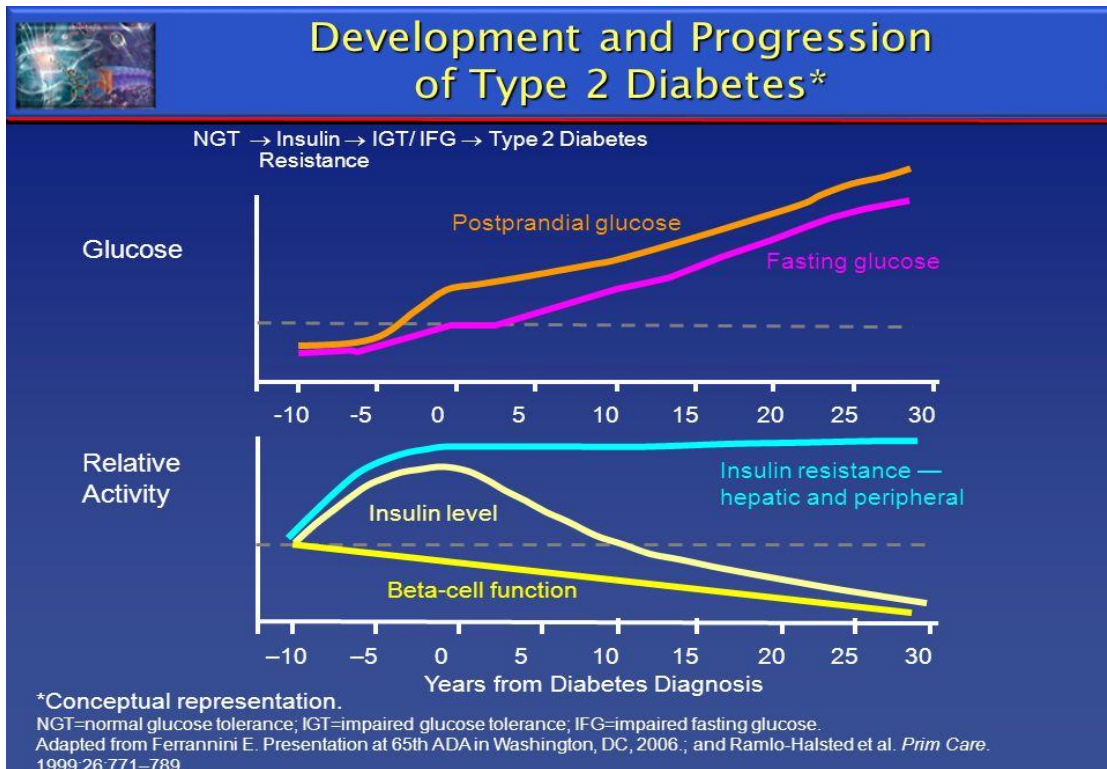
Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 συνήθως μένει αδιάγνωστος για πολλά χρόνια επειδή η υπεργλυκαιμία αναπτύσσεται σταδιακά και στα αρχικά στάδια δεν είναι αρκετή για να θορυβήσει τον ασθενή και να παρατηρήσει τα τυπικά συμπτώματα του διαβήτη που είναι η πολυουρία, η πολυδιψία και η ανεξήγητη απώλεια βάρους. Παρ' όλα αυτά αυτοί οι ασθενείς είναι σε αυξημένο κίνδυνο για μακροαγγειακές και μικροαγγειακές επιπλοκές. Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 είναι συχνότερος σε γυναίκες με ιστορικό διαβήτη της κύησης και σε άτομα με υπέρταση ή δυσλιπιδαιμία και η συχνότητά του διαφέρει ανάμεσα σε διαφορετικές φυλές/εθνικότητες. Συχνά συνδέεται με μία ισχυρή γενετική προδιάθεση, πολύ περισσότερο από ότι η αυτοάνοση μορφή του διαβήτη τύπου 1. Παρ' όλα αυτά η γενετική του διαβήτη τύπου 2 είναι περίπλοκη και δεν έχει πλήρως ξεκαθαριστεί.

9.1 Η φυσική ιστορία του διαβήτη τύπου 2

Είναι πλέον καλά τεκμηριωμένο ότι η ανάπτυξη διαβήτη τύπου 2 σε ένα άτομο είναι αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης γενετικών και περιβαλλοντικών συνθηκών³⁹ και ότι με την αυξανόμενη συχνότητα της παχυσαρκίας ο επιπολασμός του διαβήτη λαμβάνει διαστάσεις επιδημίας. Η ανάπτυξη της παχυσαρκίας φαίνεται να είναι ένας σημαντικός παράγοντας για την ανάπτυξη της αντίστασης της ινσουλίνης η οποία με την παρουσία μίας γενετικώς προσδιοριζόμενης τάσης προς τη δυσλειτουργία των β-κυττάρων οδηγεί σε αλλαγές στην ανοχή στη γλυκόζη⁴⁰. Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 αρχίζει βαθμιαία με αύξηση αρχικά των μεταγευματικών τιμών γλυκόζης και αργότερα, μετά από μήνες ή και περισσότερο, εγκαθίσταται μικρή υπεργλυκαιμία νηστείας. Στη φάση αυτή δεν υπάρχουν συμπτώματα. Η αύξηση του σωματικού βάρους, η καθιστική ζωή και το stress αυξάνουν περαιτέρω την υπεργλυκαιμία. Η έκκριση ινσουλίνης με την πάροδο των ετών μειώνεται περισσότερο και η υπεργλυκαιμία γίνεται σοβαρότερη προκαλώντας πλέον

συμπτώματα. Στην αρχική φάση του σακχαρώδη διαβήτη η διάγνωση μπορεί να γίνει μόνο με δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (καμπύλη σακχάρου). Στον κλινικώς έκδηλο διαβήτη με συμπτώματα η διάγνωση γίνεται με απλή εξέταση γλυκόζης στο πλάσμα νηστείας.

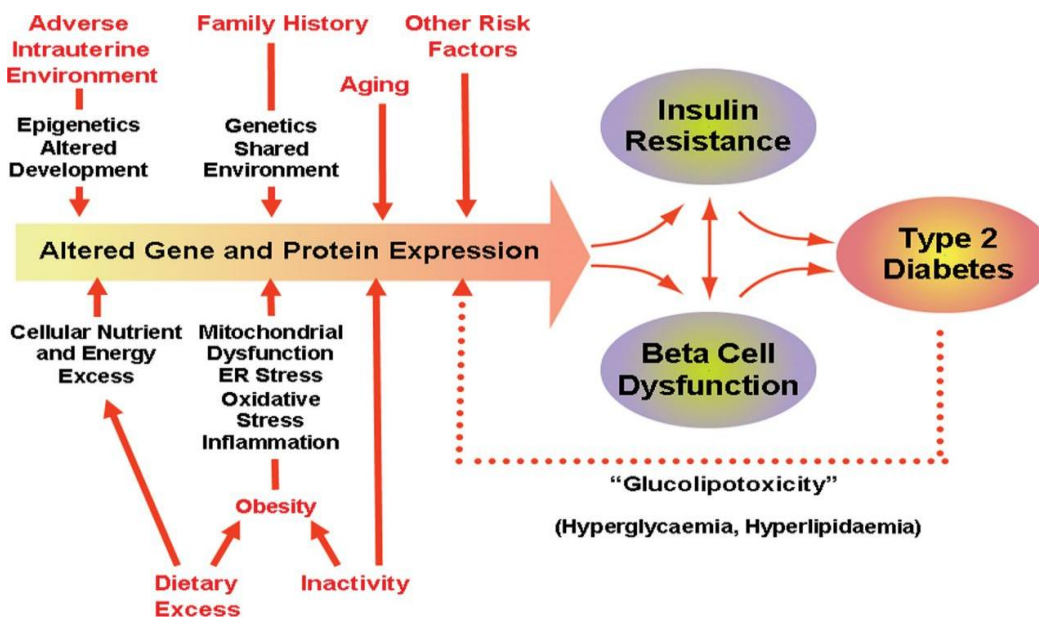
Ο έλεγχος της υπεργλυκαιμίας σε διαβητικούς τύπου 2 όσο περνούν τα χρόνια μπορεί να είναι δύσκολη και συχνά απαιτούνται αυξανόμενες δόσεις των από του στόματος αντιδιαβητικών φαρμάκων και τελικά η προσθήκη ινσουλίνης. Αυτή η προοδευτική φύση του διαβήτη τύπου 2 έχει διαπιστωθεί από δύο σημαντικές κλινικές μελέτες. Στη UKPDS μελέτη, παρά την θεραπεία για την επίτευξη ευγλυκαιμίας στην ομάδα εντατικής φροντίδας ο γλυκαιμικός έλεγχος επιδεινώθηκε, ώστε ήταν υποχρεωτικό να τεθεί επιπλέον φαρμακευτική αγωγή⁴¹. Έτσι, μετά από 9 χρόνια μόνο το 25% των ασθενών στην ομάδα εντατικής θεραπείας είχαν επιτύχει HbA1c κάτω από 7% με μονοθεραπεία. Πρόσφατα, η μελέτη DPP ανέφερε ότι σε άτομα με IGT, μια εντατική παρέμβαση στον τρόπο ζωής και η μετφορμίνη μείωσαν το ρυθμό ανάπτυξης του διαβήτη κατά 58% και 31% αντίστοιχα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο⁴². Αυτή η μεγάλη μελέτη στην οποία συμμετείχαν περισσότερα από 1000 άτομα σε κάθε ομάδα έδειξε επίσης ότι στα άτομα με IGT η φυσική πορεία της νόσου ήταν μια συνεχιζόμενη προοδευτική επιδείνωση της γλυκαιμίας, έτσι ώστε η τιμή της γλυκόζης πλάσματος νηστείας και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) να αυξάνεται με την πάροδο του χρόνου. Η βάση για την εξέλιξη της UKPDS εξετάστηκε χρησιμοποιώντας τη HOMeostasis Model Assessment (HOMA) η οποία πρότεινε ότι στην συγκεκριμένη ομάδα των ασθενών με πρόσφατη διάγνωση διαβήτη τύπου 2 παρουσιαζόταν μια συνεχιζόμενη μείωση της λειτουργικότητας των β-κυττάρων χωρίς καμία αλλαγή της ευαισθησίας στην ινσουλίνη⁴³. (Εικόνα 19)



Εικόνα 19. Η φυσική ιστορία του διαβήτη τύπου 2

9.2 Αίτια σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

Η αιτιολογία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 φαίνεται να περιλαμβάνει πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων. Σύμφωνα με την επικρατούσα άποψη για να εμφανιστεί σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 πρέπει να προϋπάρχει η γενετική προδιάθεση της ινσουλινοαντίστασης που σε συνδυασμό με διαφόρους περιβαλλοντικούς παράγοντες οδηγούν στην εξάντληση των β-κυττάρων με επακόλουθη υπεργλυκαιμία. (Εικόνα 20)



Εικόνα 20 . Αιτιολογία σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

Οι παράγοντες κινδύνου του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 μπορούν να ταξινομηθούν σε δύο κατηγορίες. Η πρώτη κατηγορία περιλαμβάνει τροποποιήσιμους παράγοντες και η δεύτερη κατηγορία μη τροποποιήσιμους⁴⁴. Στην πρώτη κατηγορία ανήκουν η παχυσαρκία, η έλλειψη σωματικής δραστηριότητας, η καθιστική ζωή, το κάπνισμα η κατανάλωση αλκοόλ καθώς και η κακή ενδομήτρια θρέψη του εμβρύου. Στους μη τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου ανήκουν τα γενετικά αίτια και το οικογενειακό ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (συγγενείς 1^{ου} βαθμού). Άλλοι μη τροποποιήσιμοι παράγοντες είναι η ηλικία (ο κίνδυνος εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 αυξάνεται σε άτομα > 45 ετών), το φύλο, υπάρχει μια υπεροχή κινδύνου στο ανδρικό φύλο καθώς και η φυλή (Αφροαμερικάνικη ή Ασιατική Αμερικανική καταγωγή). Επιπλέον το ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη κύησης και το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών έχουν αναγνωριστεί τα τελευταία χρόνια ως παράγοντες κινδύνου. (Εικόνα 21)

Modifiable risk factors	Nonmodifiable risk factors
Overweight (obesity)	Ethnicity (African-American, Native American, Asian-American, or Pacific Islander)
Sedentary lifestyle	
Previously identified glucose intolerance (IGT and/or IFG)	Family history of type 2 diabetes
Metabolic syndrome	Age
Dietary factors	Gender
Intrauterine environment	History of gestational diabetes
Smoking	Polycystic ovary syndrome
	Inflammation

Εικόνα 21. Παράγοντες κινδύνου σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

9.3 Παθογένεια σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

Η παθογένεια του διαβήτη τύπου 2 έχει μελετηθεί εκτενώς. Οι δύο βασικές διαταραχές που απαντώνται στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη και η ελαττωματική λειτουργία με την συνακόλουθη απόπτωση του β-κυττάρου. Έχει γίνει σαφές ότι τη στιγμή που έχει αναπτυχθεί η υπεργλυκαιμία έχει ήδη συμβεί μείωση τόσο στην ευαισθησία στην ινσουλίνη όσο και στη λειτουργία των β-κυττάρων⁴⁵. Ενώ είναι σαφές ότι η υπεργλυκαιμία σχετίζεται τόσο με την αντίσταση στην ινσουλίνη όσο και με τη δυσλειτουργία των β-κυττάρων υπήρξε μεγάλη συζήτηση κατά τη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών σχετικά με την αμφίπλευρη σχέση των δύο αυτών διαταραχών και για το ποια διαταραχή από τις προαναφερθέντες προηγείται στην έναρξη του σακχαρώδη διαβήτη. Αρχικές μελέτες έδειξαν ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι η πρωτογενής διαταραχή και ότι η δυσλειτουργία των β-κυττάρων είναι μια μετέπειτα κατάσταση που απορρέει από την παρατεταμένη και αυξημένη ζήτηση στην έκκριση των β-κύτταρων λόγω της αντίστασης στην ινσουλίνη^{46,47}. Αντίθετα νεότερες μελέτες υποστηρίζουν ότι η μειωμένη λειτουργία των β-κυττάρων που εκδηλώνεται με μειωμένη έκκριση ινσουλίνης αποτελεί προϋπόθεση για την πρόοδο από την ευγλυκαιμία στην υπεργλυκαιμία^{48,49,50}. Είναι όμως κοινό αποδεκτό ότι όποια και αν είναι η διαταραχή που προηγείται, είτε η ινσουλινοαντίσταση είτε η έκπτωση της λειτουργίας του β-κυττάρου, γεγονός είναι ότι δημιουργούνται προϋποθέσεις εμφάνισης της άλλης.

9.4. Απόπτωση β-κύτταρου

Πολυάριθμες μελέτες έδειξαν ότι η ινσουλινοαντίσταση ανιχνεύεται σε συγγενείς ά βαθμού ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη αρκετά χρόνια πριν την κλινική εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη σε αυτούς. Κατά την εξέλιξη της νόσου είναι σαφές ότι στα αρχικά στάδια σε καταστάσεις αυξημένης αντίστασης στην ινσουλίνη τα νησίδια των β-κυττάρων με μηχανισμούς οι οποίοι δεν είναι εντελώς ξεκάθαροι αυξάνουν τη μάζα τους και βελτιώνουν τη λειτουργικότητα τους, αυξάνοντας την έκκριση ινσουλίνης με τελικό σκοπό την επίτευξη νορμογλυκαιμίας.

Ωστόσο κατά τη διάρκεια της πορείας της νόσου και ενώ η αντίσταση σε αυτούς τους ασθενείς έχει φτάσει σε ένα μέγιστο σημείο το β-κύτταρο αποτυγχάνει να εκκρίνει ινσουλίνη και παρατηρείται μια ελάττωση στη λειτουργία/μάζα των β-κυττάρων στο πάγκρεας (50% μείωση κατά τη στιγμή της διάγνωσης) με αποτέλεσμα την εμφάνιση της υπεργλυκαιμίας.

Τα τελευταία χρόνια υπάρχει έντονος προσανατολισμός της έρευνας για τη διερεύνηση και ανάδειξη των μοριακών μηχανισμών που συντελούν τόσο στη διαταραχή της λειτουργίας όσο και στην απόπτωση των β-κυττάρων. Παρακάτω δίνεται έμφαση στους κυριότερους μηχανισμούς.

9.4.1 Γλυκοτοξικότητα

Γλυκοτοξικότητα είναι η ικανότητα της γλυκόζης να διεγείρει την απόπτωση των β-κυττάρων. Οι μηχανισμοί με τους οποίους η γλυκοτοξικότητα ασκεί τις δράσεις της είναι πολύπλοκοι και μη πλήρως κατανοητοί. Ωστόσο η απευαισθητοποίηση του β-κυττάρου στα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης, η διαταραχή του μηχανισμού έκκρισης ινσουλίνης από τη γλυκόζη, η αυξημένη οξειδωτική καταπόνηση λόγω της παραγωγής ελεύθερων ριζών οξυγόνου από την οξείδωση των αυξημένων επιπέδων ενδοκυττάριας γλυκόζης, η μείωση της ποσότητας και δράσης των IRS-2 και η αποδιαφοροποίηση του β-κυττάρου εξαιτίας της μειωμένης έκφρασης των μεταγραφικών παραγόντων φαίνεται να κατέχουν κυρίαρχο ρόλο^{51,52}. Πρόσφατες *in vivo* μελέτες έδειξαν ότι παγκρεατικά κύτταρα ποντικών που εκτεθήκαν για 3 ημέρες σε υψηλές συγκεντρώσεις γλυκόζης παρουσίασαν αυξημένη απόπτωση, κυτταροπλασματικό κατακερματισμό DNA, υψηλή ενεργότητα μιας προ-αποπτικής πρωτεάσης (caspase 3), και υψηλή έκφραση της προ-

αποπτικής πρωτεΐνης Βαχ^{53,54,55}. Η γλυκοτοξικότητα ωστόσο φαίνεται να μειώνεται με τη βέλτιστη γλυκαιμική ρύθμιση.

9.4.2 Λιποτοξικότητα

Παρομοίως, η χρόνια αύξηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων (ΕΛΟ) έχει λιποτοξικές επιδράσεις στο πάγκρεας μεταξύ των οποίων και η δυσλειτουργία των β-κυττάρων. Λιποτοξικότητα λοιπόν είναι η ικανότητα των ΕΛΟ να διεγείρουν επίσης την απόπτωση των β-κυττάρων. Οι μηχανισμοί δράσης της λιποτοξικότητας είναι επίσης πολύπλοκοι^{56,57,58}. Οι κυριότεροι είναι η παραγωγή προϊόντων μεταβολισμού των αυξημένων ΕΛΟ όπως κεραμίδια (ceramides) η συσσώρευση του malonyl-CoA και πρόδρομων ουσιών οξειδωτικής καταπόνησης, με αποτέλεσμα αυξημένη απόπτωση των β-κυττάρων. Ένας άλλος πιθανός μηχανισμός είναι η αυξημένη έκφραση της αποσυζευκτικής πρωτεΐνης 2 (uncoupling protein 2, UCP-2) η οποία οδηγεί σε μείωση του ATP και επομένως σε ελάττωση της έκκρισης ινσουλίνης⁵⁹. Τα τελευταία χρόνια δίνεται ιδιαίτερη έμφαση στον ορό γλυκολιποτοξικότητα. Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες ο συνδυασμός υπεργλυκαιμίας και αυξημένων ΕΛΟ οδηγεί σε δυσλειτουργία των β-κυττάρων καθώς και σε μείωση της μάζας τους.

9.4.3 Εναπόθεση αμυλοειδούς

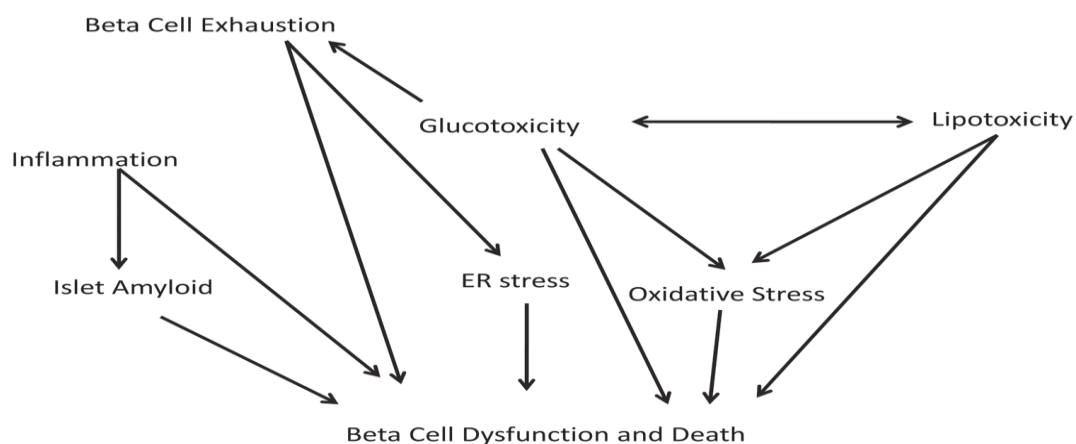
Το αμυλοειδές των νησιδίων αποτελείται από αδιάλυτα ινίδια που σχηματίζονται από το πολυπεπτίδιο αμυλοειδούς των νησιδίων (Islet Amyloid Polypeptide-IAPP) ή αμυλίνη, το οποίο εκκρίνεται μαζί με την ινσουλίνη από τα β-κύτταρα. Αυξημένη εναπόθεση αμυλοειδούς θα μπορούσε να συνεισφέρει στη παθογένεση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2^{60,61,62}. Εναποθέσεις αμυλοειδούς ανευρίσκονται σε πολλούς, αλλά όχι όλους, ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Ο ακριβής όμως ρόλος του δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί. Πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν ότι είναι μάλλον ο σχηματισμός τοξικών IAPP ολιγομερών και όχι η εναπόθεση ώριμων ινιδίων που προκαλεί την κυτταροτοξικότητα⁶³. Φαίνεται ότι η αμυλίνη προκαλεί αύξησης της απόπτωσης του β-κύτταρου και μείωση της πρώτης φάσης έκκρισης ινσουλίνης.

9.4.4 Μιτοχονδριακό και ενδοπλασματικό στρες

Ο αυξημένος μεταβολισμός της γλυκόζης και των ελεύθερων λιπαρών οξέων μέσω της μιτοχονδριακής οξείδωσης προκαλεί την παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου οι οποίες μπορούν να προκαλέσουν είτε απευθείας τοξική βλάβη στα κυτταρικά συστατικά

είτε να αυξήσουν τη δραστηριότητα του παράγοντα NFκB που μπορεί να προκαλέσει απόπτωση των β-κυττάρων. Το ενδοπλασματικό στρες από την άλλη που προκαλείται από τους τοξικούς παράγοντες λόγω της αυξημένης συγκέντρωσης γλυκόζης και ελεύθερων λιπαρών οξέων οδηγεί σε αδυναμία αναδίπλωσης πρωτεϊνών οι οποίες ουσιαστικά συσσωρεύονται εντός του κύτταρου και οδηγούν σε κυτταρικό θάνατο^{64,65,66}.

Οι προαναφερθέντες μηχανισμοί σε συνδυασμό με την συνεχή υπερέκκριση ινσουλίνης από το β-κύτταρο φαίνεται τελικά να συντελούν στη δυσλειτουργία του και να οδηγούν στο κυτταρικό θάνατο. (Εικόνα 22)



Εικόνα 22. Απόπτωση β-κυττάρου

9.5 Ινσουλινοαντίσταση

Ως ινσουλινοαντίσταση χαρακτηρίζεται η κατάσταση κατά την οποία η ινσουλίνη αδυνατεί να προκαλέσει τις βιολογικές δράσεις της σε συγκεντρώσεις που στα φυσιολογικά άτομα είναι αποτελεσματικές. Παρά τις τεράστιες προόδους στη μοριακή βιολογία και τη συνεχή αναγνώριση όλο και περισσότερων μορίων που σχετίζονται με τη σηματοδότηση του καταρράκτη της ινσουλίνης ο μοριακός μηχανισμός στον οποίο βασίζεται η ανάπτυξη της αντίστασης στην ινσουλίνη στον άνθρωπο παραμένει μερικώς μόνο κατανοητός. Αυτό που έχει καταστεί σαφές είναι ότι η ευαισθησία στην ινσουλίνη επηρεάζεται από μια σειρά διαφορετικών παραγόντων, όπως η γενετική, η ηλικία, η άσκηση, τα διατροφικά θρεπτικά συστατικά, τα φάρμακα, η παχυσαρκία και η κατανομή του λιπώδους ιστού στο σώμα (σπλαχνική η μη). Παρακάτω παρατίθενται τα μονοπάτια

που έχουν αναγνωρισθεί και φαίνεται να κατέχουν έναν κομβικό ρόλο στην αντίσταση της ινσουλίνης.

9.5.1 Το μονοπάτι της PKB/AKT

Τα τελευταία χρόνια αρκετές μελέτες απέδειξαν ότι η PKB/AKT κατέχει ένα σημαντικό ρόλο στην ομοιοστασία της γλυκόζης προάγοντας στο ήπαρ την σύνθεση γλυκογόνου και καταστέλλοντας την ηπατική παράγωγη γλυκόζης στους μυϊκούς ιστούς, συντελώντας στην κινητοποίηση των GLUT-4 από το εσωτερικό των κύτταρων προς την κυτταρική μεμβράνη^{67,68,69}. Έχει δειχθεί ότι μεταλλάξεις που αφορούν την ισομορφή AKT2 προκαλούν σοβαρή αντίσταση στην ινσουλίνη και οι ασθενείς με τέτοιες μεταλλάξεις παρουσιάζουν έναν κλινικό φαινότυπο που μοιάζει αρκετά με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2^{70,71}. Η μεταλλαγμένη κινάση σε αυτούς τους ασθενείς αδυνατεί να φωσφορυλιώσει τις υπόλοιπες πρωτεΐνες στόχους έτσι ώστε να προκαλέσει αναστολή της PEPCK ενός γλυκονεογενετικού ενζύμου⁷².

9.5.2 Μεταλλάξεις στις IRS πρωτεΐνες

Στους ανθρώπους έχουν αναγνωρισθεί σπάνιες μεταλλάξεις στην πρωτεΐνη IRS-1 που συνδέονται με αντίσταση στην ινσουλίνη. Πειράματα σε ποντίκια με μεταλλάξεις στη IRS-1 απέδειξαν την ύπαρξη αντίστασης κυρίως στους μύες και στο λιπώδη ιστό^{73,74,75}. Επιπροσθέτως πρόσφατες μελέτες σε ποντίκια με εξάλειψη του γονιδίου που κωδικοποιεί την IRS-2 απέδειξαν την ανάπτυξη ινσουλινοαντίστασης καθώς και έκπτωσης του β-κύτταρου^{76,77}.

9.5.4 Φωσφορυλίωση σερίνης-θρεονίνης

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η φωσφορυλίωση της σερίνης των υποδοχέων της ινσουλίνης και των IRS πρωτεϊνών τροποποιεί τη μεταγωγή του σήματος της ινσουλίνης. Η φωσφορυλίωση της σερίνης ελαττώνει τη δραστικότητα κινάσης της τυροσίνης του υποδοχέα της ινσουλίνης και μειώνει τόσο τη σύζευξη του υποδοχέα με τις IRS πρωτεΐνες όσο και την δέσμευση και ενεργοποίηση της PI3 κινάσης επηρεάζοντας τη διέγερση μεταφοράς γλυκόζης⁷⁸. Έχει προταθεί ότι οι συνθήκες περίσσειας θρεπτικών συστατικών, φλεγμονής και ενδοκυττάριου στρες, καθώς και τα ελεύθερα λιπαρά οξέα και ο TNF παράγοντας προάγουν την φωσφορυλίωση της σερίνης από ενδοκυττάρια κινάσες συντελώντας στην επιδείνωση της ινσουλινοαντίστασης⁷⁹.

9.5.6 Οικογένεια πρωτεϊνών FOX

Η υπεργλυκαιμία νηστείας στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη οφείλεται κυρίως στην αντίσταση που εκδηλώνεται στη δράση της ινσουλίνης στο ήπαρ. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η ινσουλίνη αδυνατεί να αναστέλλει τα δυο κυρία γλυκογενετικά ένζυμα στα ηπατοκύτταρα, τη PEPCK και την G-6-Pase. Έχει προταθεί ότι οι FOX πρωτεΐνες κατέχουν κρίσιμο ρολό στην από την ινσουλίνη εξαρτώμενη έκφραση γονιδίων που κωδικοποιούν ένζυμα γλυκονογένεσης^{80,81}. Η FOX 1 φαίνεται να φωσφορυλιώνεται έπειτα από τη μεταγωγή του σήματος της ινσουλίνης από την AKT και να αναστέλλει τη δράση της. Η μειωμένη ενεργότητα της AKT2 που παρατηρείται σε καταστάσεις αυξημένης αντίστασης προκαλεί μειωμένη φωσφορυλίωση των FOX πρωτεϊνών με αποτέλεσμα να διατηρείται κανονικά η ενεργότητά τους, επιτρέποντας να εισχωρήσουν στο πυρήνα με σκοπό την εκκίνηση διαδικασιών μεταγραφής εκκινητών γλυκονογενετικών γονιδίων και επιδεινώνοντας περαιτέρω την υπεργλυκαιμία^{82,83,84}.

9.5.7 Η οδός της PI3 κινάσης

Οι PI3 κινάσες είναι ετεροδιμερή μόρια που αποτελούνται από μια ρυθμιστική και μια καταλυτική υπομονάδα. Μέχρι σήμερα έχουν αναγνωριστεί πέντε διαφορετικές ρυθμιστικές υπομονάδες οι p85α, p55α, p50, p85β και p55γ. Μια από αυτές τις ρυθμιστικές υπομονάδες είναι συνδεδεμένη με μια από τις 4 γνωστές καταλυτικές υπομονάδες (p110α, p110β, p110γ, p110δ). Υπό φυσιολογικές συνθήκες οι p85 υπομονάδες βρίσκονται σε περίσσεια σε σύγκριση με το σύμπλεγμα p85-p110. Τόσο οι p85 ελεύθερες όσο και το σύμπλεγμα p85-p110 ανταγωνίζονται για την ίδια θέση σύνδεσης στις IRS πρωτεΐνες^{85, 86, 87, 88}. Καταστάσεις που οδηγούν σε αυξημένη έκφραση των p85 αυξάνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη διότι ουσιαστικά μειώνουν τη δυνατότητα να συνδεθεί το ετεροδιμερές μόριο PI3 κινάσης με τις IRS πρωτεΐνες ώστε να ενεργοποιηθεί το κατάλληλο μονοπάτι. Πρόσφατες μελέτες κατέδειξαν ότι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη κύησης, παχύσαρκοι καθώς και άτομα των οποίων οι διατροφικές συνήθειες περιλαμβάνουν υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά μπορούν να εμφανίσουν διαταραχή στην ισορροπία της αναλογίας p85-p110 με p85^{89,90}. Ο Barbour και οι συνεργάτες του κατέδειξαν ότι η ανθρώπινη αυξητική ορμόνη, της οποίας τα επίπεδα αυξάνονται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, προκαλεί αύξηση της p85 ρυθμιστικής υπομονάδας στους μυϊκούς ιστούς μειώνοντας έτσι την ευαισθησία στην ινσουλίνη⁹¹.

9.5.8 Πρωτεϊνική κινάση C

Οι ισομορφές της PKC κατηγοριοποιούνται με βάση την ικανότητα τους να αλληλεπιδρούν με ασβέστιο ή/και διακυλογλυκερόλη ή με κανένα από τα δύο. Αναγνωρίζονται οι κλασικές (cPKCα, βI, βII, γ) που ενεργοποιούνται από ασβέστιο και διακυλογλυκερόλη, οι νέες (nPKC δ, ε, θ, η) που ενεργοποιούνται μόνο από διακυλογλυκερόλη και οι άτυπες (aPKC ζ, λ) που δεν αποκρίνονται ούτε στο ασβέστιο ούτε στη διακυλογλυκερόλη⁹². Οι aPKC συμμετέχουν στη μεταγωγή του σήματος της ινσουλίνης καθώς ενεργοποιούνται από την οδό της PKB/AKT κινάσης ή/και από την φωσφορυλίωση της PKD-1 και συντελούν στην ινσουλινοεξαρτώμενη πρόσληψη γλυκόζης και στη μετατόπιση των GLUT-4 στους μύες και τα λιποκύτταρα. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ή τρωκτικά με αντίσταση στην ινσουλίνη έχουν μειωμένη ενεργοποίηση των aPKC. Οι cPKCs και η nPKCs ως κινάσες σερίνης θρεονίνης επιτελούν κυρίως αρνητική ανάδραση στον υποδοχέα της ινσουλίνης και στις IRS πρωτεΐνες, εμποδίζοντας τους να συνδεθούν με την PI3 κινάση με αποτέλεσμα την απευαισθητοποίηση του μονοπατιού.^{93,94} Η υπερσινουλιναίμια, η υπεργλυκαιμία και τα αυξημένα επίπεδα ελεύθερων λιπαρών οξέων οδηγούν σε αυξημένη ενδοκυττάρια συγκέντρωση μεταβολιτών λιπιδίων όπως ακυλ-CoAs και διακυλογλυκερόλης που αυτά με τη σειρά τους ενεργοποιούν τις κλασικές και νεότερες ισομορφές PKC⁹⁵. Η φωσφορυλίωση σερίνης-θρεονίνης των IRS παρεμποδίζει την ικανότητα τους να συνδέονται με τον υποδοχέα της ινσουλίνης και την κινάση PI3 με αποτέλεσμα την απευαισθητοποίηση του μονοπατιού της PI3 κινάσης και την εκδήλωση αυξημένης αντίστασης.

9.5.9 PC1 παράγοντας

Είναι μια μεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη με δραστηριότητα πυροφωσφατάσης που δρα ως αναστολέας της τυροσινικής κινάσης του υποδοχέα της ινσουλίνης. Η ιστική έκφραση του PC1 είναι αυξημένη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και παχυσαρκία και σχετίζεται με μειωμένη φωσφορυλίωση τυροσίνης του υποδοχέα της ινσουλίνης και με μειωμένη πρόσληψη γλυκόζης στους μύες⁹⁶.

9.5.10 Λιπώδης ιστός

Ο λιπώδης ιστός δρα ως ενδοκρινικό όργανο και παράγει μεγάλες ποσότητες λιποκυτταροκινών. Οι κυταροκίνες αυτές αποτελούν δραστικούς ορμονικούς ή

μεταβολικούς παράγοντες⁹⁷. Σημαντικές λιποκυτταροκίνες είναι η λεπτίνη, η αδιποδεκτίνη, η ρεζιστίνη και η βισφατίνη. Άλλες κυτταροκίνες που παράγει ο λιπώδης ιστός είναι ο TNF-α, η IL6, ο PA1 και το αγγειοτενσινογόνο. Ο ρόλος της λεπτίνης στη ρύθμιση της πρόσληψης τροφής και της ενεργειακής δαπάνης είναι καθιερωμένος⁹⁸. Οι άνθρωποι με ανεπάρκεια λεπτίνης ή μεταλλάξεις υποδοχέα λεπτίνης είναι παχύσαρκοι⁹⁹. Επιπλέον, έχει άμεσες επιδράσεις στην ευαισθησία στην ινσουλίνη και μπορεί επίσης να αντιστρέψει την αντίσταση στην ινσουλίνη σε ποντίκια με συγγενή λιποδυστροφία. Η αδιπονεκτίνη έχει θετική επίδραση στην ευαισθητοποίηση στην ινσουλίνη, καθώς ενισχύει την αναστολή της παραγωγής ηπατικής γλυκόζης και αυξάνει την πρόσληψη και χρήση γλυκόζης στο λίπος και στους μύς¹⁰⁰. Η έκφραση της αδιπονεκτίνης μειώνεται στους παχύσαρκους ανθρώπους και σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Ο TNF α επάγει τη φωσφορυλίωση της σερίνης της IRS1 μειώνοντας έτσι την ικανότητα της να φωσφορυλιώνεται από την τυροσινική κινάση του υποδοχέα της ινσουλίνης διαταράσσοντας την κατιούσα μεταγωγή του σήματος από την ινσουλίνη, με αποτέλεσμα την μείωση εξόδου των GLUT-4 στην κυτταρική μεμβράνη και αυξάνοντας με αυτό τον τρόπο την αντίσταση στην ινσουλίνη¹⁰¹.

9.5.11 Μιτοχονδριακή δυσλειτουργία

Είναι γνωστό εδώ και πολλά χρόνια ότι η σοβαρή μιτοχονδριακή δυσλειτουργία μπορεί να οδηγήσει σε διαβήτη¹⁰². Σε μία μελέτη με υγιείς ηλικιωμένους εθελοντές με σοβαρή αντίσταση στην ινσουλίνη στο μυϊκό ιστό, βρέθηκε ότι υπάρχει μείωση κατά 40% των επιπέδων οξειδωτικής φωσφορυλιωτικής δραστηριότητας που σχετίζεται με αυξημένη περιεκτικότητα σε ενδομυϊκά και ενδοηπατικά λιπίδια¹⁰³. Αυτή η μελέτη υποδηλώνει ότι η επίκτητη απώλεια της μιτοχονδριακής λειτουργίας που σχετίζεται με τη γήρανση προδιαθέτει ηλικιωμένα άτομα στη συσσώρευση ενδομυοκυτταρικών λιπιδίων, με αποτέλεσμα την αντίσταση στην ινσουλίνη. Περαιτέρω, διαπιστώθηκε ότι η πυκνότητα των μιτοχονδρίων μειώθηκε κατά 38%, η περιεκτικότητα ενδομυοκυτταρικών λιπιδίων αυξήθηκε κατά 60% και η φωσφορυλίωση σερίνης του IRS-1 ήταν κατά 50% αυξημένη στους νεαρούς απογόνους των γονέων με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 που εμφάνιζαν αντίσταση στην ινσουλίνη¹⁰⁴.

10 . ΣΟΥΛΦΟΝΥΛΟΥΡΙΕΣ

10.1 Ιστορική αναδρομή

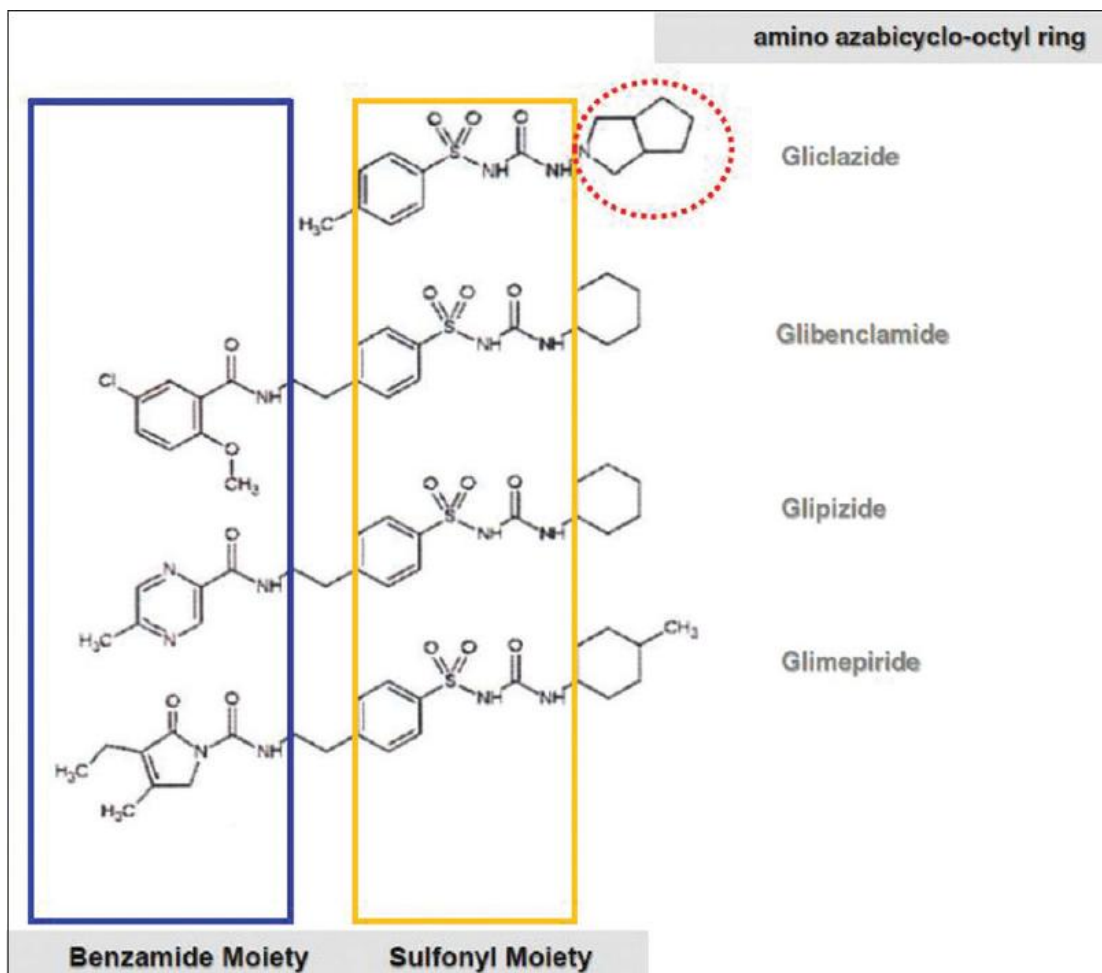
Το 1942 ο Janbon, ένας Γάλλος ιατρός και οι συνεργάτες του, διαπίστωσαν ότι ένα παράγωγο της σουλφοναμίδης (ισοπροπυλθειαδιαζόλη) το οποίο χρησιμοποιούνταν για την αντιμετώπιση του τυφοειδούς πυρετού προκάλεσε σε 2 ασθενείς βαρύ υπογλυκαιμικό επεισόδιο με συνέπεια το θάνατο¹⁰⁵. Ταυτόχρονα ο Loubatiers μελετούσε τις φαρμακολογικές ιδιότητες των παραγώγων των σουλφοναμιδών και αυτός ήταν που έδωσε τον όρο «σουλφονυλουρία» το 1946 στα νέα αυτά παράγωγα που εμφάνιζαν υπογλυκαιμική δράση μέσω διέγερσης των β-κυττάρων του παγκρέατος^{106,107}. Αλλαγές στο αρχικό μόριο της ισοπροπυλθειαδιαζόλης (διάσπαση του ετεροκυκλικού δακτυλίου και αντικατάσταση της αμινομάδας του βενζοϊκού δακτυλίου) είχαν σαν αποτέλεσμα την μείωση της τοξικότητας και την ενίσχυση της υπογλυκαιμικής δράσης. Το 1954 οι Franke και Fucks παρατήρησαν ότι μια άλλη σουλφονυλουρία (BZ55 ή καρβουταμίδη) προκαλούσε σημαντική υπογλυκαιμική δράση σε μη διαβητικούς ασθενείς και διατέθηκε στην αγορά το 1955, αλλά αποσύρθηκε γρήγορα λόγω ηπατοτοξικότητας^{180,109}.

Το 1956 διατέθηκε η τολβουταμίδη και η τολαζαμίδη και το 1958 η χλωροπροπαμίδη, και η ακετοεξαμίδη. Οι ουσίες αυτές αποτέλεσαν τα πρώτα φάρμακα για την αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και ανήκουν στις σουλφονυλουρίες πρώτης γενιάς. Στα τέλη της δεκαετίας '60, η προσθήκη μιας κυκλοεξυλικής ομάδας στην πλάγια αλειφατική αλυσίδα του βενζοϊκού δακτυλίου και πολύ αργότερα ενός άλλου δακτυλίου στο άλλο άκρο του μορίου, έδωσε δραστικότερες χημικές ιδιότητες στις 2ης γενιάς σουλφονυλουρίες: γλιβενκλαμίδη, γλικλαζίδη, γλιπιζίδη και γλυβουρίδη. Το 1996, κυκλοφόρησε η γλιμεπιρίδη και κατατάχθηκε στις 3ης γενιάς σουλφονυλουρίες ή κατά άλλους στις 2ης γενιάς.

10.2 Δομή σουλφονυλουριών

Όλες οι σουλφονυλουρίες αποτελούνται από ένα κεντρικό σουλφονυλουρικό τμήμα το οποίο είναι υδρόφιλο. Η επιπλέον προσθήκη λιπόφιλων ομάδων, μιας κυκλοεξυλικής ομάδας στην πλάγια αλειφατική αλυσίδα του βενζοϊκού δακτυλίου (AR) και ενός άλλου δακτυλίου στο άλλο άκρο του μορίου προσδίδει στο κάθε μόριο

σουλφονουριίας διαφορετικές ιδιότητες ως προς το μεταβολισμό, την απορρόφηση και τη διάρκεια δράσης. (Εικόνα 23)

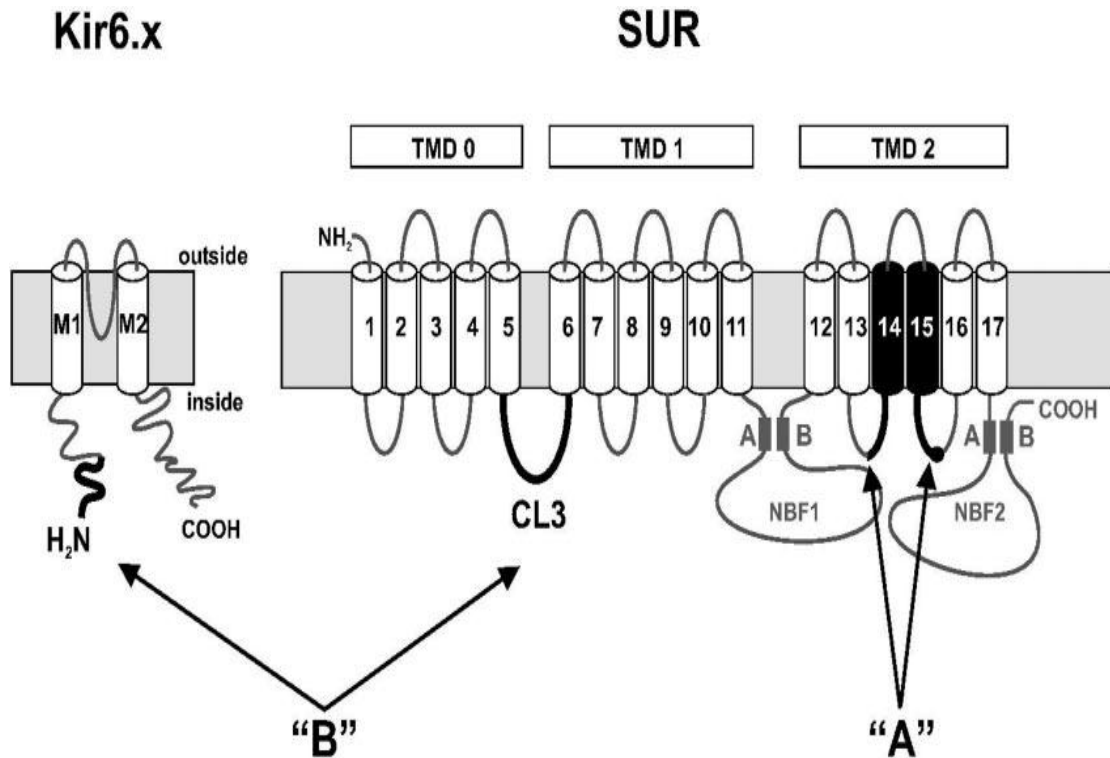


Εικόνα 23. Δομή σουλφονουριών

10.3 Θέσεις σύνδεσης σουλφονουριών

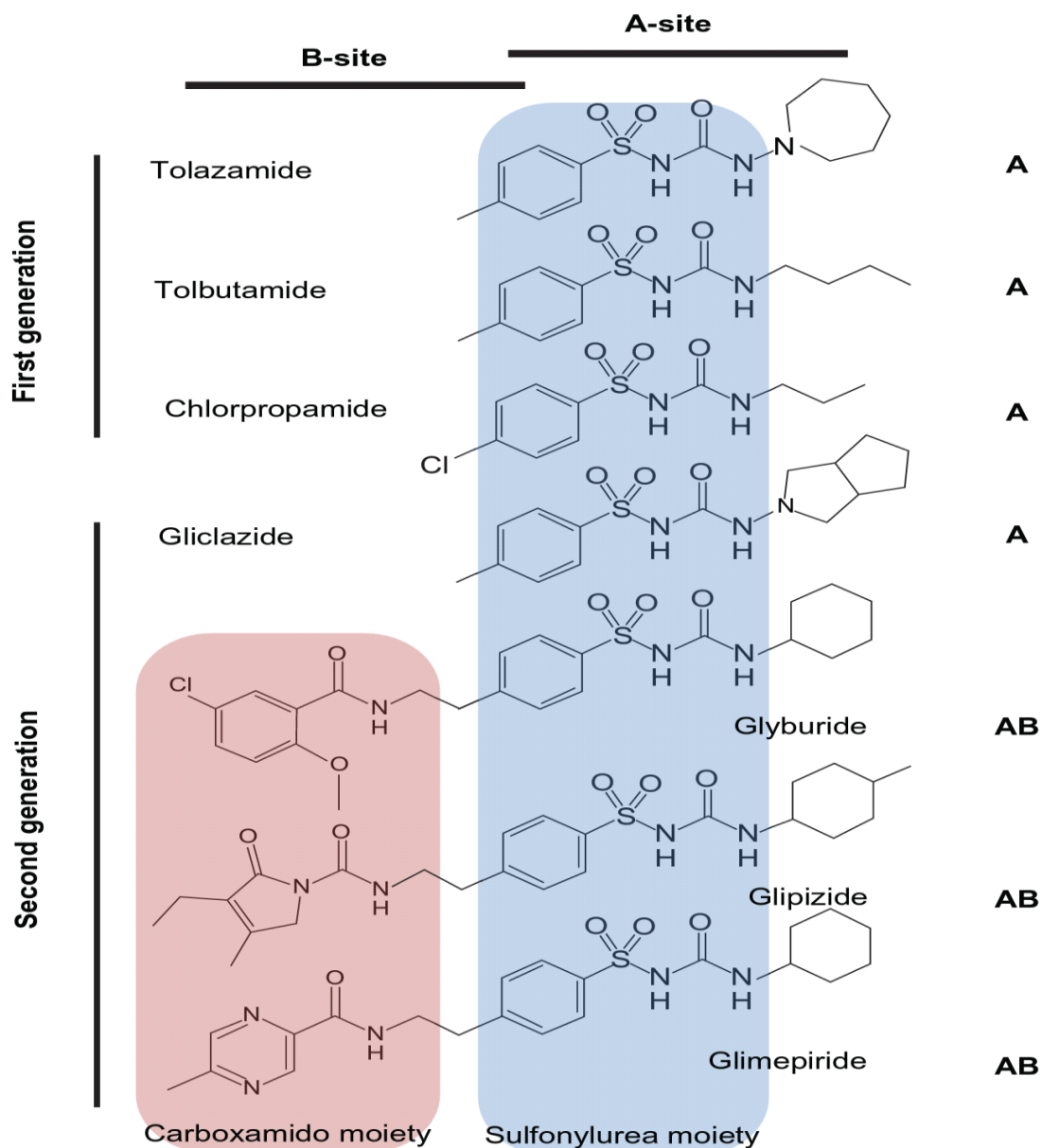
Έως σήμερα έχουν αναγνωρισθεί δύο θέσεις σύνδεσης των σουλφονουριών στους εξαρτώμενους από ATP διάλυους καλίου. Η θέση «Α» εντοπίζεται στις ενδοκυττάρειες αλληλουχίες αμινοξέων που ενώνουν τις TMD 14 και TMD 15 διαμεμβρανικές αλυσίδες της υπομονάδας SUR1. Η θέση «Β» αποτελείται από την ενδοκυττάρια αλυσίδα CL3 (loop) που ενώνει τις TMD 5 και TMD 6 διαμεμβρανικές

αλυσίδες της υπομονάδας SUR1 καθώς και από το αμινοτελικό άκρο της KIR 6.2. (Εικόνα 24)



Εικόνα 24. Θέσεις σύνδεσης σουλφονουριών στους εξαρτώμενους από ATP δίαυλους καλίου.

Με βάση το σημείο που συνδέονται οι σουλφονουρίες μπορούν να χωριστούν σε 2 κατηγορίες. Στην πρώτη κατηγορία ανήκουν οι ουσίες όπως τολβουταμίδη και η γλικλαζίδη που συνδέονται αποκλειστικά στη θέση «Α»¹¹⁰. Στην δεύτερη κατηγορία ανήκουν ουσίες που ενώνονται τόσο με την θέση «Α» όσο και με τη θέση «Β» ταυτόχρονα όπως η γλιμεπιρίδη και η γλιβεκλαμίδη^{111,112}. (Εικόνα 25)



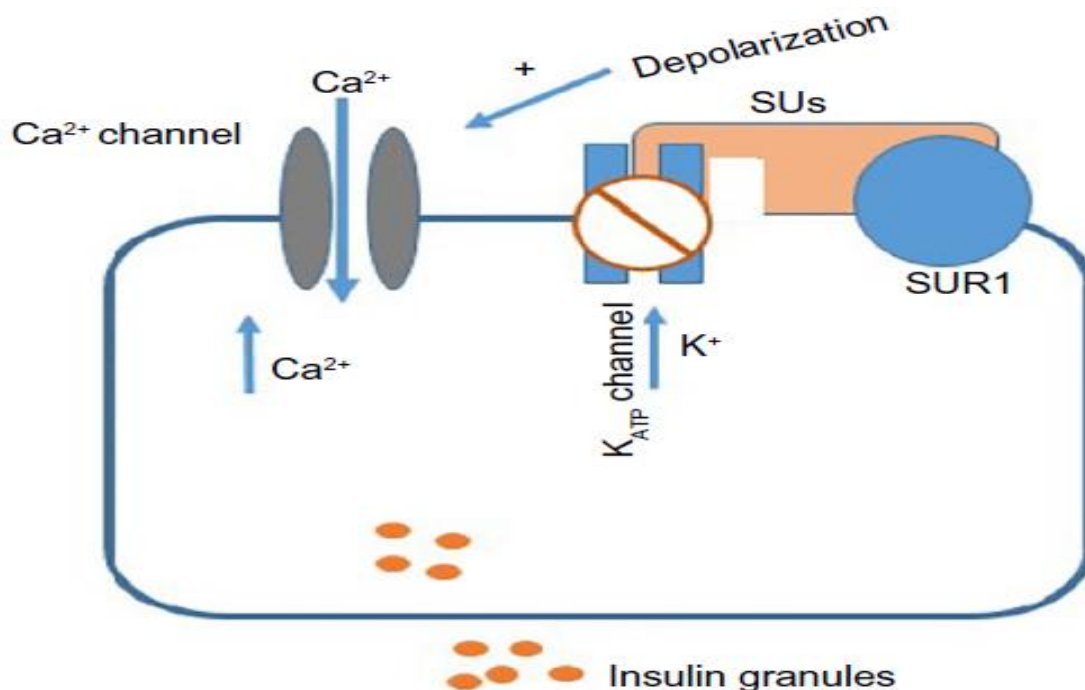
Εικόνα 25. Κατάταξη σουλφονουριών ανάλογα με τη θέση σύνδεσης

10. 4 Τρόπος δράσης σουλφονουριών

Τα μόρια Mg-ATP και Mg-ADP όταν συνδεθούν με την SUR 1 διεγείρουν την Kir6.2 έτσι ώστε να παραμείνει ανοιχτός ο διάυλος. Οι σουλφονουρίες δρουν ανταγωνιστικά ως προς τα μόρια Mg-ATP και Mg-ADP εμποδίζοντάς τα να προσδεθούν στην SUR1¹¹⁴. Με αυτό τον τρόπο προκαλείται το κλείσιμο των εξαρτώμενων από ATP διαύλων καλίου, με αποτέλεσμα εκπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης, διάνοιξη των

διαύλων Ca^{++} , εισροή Ca^{++} στο β -κύτταρο, σύσπαση των μικροκυστιδίων ινσουλίνης και τελικά έκκριση ινσουλίνης¹¹⁵(Εικόνα 26).

Οι σουλφονουλουρίες δρουν τόσο στην φάση 1 όσο και στη φάση 2 έκκρισης της ινσουλίνης, δρουν ανεξάρτητα από τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα και παρά την χαμηλή συγκέντρωσή της συνεχίζουν να διεγείρουν το β -κύτταρο για έκκριση ινσουλίνης αυξάνοντας έτσι το κίνδυνο υπογλυκαιμίας^{116,117}.



Εικόνα 26. Μηχανισμός δράσης σουλφονουλουριών

10.4.1 Πλειότροπες δράσεις σουλφονουλουριών

Από καιρό έχει παγιωθεί η άποψη ότι οι σουλφονουλουρίες εμφανίζουν και άλλες δράσεις πέρα από την αναστολή των διαύλων καλίου για την έκκριση ινσουλίνης. Πράγματι πρόσφατες μελέτες απέδειξαν ότι οι σουλφονουλουρίες δρουν και στο α -κύτταρο του παγκρέατος καταστέλλοντας την έκκριση γλυκαγόνης¹¹⁸. Έχει επίσης προταθεί ότι οι σουλφονουλουρίες μειώνουν την ηπατική πρόσληψη και κάθαρση της ινσουλίνης. Επιπλέον οι νεότερες σουλφονουλουρίες αυξάνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη μέσω αύξησης της μεταγραφής των GLUT4¹¹⁹.

Πρόσφατες *in vitro* μελέτες έδειξαν ότι η γλιμεπιρίδη έχει την ικανότητα να μειώνει τα AGEs και τον διαλυτό υποδοχέα για AGE (sRAGE) μειώνοντας έτσι τις επιπλοκές που προκαλούνται από τα προϊόντα αυτά¹²⁰. Η γλυκλαζίδη από την άλλη

φαίνεται να μειώνει την παραγωγή ηπατικής γλυκόζης, βελτιώνοντας τη γλυκαιμία της νηστείας. Επίσης εμφανίζει αγγειοπροστατευτικές δράσεις, μειώνοντας τη μικροθρόμβωση μέσω μερικής αναστολής της συσσώρευσης και προσκόλλησης των αιμοπεταλίων και μέσω αύξησης στο αγγειακό ενδοθήλιο της ινωδολυτικής δραστηριότητας¹²¹. (Εικόνα 27)

Pleiotropic effect	Mechanism
Insulin clearance	Inhibits metabolic clearance rate of insulin
Glucagon secretion	Inhibit glucagon secretion from pancreatic α -cells
Insulin sensitization	Improves insulin sensitization and decreases insulin resistance in peripheral tissues
Ischemic preconditioning	Impairs ischemic preconditioning in cardiac myocytes by binding to SUR2A SUs differ in tissue selectivity for binding to SURs and display different levels of CV risk Gliclazide does not interfere with nicorandil activity and does not interfere with ischemic preconditioning Glimepiride induces ischemic preconditioning, suppresses ventricular tachycardia and lowers BP
Anti-oxidative	Decrease toxic AGEs and sRAGE
Angiogenesis	Glimepiride reduces plasma VEGF and FGF-2 levels
Vascular health	Induces G-CSF and GM-CSF levels

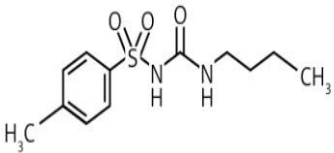
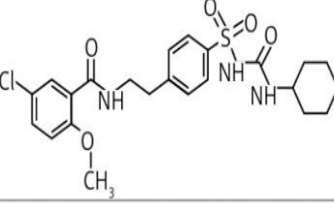
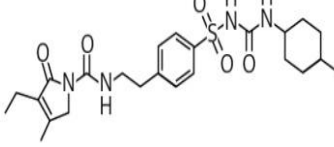
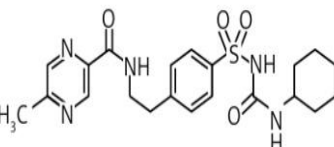
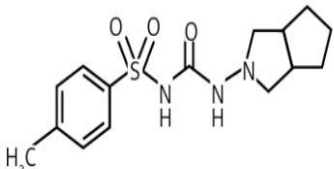
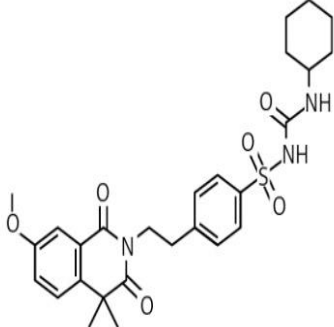
SUs: Sulfonylureas, SUR: Sulfonylurea receptor, CV: Cardiovascular, AGEs: Advanced glycation end-products, sRAGE: Soluble receptor of advanced glycation end-products, VEGF: Vascular endothelial growth factor, FGF-2: Fibroblast growth factor-2, G-CSF: Granulocyte-colony stimulating factor, GM-CSF: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, BP: Blood pressure

Εικόνα 27. Πλειότροπες δράσεις σουλφονυλουριών

10.5 Φαρμακοκινητική σουλφονυλουριών

Όλες οι σουλφονυλουρίες απορροφώνται από το γαστρεντερικό σωλήνα έπειτα από την από του στόματος χορήγηση τους. Ωστόσο καθεμία σουλφονυλουρία απαιτεί ένα διαφορετικό χρόνο απορρόφησης και παρουσιάζει διαφορετική βιοδιαθεσιμότητα από τις άλλες. Μετά από την απορρόφηση τους στο αίμα οι σουλφονυλουρίες συνδέονται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και ειδικότερα με την αλβουμίνη σε ποσοστό άνω του 90 % του

φαρμάκου. Η ισχύς των φαρμάκων αυτών εξαρτάται από τον ρυθμό με τον οποίο μεταβολίζονται, από τη δραστικότητα των μεταβολικών προϊόντων που προκύπτουν και από το ρυθμό απέκκρισης τους. Ο ρυθμός με τον οποίο μεταβολίζονται η τολβουταμίδη και η τολαζαμίδη είναι ταχύς ενώ για την χλωροπροπαμίδη είναι βραδύς και για τις υπόλοιπες είναι ενδιάμεσος¹²². Η γλιβενκλαμίδη και η γλιμεπιρίδη έπειτα από τον ηπατικό μεταβολισμό δίνουν ενεργούς μεταβολίτες ενώ οι υπόλοιπες σουλφονουλουρίες αποδίδουν ανενεργούς μεταβολίτες¹²³. Κατά κύριο λόγο τα φάρμακα αυτά απεκκρίνονται από τα ούρα ενώ σε μικρότερο ποσοστό από τη χολή. Είναι κατανοητό ότι η νεφρική ανεπάρκεια αυξάνει την δράση αυτών των φαρμάκων. Ωστόσο η γλικλαζίδη απεκκρίνεται κατά 65% από τους νεφρούς και παρουσιάζει τη μικρότερη νεφρική αποβολή σε σχέση με τα άλλα φάρμακα μια ιδιότητα χρήσιμη στην κλινική πράξη διότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί ακόμα και σε ασθενείς με χαμηλή νεφρική λειτουργία¹²⁴. (Εικόνα 28)

Molecules	Gen.	Dose [mg]	Duration of action* T1/2	Activity of metabolites T1/2	Elimination	Structure
Tolbutamide	I	500–2000	Short 4.5 to 6.5 h	Inactive	Urine ≈ 100%	
Glibenclamide	II	2.5–15	Intermediate to long 5 to 7 h	Active 10 h	Bile ≈ 50%	
Glimepiride	II	1–6	Intermediate 5 to 8 h	Active 3 to 6 h	Urine ≈ 80%	
Glipizide	II	2.5–20	Short to intermediate 2 to 4 h	Inactive	Urine ≈ 70%	
Gliclazide	II	40–320	Intermediate 10 h	Inactive	Urine ≈ 65%	
Gliquidone	II	15–180	Short to intermediate 3 to 4 h	Inactive	Bile ≈ 95%	

*Short duration of activity means < 12 h, intermediate 12–24 h, long over 24 h.

Εικόνα 28. Φαρμακολογικά χαρακτηριστικά σουλφονουριών

10.6 Αξιολόγηση υπογλυκαιμικής δράσης

Οι σουλφονουλουρίες έχουν ισχυρή αντιυπεργλυκαιμική δράση τόσο ως μονοθεραπεία όσο και σε συνδυασμό με τα αλλά από του στόματος αντιυπεργλυκαιμικά φάρμακα. Σε μια πρόσφατη μετανάλυση βρέθηκε ότι η μονοθεραπεία με σουλφονουλουρία μειώνει τη HbA1c κατά 1,51% περισσότερο από το εικονικό φάρμακο¹²⁵. Συνολικά, στις μελέτες σύγκρισης με εικονικό φάρμακο, διαπιστώθηκε ότι η θεραπεία με σουλφονουλουρία μειώνει τη γλυκόζη πλάσματος νηστείας κατά 20-40 mg/dL, την μεταγευματική τιμή γλυκόζης κατά 50-70 mg/dL και την HbA1c κατά 1,0% -2,0%^{126,127}. Ορισμένες κλινικές μελέτες, συμπεριλαμβανομένων των UKPDS, ADVANCE, ADOPT και VADT-FS, έδειξαν ότι ο εντατικός γλυκαιμικός έλεγχος με θεραπεία με σουλφονουλουρία (γλιπιζίδη στη UKPDS, γλικλαζίδη MR στην ADVANCE, γλιβενκλαμίδη στην ADOPT και γλιμεπιρίδη στη VADT –FS) συσχετίστηκε με μείωση της HbA1c και με βελτίωση των μακροπρόθεσμων αποτελεσμάτων^{128,129,130}. Οι μετανalύσεις των τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών (RCTs) που συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα της μετοφομίνης και της μονοθεραπείας με γλιμεπιρίδη ανέφεραν ότι η γλιμεπιρίδη ήταν εξίσου αποτελεσματική με τη μετοφομίνη στην επίτευξη του γλυκαιμικού ελέγχου¹³¹.

10.7 Αποτελεσματικότητα στη μείωση των μακροαγγειακών και μικροαγγειακών επιπλοκών

Η μετοφομίνη, οι σουλφονουλουρίες και η ακαρβόζη είναι τα μόνα από του στόματος χορηγούμενα αντιδιαβητικά φάρμακα με καταγεγραμμένα μακροχρόνια αποτελέσματα. Μία θετική μακροπρόθεσμη έκβαση με εντατική θεραπεία βασισμένη σε σουλφονουλουρίες ήταν εμφανής από την μελέτη UKPDS και τη μελέτη ADVANCE^{128,132}. Η δεκαετής παρακολούθηση στη μελέτη UKPDS πρότεινε ότι ο εντατικός έλεγχος είτε με ινσουλίνη είτε με σουλφονουλουρίες συσχετίστηκε με σχετική μείωση του κινδύνου για οποιοδήποτε πρωτογενές τελικό σημείο σχετικό με το διαβήτη, όπως η μικροαγγειακή νόσος (24%, P = 0,001), το έμφραγμα του μυοκαρδίου (15%, P = 0,01) και ο θάνατος από οποιαδήποτε αιτία (13%, P = 0,007)¹³³. Η μελέτη ADVANCE, με στρατηγική εντατικού ελέγχου της γλυκόζης (\leq HbA1c 6,5%) με τη γλικλαζίδη MR οδήγησε σε σημαντικές μειώσεις σε συνδυασμένα μείζονα μακροαγγειακά και μικροαγγειακά συμβάματα¹²⁸.

Επιπλέον, παρατηρήθηκε μείωση του κινδύνου εμφάνισης σοβαρών επιπλοκών του

διαβήτη κατά 10%, μείωση 21% στη διαβητική νεφροπάθεια και μείωση 30% στην ανάπτυξη της μακροαλβουμινουρίας σε ασθενείς που έλαβαν εντατική θεραπεία¹²⁸. Παρόμοια ευρήματα παρατηρήθηκαν στη μελέτη παρατήρησης ADVANCE ON, όπου η εντατική προσέγγιση με θεραπεία με γλικλαζίδη, μείωσε τον κίνδυνο εμφάνισης μικροαγγειακών επιπλοκών¹³⁴. Συγκεκριμένα έδειξε ότι η χορήγηση γλικλαζίδης συνοδεύεται από όφελος στη νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου, όφελος το οποίο διατηρείται μακροχρόνια. Η μελέτη VADT-FS, με μακροπρόθεσμη παρακολούθηση διαβητικών ασθενών υψηλού κινδύνου που υποβάλλονταν σε εντατική αγωγή με συνδυασμό αντιδιαβητικών φαρμάκων όπως μετφορμίνη, γλιμεπιρίδη, ροσιγλιταζόνη και ινσουλίνη ανακοίνωσε δεκαετή αποτελέσματα που καταδεικνύουν ότι σε σύγκριση με τη συνήθη θεραπεία, η εντατική θεραπεία οδηγεί σε σημαντική μείωση κατά 17% των κύριων καρδιαγγειακών συμβαμάτων, χωρίς διαφορά στη θνησιμότητα. Αυτά τα δεδομένα παρέχουν στοιχεία ότι μια τρέχουσα θεραπευτική αγωγή πολλαπλών φαρμάκων (η οποία περιλαμβάνει γλιμεπιρίδη) μπορεί να συσχετιστεί με σημαντική μείωση των κύριων μακροαγγειακών συμβαμάτων, ακόμη και μεταξύ των ηλικιωμένων ασθενών που είχαν διαβήτη για πολλά χρόνια¹³⁰.

10.8 Παρενέργειες σουλφονουριών

10.8.1 Υπογλυκαιμία

Γενικά οι σουλφονουριές θεωρούνται καλά ανεκτός φάρμακα. Η πιο συχνή παρενέργεια είναι η υπογλυκαιμία, πιο συχνά με τις σουλφονουριές μακράς δράσης όπως η χλωροπραμίδη και η γλιβενκλαμίδη. Ωστόσο όλες οι σουλφονουριές μπορούν να προκαλέσουν υπογλυκαιμία κυρίως λόγω αυξημένης δοσολογίας. Οι σουλφονουριές διαφέρουν μεταξύ τους ως προς τη συχνότητα υπογλυκαιμιών κυρίως λόγω του διαφορετικού χρόνου δράσης και της διαφορετικής συγγενείας τους ως προς τον υποδοχέα τους¹³⁵. Οι σουλφονουριές που έχουν στη δομή τους και το σουλφονουρικό και το βενζαμιδικό τμήμα συνδέονται σταθερότερα με την 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 ινσουλίνης¹³⁶. Τέτοιες σουλφονουριές είναι η γλιβενκλαμίδη και η γλιμεπιρίδη.

Η υπογλυκαιμία που προκαλείται από τις σουλφονουριές είτε απαιτεί είτε όχι βοήθεια τρίτου ατόμου για την αντιμετώπιση της εμφανίζεται περίπου σε ποσοστό 1 %¹³⁷.

Η ήπια υπογλυκαιμία είναι της τάξης 2-4 %. Η θνητότητα από την υπογλυκαιμία είναι 0,0014-0,033 ανά 1000 θεραπευμένους ασθενείς ανά έτος. Στη μελέτη UKPDS ο κίνδυνος εμφάνισης υπογλυκαιμίας από τις σουλφονουλουρίες ήταν στο μισό σε σχέση με τους ασθενείς που θεραπεύονταν με ινσουλίνη¹³⁸. Μια πρόσφατη μετανάλυση έδειξε ότι οι ασθενείς που ελάμβαναν γλικλαζίδη παρουσίασαν χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρής υπογλυκαιμίας¹³⁹. Πρόσφατη μελέτη απέδειξε ότι η γλιβενκλαμίδα προκαλεί περισσότερα επεισόδια υπογλυκαιμίας σε σχέση με την γλιμεπιρίδη¹⁴⁰. Η γλιβενκλαμίδα προκαλεί τις πλέον παρατεταμένες και επικίνδυνες υπογλυκαιμίες κυρίως σε ηλικιωμένα άτομα. Επιπλέον η μελέτη Guide έδειξε σημαντικά 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)¹⁴¹.

10.8.2 Αύξηση βάρους

Οι σουλφονουλουρίες σχετίζονται με σημαντική αύξηση βάρους. Η αύξηση βάρους που παρατηρείται μπορεί να αποδοθεί στις ινσουλινοτροπικές δράσεις των φαρμάκων αυτών^{142,143}, στη μείωση της γλυκοζουρίας λόγω της πτώσης τόσο των γευματικών όσο και των σακχάρων νηστείας που προκαλούν, καθώς και στην αυξημένη θερμιδική πρόσληψη που σχετίζεται είτε με την προφύλαξη των υπογλυκαιμιών είτε με τη θεραπεία τους¹⁴⁴. Στη μελέτη UKPDS, οι ασθενείς σε μονοθεραπεία με σουλφονουλουρίες έλαβαν περισσότερο βάρος σε σύγκριση με τη διαιτητική παρέμβαση (χλωροπροπαμίδα: +2,6 kg, γλιβενκλαμίδα: +1,7 kg)¹⁴⁵. Η αύξηση του σωματικού βάρους που προκαλείται από τις σουλφονουλουρίες σταθεροποιήθηκε μετά από τα πρώτα 3 ή 4 χρόνια, ενώ η θεραπεία με προσθήκη ινσουλίνης είχε ως αποτέλεσμα μια προοδευτική πρόληψη βάρους¹⁴⁶. Η γλιμεπιρίδη και η γλικλαζίδη MR, φαίνεται να έχουν ουδέτερο προφίλ στην αύξηση βάρους τουλάχιστον για το πρώτο έτος^{141,148}. Η αρχική θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 με γλιμεπιρίδη συσχετίστηκε με σημαντικά μεγαλύτερη μείωση του σωματικού βάρους και του δείκτη μάζας σώματος από ό,τι με γλιβενκλαμίδα (-2,04 ± 3,99 kg έναντι -0,58 ± 3,65 kg, P <0,001, -0,71 ± 1,38 kg / m² έναντι -0,20 ± 1,28 kg / m², P <0,001, αντίστοιχα) ενώ παρέχει ισοδύναμο γλυκαιμικό έλεγχο. Η πενταετής παρακολούθηση της μελέτης ADVANCE δεν έδειξε αύξηση βάρους σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 των οποίων η θεραπεία περιελάμβανε γλικλαζίδη MR¹³⁴. Επιπλέον, σε μια πρόσφατη διπλή τυφλή μελέτη, η γλικλαζίδη MR παρείχε ένα όφελος μείωσης σωματικού βάρους παρόμοιο με εκείνο της βιλνταγλιπτίνης (-1,1 kg και στις δύο ομάδες)¹⁴⁹.

10.8.3 Σπάνιες παρενέργειες

Σπάνια παρατηρούνται ήπιες παρενέργειες όπως ζάλη, ναυτία, εμετός, επιγαστραλγία, κεφαλαλγία, αδυναμία, διάρροια και αιματολογικές διαταραχές (λευκοπενία, απλαστική αναιμία, θρομβοπενία).

10.9 Δευτεροπαθής αστοχία σουλφονουριών

Κατά τη χορήγηση των σουλφονουριών παρατηρείται έπειτα από άλλοτε άλλη διαρκείας χρονικό διάστημα αδυναμία των β-κυττάρων του παγκρέατος να ανταποκριθούν ικανοποιητικά στην απαιτούμενη ανάγκη έκκρισης ινσουλίνης. Το φαινόμενο αυτό αναφέρεται ως δευτεροπαθής αστοχία στη δράση των σουλφονουριών και εμφανίζεται σε ένα ποσοστό των 5-10% ετησίως. Η αιτία της δευτεροπαθής αστοχίας έχει να κάνει με τη διάρκεια του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 που σχετίζεται ευθέως με την απώλεια της μάζας των β-κυττάρων του παγκρέατος¹⁵⁰. Επίσης έχει προταθεί ότι προκαλείται διαταραχή της ομοιόστασης του ενδοπλασματικού δικτύου ως αποτέλεσμα των αλλαγών που συμβαίνουν στην ενδοκυττάρια συγκέντρωση ασβεστίου συντελώντας έτσι στο ενδοπλασματικό στρες και την περαιτέρω απόπτωση του β-κύτταρου¹⁵¹.

Στη μελέτη UKPDS καθώς και τη μελέτη ADOPT, η πλειονότητα των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με γλιβενκλαμίδα παρουσίασαν απώλεια αποτελεσματικής αντιδιαβητικής ανταπόκρισης μετά από μια αρχική άριστη ανταπόκριση^{132,152}. Αντίθετα, τα δεδομένα από συστηματική ανασκόπηση τριών τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών (RCT) ανέφεραν χαμηλότερα ποσοστά δευτεροπαθούς αστοχίας με γλικλαζίδη (7,0%) σε σύγκριση με τη γλιβενκλαμίδα (17,9%: P <0,1)¹⁵². Στη μελέτη ADVANCE, σε σύγκριση με την ομάδα συνήθους θεραπείας, μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών στην ομάδα εντατικής θεραπείας η οποία ελάμβανε σχήμα βασισμένο στη γλικλαζίδη πέτυχε HbA1c <7,0% με μειωμένη συχνότητα συνδυασμένων μακρο- και μικροαγγειακών συμβαμάτων. Συνεπώς κατά την θεραπεία με γλικλαζίδη είναι λιγότερο πιθανό να παρουσιαστεί δευτεροπαθής αστοχία σε σχέση με τα κλασσικές σουλφονουριές¹⁵³.

10.10 Καρδιαγγειακή ασφάλεια

Οι ανησυχίες σχετικά με την καρδιαγγειακή ασφάλεια των σουλφονουλουριών ανέκυψαν αρχικά στη δεκαετία του 1970 όταν η μελέτη UGDP διαπίστωσε αυξημένη συσχέτιση μεταξύ της χρήσης τολβουταμίδης και του κινδύνου εμφάνισης στεφανιαίων επεισοδίων¹⁵⁴. Ωστόσο στην πορεία απεδείχθη ότι η μελέτη UGDP περιείχε ατέλειες στο σχεδιασμό, την εκτέλεση, την ανάλυση και την ερμηνεία των ευρημάτων^{155,156}. Στην πραγματικότητα, τα ευρήματα UGDP προκάλεσαν την έναρξη της μελέτη UKPDS, η οποία δεν διαπίστωσε καμία επιβλαβή επίδραση των σουλφονουλουριών στις μακροαγγειακές επιπλοκές ή στη θνησιμότητα σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2¹³⁸. Το όφελος αυτό συνεχίστηκε έως και 10 χρόνια σε ασθενείς που είχαν επιτύχει καλύτερο έλεγχο γλυκόζης¹³³. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν από 15 καλά σχεδιασμένες μακροχρόνιες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες (≥ 72 εβδομάδων), συμπεριλαμβανομένων των ADOPT, ADVANCE και ADVANCE-ON, όπου η θεραπεία με σουλφονουλουρίες δεν συσχετίστηκε με αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου ή της θνησιμότητας. Επιπροσθέτως μια μεγάλη μελέτη κοόρτης (N = 11.141) έδειξε μια τάση προς αύξηση του συνολικού κινδύνου θνησιμότητας σε ασθενείς που ελάμβαναν γλιβενκλαμίδα (λόγος κινδύνου [HR] 1,36 [95% CI 0,96-1,91]) ή γλιπιζίδη έναντι αυτών που λάμβαναν γλιμεπιρίδη¹⁵⁷. Σε μια μελέτη μεγάλης διάρκειας (άνω των 4,3 ετών) σε διαβητικούς ασθενείς όπου η γλικλαζίδη MR συγχορηγήθηκε σε συνδυασμό με περινδροπίλη και ινδαπαμίδα, φάνηκε μια μείωση της τάξεως του 15% των κύριων μακροαγγειακών και μικροαγγειακών συμβαμάτων, 28% μείωση του κινδύνου για όλα τα νεφρικά συμβάντα και 18% μείωση του θανάτου όλων των αιτιών¹⁵⁸.

10.10.1 Ισχαιμικό preconditioning

Όπως αναφέρθηκε νωρίτερα οι σουλφονουλουρίες μπορούν να ταξινομηθούν σε δυο κατηγορίες αναλόγως με το αν στο μόριο τους διαθέτουν τη σουλφονουλουρική ομάδα με/ή χωρίς τη βενζαμιδική ομάδα. Τα εκκριταγωγά που περιέχουν και την βενζαμιδική ομάδα όπως η γλιβενκλαμίδα, η γλιπιζίδη και η γλιμεπιρίδη προκαλούν αποκλεισμό των εξαρτώμενων από ATP δίαυλων καλίου όχι μόνο στα β-κύτταρα του παγκρέατος αλλά και στα καρδιακά κύτταρα και μπορούν να προκαλέσουν σύσπαση των λειών μυϊκών ινών τόσο της καρδιάς όσο και των αγγείων. Τα φάρμακα αυτά θεωρήθηκαν υπεύθυνα για τη κατάργηση του ισχαιμικού preconditioning. Ωστόσο από πρόσφατες μελέτες που πραγματοποιήθηκαν διαπιστώθηκε ότι οι νεότερες σουλφονουλουρίες όπως η γλικλαζίδη και η γλιμεπιρίδη φαίνεται να διατηρούν το ισχαιμικό preconditioning και να μη

συμβάλουν σε μεγαλύτερη βλάβη στο μυοκάρδιο εν αντιθέσει με τη γλιβενκλαμίδα^{159,160,161}.

10.11 Ενδείξεις χορήγησης σουλφονουριών

Οι σουλφονουριές χορηγούνται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 μετά την αποτυχία επίτευξης γλυκαιμικής ρύθμισης ($HbA1c < 7$) με τη χορήγηση μετφορμίνης τουλάχιστον για ένα τρίμηνο. Από τα σκευάσματα που κυκλοφορούν στην Ελλάδα προτιμώνται η γλιμεπιρίδη και η γλικλαζίδη στη μορφή δισκίων ελεγχόμενης αποδέσμευσης (MR) που προκαλούν σπανιότερα υπογλυκαιμίες σε σχέση με τη γλιβενκλαμίδα. Η έναρξη αγωγής πρέπει να γίνεται σε μικρές δόσεις για την αποφυγή υπογλυκαιμιών και η δοσολογία να αυξάνεται κάθε 2-4 εβδομάδες, μέχρι να επιτευχθεί ο επιθυμητός θεραπευτικός στόχος.

10.12 Αντενδείξεις χορήγησης σουλφονουριών

Οι αντενδείξεις χορήγησης των σουλφονουριών είναι οι εξής :

1. Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1.
2. Κύηση-γαλουχία.
3. Ηπατική ανεπάρκεια. Όλες οι σουλφονουριές υπόκεινται σε ηπατικό μεταβολισμό με αποτέλεσμα σε ηπατική ανεπάρκεια να συσσωρεύονται αυξάνοντας το κίνδυνο εμφάνισης υπογλυκαιμιών.
4. Νεφρική ανεπάρκεια. Οι σουλφονουριές έπειτα από το μεταβολισμό τους στο ήπαρ δίνουν μόρια με ασθενή ή μέτρια υπογλυκαιμική δράση και τα οποία κατά μεγάλο βαθμό αποβάλλονται από τους νεφρούς. Έτσι σε νεφρική ανεπάρκεια αυξάνεται ο κίνδυνος υπογλυκαιμιών. Από τις σουλφονουριές που είναι διαθέσιμες στην Ελλάδα (γλικλαζίδη, γλιμεπιρίδη, γλιβενκλαμίδα) μόνο η γλικλαζίδη μεταβολίζεται σε αδρανή προϊόντα οπότε μπορεί να χρησιμοποιηθεί από ήπια έως και μέτρια νεφρική ανεπάρκεια με σχετική ασφάλεια, όχι όμως σε $e-GFR < 30 \text{ ml/min}$ ¹⁶².
5. Παγκρεατίτιδα, αλκοολισμός, εγχειρίσεις, σοβαρές λοιμώξεις.

10.13 Χαρακτηριστικά σουλφονουλουριών που κυκλοφορούν στην Ελλάδα

Γλιβενκλαμίδη

Η γλιβενκλαμίδη σε μικρή δόση χορηγείται εφάπαξ ενώ σε μεγαλύτερη δόση χορηγείται δύο φορές την ημέρα. Το εύρος δοσολογίας κυμαίνεται από 5 - 20 mg. Η διάρκεια δράσης της είναι 18-24 ώρες. Τα υψηλότερα επίπεδα φάρμακου εμφανίζονται 3-4 ώρες μετά τη λήψη του. Μεταβολίζεται στο ήπαρ και δίνει ενεργούς μεταβολίτες με υπογλυκαιμική δράση. Το 50% του φαρμάκου αποβάλλεται από τους νεφρούς και το υπόλοιπο από τη χολή. Το 99% του φαρμάκου δεσμεύεται με πρωτεΐνες πλάσματος¹⁶³.

Γλικλαζίδη

Η γλικλαζίδη απορροφάται πλήρως από το γαστρεντερικό σωλήνα, μεταβολίζεται από το ήπαρ και οι μεταβολίτες της δεν είναι δραστικοί. Έχει χρόνο ημισείας ζωής 12 ώρες με συνολική διάρκεια δράσης πάνω από 20 ώρες. Με ειδική φαρμακοτεχνική μορφή (δισκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης) η γλικλαζίδη μπορεί να αποδεσμεύεται προοδευτικά στο έντερο με αποτέλεσμα μεγαλύτερη διάρκεια δράσης (24 ώρες) και μικρότερο κίνδυνο υπογλυκαιμιών. Τα υψηλότερα επίπεδα συγκέντρωση στο πλάσμα φθάνουν σε 3-4 ώρες. Αποβάλλεται από τους νεφρούς. Η μεγίστη ημερήσια δόση γλικλαζίδης είναι 120 mg και στη μορφή των δισκίων ελεγχόμενης αποδέσμευσης (MR) χορηγείται άπαξ ημερησίως¹⁶⁴.

Γλιμεπιρίδη

Η γλιμεπιρίδη απορροφάται ταχέως και πλήρως από το γαστρεντερικό σωλήνα σε 1 ώρα. Η μεγίστη υπογλυκαιμική της ισχύ εμφανίζεται μετά από 2-3 ώρες και η διάρκεια δράσης της φθάνει τις 24 ώρες. Ο χρόνος ημισείας ζωής της είναι 9 ώρες. Η γλιμεπιρίδη μεταβολίζεται στο ήπαρ σε ενεργούς μεταβολίτες και αποβάλλεται κατά 90% από τους νεφρούς και κατά 10% από τη χολή¹⁶⁵. Η δόση έναρξης είναι 1-2 mg και η μεγίστη δόση 6-8 mg. Ωστόσο το 90% της δραστηριότητας του φαρμάκου εμφανίζεται στη δοσολογία των 6 mg με αποτέλεσμα περαιτέρω αύξηση της δόσης να μην επιφέρει επιθυμητό αποτέλεσμα στο γλυκαιμικό έλεγχο παρά μόνο αύξηση των ανεπιθύμητων παρενεργειών και κυρίως των υπογλυκαιμιών.

11. ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 2

Η σύγχρονη θεραπεία στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 στοχεύει στον έλεγχο των συμπτωμάτων της υπεργλυκαιμίας καθώς και στη μακροχρόνια ελαχιστοποίηση του κινδύνου των αγγειακών επιπλοκών. Ωστόσο τα αντιδιαβητικά φάρμακα και κυρίως η ινσουλίνη και οι σουλφονουλουρίες έχουν ως κύρια παρενέργεια την πρόκληση υπογλυκαιμίας. Τα υπογλυκαιμικά επεισόδια αποτελούν μια οδυνηρή κατάσταση για τους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και συνδέονται με σημαντικό οικονομικό κόστος τόσο για τον ίδιο τον ασθενή όσο και για τα εθνικά συστήματα υγείας.

11.1 Ορισμός υπογλυκαιμίας

Δεν υπάρχει σαφής ορισμός της υπογλυκαιμίας, και για τον λόγο αυτόν έχει χρησιμοποιηθεί ποικιλία από κριτήρια για τον καθορισμό του υπογλυκαιμικού επεισοδίου. Ένα από τα βασικά και πολύ πρακτικά κριτήρια της παρουσίας υπογλυκαιμίας είναι η παρουσία της τριάδας του Whipple :

1. Η μείωση της γλυκόζης του πλάσματος
2. Συμπτώματα και σημεία συμβατά με υπογλυκαιμία
3. Ταχεία υποχώρηση των εν λόγω συμπτωμάτων από τη διόρθωση των χαμηλών τιμών γλυκόζης πλάσματος με τη χορήγηση γλυκόζης.

Κατά την Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία (ADA), ως υπογλυκαιμία ορίζεται η πτώση της συγκέντρωσης γλυκόζης στο πλάσμα < 70 mg/dL που συνοδεύεται από μείωση της ενδογενώς παραγόμενης ινσουλίνης και αύξηση των επιπέδων της γλυκαγόνης πλάσματος¹⁶⁷. Εντούτοις, η γλυκόζη πλάσματος είναι δυνατόν να πέσει σε χαμηλότερα από τα παραπάνω επίπεδα στα υγιή άτομα. Επιπλέον, τα διαβητικά άτομα με μεγάλη χρονική διάρκεια της νόσου έχουν χάσει την ικανότητα να μεταβάλλουν τα επίπεδα της ινσουλίνης ή της γλυκαγόνης πλάσματος ως απάντηση στην υπογλυκαιμία, και εξαρτώνται από την ενεργοποίηση του αυτόνομου νευρικού συστήματος και την έκκριση αδρεναλίνης για να προστατευθούν από τη σοβαρή υπογλυκαιμία. Ο ορισμός της υπογλυκαιμίας με βάση την τιμή γλυκόζης πλάσματος των < 70 mg/dL είναι πιθανό να οδηγήσει σε υπερεκτίμηση της κλινικά σημαντικής υπογλυκαιμίας που σχετίζεται με τις διάφορες αντιδιαβητικές θεραπείες.

Η European Medicines Agency (EMA) προτείνει για τη γλυκόζη πλάσματος τιμή <55 mg/dL προκειμένου να αξιολογηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης υπογλυκαιμίας από τα διάφορα θεραπευτικά σχήματα. Κάτω από αυτό το όριο αρχίζει να εμφανίζεται η διαταραχή των γνωστικών λειτουργιών του εγκεφάλου¹⁶⁷.

Η μη ύπαρξη ομοφωνίας ως προς το κατώτερο όριο των επιπέδων γλυκόζης πλάσματος για την εμφάνιση υπογλυκαιμίας κάνει δύσκολη την ακριβή εκτίμηση της συχνότητας της υπογλυκαιμίας στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

11.2 Ορολογία υπογλυκαιμίας

Για την υπογλυκαιμία χρησιμοποιείται η εξής ορολογία :

Κλινική υπογλυκαιμία

Υποδηλώνει την κλινική εκδήλωση της υπογλυκαιμίας, την εμφάνιση δηλαδή συμπτωμάτων και σημείων τα οποία αντιλαμβάνεται ο διαβητικός ασθενής ή τα διαπιστώνει κάποιος από το περιβάλλον του (συγγενείς, φίλοι, γιατρός, νοσηλεύτης) και τα οποία ανατάσσονται με τη χορήγηση γλυκόζης¹⁶⁸.

Βιοχημική υπογλυκαιμία

Πρόκειται για τον όρο που χρησιμοποιείται για τον καθορισμό της βιοχημικής τεκμηρίωσης της υπογλυκαιμίας, ασχέτως της εμφάνισης ή όχι κλινικών συμπτωμάτων. Το όριο της τιμής του σακχάρου στο αίμα για διάγνωση υπογλυκαιμίας δεν είναι συγκεκριμένο, γιατί επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες όπως: ηλικία, φύλο, κατάσταση διατροφής ή και το είδος δείγματος της αιμοληψίας (ολικό φλεβικό ή πλάσμα ή ολικό τριχοειδικό ή αρτηριακό). Συνήθως επίπεδα γλυκόζης ολικού φλεβικού αίματος κάτω από 50 mg/dl ή κάτω από 58 mg/dl για μέτρηση στο πλάσμα θεωρείται βιοχημική υπογλυκαιμία.

Ανεπίγνωστη υπογλυκαιμία

Είναι όρος που χρησιμοποιείται όταν οι ασθενείς αδυνατούν να αντιληφθούν την επερχόμενη υπογλυκαιμία είτε διότι δεν εμφανίζουν νευρογενή συμπτώματα είτε επειδή, όταν τα εμφανίζουν, έχουν ήδη νευρογλυκοπενία και έτσι δεν τα αντιλαμβάνονται¹⁶⁹.

Μειονεκτική αντιρρόπηση υπογλυκαιμίας

Συμβαίνει όταν ο μηχανισμός αντιρρόπησης δεν κινητοποιείται κανονικά και η μεν γλυκαγόνη δεν εκκρίνεται καθόλου, οι δε κατεχολαμίνες δεν εκκρίνονται στα γλυκαιμικά όρια που πρέπει ώστε να αντιρροπηθεί η υπογλυκαιμία, αλλά και όταν εκείνες εκκρίνονται είναι πια μειωμένες.

Τεκμηριωμένη ή συμπτωματική υπογλυκαιμία

Ο όρος χρησιμοποιείται όταν ο ασθενής αναπτύσσει συμπτώματα και ταυτόχρονα διαπιστώνει τιμή γλυκόζης πλάσματος < 70 mg/dL.

Σχετική υπογλυκαιμία

Η υπογλυκαιμία αναφέρεται ως σχετική όταν ο ασθενής αναφέρει συμπτώματα υπογλυκαιμίας αλλά η γλυκόζη πλάσματος είναι > 70 mg/dL.

Αυτόματη υπογλυκαιμία μη ιατρογενής

Έχουμε σε περιπτώσεις ινσουλινομάτων, ενδοκρινικών νόσων (υποφυσιακή, επινεφριδιακή ανεπάρκεια), υποθυρεοειδισμού και αντιδραστικής υπογλυκαιμίας μετά τα γεύματα επί γαστρεκτομής, γαστροπάρεσης, δυσαπορρόφησης.

11.3 Συμπτώματα υπογλυκαιμίας

Τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας διαιρούνται στα νευρογενή, στα νευρογλυκοπενικά και στα μη ειδικά.

Νευρογενή συμπτώματα

Τα νευρογενή ή αλλιώς αδρενεργικά συμπτώματα οφείλονται στην έκκριση και τη δράση των αντιρροπιστικών ορμονών όπως η αδρεναλίνη και η γλυκαγόνη εξαιτίας των χαμηλών επιπέδων γλυκόζης στο πλάσμα. Στην κατηγορία αυτή συμπεριλαμβάνονται συμπτώματα όπως άγχος, νευρικότητα, αίσθημα παλμών, τρόμος, πείνα, εφίδρωση, ωχρότητα, αίσθημα θερμότητας, έκλυση στηθάγχης.

Νευρογλυκοπενικά συμπτώματα

Οφείλονται στα χαμηλά επίπεδα γλυκόζης στον εγκέφαλο. Στην κατηγορία αυτή συμπεριλαμβάνονται συμπτώματα όπως αδυναμία πνευματικής συγκέντρωσης, σύγχυση, ζάλη, αιμοδία περιστοματική, υπνηλία, δυσκολία στην ομιλία, διαταραχές της όρασης, αλλαγή συμπεριφοράς, ρίγος, παροδική ημιπληγία, αφασία, σπασμοί, κώμα.

Μη ειδικά συμπτώματα

Εδώ ανήκουν συμπτώματα που δεν μπορούν να ταξινομηθούν στις προηγούμενες κατηγορίες όπως η ναυτία και η κεφαλαλγία.

Είναι γνωστό ότι σε κάθε επεισόδιο υπογλυκαιμίας δεν εμφανίζονται όλα τα παραπάνω συμπτώματα. Επίσης δεν υπάρχει προκαθορισμένη σειρά εμφάνισης των συμπτωμάτων κατά τη διάρκεια του επεισοδίου της υπογλυκαιμίας. Μάλιστα οι εκδηλώσεις μπορεί να ποικίλουν με βάση την ηλικία, τη διάρκεια της νόσου και το ρυθμό μείωσης της γλυκόζης πλάσματος. Τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας μπορεί να εμφανιστούν ακόμη και κατά τη διάρκεια του ύπνου, και οι ασθενείς να έχουν εφιάλτες ή να διαπιστώνουν υγρά ρούχα και σκεπάσματα λόγω εφίδρωσης από το επεισόδιο υπογλυκαιμίας .

11.4 Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση υπογλυκαιμίας

Η πιο κοινή αιτία της υπογλυκαιμίας στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, που έχει ως αποτέλεσμα σημαντική σωματική και ψυχοκοινωνική νοσηρότητα, είναι ιατρογενής και οφείλεται στη θεραπεία με ινσουλίνη ή εκκριταγωγά αντιδιαβητικά δισκία, με κυριότερο εκπρόσωπο τις σουλφονουλουρίες¹⁷⁰. Στο σημείο αυτό θα πρέπει να τονισθεί ότι οι ασθενείς που εμφανίζουν υπογλυκαιμία από εκκριταγωγά αντιδιαβητικά δισκία θα πρέπει να νοσηλεύονται για τουλάχιστον 48 ώρες. Αντίθετα, οι ασθενείς στους οποίους η υπογλυκαιμία οφείλεται σε θεραπεία με ινσουλίνη συνήθως αντιμετωπίζονται στο τμήμα επειγόντων περιστατικών και δεν χρήζουν νοσηλείας.

Στα αίτια της υπογλυκαιμίας στα διαβητικά άτομα συγκαταλέγεται και η συχνά παρατηρούμενη ανεπάρκεια των αντισταθμιστικών μηχανισμών διατήρησης των επιπέδων γλυκόζης πλάσματος, με βασικότερο την ανεπαρκή έκκριση γλυκαγόνης ως απάντηση στην υπογλυκαιμία. Η διαταραχή της έκκρισης γλυκαγόνης έχει ως αποτέλεσμα την

εμφάνιση υπογλυκαιμίας σε ορισμένους ασθενείς σε στρεσογόνες συνθήκες¹⁷¹. Στους παράγοντες κινδύνου εμφάνισης υπογλυκαιμίας σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, περιλαμβάνονται και άλλοι παράγοντες, με πιο γνωστό την παράλειψη γεύματος¹⁷². Άλλοι παράγοντες σχετικοί με τον τρόπο ζωής των διαβητικών ασθενών περιλαμβάνουν την κατάχρηση αλκοόλ, την άσκηση όταν δεν τηρούνται συγκεκριμένες οδηγίες, και λάθη στη χορηγούμενη αντιδιαβητική αγωγή ως προς τον χρόνο χορήγησης και τη δοσολογία¹⁷³.

Πρόσθετοι παράγοντες που σχετίζονται με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης υπογλυκαιμίας περιλαμβάνουν τη μεγάλη ηλικία, τη μεγάλη διάρκεια του διαβήτη (η μελέτη UKPDS έδειξε ότι η συχνότητα της σοβαρής υπογλυκαιμίας αυξήθηκε όταν η διάρκεια του διαβήτη ήταν μεγαλύτερη από 9 χρόνια), την παρουσία συνοδών νοσημάτων, τη νεφρική ανεπάρκεια, την ηπατική νόσο και την απώλεια της ευαισθητοποίησης στα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας. Όταν υπάρχει έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, οι από του στόματος χορηγούμενοι υπογλυκαιμικοί παράγοντες, κυρίως οι σουλφονουλουρίες, χρειάζονται ιδιαίτερη προσοχή καθώς ο μεταβολισμός τους μπορεί να επηρεαστεί, με αποτέλεσμα την εμφάνιση υπογλυκαιμίας. Η χρήση άλλων κατηγοριών φαρμάκων (βαρφαρίνη, φιμπράτες, διακοπή κορτικοστεροειδών) μπορεί επίσης να αυξήσει τη συχνότητα εμφάνισης υπογλυκαιμίας, κάτι ιδιαίτερα συχνό στα διαβητικά άτομα λόγω των ποικίλων παθήσεων που συχνά συνυπάρχουν με τον διαβήτη. Επίσης, υπογλυκαιμία μπορεί να εμφανιστεί 4–48 ώρες μετά την άσκηση λόγω της αυξημένης ευαισθησίας στην ινσουλίνη η οποία προκαλείται από την άσκηση που διαρκεί για αρκετές ώρες. Η πρόληψή της περιλαμβάνει τη λήψη επαρκούς ποσότητας υδατάνθρακα πριν, κατά τη διάρκεια και μετά την άσκηση.

Η ηλικία του ασθενούς επηρεάζει επίσης την υποκειμενική αντίληψη της υπογλυκαιμίας. Στους ηλικιωμένους ασθενείς, τα νευρογλυκοπενικά συμπτώματα που σχετίζονται ειδικά με την άρθρωση της ομιλίας (δυσαρθρία), τον συντονισμό των κινήσεων, την αστάθεια και τη θολή ή διπλή όραση συχνά ελλείπουν. Η εντατικοποίηση των θεραπευτικών στόχων θεραπείας συνδέεται επίσης με αυξημένη συχνότητα υπογλυκαιμίας, γεγονός που εξαρτάται από την κατηγορία των αντιδιαβητικών σκευασμάτων που χρησιμοποιούνται.

11.5 Επιπτώσεις υπογλυκαιμίας

Οι υπογλυκαιμίες ήπιας συμπτωματολογίας δεν φέρεται να έχουν σοβαρές κλινικές επιπτώσεις, εκτός από τον κίνδυνο εμφάνισης ανεπίγνωστης υπογλυκαιμίας μετά από συνεχή υπογλυκαιμικά επεισόδια. Η σοβαρή υπογλυκαιμία είναι ιδιαίτερα συχνή στους ηλικιωμένους διαβητικούς. Σε μια προοπτική μελέτη σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ηλικίας μεγαλύτερης των 80 ετών, με καλό γλυκαιμικό έλεγχο (μέση τιμή HbA1c 5,1%), βρέθηκε ότι το 25% των εισαγωγών τους σε νοσοκομεία που σχετίζονται με τον διαβήτη και τις επιπλοκές του οφειλόταν σε σοβαρή υπογλυκαιμία. Οι ασθενείς αυτοί είχαν σημαντική συννοσηρότητα (καρδιαγγειακές παθήσεις, άνοια ή επιπλοκές του διαβήτη). Περίπου 5% των υπογλυκαιμιών σχετιζόνταν με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, έμφραγμα του μυοκαρδίου, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, τραυματισμό ή θάνατο, παρόλο που η σχέση αιτίου-αιτιατού δεν ήταν σαφής. Για περιπτώσεις σοβαρής υπογλυκαιμίας που προκαλούνται από τη μονοθεραπεία με σουλφονυλουρία το συνολικό ποσοστό θνητότητας εκτιμάται ότι είναι περίπου 9%.

11.5.1 Υπογλυκαιμία και εγκέφαλος

Ελλείμματα στη γνωστική λειτουργία έχουν βρεθεί να εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της υπογλυκαιμίας¹⁷⁴. Σε μια μελέτη πάνω από το 20% των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 παρουσίασε απώλεια της συνείδησης κατά τη διάρκεια ενός σοβαρού υπογλυκαιμικού επεισοδίου¹⁷⁵. Η συχνότητα εμφάνισης άνοιας αυξάνεται σε διαβητικούς ασθενείς με προηγούμενα επεισόδια υπογλυκαιμίας και μάλιστα έχει παρατηρηθεί σε μελέτες ότι υπάρχει μια επιτάχυνση στον ρυθμό εμφάνισης άνοιας ανάλογη με την αύξηση του αριθμού των υπογλυκαιμικών επεισοδίων¹⁷⁶. Αλλά και η άνοια προδιαθέτει σε υπογλυκαιμίες λόγω των λαθών και της έλλειψης προσοχής στις οδηγίες. Σε μια μελέτη της Kristine Yafte και των συνεργατών της από την Καλιφόρνια παρατηρήθηκε πως στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη και άνοια, αυξάνεται η συχνότητα εμφάνισης υπογλυκαιμικών επεισοδίων με την πρόοδο της άνοιας, τα οποία επιδεινώνουν την ήδη υπάρχουσα άνοια, με αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός φαύλου κύκλου¹⁷⁷.

Είναι γνωστό ότι η σοβαρή υπογλυκαιμία προκαλεί εστιακά νευρολογικά ελλείμματα και παροδικά ισχαιμικά επεισόδια τα οποία είναι αναστρέψιμα με τη διόρθωση των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα. Νεότερα ευρήματα υποστηρίζουν ότι οι συχνές και σοβαρές υπογλυκαιμίες προδιαθέτουν στην εμφάνιση άνοιας. Ο Whitmer και οι

συνεργάτες του διεξήγαγαν μια μελέτη κοόρτης με 16.667 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 προκειμένου να εκτιμήσουν τη σχέση μεταξύ υπογλυκαιμίας και άνοιας. Στη μελέτη διαπιστώθηκε ότι ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης άνοιας μεταξύ των ατόμων με ιστορικό υπογλυκαιμίας ήταν 2,4% ανά έτος. Μάλιστα, βρέθηκε ότι οι ασθενείς με πολλαπλά επεισόδια υπογλυκαιμίας παρουσίαζαν μεγαλύτερη αύξηση του κινδύνου εμφάνισης άνοιας. Αντιστρόφως, η παρουσία σοβαρής έκπτωσης των νοητικών λειτουργιών συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο υπογλυκαιμίας¹⁷⁸.

Στη μελέτη ADVANCE βρέθηκε ότι η έκπτωση των νοητικών λειτουργιών αυξάνει τον κίνδυνο σοβαρής υπογλυκαιμίας (σχετικός κίνδυνος 2,1) σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Η μελέτη Fremantle έδειξε ότι η άνοια αποτελεί παράγοντα κινδύνου για υπογλυκαιμία, χωρίς ωστόσο η υπογλυκαιμία να αυξάνει τον κίνδυνο άνοιας¹⁷⁸.

11.5.2 Τροχαία ατυχήματα και υπογλυκαιμία

Στο Ηνωμένο Βασίλειο παρατηρούνται πέντε θανατηφόρα τροχαία ατυχήματα κάθε χρόνο και 45 σοβαρά περιστατικά κάθε μήνα, ως αποτέλεσμα της υπογλυκαιμίας¹⁷⁹. Παρά το γεγονός ότι τα δεδομένα δεν κάνουν διάκριση μεταξύ υπογλυκαιμίας σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, είναι πιθανό ότι το μεγαλύτερο μέρος από αυτά τα επεισόδια αφορά ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Επίσης επιπτώσεις στο μυοσκελετικό σύστημα εμφανίζονται λόγω πτώσεων κατά τη σοβαρή υπογλυκαιμία ή λόγω ατυχημάτων κατά την οδήγηση.

11.5.3 Υπογλυκαιμία και καρδιαγγειακό σύστημα

Έως σήμερα τα δεδομένα σχετικά με τη συσχέτιση της υπογλυκαιμίας με την καρδιαγγειακή νόσο είναι αντικρουόμενα. Στη μελέτη Bezafibrate Infarction Prevention, που διεξήχθη στο Ισραήλ για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της bezafibrate στη μείωση των στεφανιαίων επεισοδίων σε σύνολο 14.670 ασθενών με στεφανιαία νόσο με μέση παρακολούθηση οκτώ ετών, βρέθηκε ότι η υπογλυκαιμία (<70 mg/dL) ήταν παράγοντας κινδύνου αυξημένης ολικής θνητότητας (σχετικός κίνδυνος 1,84) αλλά όχι αυξημένης θνητότητας από στεφανιαία νόσο¹⁷⁸⁰. Η μελέτη Veterans Affairs Cooperative, σε ανάλυση των αποτελεσμάτων της για την εκτίμηση της συσχέτισης του γλυκαιμικού ελέγχου και των επιπλοκών του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, έδειξε ότι τα περισσότερα καρδιακά συμβάματα παρατηρήθηκαν στην ομάδα των ασθενών με εντατικό γλυκαιμικό έλεγχο έναντι εκείνων που έλαβαν τη συνήθη αγωγή (32% έναντι 20%)¹⁸¹. Αντίθετα, στη

μελέτη BARI 2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes), παρόλο που η συχνότητα εμφάνισης σοβαρής υπογλυκαιμίας ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα που ελάμβανε ινσουλίνη (9,2%) σε σχέση με την ομάδα που ελάμβανε ευαισθητοποιητές ινσουλίνης (5,9%), τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων¹⁸².

Για να δοθεί απάντηση στο ερώτημα της ύπαρξης συσχέτισης μεταξύ υπογλυκαιμίας και καρδιαγγειακής νόσου πραγματοποιήθηκαν μελέτες που χρησιμοποίησαν συνεχή ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση καθώς και συνεχή παρακολούθηση των επιπέδων γλυκόζης πλάσματος. Οι Desouza και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι σε σύνολο 54 επεισοδίων υπογλυκαιμίας τα 10 σχετίζονται με συμπτώματα ή ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα ισχαιμίας, ενώ μόνο ένα επεισόδιο θωρακικού πόνου συνέβη κατά τη διάρκεια 59 επεισοδίων υπεργλυκαιμίας¹⁸³.

Τελευταία δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών που εξέτασαν την επίδραση του γλυκαιμικού ελέγχου στα καρδιαγγειακά συμβάματα. Στη μελέτη ACCORD 10.251 συμμετέχοντες με ιστορικό καρδιαγγειακών συμβαμάτων ή υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες γλυκαιμικού ελέγχου, την ομάδα της εντατικής και την ομάδα της συμβατικής θεραπείας. Η μελέτη ACCORD διακόπηκε πρόωρα εξαιτίας της σημαντικής αύξησης της συνολικής και της καρδιαγγειακής θνητότητας στην ομάδα της εντατικής θεραπείας. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα υπογλυκαιμικών επεισοδίων στην ομάδα της εντατικής παρέμβασης σε σχέση με εκείνη της συμβατικής (16,2% έναντι 5,1%). Ως γνωστόν στην ομάδα της εντατικοποιημένης αγωγής με HbA1c <6,5% παρουσιάστηκε αυξημένος αριθμός καρδιαγγειακών θανάτων¹⁸⁴. Μια ανάλυση που μελέτησε τη σχέση μεταξύ υπογλυκαιμίας και θνησιμότητας με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης ACCORD έδειξε στατιστικά σημαντική αύξηση κατά 1,22 της ολικής θνησιμότητας και κατά 0,52 φορές του προσαρμοσμένου ποσοστού θνησιμότητας στους ασθενείς στο εντατικό σκέλος της θεραπείας, οι οποίοι παρουσίασαν σοβαρή υπογλυκαιμία. Στη μελέτη Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) συμμετείχαν 1791 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα της εντατικής θεραπείας και στην ομάδα της συμβατικής θεραπείας. Στο τέλος της μελέτης δεν υπήρχε σημαντική διαφορά όσον αφορά τα καρδιαγγειακά συμβάματα μεταξύ των δύο ομάδων. Όπως ήταν αναμενόμενο,

παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης σοβαρής υπογλυκαιμίας στην ομάδα που ακολούθησε την εντατική θεραπεία¹⁸⁵.

Στη μελέτη ADVANCE συμμετείχαν 11.140 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 οι οποίοι, και εδώ, τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα της εντατικής θεραπείας και στην ομάδα της συμβατικής θεραπείας. Παρόλο που παρατηρήθηκε υψηλή συχνότητα εμφάνισης υπογλυκαιμίας στην ομάδα της εντατικής θεραπείας, δεν υπήρξε συσχέτιση μεταξύ υπογλυκαιμίας και καρδιαγγειακής θνητότητας¹⁸⁶. Μια πιθανή ερμηνεία για την παρατηρούμενη αυτή διαφορά σε σχέση με τα ευρήματα της μελέτης ACCORD είναι ότι στη μελέτη ADVANCE ο αριθμός των ασθενών που ανέφεραν βαριά υπογλυκαιμία στην ομάδα της εντατικής θεραπείας ήταν μικρός (<3%). Επίσης, οι ασθενείς στη μελέτη ADVANCE είχαν 2 με 3 χρόνια μικρότερη διάρκεια διαβήτη καθώς και χαμηλότερη τιμή HbA1c από ό,τι οι ασθενείς στη μελέτη ACCORD. Ο αριθμός των ασθενών που έλαβαν ινσουλίνη στην εντατική ομάδα έναντι της συμβατικής ήταν 77% έναντι 55% στη μελέτη ACCORD, 90% έναντι 74% στη μελέτη VADT και 41% έναντι 24% στη μελέτη ADVANCE, αντίστοιχα. Συνεπώς, στη μελέτη ADVANCE συμμετείχε μικρότερο ποσοστό ασθενών υπό ινσουλινοθεραπεία από ότι στις μελέτες ACCORD και VADT, γεγονός που θα μπορούσε εν μέρει να εξηγήσει το χαμηλό ποσοστό υπογλυκαιμίας στην ομάδα εντατικής θεραπείας της μελέτης ADVANCE (<3%) έναντι των μελετών ACCORD (16%) και VADT (21%). Η μελέτη (DCCT) συμπεριέλαβε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 υπό ινσουλινοθεραπεία. Σε αντίθεση με τις μελέτες UKDPS, VADT, και ACCORD, η μελέτη DCCT έδειξε σχετικά μεγάλο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρής υπογλυκαιμίας στην ομάδα της συμβατικής θεραπείας (0,19 επεισόδιο/ασθενή/έτος) και τριπλάσιο κίνδυνο στην ομάδα της εντατικής θεραπείας (0,62 επεισόδιο/ασθενή/έτος). Ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι η αυξημένη συχνότητα σοβαρής υπογλυκαιμίας στην ομάδα εντατικής θεραπείας δεν συσχετίστηκε με αυξημένη καρδιαγγειακή θνητότητα¹⁸⁷.

Δεδομένα πρόσφατων μελετών κατέδειξαν ότι η υπογλυκαιμία προκαλεί δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, καρδιακές αρρυθμίες, αύξηση ορισμένων παραγόντων πήξεως (παράγων VII) και επομένως αύξηση της πήκτικότητας του αίματος, καθώς επίσης και αύξηση των παραγόντων φλεγμονής όπως CRP και IL-6. Η δράση της υπογλυκαιμίας ως προδιαθεσικού παράγοντα καρδιακών αρρυθμιών οφείλεται σε διαταραχές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, όπως επιπέδωση του T, παράταση του QT διαστήματος, παρατεταμένη εκπόλωση, πρόωπη επαναπόλωση, καθώς επίσης και υπερφόρτωση του

καρδιακού μυός με ιόντα ασβεστίου τα οποία προκαλούν αυξημένη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου¹⁸⁸.

Επιπλέον πρόσφατες μεταanalύσεις έδειξαν ότι η σοβαρή υπογλυκαιμία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων και αυξημένη θνητότητα^{189,190}.

11.5.4 Ποιότητα ζωής

Η εμφάνιση υπογλυκαιμίας σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 έχει δυσμενείς συνέπειες στην ποιότητα ζωής τους. Η μελέτη UKPDS έδειξε ότι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 που εμφάνισαν περισσότερα από δύο υπογλυκαιμικά επεισόδια κατά τη διάρκεια της μελέτης παρουσίασαν περισσότερες διαταραχές της διάθεσης (κούραση, κατάθλιψη και θυμό) σε σύγκριση με εκείνους που δεν ανέφεραν κανένα επεισόδιο υπογλυκαιμίας¹⁹¹. Επιπλέον, τα άτομα αυτά εκδήλωναν μεγαλύτερη ανησυχία για τη ζωή τους και τη ρύθμιση του σακχαρώδη διαβήτη σε σύγκριση με εκείνα που δεν ανέφεραν κανένα επεισόδιο υπογλυκαιμίας.

Η υπογλυκαιμία αποτελεί έναν σημαντικό περιοριστικό παράγοντα στην επίτευξη γλυκαιμικού ελέγχου και ένα σημαντικό εμπόδιο όσον αφορά τη συμμόρφωση στη λαμβανόμενη αγωγή. Σε μια μελέτη βρέθηκε ότι τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ιδίως οι γυναίκες, παρουσιάζουν υψηλά ποσοστά φόβου της υπογλυκαιμίας, γεγονός που παρουσιάζει αυξητική τάση ανάλογα με τον αριθμό των επεισοδίων ήπιας ή σοβαρής υπογλυκαιμίας¹⁹². Ο φόβος της υπογλυκαιμίας μπορεί να αποτελέσει σημαντικό περιοριστικό παράγοντα στην επιθετική προσπάθεια επίτευξης γλυκαιμικού ελέγχου, με απώτερες επιπτώσεις όσον αφορά τις μικροαγγειακές και μακροαγγειακές επιπλοκές του διαβήτη. Σε μια μελέτη, άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και τιμές HbA1c < 8,0% που έλαβαν γλιβενκλαμίδη, παρουσίασαν έως και 4,8 φορές συχνότερα επεισόδια υπογλυκαιμίας σε σύγκριση με τους ασθενείς που είχαν HbA1c >8,0%¹⁹⁴. Στη μελέτη UKPDS η ομάδα της εντατικής θεραπείας παρουσίασε μεγαλύτερη συχνότητα υπογλυκαιμίας σε σχέση με την ομάδα της συμβατικής θεραπείας.

Ο φόβος της υπογλυκαιμίας αποτελεί τροχοπέδη και για τους ιατρούς, προκειμένου να εφαρμόσουν επιθετική θεραπευτική αγωγή σε πρώιμα στάδια του διαβήτη. Επίσης, συχνά παρατηρείται το φαινόμενο οι ιατροί να μην ενημερώνουν τους ασθενείς τους σχετικά με τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας καθώς και για τις αγωγές που παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο πρόκλησης υπογλυκαιμίας στις αρχικές επισκέψεις. Σε

έρευνα που πραγματοποιήθηκε στο Ηνωμένο Βασίλειο οι ασθενείς ανέφεραν ότι έλαβαν ελλιπή πληροφόρηση και καθοδήγηση από τους ιατρούς τους σχετικά με τις δυσμενείς επιπτώσεις της υπογλυκαιμίας¹⁹⁴. Μόνο το 5% από τους 165 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 που συμμετείχαν στη μελέτη ήταν σε θέση να δώσουν τις σωστές απαντήσεις σε ερωτήσεις σχετικά με τις αρνητικές επιπτώσεις της θεραπείας με σουλφονουλουρίες, και μόνο το 10% των ατόμων που ελάμβαναν σουλφονουλουρίες γνώριζαν ότι θα μπορούσαν να υποστούν ένα επεισόδιο υπογλυκαιμίας.

11.5.5 Επιπτώσεις στο κόστος θεραπείας

Εκτός από τις δυσμενείς επιπτώσεις της υπογλυκαιμίας στη νοσηρότητα και θνητότητα των διαβητικών ασθενών, εξίσου σημαντικό είναι το οικονομικό κόστος της. Σε μια βρετανική μελέτη, διάρκειας 6 εβδομάδων, το κόστος της θεραπευτικής αντιμετώπισης της ήπιας/μέτριας υπογλυκαιμίας ανερχόταν από 92 £ σε 287,50 £, ανάλογα με την ιατρική παροχή (αντιμετώπιση από παθολόγο ή νοσηλεύτρια). Οι αντίστοιχοι αριθμοί για τη σοβαρή υπογλυκαιμία κυμαίνονταν από 105,60 £ σε 330 £¹⁹⁵. Ωστόσο, σε μια καναδική μελέτη βρέθηκε ότι σε ασθενείς που παρουσιάζουν από ήπια/μέτρια μέχρι σοβαρή υπογλυκαιμία, το 84,5% και το 83,1%, αντίστοιχα, αντιμετωπίζουν το επεισόδιο μόνοι τους. Μόνο το 3,4% των ατόμων που ανέφεραν σοβαρή υπογλυκαιμία κάλεσαν ασθενοφόρο, και μόνο το 5,5% επισκέφθηκαν το τμήμα επειγόντων περιστατικών νοσοκομείου.

Δεδομένα από τη Σκωτία δείχνουν ότι το 7,3% των ασθενών που έλαβε ινσουλίνη και το 0,8% που έλαβε θεραπεία με σουλφονουλουρίες παρουσίασαν σοβαρό επεισόδιο υπογλυκαιμίας για το οποίο σε ποσοστό μεγαλύτερο του 80% απαιτήθηκε η κλήση ασθενοφόρου και σε ποσοστό 66% παραπομπή στο τμήμα επειγόντων περιστατικών¹⁹⁶. Το ετήσιο κόστος της φροντίδας της σοβαρής υπογλυκαιμίας υπολογίζεται σε πέραν των 13.000.000 £ για όλους τους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη στο Ηνωμένο Βασίλειο¹⁹⁶. Από τα 244 επεισόδια που αναφέρθηκαν στη μελέτη, το 57% ήταν σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Η εκτίμηση του κόστους της υπογλυκαιμίας που οφείλονται στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ανερχόταν σε περίπου 7.400.000 £. Η μελέτη περιελάμβανε το κόστος των ασθενοφόρων, της χρήσης των υπηρεσιών των επειγόντων περιστατικών και των θαλάμων νοσηλείας σε 127 £, 89 £ και 218 £ ανά ημέρα,

αντίστοιχα, αλλά δεν συμπεριέλαβε το σχετικό κόστος από τραυματισμό, αναπηρία ή την απώλεια εργασίας, που συνδέονται με την υπογλυκαιμία.

Μια γερμανική μελέτη υπολόγισε ότι το κόστος της υπογλυκαιμίας σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ήταν σημαντικά υψηλότερο σε σχέση με τους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 (44.300 \$ έναντι 8000 \$), γεγονός που αντικατοπτρίζει την παρουσία, λόγω της μεγάλης ηλικίας, της ύπαρξης σημαντικής συννοσηρότητας και πολυφαρμακίας. Στοιχεία που προέρχονται από τις βάσεις δεδομένων DARTS-MEMO δείχνουν ότι το 28% των επεισοδίων σοβαρής υπογλυκαιμίας οδήγησαν σε εισαγωγή στο νοσοκομείο. Η μέση διάρκεια της νοσηλείας ήταν 4,4 ημέρες, με κόστος 218 £ ανά ημέρα, που αντιστοιχούσε σε μεγαλύτερο κόστος (959 £ ανά ημέρα) για τη νοσηλεία που οφειλόταν σε σοβαρή υπογλυκαιμία¹⁹⁷. Άλλες μελέτες έχουν αναφέρει ότι η μέση διάρκεια της νοσηλείας που οφείλεται σε σοβαρή υπογλυκαιμία ανέρχεται σε 6,6 και 9,5 ημέρες. Υπάρχουν στοιχεία που δείχνουν ότι τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 χάνουν κατά μέσον όρο 3 παραγωγικές ημέρες λόγω σοβαρής υπογλυκαιμίας. Σε μια μελέτη διάρκειας 6 εβδομάδων, η εμφάνιση σοβαρής υπογλυκαιμίας είχε ως αποτέλεσμα την απώλεια κατά μέσον όρο 8,6 παραγωγικών ημερών σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2¹⁹⁸. Τα ήπια υπογλυκαιμικά επεισόδια οδηγούν σε απώλεια παραγωγικότητας, της οποίας το κόστος υπολογίστηκε μεταξύ 12-73 ευρώ ανά επεισόδιο.

Λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα αυτά, η επιλογή θεραπευτικής αγωγής για το σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 σε επίπεδο θεράποντος ιατρού αλλά και η δημιουργία θεραπευτικών αλγορίθμων σε επίπεδο συστημάτων υγείας έχει ενσωματώσει μεταξύ άλλων παραμέτρων και τον κίνδυνο της υπογλυκαιμίας.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

12. ΣΚΟΠΟΣ

Ο πρωτεύων σκοπός της παρούσης διπλωματικής εργασίας είναι να αξιολογηθεί η συσχέτιση των επιπέδων ινσουλίνης νηστείας με την επίπτωση της υπογλυκαιμίας σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 που λαμβάνουν σουλφονουλουρίες. Επιπροσθέτως, στα πλαίσια της έρευνας διερευνήθηκε η διαφοροποίηση των σουλφονουλουριών ως προς τα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας καθώς και ως προς την επίπτωση της υπογλυκαιμίας.

13. ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ

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 όποιοι πριν τη συμμετοχή τους έδιναν την ενυπόγραφη συγκατάθεση τους. Το δείγμα αποτέλεσαν 58 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 που πληρούσαν τα κριτήρια εισόδου στη μελέτη.

13.1 Κριτήρια εισόδου ασθενών στη μελέτη

1. Ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 που λαμβάνουν σουλφονουλουρίες πάνω από 2 έτη.
2. Ασθενείς με εκτιμώμενο e-GFR (με τον τύπο CKD-EPI 2009) πάνω από 30 mL/min/1.73m².
3. Ασθενείς που δεν λαμβάνουν ινσουλίνη.
4. Ασθενείς που δεν λαμβάνουν κορτιζόνη ή φάρμακα που μπορούν να επηρεάσουν τα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας.
5. Ασθενείς με καλή θυρεοειδική λειτουργία.

13.2 Κριτήρια αποκλεισμού ασθενών από τη μελέτη

1. Ασθενείς που λαμβάνουν σουλφονουλουρίες για χρονικό διάστημα λιγότερο των 2 ετών.

2. Ασθενείς με e-GFR < 30 mL/min/1.73m².
3. Ασθενείς που λαμβάνουν κορτιζόνη ή βρίσκονται σε αγωγή με ινσουλίνη.
4. Ασθενείς με επηρεασμένη θυρεοειδική λειτουργία.

13.3 Πρωτόκολλο της μελέτης

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

13.4 Ερευνητικά εργαλεία

Για τη συλλογή των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε ένα σταθμισμένο ερωτηματολόγιο που έχει χρησιμοποιηθεί σε προηγούμενες μελέτες (Elizabeth R. Seaquist, John Anderson, 2013), μεταφρασμένο και ειδικά διαμορφωμένο και προσαρμοσμένο στο δείγμα της έρευνας. Το ερωτηματολόγιο αυτό γνωστό ως «Hypoglycemia Patient Questionnaire» της Αμερικάνικης Διαβητολογικής Εταιρίας (ADA) περιλαμβάνει ερωτήσεις σχετικά με την συχνότητα των υπογλυκαιμιών, σοβαρών και μη, κατά διάφορα χρονικά διαστήματα, σχετικά με τον τρόπο αντιμετώπισης αυτών, καθώς και για το αν οι ασθενείς πραγματοποιούν μετρήσεις σακχάρου στο σπίτι ή πριν την οδήγηση. Επιπλέον χρησιμοποιήθηκε φόρμα ιατρικού ιστορικού ώστε να ληφθούν οι απαραίτητες κλινικές πληροφορίες όπως βάρος, ύψος, ηλικία, συννοσηρότητες, διατροφικές συνήθειες και φαρμακευτική αγωγή.

Εργαστηριακός έλεγχος

Η αιμοληψία πραγματοποιούνταν στο τέλος της συνάντησης. Ακολούθως τα δείγματα φυγοκεντρούνταν και τόσο ο ορός όσο και το πλάσμα διατηρούνταν στους -20 °C, μέχρι να γίνει ο προσδιορισμός των απαραίτητων 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 (HbA1c), η ινσουλίνη όρου νηστείας, τα τριγλυκερίδια, η

ουρία, η κρεατινίνη , η θυρεοειδοτρόπος ορμόνη (TSH) και η ελεύθερη θυροξίνη (f-T4), και η βιταμίνη D. Η μέθοδος προσδιορισμού της ινσουλίνης, της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH), και της βιταμίνη D είναι ανοσολογική, άμεσης χημιοφωταύγειας με την χρήση του αναλυτή Cenatur –Siemens. Ενώ για την γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c) και την γλυκόζη είναι φωτομετρική με την χρήση του αναλυτή Dimension RXL- Siemens.

14. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

14.1 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%ΔΕ). Οι διχότομες και κατηγορικές μεταβλητές εκφράστηκαν με συχνότητες και ποσοστά. Ο έλεγχος της κανονικότητας των μεταβλητών έγινε με το κριτήριο Kolmogorov-Smirnov για τις μεταβλητές με περισσότερα από 50 περιστατικά και με το κριτήριο Shapiro-Wilk για τις μεταβλητές με λιγότερο από 50 περιστατικά.

Στην αναλυτική στατιστική για τις συνεχείς μεταβλητές οι οποίες είχαν κανονική κατανομή χρησιμοποιήθηκε η παραμετρική δοκιμασία t-test και για τις συνεχείς μεταβλητές που δεν είχαν κανονική κατανομή η μη παραμετρική δοκιμασία Mann-Whitney U Test. Για τον έλεγχο του βαθμού συσχέτισης μεταξύ δύο συνεχών μεταβλητών που είχαν κανονική κατανομή χρησιμοποιήθηκε ο συντελεστής συσχέτισης Pearson r correlation και για τις συνεχείς μεταβλητές που δεν είχαν κανονική κατανομή ο συντελεστής συσχέτισης Spearman's rho correlation και χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο γραμμικής λογαριθμικής παλινδρόμησης (Linear Logistic Regression). Ο έλεγχος των διχότομων και κατηγορικών μεταβλητών μεταξύ δύο ανεξάρτητων δειγμάτων έγινε με τις στατιστικές δοκιμασίες Chi-square test και Fisher's exact test. Ο έλεγχος όλων των υποθέσεων έγινε για επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας $p < 0,05$.

14.2 Δείγμα της μελέτης

Το δείγμα της μελέτης αποτέλεσαν 58 ασθενείς που λάμβαναν σουλφονουλορίες για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 2 ετών. Από αυτούς οι 30 ήταν άνδρες (51,7%) και οι 28 γυναίκες (48,3%). Η μέση ηλικία του μελετώμενου δείγματος ήταν τα 67,7 έτη ($\pm 12,6$ 95%ΔΕ:64,4-71,1). Όσον αφορά τις καθημερινές συνήθειες των ασθενών οι 27 (46,6%) κατανάλωναν αλκοόλ και οι 19 (32,8%) έκαναν καθημερινή σωματική άσκηση. Η μέση διάρκεια της νόσου ήταν 13,6 έτη ($\pm 8,8$ 95%ΔΕ:11,3-15,9), η μέση τιμή της γλυκόζης νηστείας 122,3 mgr/dl ($\pm 29,9$ 95%ΔΕ:114,5-130,2) και η μέση τιμή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης ήταν 7,1 ($\pm 0,6$ 95%ΔΕ:6,9-7,2). Η μέση τιμή του δείκτη μάζας σώματος των ασθενών ήταν 28,9 ($\pm 4,2$ 95%ΔΕ:27,9-30,1) και οι περισσότεροι ασθενείς ήταν υπέρβαροι (37,9%) και παχύσαρκοι (41,4%). Στον Πίνακα 4 φαίνονται τα δημογραφικά και τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών.

Πίνακας 4. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του δείγματος

	n/N	%
Φύλο		
Άνδρες	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
Κατανάλωση αλκοόλ		
Ναι	27/58	46,6
Όχι	31/58	53,4
Καθημερινή σωματική άσκηση		
Ναι	19/58	32,8
Όχι	39/58	67,2
	Μέση τιμή	ΤΑ* (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)
Τριγλυκερίδια	148,6	$\pm 61,9$ (95%ΔΕ:132,3-164,9)
Βιταμίνη D	15,4	$\pm 8,1$ (95%ΔΕ:13,3-17,6)
TSH	2,5	$\pm 0,9$ (95%ΔΕ:2,3-2,8)

	Διάμεσος	Εύρος τιμών
Ινσουλίνη	15,6	3,5-47,7
Γλυκόζη/Ινσουλίνη	7,6	2,2-43,4

14.3 Κλινικά χαρακτηριστικά του δείγματος

Το συχνότερο νόσημα των ασθενών της μελέτης ήταν η αρτηριακή υπέρταση (72,4%) και το δεύτερο σε συχνότητα οι μακροαγγειακές επιπλοκές (29,3%). Οι παθήσεις του αναπνευστικού, του θυρεοειδούς και της ψυχικής υγείας είχαν τα μικρότερα ποσοστά. (Πίνακας 5)

Πίνακας 5. Νοσήματα ασθενών

Συνοδά νοσήματα	n/N	%
Αρτηριακή υπέρταση	42/58	72,4
Μακροαγγειακές επιπλοκές	17/58	29,3
Άσθμα-ΧΑΠ	6/58	10,3
Κατάθλιψη	8/58	13,8
Θυρεοειδίτιδα	3/56	5,4

Όσον αφορά τη φαρμακευτική αγωγή των ασθενών το 93,1% λάμβανε μετφορμίνη, το 12,1% πιογλιταζόνη, το 39,7% DDP-4, το 24,1% GLP-1, το 15,8% SGLT-2. Η κατανομή των σουλφονουριών στους ασθενείς της μελέτης ήταν 51,7% η γλιμεπιρίδη και 48,3% η γλικλαζίδη και η μέση τιμή της καθημερινής δοσολογίας τους ήταν 4,6 mgr ($\pm 1,8$ 95%ΔΕ:3,9-5,3) για τη γλιμεπιρίδη και 60,5 mgr ($\pm 32,5$ 95%ΔΕ:47,9-73,1) για τη γλικλαζίδη. (Πίνακας 6)

Πίνακας 6. Φαρμακευτική αγωγή ασθενών

	n/N	%
Μετφορμίνη		
Ναι	54/58	93,1
Όχι	4/58	6,9
Πιογλιταζόνη		
Ναι	7/58	12,1
Όχι	51/58	87,9
DDP-4		
Ναι	23/58	39,7
Όχι	35/58	60,3
GLP-1		
Ναι	14/58	24,1
Όχι	44/58	75,9
SGLT-2		
Ναι	9/57	15,8

Όχι	48/57	84,2
Σουλφονουλορίες		
Γλικλαζίδη	28/58	48,3
Γλιμεπιρίδη	30/58	51,7
Δοσολογία σουλφονουλοριών	Μέση τιμή	ΤΑ* (95%ΔΕ)
Γλικλαζίδη	60,5	±32,5 (95%ΔΕ:47,9-73,1)
Γλιμεπιρίδη	4,6	±1,8 (95%ΔΕ:3,9-5,3)

Οι ασθενείς δεν ανέφεραν κανένα επεισόδιο σοβαρής υπογλυκαιμίας την τελευταία εβδομάδα, ενώ η διάμεσος τιμή των σοβαρών υπογλυκαιμιών τόσο για τον τελευταίο μήνα, όσο και για το τελευταίο έτος ήταν μηδέν με εύρος τιμών για τον τελευταίο μήνα από 0 έως 1 επεισόδιο υπογλυκαιμίας και για το τελευταίο έτος από 0 έως 2 επεισόδια υπογλυκαιμιών. Για τα ήπια επεισόδια υπογλυκαιμιών τόσο την τελευταία εβδομάδα, όσο και τον τελευταίο μήνα η διάμεσος τιμή ήταν 0 με εύρος τιμών από 0 έως 2 επεισόδια υπογλυκαιμιών για την τελευταία εβδομάδα και από 0 έως 5 επεισόδια υπογλυκαιμιών για τον τελευταίο μήνα. Τα επεισόδια ήπιων υπογλυκαιμιών τον τελευταίο χρόνο είχαν διάμεσο τιμή 1 και εύρος τιμών από 0 έως 10 υπογλυκαιμίες. (Πίνακας 7)

Πίνακας 7. Επεισόδια σοβαρών και ήπιων υπογλυκαιμιών

	Διάμεσος	Εύρος τιμών
Σοβαρό επεισόδιο υπογλυκαιμίας		
Τελευταία εβδομάδα	0	-
Τελευταίο μήνα	0	0-1
Τελευταίο χρόνο	0	0-2
Ήπιο επεισόδιο υπογλυκαιμίας		
Τελευταία εβδομάδα	0	0-2
Τελευταίο μήνα	0	0-5
Τελευταίο χρόνο	1	0-10

Οι περισσότεροι ασθενείς (51,7%) ανέφεραν ότι δεν αντιλαμβάνονται ποτέ ότι το σάκχαρο αίματος είναι χαμηλό, ενώ το 19% και το 17,2% ανέφεραν ότι αντιλαμβάνονται ότι το σάκχαρο αίματος είναι χαμηλό σπάνια και μερικές φορές αντίστοιχα. Μόνο το 3,4% (2/58) των ασθενών ανέφερε ότι αντιλαμβανόταν πάντα ότι είχαν χαμηλό σάκχαρο αίματος. Όσον αφορά την αντιμετώπιση κάποιας υπογλυκαιμίας με τη λήψη κάποιου μικρού γεύματος (σνακ), μόνο το 13,8% (8/58) των ασθενών ανέφεραν ότι είχαν πάντα μαζί τους κάποιο σνακ, ενώ το 53,4 % ανέφεραν ότι δεν είχαν ποτέ μαζί τους σνακ. Όλοι σχεδόν οι ασθενείς (91,4%) έλεγχαν το σάκχαρο αίματος στο σπίτι, ενώ το 78,6% (33/42)

των ασθενών που οδηγούσαν ανέφεραν ότι δεν έλεγχαν ποτέ το σάκχαρο αίματος πριν την οδήγηση. Οι 33/53 ασθενείς της μελέτης δεν είχαν καμία τιμή σακχάρου αίματος κάτω των 70 mgr/dl μέσα σε μία εβδομάδα, ενώ μόνο 1/53 ασθενής είχε καταγράψει 3 μετρήσεις σακχάρου κάτω των 70 mgr/dl μέσα σε μία εβδομάδα. Η μέση τιμή χαμηλότερου σακχάρου αίματος για το οποίο οι ασθενείς θα λάμβαναν κάποιο σνακ ήταν 74,3 mgr/dl ($\pm 9,2$ 95%ΔΕ:69,9-78,6) και η διάμεσος τιμή των γευμάτων που λάμβαναν οι ασθενείς όλο το 24ωρο ήταν 3 με εύρος τιμών από 2 έως 5 γεύματα το 24ωρο. (Πίνακας 8)

Πίνακας 8. Συχνότητα ελέγχου του σακχάρου αίματος και τρόποι αντιμετώπισης υπογλυκαιμιών

	n/N	%
Πόσο συχνά αντιλαμβάνεστε ότι το ΣΑ είναι χαμηλό		
Ποτέ	30/58	51,7
Σπάνια	11/58	19
Μερικές φορές	10/58	17,2
Συχνά	5/58	8,6
Πάντα	2/58	3,4
Πόσο συχνά έχετε μαζί σας ένα σνακ για να αντιμετωπίσετε πιθανή υπογλυκαιμία		
Ποτέ	31/58	53,4
Σπάνια	8/58	13,8
Μερικές φορές	6/58	10,3
Συχνά	5/58	8,6
Πάντα	8/58	13,8
Έλεγχος ΣΑ στο σπίτι		
Ναι	53/58	91,4
Όχι	3/58	8,6
Σε μία εβδομάδα πόσες φορές έχετε ΣΑ κάτω από 70		
0	33/53	62,3
1	8/53	15,1
2	11/53	20,8
3	1/53	1,9
Ελέγχετε το ΣΑ πριν οδηγήσετε		
Ποτέ	33/42	78,6
Σπάνια	5/42	11,9
Μερικές φορές	4/42	9,5
	Μέση τιμή	ΤΑ* (95%ΔΕ)
Πόσο χαμηλό πρέπει να είναι το ΣΑ πριν λάβετε	74,3	$\pm 9,2$ (95%ΔΕ:69,9-78,6)

ένα σνακ		
	Διάμεσος	Εύρος τιμών
Σύνολο γευμάτων το 24ωρο	3	2-5

14.4 Συγκρίσεις μεταξύ των δύο φύλων

Οι συγκρίσεις μεταξύ των δύο φύλων για τα δημογραφικά και τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών έδειξαν ότι οι γυναίκες είχαν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη μέση τιμή ηλικίας σε σύγκριση με τους άνδρες και κατανάλωναν στατιστικά σημαντικά λιγότερο ποσοστό αλκοόλ σε σύγκριση με τους άνδρες. Οι άνδρες είχαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη μέση τιμή τριγλυκεριδίων σε σύγκριση με τις γυναίκες. Στα αποτελέσματα των υπόλοιπων συγκρίσεων δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο φύλων.(Πίνακας 9)

Πίνακας 9. Συγκρίσεις μεταξύ των δύο φύλων για τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του δείγματος

	Φύλο		p
	Άνδρας	Γυναίκα	
	%(n/N)		
BMI			
Φυσιολογικό (18,5-25)	20 (6/30)	21,4 (6/28)	0,286
Υπέρβαρος (25,1-30)	46,7 (14/30)	28,6 (8/28)	
Παχύσαρκος(>30)	33,3 (10/30)	50 (14/28)	
Κατανάλωση αλκοόλ			
Ναι	63,3 (19/30)	28,6 (8/28)	0,008
Όχι	36,7 (11/30)	71,4% (20/28)	
Καθημερινή σωματική άσκηση			
Ναι	43,3 (13/30)	21,4 (6/28)	0,076
Όχι	56,7 (17/30)	78,6% (2/28)	
	Μέση τιμή ±ΤΑ		
Ηλικία	64,5±13,1	71,1±11,4	0,047
BMI	28,6±4,5	29,4±4	0,48
GFR	74,2±14,7	70,5±20,6	0,544
Έτη ΣΔ	12,9±9,9	14,3±7,6	0,274
Γλυκόζη	129,1±35,5	115,1±20,8	0,272
Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη	7,1±0,7	6,9±0,4	0,749

Γλυκερίδια	164,1±67,8	132±51	0,047
Βιταμίνη D	16,9±9	13,8±6,8	0,075
TSH	2,3±0,9	2,7±0,9	0,173
Διάμεσος (εύρος τιμών)			
Ινσουλίνη	13,6 (3,5-45,3)	17,9 (3,5-47,7)	0,762
Γλυκόζη/Ινσουλίνη	8,3 (2,2-43,4)	10,7 (2,9-31,4)	0,544

Οι συγκρίσεις μεταξύ των δύο φύλων για τα νοσήματα των ασθενών δεν έδειξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές. Τόσο οι άνδρες, όσο και οι γυναίκες είχαν τα ίδια ποσοστά εμφάνισης των νοσημάτων. Όσον αφορά τη λήψη της φαρμακευτικής αγωγής δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ποσοστών λήψης του κάθε φαρμάκου, ούτε και μεταξύ της δοσολογίας των σουλφονουλουριών για τα δύο φύλα. (Πίνακες 10,11)

Πίνακας 10 .Συγκρίσεις μεταξύ των δύο φύλων για τα νοσήματα των ασθενών

	Φύλο		p
	Άνδρας	Γυναίκα	
Συνοδά νοσήματα	%(n/N)		
Αρτηριακή υπέρταση			
Ναι	66,7 (20/30)	78,6 (22/28)	0,311
Όχι	33,3 (10/30)	21,4 (6/28)	
Μακροαγγειακές επιπλοκές			
Ναι	36,7 (11/30)	21,4 (6/28)	0,203
Όχι	63,3 (19/30)	78,6 (22/28)	
Ασθμα-ΧΑΠ			
Ναι	10 (3/30)	10,7 (3/28)	1
Όχι	90 (27/30)	89,3 (25/28)	
Κατάθλιψη			
Ναι	6,7 (2/30)	21,4 (6/28)	0,138
Όχι	93,3 (28/30)	78,6 (22/28)	
Θυρεοειδίτιδα			
Ναι	7,1 (2/28)	3,6 (1/28)	1
Όχι	92,9 (26/28)	96,4 (27/28)	

Πίνακας 11. Συγκρίσεις μεταξύ των δύο φύλων για τη φαρμακευτική αγωγή των ασθενών

	Φύλο		p
	Άνδρας	Γυναίκα	
Φαρμακευτική αγωγή	%(n/N)		
Μετοφορμίνη			

Ναι	96,7 (29/30)	89,3 (25/28)	0,344
Όχι	3,3 (1/30)	10,7 (3/28)	
Πιογλιταζόνη			
Ναι	20 (6/30)	3,6 (1/28)	0,104
Όχι	80 (24/30)	96,4 (27/28)	
DDP-4			
Ναι	40 (12/30)	39,3 (11/28)	0,956
Όχι	60 (18/30)	60,7 (17/28)	
GLP-1			
Ναι	16,7 (5/30)	32,1 (9/28)	0,169
Όχι	83,3 (25/30)	67,9 (19/28)	
SGLT-2			
Ναι	13,3 (4/30)	18,5 (5/27)	0,722
Όχι	86,7 (23/30)	81,5 (22/27)	
Σουλφονουλουρίες			
Γλικλαζίδη	43,3 (13/30)	53,6 (15/28)	0,436
Γλιμεπρίδη	56,7 (17/30)	46,4 (13/28)	
Δοσολογία σουλφονουλουριών	Διάμεσος (εύρος τιμών)		
Γλικλαζίδη	60 (15-120)	45 (30-120)	0,075
Γλιμεπρίδη	4 (2-8)	4 (3-8)	0,448

Η συχνότητα σοβαρών και ήπιων υπογλυκαιμιών δεν βρέθηκε να έχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο φύλων. (Πίνακας 12)

Πίνακας 12. Συγκρίσεις μεταξύ των δύο φύλων για τα επεισόδια σοβαρών και ήπιων υπογλυκαιμιών

	Φύλο		p
	Άνδρας	Γυναίκα	
	Διάμεσος (εύρος τιμών)		
Σοβαρό επεισόδιο υπογλυκαιμίας			
Τελευταίο μήνα	0 (0-1)	0 (0-1)	1
Τελευταίο χρόνο	0 (0-2)	0 (0-1)	0,598
Ήπιο επεισόδιο υπογλυκαιμίας			
Τελευταία εβδομάδα	0 (0-1)	0 (0-2)	0,331
Τελευταίο μήνα	0 (0-5)	0 (0-4)	0,519
Τελευταίο χρόνο	1,5 (0-10)	0,5 (0-10)	0,805

Τέλος όσον αφορά τη συχνότητα ελέγχου του σακχάρου αίματος και τον τρόπο αντιμετώπισης των υπογλυκαιμιών βρέθηκε ότι δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις συγκρίσεις μεταξύ των δύο φύλων. (Πίνακας 13)

Πίνακας 13. Συγκρίσεις μεταξύ των δύο φύλων για τη συχνότητα ελέγχου του σακχάρου αίματος και τους τρόπους αντιμετώπισης υπογλυκαιμιών

	Φύλο		p
	Άνδρας	Γυναίκα	
	% (n/N)		
Πόσο συχνά αντιλαμβάνεστε ότι το ΣΑ είναι χαμηλό			
Ποτέ	53,3 (16/30)	50 (14/28)	0,067
Σπάνια	16,7 (5/30)	21,4 (6/28)	
Μερικές φορές	23,3 (7/30)	10,7 (3/28)	
Συχνά	0	17,9 (5/28)	
Πάντα	6,7 (2/30)	0	
Πόσο συχνά έχετε μαζί σας ένα σνακ για να αντιμετωπίσετε πιθανή υπογλυκαιμία			
Ποτέ	60 (18/30)	46,4 (13/28)	0,637
Σπάνια	13,3 (4/30)	14,3 (4/28)	
Μερικές φορές	10 (3/30)	10,7 (3/28)	
Συχνά	3,3 (1/30)	14,3 (4/28)	
Πάντα	13,3 (4/30)	14,3 (4/28)	
Έλεγχος ΣΑ στο σπίτι			
Ναι	93,3 (28/30)	89,3 (25/28)	0,665
Όχι	6,7 (2/30)	10,7 (3/28)	
Σε μία εβδομάδα πόσες φορές έχετε ΣΑ κάτω από 70			
0	72,4 (20/28)	52 (13/25)	0,302
1	10,7 (3/28)	20 (5/25)	
2	14,3 (4/28)	28 (7/25)	
3	3,6 (1/28)	0	
Ελέγχετε το ΣΑ πριν οδηγήσετε			
Ποτέ	72,4 (21/29)	92,3 (12/13)	0,298
Σπάνια	17,2 (5/29)	0	
Μερικές φορές	10,3 (3/29)	7,7 (1/13)	
	Μέση τιμή ±ΤΑ		
Πόσο χαμηλό πρέπει να είναι το ΣΑ πριν λάβετε ένα σνακ	74,6±10,5	73,8±7,4	0,849
	Διάμεσος (εύρος τιμών)		
Σύνολο γευμάτων το 24ωρο	2,5 (2-5)	3 (2-5)	0,051

14.5 Συγκρίσεις μεταξύ των σουλφονουριών

Οι συγκρίσεις μεταξύ των σουλφονουριών για τα δημογραφικά-κλινικά χαρακτηριστικά του δείγματος, για τα νοσήματα και τη φαρμακευτική αγωγή των ασθενών δεν έδειξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές. Από τις συγκρίσεις μεταξύ των σουλφονουριών ως προς τα επίπεδα ινσουλίνης ορού νηστείας δεν φαίνεται να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0,591$) . (Πίνακες 14, 15, 16)

Πίνακας 14. Συγκρίσεις μεταξύ των σουλφονουριών για τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του δείγματος

	Σουλφονουριές		p
	Γλικλαζίδη	Γλιμεπιρίδη	
	% (n/N)		
BMI			
Φυσιολογικό (18,5-25)	14,3 (4/28)	26,7 (8/30)	0,393
Υπέρβαρος (25,1-30)	35,7 (10/28)	40 (12/30)	
Παχύσαρκος(>30)	50 (14/28)	33,3 (10/30)	
Κατανάλωση αλκοόλ			
Ναι	50 (14/28)	43,3 (13/30)	0,611
Όχι	50 (14/28)	56,7 (17/30)	
Καθημερινή σωματική άσκηση			
Ναι	39,3 (11/28)	26,7 (8/30)	0,306
Όχι	60,7 (17/28)	73,3 (22/30)	
	Μέση τιμή ±ΤΑ		
Ηλικία	68±11,7	67,4±13,7	0,876
BMI	29,4±4,1	28,6±4,4	0,319
GFR	75,6±17,8	69,4±17,4	0,176
Έτη ΣΔ	12,7±8,1	14,4±9,5	0,548
Γλυκόζη	118±22,5	126,4±35,4	0,268
Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη	6,9±0,5	7,1±0,7	0,215
Τρυγλυκερίδια	136,4±50,1	160,1±70,2	0,147
Βιταμίνη D	15,7±7,7	15,2±8,6	0,809
TSH	2,5±1	2,6±0,9	0,63
	Διάμεσος (εύρος τιμών)		
Ινσουλίνη	14,3 (3,5-40,1)	17,7 (3,5-47,7)	0,591
Γλυκόζη/Ινσουλίνη	7,8 (2,4-31,4)	7,3 (2,2-43,4)	0,686

Πίνακας 15. Συγκρίσεις μεταξύ των σουλφονουλουριών για τα νοσήματα των ασθενών

	Σουλφονουλουρίες		p
	Γλικλαζίδη	Γλιμεπιρίδη	
Συνοδά νοσήματα	% (n/N)		
Αρτηριακή υπέρταση			
Ναι	60,7 (17/28)	83,3 (25/30)	0,054
Όχι	39,3 (11/28)	16,7 (5/30)	
Μακροαγγειακές επιπλοκές			
Ναι	35,7 (10/28)	23,3 (7/30)	0,301
Όχι	64,3 (18/28)	76,7 (23/30)	
Άσθμα-ΧΑΠ			
Ναι	14,3 (4/28)	6,7 (2/30)	0,415
Όχι	85,7 (24/28)	93,3 (28/30)	
Κατάθλιψη			
Ναι	17,9 (5/28)	10 (3/30)	0,464
Όχι	82,1 (23/28)	90 (27/30)	
Θυρεοειδίτιδα			
Ναι	10,7 (3/28)	0	0,236
Όχι	89,3 (25/28)	100 (28/28)	

Πίνακας 16. Συγκρίσεις μεταξύ των σουλφονουλουριών για τη φαρμακευτική αγωγή των ασθενών

	Σουλφονουλουρίες		p
	Γλικλαζίδη	Γλιμεπιρίδη	
Φαρμακευτική αγωγή	% (n/N)		
Μετφορμίνη			
Ναι	100 (28/28)	86,7 (26/30)	0,113
Όχι	0	13,3 (4/30)	
Πιογλιταζόνη			
Ναι	10,7 (3/28)	13,3 (4/30)	1
Όχι	89,3 (25/28)	86,7 (26/30)	
DDP-4			
Ναι	35,7 (10/28)	43,3 (13/30)	0,553
Όχι	64,3 (18/28)	56,7 (17/30)	
GLP-1			
Ναι	25 (7/28)	23,3 (7/30)	0,882
Όχι	75 (21/28)	76,7 (17/30)	
SGLT-2			
Ναι	21,4 (6/28)	10,3 (3/29)	0,297
Όχι	78,6 (22/28)	89,7 (23/29)	

Από τις συγκρίσεις μεταξύ των σουλφονουλουριών για τα επεισόδια σοβαρών και ήπιων υπογλυκαιμιών των ασθενών 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 αντίστοιχα. (Πίνακας 17)

Πίνακας 17. Συγκρίσεις μεταξύ των σουλφονουλουριών για τα επεισόδια σοβαρών και ήπιων υπογλυκαιμιών

	Σουλφονουλουρίες		p
	Γλικλαζίδη	Γλιμεπιρίδη	
	Διάμεσος (εύρος τιμών)		
Σοβαρό επεισόδιο υπογλυκαιμίας			
Τελευταίο μήνα	-	0 (0-1)	-
Τελευταίο χρόνο	-	0 (0-2)	-
Ήπιο επεισόδιο υπογλυκαιμίας			
Τελευταία εβδομάδα	-	0 (0-2)	-
Τελευταίο μήνα	0 (0-1)	1 (0-5)	<0,001
Τελευταίο χρόνο	0 (0-6)	3 (0-10)	<0,001

Σχετικά με τη συχνότητα ελέγχου του σακχάρου αίματος και τους τρόπους αντιμετώπισης των υπογλυκαιμιών βρέθηκε ότι οι ασθενείς που λάμβαναν γλιμεπιρίδη σε ποσοστό 100% (30/30) έλεγχαν το σάκχαρο αίματος στο σπίτι σε σύγκριση με τους ασθενείς που λάμβαναν γλικλαζίδη και έλεγχαν το σάκχαρο αίματος στο σπίτι σε ποσοστό 82,1% (23/28) $p=0,021$. Όσον αφορά τον αριθμό των εβδομαδιαίων τιμών σακχάρου αίματος κάτω των 70mgr/dl βρέθηκε ότι οι ασθενείς που λάμβαναν γλικλαζίδη είχαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα ποσοστά μηδενικών τέτοιων καταμετρήσεων (91,3%) σε σύγκριση με τους ασθενείς που λάμβαναν γλιμεπιρίδη (40%), καθώς επίσης ότι οι ασθενείς που λάμβαναν γλικλαζίδη είχαν 1 και 2 περιστατικά τιμών σακχάρου αίματος εβδομαδιαίως κάτω των 70mgr/dl σε ποσοστό 4,3% αντίστοιχα σε σύγκριση με τους ασθενείς που λάμβαναν γλιμεπιρίδη και τα ποσοστά ήταν 23,3% (για ένα περιστατικό) και 33,3% (για δύο περιστατικά) $p=0,001$. (Πίνακας 18)

Πίνακας 18. Συγκρίσεις μεταξύ των σουλφονουλουριών για τη συχνότητα ελέγχου του σακχάρου αίματος και τους τρόπους αντιμετώπισης υπογλυκαιμιών

	Σουλφονουλουρίες		p
	Γλικλαζίδη	Γλιμεπιρίδη	
	% (n/N)		
Πόσο συχνά αντιλαμβάνεστε ότι το ΣΑ είναι χαμηλό			
Ποτέ	64,3 (18/28)	40 (12/30)	0,098
Σπάνια	21,4 (6/28)	16,7 (5/30)	
Μερικές φορές	3,6 (1/28)	30 (9/30)	
Συχνά	7,1 (2/28)	10 (3/30)	
Πάντα	3,6 (1/28)	3,3 (1/30)	
Πόσο συχνά έχετε μαζί σας ένα σνακ για να αντιμετωπίσετε πιθανή υπογλυκαιμία			
Ποτέ	67,9 (19/28)	40 (12/30)	0,082
Σπάνια	17,9 (5/28)	10 (3/30)	
Μερικές φορές	3,6 (1/28)	16,7 (5/30)	
Συχνά	3,6 (1/28)	13,3 (4/30)	
Πάντα	7,1 (2/28)	20 (6/30)	
Έλεγχος ΣΑ στο σπίτι			
Ναι	82,1 (23/28)	100 (30/30)	0,021
Όχι	17,9 (5/28)	0	
Σε μία εβδομάδα πόσες φορές έχετε ΣΑ κάτω από 70			
0	91,3 (21/23)	40 (12/30)	0,001
1	4,3 (1/23)	23,3 (7/30)	
2	4,3 (1/23)	33,3 (10/30)	
3	0	3,3 (1/30)	
Ελέγχετε το ΣΑ πριν οδηγήσετε			
Ποτέ	77,3 (17/22)	80 (16/20)	0,301
Σπάνια	18,2 (4/28)	5 (1/20)	
Μερικές φορές	4,5 (1/28)	15 (3/20)	
	Μέση τιμή ±ΤΑ		
Πόσο χαμηλό πρέπει να είναι το ΣΑ πριν λάβετε ένα σνακ	74±9,6	74,3±9,4	0,788
	Διάμεσος (εύρος τιμών)		
Σύνολο γευμάτων το 24ωρο	3 (2-5)	3 (2-5)	0,24

14.6 Συσχετίσεις μεταβλητών

Για να ελεγχθεί η σχέση της δοσολογίας των σουλφονουριών με διάφορες κλινικές παραμέτρους χρησιμοποιήθηκαν οι συντελεστές συσχέτισης Pearson (r) correlation και Spearman's (ρ) correlation.

Συγκεκριμένα βρέθηκε ότι η γλικλαζίδη είχε μία μέτρια θετική στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την τιμή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης ($\rho=0,414$ $p=0,029$), ενώ δεν βρέθηκε να σχετίζεται με τις υπόλοιπες κλινικές παραμέτρους (Παράρτημα ΣΤ). Όσον αφορά την γλιμεπιρίδη βρέθηκε ότι είχε μία θετική ισχυρή στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τον αριθμό των σοβαρών περιστατικών υπογλυκαιμιών το χρόνο ($\rho=0,541$ $p=0,002$) και μία μέτρια θετική στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τον αριθμό των ήπιων περιστατικών υπογλυκαιμιών τον μήνα ($\rho=0,452$ $p=0,012$) και το χρόνο αντίστοιχα ($\rho=0,412$ $p=0,024$), ενώ δεν βρέθηκε να σχετίζεται με τις υπόλοιπες κλινικές παραμέτρους. (Παράρτημα Ζ)

Ο έλεγχος του συντελεστή συσχέτισης μεταξύ των υπολοίπων κλινικών παραμέτρων έδειξε ότι η τιμή του GFR είχε μια μέτρια αρνητική στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τη διάρκεια νόσου ($\rho=-0,414$ $p=0,001$) και μία μέτρια θετική στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τη βιταμίνη D ($\rho=0,436$ $p=0,001$). Η διάρκεια νόσου είχε μία μέτρια θετική στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη ($\rho=0,326$ $p=0,013$), και μία μέτρια αρνητική στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τη βιταμίνη D ($\rho=-0,468$ $p<0,001$).

Ο αριθμός των ήπιων περιστατικών υπογλυκαιμίας το χρόνο είχαν μία υψηλή θετική στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τον αριθμό περιστατικών που οι τιμές του σακχάρου αίματος ήταν κάτω των 70 mgr/dl ($\rho=0,532$ $p<0,001$) και μία χαμηλή θετική στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την τιμή της ινσουλίνης νηστείας ($\rho=0,279$ $p=0,034$). Ο αριθμός των περιστατικών που οι τιμές του σακχάρου αίματος ήταν κάτω των 70 mgr/dl είχαν μία αρνητική χαμηλή στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τον λόγο γλυκόζης προς ινσουλίνη ($\rho=-0,281$ $p=0,042$). Η τιμή της γλυκόζης νηστείας είχε μία μέτρια θετική στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την τιμή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης ($\rho=0,426$ $p=0,001$).

Η τιμή της ινσουλίνης νηστείας είχε μία χαμηλή θετική στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τον αριθμό των ήπιων περιστατικών υπογλυκαιμίας το χρόνο ($\rho=0,279$

p=0,034), των τριγλυκεριδίων ($\rho=0,279$ p=0,034) και της βιταμίνης D ($\rho=0,29$ p=0,027) αντίστοιχα. Η τιμή των τριγλυκεριδίων είχε μία χαμηλή θετική στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τον λόγο γλυκόζης προς ινσουλίνη ($\rho=0,262$ p=0,047). Η τιμή της βιταμίνης D είχε μία μέτρια αρνητική στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τον λόγο γλυκόζης προς ινσουλίνη ($\rho=-0,326$ p=0,012) και η τιμή του BMI είχε μία μέτρια θετική στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την τιμή των τριγλυκεριδίων ($\rho=0,292$ p=0,026).

Ο αριθμός των σοβαρών υπογλυκαιμιών το μήνα βρέθηκε ότι είχε μία μέτρια θετική στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την τιμή της ινσουλίνης ($\rho=0,349$ p=0,007) και μία μέτρια αρνητική στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την τιμή του λόγου γλυκόζης προς ινσουλίνη ($\rho=-0,346$ p=0,008). Ο αριθμός των σοβαρών υπογλυκαιμιών το χρόνο βρέθηκε ότι είχε μία ισχυρή θετική στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τον αριθμό περιστατικών που οι τιμές σακχάρου αίματος ήταν κάτω των 70 mgr/dl ($\rho=0,593$ p<0,001), είχε μία μέτρια θετική στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την τιμή της ινσουλίνης ($\rho=0,39$ p=0,002) και μία μέτρια αρνητική στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την τιμή του λόγου γλυκόζης προς ινσουλίνη ($\rho=-0,407$ p=0,002). (Παράρτημα ΣΤ, Ζ)

Για να ελεγχθεί κατά πόσο η βιταμίνη D και η ινσουλίνη νηστείας προβλέπουν τον αριθμό σοβαρών υπογλυκαιμιών το μήνα χρησιμοποιήθηκαν μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης. Συγκεκριμένα βρέθηκε ότι για κάθε μονάδα αύξησης α) της βιταμίνης D ο αριθμός των σοβαρών υπογλυκαιμιών το μήνα αυξάνεται κατά 0,008 μονάδες (p=0,029), β) της ινσουλίνης ο αριθμός των σοβαρών υπογλυκαιμιών το μήνα αυξάνεται κατά 0,008 μονάδες (p=0,001). (Πίνακας 19)

Πίνακας 19. Έλεγχος της σχέσης του αριθμού σοβαρών υπογλυκαιμιών το μήνα με κλινικές παραμέτρους

	Unstandardized Coefficient B	95% ΔΕ	p
Βιταμίνη D	0,008	0,001-0,015	0,029
Ινσουλίνη	0,008	0,003-0,012	0,001

Επίσης βρέθηκε ότι για κάθε μονάδα αύξησης α) των mgr της γλιμεπιρίδη ο αριθμός των σοβαρών υπογλυκαιμιών το χρόνο αυξάνεται κατά 0,168 μονάδες (p=0,001), β) της ινσουλίνης ο αριθμός των σοβαρών υπογλυκαιμιών το χρόνο αυξάνεται κατά 0,015

μονάδες ($p < 0,001$) και γ) του λόγου Γλυκόζης/Ινσουλίνης ο αριθμός των σοβαρών υπογλυκαιμιών το χρόνο μειώνεται κατά 0,012 μονάδες ($p = 0,032$). (Πίνακας 20)

Πίνακας 20. Έλεγχος της σχέσης του αριθμού σοβαρών υπογλυκαιμιών το χρόνο με κλινικές παραμέτρους

	Unstandardized Coefficient B	95% ΔΕ	p
Γλιμεπιρίδη	0,168	0,071-0,263	0,001
Ινσουλίνη	0,015	0,007-0,023	<0,001
Γλυκόζη/Ινσουλίνη	-0,012	-0,023/-0,001	0,032

Θέτοντας ως cut-off point στα επίπεδα ινσουλίνης των ασθενών τιμή μικρότερη του 3,5 δεν παρατηρήθηκε καμία υπογλυκαιμία, είτε σοβαρή, είτε ήπια. (Πίνακας 21)

Πίνακας 21. Cut-off point στα επίπεδα ινσουλίνης όπου οι ασθενείς δεν παρουσιάζονται υπογλυκαιμίες

	n/N	%
Σοβαρή υπογλυκαιμία τον τελευταίο μήνα		
Επίπεδα ινσουλίνης κάτω από 3,5	0/3	0
Υπόλοιπες μετρήσεις ινσουλίνης	3/3	100
Σοβαρή υπογλυκαιμία τον τελευταίο χρόνο		
Επίπεδα ινσουλίνης κάτω από 3,5	0/9	0
Υπόλοιπες μετρήσεις ινσουλίνης	9/9	100
Ήπια υπογλυκαιμία την τελευταία εβδομάδα		
Επίπεδα ινσουλίνης κάτω από 3,5	0/6	0
Υπόλοιπες μετρήσεις ινσουλίνης	6/6	100
Ήπια υπογλυκαιμία τον τελευταίο μήνα		
Επίπεδα ινσουλίνης κάτω από 3,5	0/19	0

Υπόλοιπες μετρήσεις ινσουλίνης	19/19	100
Ήπια υπογλυκαιμία τον τελευταίο χρόνο		
Επίπεδα ινσουλίνης κάτω από 3,5	0/31	0
Υπόλοιπες μετρήσεις ινσουλίνης	31/31	100

15. ΣΥΖΗΤΗΣΗ- ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μια πάθηση της οποίας η παθογένεια παρουσιάζει ιδιαίτερη πολυπλοκότητα και δεν είναι πλήρως κατανοητή. Ενώ την προηγούμενη δεκαετία δόθηκε ιδιαίτερη έμφαση στο κεντρικό ρόλο που παίζει η αντίσταση στην ινσουλίνη στην παθογένεια της νόσου, πλέον το ενδιαφέρον των ερευνητών έχει στραφεί στην αποκωδικοποίηση των μονοπατιών που οδηγούν στην διαταραχή έκκρισης της απαιτούμενης ποσότητας ινσουλίνης από το β-κύτταρο καθώς και στην απόπτωση του β-κύτταρου. Πλέον έχει παγιωθεί η άποψη ότι ανεξάρτητα από το ποια είναι η αρχική διαταραχή (είτε η ινσουλινοαντίσταση είτε η έκπτωση της λειτουργίας του β-κυττάρου), η μια διαταραχή δημιουργεί προϋποθέσεις για την εμφάνιση της άλλης, με αποτέλεσμα και οι δυο να οδηγούν στην εμφάνιση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Η παρούσα έρευνα που διεξήχθη για πρώτη φορά στην Ελλάδα είχε ως πρωτεύον σκοπό να αξιολογήσει την συσχέτιση των επιπέδων ινσουλίνης νηστείας με την επίπτωση της υπογλυκαιμίας σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 που λαμβάνουν σουλφονουλουρίες. Δευτερεύοντα σκοπό είχε να εξετάσει αν οι σουλφονουλουρίες διαφοροποιούνται ως προς τα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας καθώς και ως προς την επίπτωση της υπογλυκαιμίας.

Αναμενόμενη και σύμφωνη με την διεθνή βιβλιογραφία που προκύπτει μέσα από μελέτες παρατήρησης ήταν η καταγραφή μας ότι οι πλειοψηφία των ασθενών που έλαβαν μέρος στην έρευνά μας ήταν παχύσαρκοι, ποσοστό 41,4%, ενώ ένα ποσοστό 37,9 % ήταν υπέρβαροι. Αρκετές δεκαετίες τώρα έχει τεκμηριωθεί η συμβολή του σωματικού βάρους στην εμφάνιση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 αν και η πλήρης παθοφυσιολογική συσχέτιση των δύο αυτών νοσημάτων δεν έχει διευκρινιστεί επαρκώς¹⁹⁹. Η αντίσταση στην ινσουλίνη που χαρακτηρίζει και τις δύο καταστάσεις ίσως να αποτελεί το κυριότερο συνδεδετικό κρίκο μεταξύ παχυσαρκίας και διαβήτη.

Μελέτες έχουν δείξει ότι ο σακχαρώδης διαβήτης προκαλεί διπλάσια έως και τετραπλάσια αύξηση του κίνδυνου για καρδιαγγειακή νόσο συμπεριλαμβανόμενων του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, της στεφανιαίας νόσου και της περιφερειακής αγγειακής νόσου^{200,201}. Οι επιπλοκές αυτές είναι γνωστές με τον όρο μακροαγγειακές επιπλοκές στο σακχαρώδη διαβήτη. Επιπροσθέτως σε μελέτες παρατήρησης έχει αναφερθεί η αυξημένη συχνότητα ύπαρξης αρτηριακής υπέρταση σε ασθενείς με

σακχαρώδη διαβήτη. Έτσι και στη δική μας μελέτη εδείχθη ότι η αρτηριακή υπέρταση ήταν το κύριο συνοδό νόσημα σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ενώ και οι μακροαγγειακές επιπλοκές κατείχαν σημαντικό ποσοστό της τάξεως του 29,3 %. Είναι γνωστό ότι τα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και υπέρταση έχουν διπλάσια ολική θνητότητα και κίνδυνο αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και τριπλάσιο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου²⁰². Από τη μελέτη UKPDS –HDS προκύπτει ότι για κάθε 10 mmHg μείωσης της συστολικής αρτηριακής υπέρτασης υπάρχει μια μείωση κατά 12% για οποιαδήποτε επιπλοκή σχετιζόμενη με το διαβήτη, κατά 11 % των εμφραγμάτων μυοκαρδίου κατά 15% των θανάτων που σχετίζονταν με διαβήτη και κατά 13% των μικροαγγειακών επιπλοκών²⁰³. Από τις μελέτες αυτές διαφαίνεται η αναγκαιότητα που προκύπτει για μια ολοκληρωμένη προσέγγιση του διαβητικού ασθενούς. Έχει τεκμηριωθεί καλά ότι δεν αρκεί μόνο η ρύθμιση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) στον διαβητικό ασθενή, αλλά επιβάλλεται και η παρέμβαση σε κάθε παράγοντα κινδύνου μεμονωμένα, όπως για παράδειγμα η μείωση της χοληστερόλης, η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, η διακοπή καπνίσματος και η αλλαγή του τρόπου ζωής τόσο σε επίπεδο διατροφής όσο και σε επίπεδο άσκησης ώστε να επιτευχθεί το μέγιστο καρδιαγγειακό όφελος.

Στη μελέτη αυτή καταδείξαμε άλλο ένα μεγάλο πρόβλημα που αναφέρεται στο θέμα του σακχαρώδη διαβήτη και της οδήγησης. Παρότι όλοι οι ασθενείς ελάμβαναν ινσουλινοεκκριτικά φάρμακα και ήταν εκτεθειμένοι σε επεισόδιο υπογλυκαιμίας μόνο το 21,4 % από αυτούς που οδηγούσαν έλεγχαν το σάκχαρο τους πριν την οδήγηση. Με δεδομένο όπως προαναφέραμε την αυξημένη συχνότητα τροχαίων ατυχημάτων που παρατηρούνται σε χώρες όπως το Ηνωμένο Βασίλειο εξαιτίας των υπογλυκαιμιών θεωρείται επιτακτική ανάγκη η θέσπιση και στη χώρα μας κατευθυντηρίων συστάσεων για την μέτρηση του σακχάρου πριν την οδήγηση σε ασθενείς που λαμβάνουν ινσουλινοεκκριτικά φάρμακα ή ινσουλίνη. Χώρες όπως η Σουηδία και το Ηνωμένο Βασίλειο δίνουν ιδιαίτερη αξία στην αυτοαξιολόγηση της ικανότητάς του ασθενούς να οδηγεί, με τη διατήρηση ιατρικών αρχείων αλλά και αρχείων καταγραφής του αυτοελέγχου του σακχάρου αίματος με ένα καλά βαθμονομημένο μετρητή. Επιβάλλεται η ανάληψη ενεργού ρόλου του ασθενούς στην απόκτηση γνώσης και ικανότητας για αποφυγή, αναγνώριση και κατάλληλη αντιμετώπιση της υπογλυκαιμίας με μακροπρόθεσμο στόχο να διατηρείται ο βέλτιστος έλεγχος του διαβήτη χωρίς να χάνεται

η ικανότητα αναγνώρισης της υπογλυκαιμίας. Επιπλέον από τη μελέτη μας προκύπτει ότι ένα ποσοστό άνω του 50% δεν είχε ποτέ μαζί του κάποιο σνακ για την αντιμετώπιση της υπογλυκαιμίας.

Αρκετές χώρες έχουν θεσπίσει συστάσεις για τους διαβητικούς οδηγούς. Για παράδειγμα ο Καναδάς προτείνει τα εξής²⁰⁴: Ο οδηγός θα πρέπει να μετρήσει το σάκχαρο του αμέσως πριν ξεκινήσει και να επαναλαμβάνει τη μέτρηση τουλάχιστον κάθε 4 ώρες (ακόμη και πιο συχνά, σε ορισμένες περιπτώσεις), κατά τη διάρκεια μεγάλων ταξιδιών. Θα πρέπει να έχει πάντα μαζί του τον μετρητή σακχάρου καθώς και υδατάνθρακες ταχείας απορρόφησης όπως ταμπλέτες γλυκόζης, χυμό με ζάχαρη, καραμέλες. Δεν θα πρέπει να οδηγεί κανείς όταν το σάκχαρο αίματος είναι κάτω από 70 mg% και δεν θα πρέπει να ξεκινήσει την οδήγηση με τιμές σακχάρου αίματος 70-90 mg%, χωρίς προηγούμενα να έχει λάβει προληπτικά υδατάνθρακες, αποτρέποντας πιθανή υπογλυκαιμία. Ο οδηγός θα πρέπει να σταματήσει αμέσως την οδήγηση και να αντιμετωπίσει την υπογλυκαιμία, εάν αισθανθεί ακόμα και προειδοποιητικά συμπτώματά της ή όταν αντιληφθεί προβλήματα στην οδήγηση. Επίσης, η οδήγηση μπορεί να συνεχιστεί αφού έχουν περάσει τουλάχιστον 45-60 λεπτά από την επιτυχημένη αντιμετώπιση ήπιας ή μέτριας υπογλυκαιμίας. Οδηγοί με ιστορικό σοβαρής υπογλυκαιμίας κατά τη διάρκεια του περασμένου έτους, μειωμένη ή έλλειψη αναγνώρισης της υπογλυκαιμίας, συχνές υπογλυκαιμίες, πρόσφατη αξιοσημείωτη μείωση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης ή γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης εντός των φυσιολογικών ορίων, θα πρέπει να γνωρίζουν ότι διατρέχουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης σοβαρής υπογλυκαιμίας κατά την οδήγηση.

Κατά την εξέταση του πρώτου ερευνητικού μας ερωτήματος βρέθηκε ότι η τιμή της ινσουλίνης νηστείας είχε μία χαμηλή θετική στατιστικά σημαντική με τον αριθμό των ήπιων περιστατικών υπογλυκαιμίας το χρόνο ($\rho=0,279$ $p=0,034$). Επιπροσθέτως βρέθηκε ότι ο αριθμός των σοβαρών υπογλυκαιμιών το μήνα είχε μία μέτρια θετική στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την τιμή της ινσουλίνης ($\rho=0,349$ $p=0,007$). Πιο συγκεκριμένα για κάθε μονάδα αύξησης της ινσουλίνης νηστείας όρου ο αριθμός των σοβαρών υπογλυκαιμιών το μήνα αυξάνεται κατά 0,008 μονάδες ($p=0,001$) και κατά 0,015 μονάδες ($p<0,001$) το χρόνο.

Γίνεται κατανοητό ότι όσο αυξάνονται τα επίπεδα της ινσουλίνης νηστείας αυξάνονται και τα επεισόδια σοβαρών και ήπιων υπογλυκαιμικών επεισοδίων. Επομένως θα μπορούσαμε να υποθέσουμε η μέτρηση των επιπέδων ινσουλίνης όρου νηστείας θα μπορούσε να αποτελέσει ένα προγνωστικό δείκτη εκτίμησης του κινδύνου εμφάνισης επεισοδίου υπογλυκαιμίας.

Η απάντηση στο δεύτερο ερευνητικό μας ερώτημα φαίνεται να είναι σύμφωνη με τη διεθνή βιβλιογραφία και με τις πρόσφατες μεταanalύσεις του Adersen και του Landman^{205,206}, ότι δηλαδή παρατηρείται υπεροχή σοβαρών και ήπιων υπογλυκαιμικών επεισοδίων στους ασθενείς που λαμβάνουν γλιμεπιρίδη σε αντίθεση με όσους λαμβάνουν γλικλαζίδη. Όπως φάνηκε και στη δική μας μελέτη η γλιμεπιρίδη βρέθηκε ότι είχε μία θετική ισχυρή στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τον αριθμό των σοβαρών περιστατικών υπογλυκαιμιών το χρόνο ($\rho=0,541$ $p=0,002$) και μία μέτρια θετική στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τον αριθμό των ήπιων περιστατικών υπογλυκαιμιών τον μήνα ($\rho=0,452$ $p=0,012$) και το χρόνο αντίστοιχα ($\rho=0,412$ $p=0,024$) σε αντίθεση με την γλικλαζίδη που δεν φάνηκε να συσχετίζεται στατιστικά με τα επεισόδια υπογλυκαιμίας.

Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι στη μελέτη μας όλοι οι ασθενείς που ελάμβαναν γλιμεπιρίδη έλεγχαν το σάκχαρο τους στο σπίτι ενώ το ένα ποσοστό της τάξεως του 80% από αυτούς που ελάμβαναν γλικλαζίδη έκαναν αντίστοιχες μετρήσεις σακχάρου στο σπίτι. Επιπροσθέτως οι ασθενείς που ελάμβαναν γλικλαζίδη είχαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα ποσοστά μηδενικών μετρήσεων σακχάρου κάτω από 70 mg/dl, σε σύγκριση με τους ασθενείς που ελάμβαναν γλιμεπιρίδη από τους οποίους ένα ποσοστό της τάξεως του 40 % κατέγραφαν μετρήσεις σακχάρου κάτω από αυτό το όριο ανά εβδομάδα. Επιπλέον ο αριθμός των ήπιων περιστατικών υπογλυκαιμίας το χρόνο είχαν μία υψηλή θετική στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τον αριθμό περιστατικών που οι τιμές του σακχάρου αίματος ήταν κάτω των 70 mgr/dl ($\rho=0,532$ $p<0,001$). Όπως είναι φανερό οι ασθενείς που λαμβάνουν γλικλαζίδη παρατηρούν ελάχιστες τιμές σακχάρου ανά εβδομάδα κάτω από 70 mg/dl, και βιώνουν λιγότερα επεισόδια υπογλυκαιμίας. Αυτό και μόνο θα μπορούσε να τους ανεξαρτητοποιήσει από τις συχνές μετρήσεις σακχάρου και από το φόβο της υπογλυκαιμίας, με αποτέλεσμα τη

μείωση του κόστους των αναλώσιμων καθώς και στην βελτίωση της ποιότητας της ζωής τους.

Στο σημείο αυτό θα πρέπει να αναφέρουμε ότι δεν βρέθηκε να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά των επιπέδων ινσουλίνης νηστείας μεταξύ των σουλφονουλουριών ($p=0,591$).

Συμπερασματικά, λαμβάνοντας υπόψη και τη διεθνή βιβλιογραφία γίνεται κατανοητό ότι οι σουλφονουλουρίες έχουν αρκετές διαφορές μεταξύ τους. Πέρα από τη διαφορετικότητα στη φαρμακοκινητική και φαρμοκοδυναμική που παρουσιάζει το κάθε φάρμακο, στην κλινική πράξη παίζει ιδιαίτερο σημαντικό ρόλο η διαφοροποίηση τους ως προς την πρόκληση υπογλυκαιμίας. Όπως προαναφέραμε η ιατρογενής υπογλυκαιμία αποτελεί μια συνεχόμενη απειλή κατά την θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη. Είναι λογικό ότι το καλύτερο επιθυμητό αποτέλεσμα προκύπτει όταν επιτυχαίνουμε την επιθυμητή τιμή γλυκοζυλιωμένης για κάθε ασθενή, αλλά με όσο δυνατόν λιγότερες παρενέργειες και με όσο το δυνατόν λιγότερες υπογλυκαιμίες. Αν αναλογιστούμε τα όσα προαναφέρθηκαν για τους κινδύνους και τα κόστη που προκύπτουν από κάθε υπογλυκαιμικό επεισόδιο ήπιο ή σοβαρό, συμπεραίνουμε ότι η γλικλαζίδη φαίνεται να «υπερέχει στα σημεία».

Αν και τα ευρήματά μας συμφωνούν με τη διεθνή βιβλιογραφία, η συσχέτιση της ινσουλίνης νηστείας με τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας αποτελεί σημαντική παρατήρηση. Κύριος περιορισμός της παρούσας μελέτης είναι ο μικρός αριθμός των συμμετεχόντων ασθενών που περιορίζει τη δυνατότητα καθορισμού με ασφάλεια μιας τιμής ινσουλίνης νηστείας που θα επέτρεπε την πρόβλεψη του κινδύνου υπογλυκαιμίας σε ασθενείς που λαμβάνουν σουλφονουλουρίες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη Διαχείριση του Διαβητικού Ασθενούς.2017 Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία.(Σελ 1-2).
2. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183–1197.
3. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, Kitzmiller J, Knowler WC, Lebovitz H, Lernmark A, Nathan D, Palmer J, Rizza R, Saudek C, Shaw J, Steffes M, Stern M, Tuomilehto J, Zimmet P. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus2, the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26: 3160–3167.
4. Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη Διαχείριση του Διαβητικού Ασθενούς.2017 Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία (Σελ 4-5).
5. Hutton JC. Insulin secretory granule biogenesis and the proinsulin-processing endopeptidases. *Diabetologia* 1994; 37 (Suppl.2): S48-56.
6. Bratanova-Tochkova TK, Cheng H, Daniel S, et al. Triggering and augmentation mechanisms, granule pools, and biphasic insulin secretion. *Diabetes* 2002; 51:(Suppl 1): S83-90.
7. Καζάκος Κ. , Τα νησίδια του παγκρέατος- Η βιοσύνθεση και έκκριση της ινσουλίνης από το β –κύτταρο. Στο Σακχαρώδης Διαβήτης σύγχρονες απόψεις. Εκδόσεις Πασχαλίδης 2016. Σελ 37-38.
8. Henquin JC. Regulation of insulin secretion: a matter of phase control and amplitude modulation. *Diabetologia* 2009; 52: 739-51.
9. Carr RD, Larsen MO, Winzell MS, Jelic K, Lindgren O, Deacon CF, et al. Incretin and islet hormonal responses to fat and protein ingestion in healthy men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 295(4): E779-784, 2008. .

10. Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev* 87(4): 1409-1439, 2007.
11. Bratanova-Tochkova TK, Cheng H, Daniel S, et al. Triggering and augmentation mechanisms, granule pools and biphasic insulin secretion. *Diabetes* 2002; 51: S83-S90.
12. Aguilar-Bryan L and Bryan J (1999) Molecular biology of adenosine triphosphatesensitive potassium channels. *Endocr Rev* 20:101–135.
13. Rorsman P, Eliasson L, Kanno T, Zhang Q, and Gopel S (2011) Electrophysiology of pancreatic b-cells in intact mouse islets of Langerhans. *Prog Biophys Mol Biol* 107:224–235.
14. Clark R and Proks P (2010) ATP-sensitive potassium channels in health and disease. *Adv Exp Med Biol* 654:165–192.
15. Clement JP, 4th, Kunjilwar K, Gonzalez G, Schwanstecher M, Panten U, Aguilar-Bryan L, and Bryan J (1997) Association and stoichiometry of K(ATP) channel subunits. *Neuron* 18:827–838..
16. Aguilar-Bryan L and Bryan J (1999) Molecular biology of adenosine triphosphatesensitive potassium channels. *Endocr Rev* 20:101–135
17. Vedovato N, Ashcroft FM, and Puljung MC (2015) The Nucleotide-Binding Sites of SUR1: A Mechanistic Model. *Biophys J* 109:2452–2460.
18. Drews G, Krippeit-Drews P, and Düfer M (2010) Electrophysiology of islet cells. *Adv Exp Med Biol* 654:115–163.
19. Tarasov AI, Girard CA, and Ashcroft FM (2006) ATP sensitivity of the ATP-sensitive K1 channel in intact and permeabilized pancreatic beta-cells. *Diabetes* 55:2446–2454.
20. Hopkins, W.F., Fotherazi, S., Peter-Riesch, B., Corkey, B.E., and Cook, D.L. 1992. Two sites for adenine-nucleotide regulation of ATP-sensitive potassium channels in mouse pancreatic beta-cells and HIT cells. *J. Membr. Biol.* 129:287–295.
21. Kido Y, Nakae J, Accili D. Clinical review 125: The insulin receptor and its cellular targets. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:972.

22. White MF. IRS proteins and the common path to diabetes *Am J Physiol Endocrinol Metab* 283: E413–E422, 200.
23. Cai, D., Dhe-Paganon, S., Melendez, P. A., Lee, J. & Shoelson, S. E. Two new substrates in insulin signaling, IRS5/DOK4 and IRS6/DOK5. *J. Biol. Chem.* 278, 25323–25330 (2003).
24. Virkamaki, A., Ueki, K. & Kahn, C. R. Protein–protein interaction in insulin signaling and the molecular mechanisms of insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 103, 931–943 (1999).
25. Withers, D. J. et al. Disruption of IRS-2 causes type 2 diabetes in mice. *Nature* 391, 900–90 (1998).
26. Sarbassov, D. D., Guertin, D. A., Ali, S. M. & Sabatini, D. M. Phosphorylation and regulation of Akt/PKB by the rictor-mTOR complex. *Science* 307, 1098–1101 (2005).
27. Yu, J. et al. Regulation of the p85/p110 phosphatidylinositol 3'-kinase: stabilization and inhibition of the p110 α catalytic subunit by the p85 regulatory subunit. *Mol. Cell Biol.* 18, 1379–1387 (1998).
28. Frame, S. & Cohen, P. GSK3 takes centre stage more than 20 years after its discovery. *Biochem. J.* 359, 1–16 (2001).
29. Wolfrum, C., Asilmaz, E., Luca, E., Friedman, J. M. & Stoffel, M. Foxa2 regulates lipid metabolism and ketogenesis in the liver during fasting and in diabetes. *Nature* 432, 1027–1032 (2004).
30. Farese, R. V. Function and dysfunction of aPKC isoforms for glucose transport in insulinsensitive and insulinresistant states. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 283, E1–E11 (2002).
31. Taniguchi CM, Emanuelli B and Kahn CR. Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action. *Nature* 7: 85-96, 2006.
32. Newsholme E, Dimitriadis G. Integration of biochemical and physiologic effects of insulin on glucose metabolism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109: Suppl 2: S122-S134.

33. Newsholme E, Dimitriadis G. Integration of biochemical and physiologic effects of insulin on glucose metabolism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109: Suppl 2: S122-S134.
34. Coppack S, Patel J, Lawrence V. Nutritional regulation of lipid metabolism in human adipose tissue. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109: Suppl 2: 202.
35. Frayn K. Adipose tissue as a buffer for daily lipid flux. *Diabetologia* 2002; 45: 1201-10.
36. Jensen M. Adipose tissue and fatty acid metabolism in humans. *J R Soc Med* 2002; 95: Suppl 42: 3.
37. Ahima R, Flier J. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab* 2000; 11: 327.
38. Coppack S, Patel J, Lawrence V. Nutritional regulation of lipid metabolism in human adipose tissue. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109: Suppl 2: 202.
39. King H, Aubert RE, Herman WH (1998) Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 21:1414–1431.
40. Olefsky J, Farquhar JW, Reaven G (1973) Relationship between fasting plasma insulin level and resistance to insulin-mediated glucose uptake in normal and diabetic subjects. *Diabetes* 22:507–513.
41. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (1998) Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352:837–853 Turner et al., 2005.
42. Diabetes Prevention Program Research Group. Effects of withdrawal from metformin on the development of diabetes in the diabetes prevention program. *Diabetes Care* 2003; 26: 977–980.
43. Holman RR (1998) Assessing the potential for alpha-glucosidase inhibitors in prediabetic states. *Diabetes Res Clin Pract* 40 [Suppl]:S21-S25.

44. Magliano DJ, Barr ELM, Zimmet PZ, et al. Glucose indices, health behaviors, and incidence of diabetes in Australia. The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study. *Diabetes Care*. 2008;31:267-272.
45. Kahn SE. "The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes." *Diabetologia*. 2003 Jan;46(1):3-19.
46. DeFronzo RA, Ferrannini E (1991) Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 14:173–194.
47. Kruszynska YT, Olefsky JM (1996) Cellular and molecular mechanisms of noninsulin dependent diabetes mellitus. *J Investig Med* 44:413–428.
48. Porte D Jr (1991) β -cells in type II diabetes mellitus. *Diabetes* 40:166–180.
49. Mitrakou A, Kelley D, Mookan M et al. (1992) Role of reduced suppression of glucose production and diminished early insulin release in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 326:22–29.
50. Kahn SE. "The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes." *Diabetologia*. 2003 Jan;46(1):3-19.
51. Unger RH & Grundy S (1985). Hyperglycaemia as an inducer as well as a consequence of impaired islet cell function and insulin resistance: implications for the management of diabetes. *Diabetologia*, 28:119–21.
52. Leahy JL, Cooper HE, Deal DA & Weir GC (1986). Chronic hyperglycaemia is associated with impaired glucose influence on insulin secretion: a study in normal rats using chronic in vivo glucose infusion. *Journal of Clinical Investigation*, 77: 908–15.
53. Piro S, Anello M, Di Pietro C, Lizzio MN, Patane G, Rabuazzo AM et al. Chronic exposure to free fatty acids or high glucose induces apoptosis in rat pancreatic islets: possible role of oxidative stress. *Metabolism* 2002; 51: 1340–1347.
54. Lupi R, Del Guerra S, Mancarella R, Novelli M, Valgimigli L, Pedullì GF et al. Insulin secretion defects of human type 2 diabetic islets are corrected in vitro by a new reactive oxygen species scavenger. *Diabetes Metab* 2007; 33: 340–345.

55. Del Guerra S, Lupi R, Marselli L, Masini M, Bugliani M, Sbrana S et al. Functional and molecular defects of pancreatic islets in human type 2 diabetes. *Diabetes* 2005; 54: 727–735.
56. Lupi R, Del Prato S. Beta-cell apoptosis in type 2 diabetes: quantitative and functional consequences. *Diabetes Metab* 2008; 34:S56–S64.
57. Lupi R, Dotta F, Marselli L, Del Guerra S, Masini M, Santangelo C et al. Prolonged exposure to free fatty acids has cytostatic and proapoptotic effects on human pancreatic islets: evidence that beta-cell death is caspase mediated, partially dependent on ceramide pathway, and Bcl-2 regulated. *Diabetes* 2002; 51: 1437–1442.
58. Savage DB, Petersen KF, Shulman GI. Disordered lipid metabolism and the pathogenesis of insulin resistance. *Physiol Rev* 2007; 87: 507–520.
59. Krauss, S., et al. 2003. Superoxide-mediated activation of uncoupling protein 2 causes pancreatic b cell dysfunction. *J. Clin. Invest.* 112:1831–1842. doi:10.1172/JCI200319774.
60. Rocken C, Linke RP & Saeger W (1992). Immunohistology of islet amyloid polypeptide in diabetes mellitus: semi-quantitative studies in a post-mortem series. *Virchows Archive A: Pathological Anatomy and Histopathology*, 421: 339–44.
61. Westermark P (1984). Amyloid and polypeptide hormones: what is their interrelationship? *Amyloid: International Journal of Experimental and Clinical Investigation*, 1: 47–57.
62. Paulsson JF & Westermark GT (2005). Aberrant processing of human proislet amyloid polypeptide results in increased amyloid formation. *Diabetes*, 54: 2117–25.
63. Marzban L, Rhodes CJ, Steiner DF, Haataja L, Halban PA & Verchere CB (2006). Impaired NH₂-terminal processing of human proislet amyloid polypeptide by the prohormone convertase PC2 leads to amyloid formation and cell death. *Diabetes*, 55: 2192–201.
64. Laybutt DR, Preston AM, Akerfeldt MC, Kench JG, Busch AK, Biankin AV, et al. (2007). Endoplasmic reticulum stress contributes to beta cell apoptosis in type 2 diabetes. *Diabetologia*, 50:752–63.

65. Weber SM, Chambers KT, Bensch KG, Scarim AL & Corbett JA (2004). PPARgamma ligands induce ER stress in pancreatic beta cells: ER stress activation results in attenuation of cytokine signaling. *American Journal of Physiology: Endocrinology and Metabolism*, 287: E1171–77.
66. Marchetti P, Bugliani M Lupi R, Marselli I, Masini M, Boggi U, et al. (2007). The endoplasmic reticulum in pancreatic beta cell of type 2 diabetes patients. *Diabetologia*, 50: 2486–94.
67. Pessin JE, Thurmond DC, Elmendorf JS, Coker KJ, Okada S. Molecular basis of insulin-stimulated GLUT4 vesicle trafficking *Biol Chem* 1999; 274:2593-2596.
68. Kupriyanova TA, Kandrор KV. Akt-2 binds to Glut4-containing vesicles and phosphorylates their component proteins in response to insulin. *J Biol Chem* 1999; 274: 1458-1464.
69. Martin S, Millar CA, Lyttle CT, Meerloo T, Marsh BJ, Gould GW, James DE. Effects of insulin on intracellular GLUT4 vesicles in adipocytes: evidence for a secretory mode of regulation. *J Cell Sci* 2000; 113 Pt 19: 3427-3438.
70. Cho H, Thorvaldsen JL, Chu Q, Feng F, Birnbaum MJ. Akt1/ PKBalpha is required for normal growth but dispensable for maintenance of glucose homeostasis in mice. *J Biol Chem* 2001;276: 38349-38352.
71. Cho H, Mu J, Kim JK, Thorvaldsen JL, Chu Q, Crenshaw EB 3rd, Kaestner KH, Bartolomei MS, Shulman GI, Birnbaum MJ. Insulin resistance and a diabetes mellitus-like syndrome in mice lacking the protein kinase Akt2 (PKB beta). *Science* 2001; 292: 1728-1731.
72. George S, Rochford JJ, Wolfrum C, Gray SL, Schinner S, Wilson JC, Soos MA, Murgatroyd PR, Williams RM, Acerini CL, Dunger DB, Barford D, Umpleby AM, Wareham NJ, Davies HA, Schafer AJ, Stoffel M, O'Rahilly S, Barroso I. A family with severe insulin resistance and diabetes due to a mutation in AKT2. *Science* 2004; 304: 1325-1328.
73. Whitehead JP, Humphreys P, Krook A, Jackson R, Hayward A, Lewis H, Siddle K, O'Rahilly S. Molecular scanning of the insulin receptor substrate 1 gene in subjects with

severe insulin resistance: detection and functional analysis of a naturally occurring mutation in a YMXM motif. *Diabetes* 1998; 47: 837-839.

74. Yamauchi T, Tobe K, Tamemoto H, Ueki K, Kaburagi Y, Yamamoto-Honda R, Takahashi Y, Yoshizawa F, Aizawa S, Akanuma Y, Sonenberg N, Yazaki Y, Kadowaki T. Insulin signalling and insulin actions in the muscles and livers of insulin-resistant, insulin receptor substrate 1-deficient mice. *Mol Cell Biol* 1996; 16: 3074-3084.

75. Araki E, Lipes MA, Patti ME, Brüning JC, Haag B 3rd, Johnson RS, Kahn CR. Alternative pathway of insulin signaling in mice with targeted disruption of the IRS-1 gene. *Nature* 1994; 372: 186-190.

76. Kubota N, Tobe K, Terauchi Y, Eto K, Yamauchi T, Suzuki R, Tsubamoto Y, Komeda K, Nakano R, Miki H, Satoh S, Sekihara H, Sciacchitano S, Lesniak M, Aizawa S, Nagai R, Kimura S, Akanuma Y, Taylor SI, Kadowaki T. Disruption of insulin receptor substrate 2 causes type 2 diabetes because of liver insulin resistance and lack of compensatory beta-cell hyperplasia. *Diabetes* 2000; 49: 1880-1889.

77. Kido Y, Burks DJ, Withers D, Bruning JC, Kahn CR, White MF, Accili D. Tissue-specific insulin resistance in mice with mutations in the insulin receptor, IRS-1, and IRS-2. *J Clin Invest* 2000; 105: 199-205.

78. Egawa K, Nakashima N, Sharma PM, Maegawa H, Nagai Y, Kashiwagi A, Kikkawa R, Olefsky JM. Persistent activation of phosphatidylinositol 3-kinase causes insulin resistance due to accelerated insulin-induced insulin receptor substrate-1 degradation in 3T3-L1 adipocytes. *Endocrinology* 2000; 141: 1930-1935.

79. White MF. IRS proteins and the common path to diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 283: E413–E422.

80. Nakae J, Biggs WH 3rd, Kitamura T, Cavenee WK, Wright CV, Arden KC, Accili D. Regulation of insulin action and pancreatic beta-cell function by mutated alleles of the gene encoding forkhead transcription factor Foxo1. *Nat Genet* 2002; 32: 245-253.

81. Zhao X, Gan L, Pan H, Kan D, Majeski M, Adam SA, Unterman TG. Multiple elements regulate nuclear/cytoplasmic shuttling of FOXO1: characterization of

phosphorylation- and 14-3-3-dependent and -independent mechanisms. *Biochem J* 2004; 378: 839-849.

82. Hall RK, Yamasaki T, Kucera T, Waltner-Law M, O'Brien R, Granner DK. Regulation of phosphoenolpyruvate carboxykinase and insulin-like growth factor-binding protein-1 gene expression by insulin. The role of winged helix/forkhead proteins. *J Biol Chem* 2000; 275: 30169-30175.

83. Schmoll D, Walker KS, Alessi DR, Grempler R, Burchell A, Guo S, Walther R, Unterman TG. Regulation of glucose-6- phosphatase gene expression by protein kinase Balpha and the forkhead transcription factor FKHR. Evidence for insulin response unit-dependent and -independent effects of insulin on promoter activity. *J Biol Chem* 2000; 275: 36324-36333.

84. Wolfrum C, Besser D, Luca E, Stoffel M. Insulin regulates the activity of forkhead transcription factor Hnf-3beta/Foxa-2 by Akt-mediated phosphorylation and nuclear/cytosolic localization. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 11624-11629.

85. Ueki K, Fruman DA, Brachmann SM, Tseng YH, Cantley LC, Kahn CR. Molecular balance between the regulatory and catalytic subunits of phosphoinositide 3-kinase regulates cell signaling and survival. *Mol Cell Biol* 2002; 22: 965-977.

86. Shepherd PR, Withers DJ, Siddle K. Phosphoinositide 3-kinase: the key switch mechanism in insulin signalling. *Biochem J* 1998; 333 (Pt 3): 471-490.

87. Mauvais-Jarvis F, Ueki K, Fruman DA, Hirshman MF, Sakamoto K, Goodyear LJ, Iannacone M, Accili D, Cantley LC, Kahn CR. Reduced expression of the murine p85 α subunit of phosphoinositide 3-kinase improves insulin signaling and ameliorates diabetes. *J Clin Invest* 2000; 109: 141-149.

88. Ueki K, Fruman DA, Yballe CM, Fasshauer M, Klein J, Asano T, Cantley LC, Kahn CR. Positive and negative roles of p85 alpha and p85 beta regulatory subunits of phosphoinositide 3-kinase in insulin signaling. *J Biol Chem* 2003; 278: 48453-48466.

89. Bandyopadhyay GK, Yu JG, Ofrecio J, Olefsky JM. Increased p85/55/50 expression and decreased phosphatidylinositol 3-kinase activity in insulin-resistant human skeletal muscle. *Diabetes* 2005; 54: 2351-2359.

90. Cornier MA, Bessesen DH, Gurevich I, Leitner JW, Draznin B. Nutritional upregulation of p85 α expression is an early molecular manifestation of insulin resistance. *Diabetologia* 2006; 49: 748-754.
91. Barbour LA, Mizanoor Rahman S, Gurevich I, Leitner JW, Fischer SJ, Roper MD, Knotts TA, Vo Y, McCurdy CE, Yakar S, Leroith D, Kahn CR, Cantley LC, Friedman JE, Draznin B. Increased P85 α is a potent negative regulator of skeletal muscle insulin signaling and induces in vivo insulin resistance associated with growth hormone excess. *J Biol Chem* 2005; 280: 37489-37494.
92. Newton AC. Regulation of the ABC kinases by phosphorylation: protein kinase C as a paradigm. *Biochem J* 2003; 370:361-371
93. Boden G, Shulman GI. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. *Eur J Clin Invest* 2002;32 Suppl 3: 14-23.
94. Itani SI, Ruderman NB, Schmieder F, Boden G. Lipid-induced insulin resistance in human muscle is associated with changes in diacylglycerol, protein kinase C, and I κ B α . *Diabetes* 2002; 51: 2005-2011.
95. Morino K, Petersen KF, Shulman GI. Molecular mechanisms of insulin resistance in humans and their potential links with mitochondrial dysfunction. *Diabetes* 2006; 55 Suppl 2: S9-S15.
96. Mootha VK, Handschin C, Arlow D, Xie X, St Pierre J, Sihag S, Yang W, Altshuler D, Puigserver P, Patterson N, Willy PJ, Schulman IG, Heyman RA, Lander ES, Spiegelman BM. PGC-1 α and PGC-1 β specify PGC-1 α -dependent oxidative phosphorylation gene expression that is altered in diabetic muscle. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 6570-6575.
97. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 2001; 414: 799-806.

98. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, Sewter CP, Digby JE, Mohammed SN, Hurst JA, Cheetham CH, Earley AR, Barnett AH, Prins JB, O'Rahilly S. Congenital leptin deficiency is associated with severe earlyonset obesity in humans. *Nature* 1997; 387: 903-908.
99. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, Lawrence E, Cheetham CH, Prentice AM, Hughes IA, McCamish MA, O'Rahilly S. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med* 1999; 341: 879-884.
100. Stumvoll M, Häring H. Resistin and adiponectin--of mice and men. *Obes Res* 2002; 10: 1197-1199.
101. Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisligil GS. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF-alpha function. *Nature* 1997; 389: 610-614.
102. DiMauro S, Schon EA. Mitochondrial respiratory-chain diseases. *N Engl J Med* 2003; 348: 2656-2668.
103. Petersen KF, Befroy D, Dufour S, Dziura J, Ariyan C, Rothman DL, DiPietro L, Cline GW, Shulman GI. Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance. *Science* 2003; 300: 1140-1142.
104. Morino K, Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Frattini J, Shatzkes N, Neschen S, White MF, Bilz S, Sono S, Pypaert M, Shulman GI. Reduced mitochondrial density and increased IRS-1 serine phosphorylation in muscle of insulin-resistant offspring of type 2 diabetic parents. *J Clin Invest* 2005; 115:3587-3593.
105. Janbon M et al "Accidents hypoglycémiques graves par un sulfamidothiodiazol," *Montpellier Med.*, pp. 21–22, 1942.
106. A. Loubatieres, "Relations entre la structure moleculaire et l'activit hypoglycemiante des aminosulfonamides hypoglycemiantes," *Arch Int Physiol.*, pp. 174–177, 1944.
- 107 A. Loubatieres, "Étude Physiologique et Pharmacodynamique de Certains Dérivés Sulfamidés Hypoglycémiants," *Archives Internationales de Physiologie*, 1946.
108. P. Bertram, E. Bendtfeldt, and H. Otto, "Uber ein wirksames perorales antidiabeticum (BZ 55)," *Dtsch. Med. Wochenschr.*, pp. 1455–60, 1956.

109. H. Franke and J. Fuchs, "Ein neues antidiabetisch prinzip," *Dtsch. Med. Wochenschr.*, pp. 1449–52, 1955.
110. Ashfield R, Gribble FM, Ashcroft SJ, and Ashcroft FM (1999) Identification of the high-affinity tolbutamide site on the SUR1 subunit of the K(ATP) channel. *Diabetes* 48:1341–1347.
111. Mikhailov MV, Mikhailova EA, and Ashcroft SJ (2001) Molecular structure of the glibenclamide binding site of the beta-cell K(ATP) channel. *FEBS Lett* 499:154–160.
112. Vila-Carriles WH, Zhao G, and Bryan J (2007) Defining a binding pocket for sulfonylureas in ATP-sensitive potassium channels. *FASEB J* 21:18–25.
113. Kramer W, Müller G, Geisen K. Characterization of the molecular mode of action of the sulfonylurea, glimepiride, at beta- cells. *Horm Metab Res* 1996;28:4648.
114. Gribble FM, Tucker SJ, Ashcroft FM. The interaction of nucleotides with the tolbutamide block of cloned ATP-sensitive K⁺ channel currents expressed in *Xenopus* oocytes: a reinterpretation. *J Physiol* 1997;504:35–45.
115. Proks P, Reimann F, Green N, Gribble F, Ashcroft F (2002). "Sulfonylurea stimulation of insulin secretion". *Diabetes*. 51 (Suppl 3): S368–76.
116. Briscoe VJ, Griffith ML, Davis SN. The role of glimepiride in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2010;6:22535.
117. Davis SN. The role of glimepiride in the effective management of Type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2004;18:36776.
118. Landstedt Hallin L, Adamson U, Lins PE. Oral glibenclamide suppresses glucagon secretion during insulin induced hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:31405.
119. Mori RC, Hirabara SM, Hirata AE, Okamoto MM, Machado UF. Glimepiride as insulin sensitizer: Increased liver and muscle responses to insulin. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:596600.

120. Nakamura I, Oyama J, Komoda H, Shiraki A, Sakamoto Y, Taguchi I, et al. Possible effects of glimepiride beyond glycemic control in patients with type 2 diabetes: A preliminary report. *Cardiovasc Diabetol* 2014;13:15.
121. Diamicon MR (Gliclazide). Product Monograph. Available from: <http://www.servier.ca/sites/default/files/webform/Products>.
122. Jönsson A, Rydberg T, Ekberg G, Hallengren B, Melander A. Slow elimination of glyburide in NIDDM subjects. *Diabetes Care*. 1994;17:142–5.
123. Rydberg T, Jönsson A, Roder M, Melander A. Hypoglycemic activity of glyburide (glibenclamide) metabolites in humans. *Diabetes Care*. 1994;17:1026–30.
124. Campbell DB, Adrianessens P, Hopkins YW, Gordon B, Williams JRB. Pharmacokinetics and metabolism of gliclazide: A review. In: Keen H, editor. *Gliclazide and the Treatment of Diabetes*. London: Academic Press and the Royal Society of Medicine; 1980. pp. 71–82.
125. Hirst JA, Farmer AJ, Dyar A, Lung TW, Stevens RJ. Estimating the effect of sulfonylurea on HbA1c in diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2013;56:973-84.
126. Nyenwe EA, Jerkins TW, Umpierrez GE, Kitabchi AE. Management of type 2 diabetes: Evolving strategies for the treatment of patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 2011;60:1 23.
127. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A patient centered approach: Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012;35:1364 79.
128. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560 72.

- 129.. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:242743.
130. Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, Bahn GD, Reda DJ, Ge L, et al. Follow up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;372:2197206.
131. Zhu H, Zhu S, Zhang X, Guo Y, Shi Y, Chen Z, et al. Comparative efficacy of glimepiride and metformin in monotherapy of type 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetol Metab Syndr* 2013;5:70.
132. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:83753.
133. 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.
134. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Li Q, Hiraakawa Y, et al. Follow up of blood pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2014;371:1392 406.
135. Proks P, Reimann F, Green N, Gribble F, Ashcroft F. Sulfonylurea stimulation of insulin secretion. *Diabetes* 2002;51 Suppl 3:S36876
136. Gribble FM, Reimann F. Differential selectivity of insulin secretagogues: Mechanisms, clinical implications, and drug interactions. *J Diabetes Complications* 2003;17 2 Suppl: 115
137. Leese GP, Wang J, Broomhall J, Kelly P, Marsden A, Morrison W, et al. Frequency of severe hypoglycemia requiring emergency treatment in type 1 and type 2 diabetes: A population based study of health service resource use. *Diabetes Care* 2003;26:1176 80.
138. 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.

139. Landman GW, de Bock GH, van Hateren KJ, van Dijk PR, Groenier KH, Gans RO, *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.

140. Draeger KE, Wernicke-Panten K, Lomp HJ, Schüler E, Roskamp R. Long-term treatment of type 2 diabetic patients with the new oral antidiabetic agent glimepiride (Amaryl): A double-blind comparison with glibenclamide. *Horm Metab Res* 1996;28:419-25.

141. Schernthaner G, Grimaldi A, Di Mario U, Drzewoski J, Kempler P, Kvapil M, *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

142. Krentz A, Sinclair A. Do sulfonylureas still have a role in type 2 diabetes? *Curr Issues* 2011;22:32-6.

143. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, *et al.* Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1963-72.

144. Sehra D, Sehra S, Sehra ST. Sulfonylureas: Do we need to introspect safety again? *Expert Opin Drug Saf* 2011;10:851-61.

145. Turner R. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.

146. Turner R, Cull C, Holman R. United Kingdom Prospective Diabetes Study 17: A 9-year update of a randomized, controlled trial on the effect of improved metabolic control on complications in non insulin dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1996;124 (1 Pt 2):136-45.

147. Bugos C, Austin M, Atherton T, Viereck C. Long term treatment of type 2 diabetes mellitus with glimepiride is weight neutral: A meta analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2000;50:S47.
149. Hassanein M, Abdallah K, Schweizer A. A double blind, randomized trial, including frequent patient-physician contacts and Ramadan focused advice, assessing vildagliptin and gliclazide in patients with type 2 diabetes fasting during Ramadan: The STEADFAST study. *Vasc Health Risk Manag* 2014;10:31926.
150. Kim, J.Y., Lim, D.M., Park, H.S., Moon, C.I., Choi, K.J., Lee, S.K., Baik, H.W., Park, K.Y., and Kim, B.J. (2012). Exendin- 4 protects against sulfonylurea-induced b-cell apoptosis. *J Pharmacol Sci* 118, 65–74
151. Thulé PM, Umpierrez G. Sulfonylureas: A new look at old therapy. *Curr Diab Rep* 2014;14:473.
152. Harrower AD. Comparison of efficacy, secondary failure rate, and complications of sulfonylureas. *J Diabetes Complications* 1994;8:201-3
153. Satoh J, Takahashi K, Takizawa Y, Ishihara H, Hirai M, Katagiri H, et al. Secondary sulfonylurea failure: Comparison of period until insulin treatment between diabetic patients treated with gliclazide and glibenclamide. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;70:291-7.
154. Feinglos MN, Bethel MA. Therapy of type 2 diabetes, cardiovascular death, and the UGDP. *Am Heart J* 1999;138 (5 Pt 1):S346-52.
155. Seltzer HS. A summary of criticisms of the findings and conclusions of the University Group Diabetes Program (UGDP). *Diabetes* 1972;21:976-9.
- 156.. Kilo C, Miller JP, Williamson JR. The Achilles heel of the University Group Diabetes Program. *JAMA* 1980;243:450-7.
157. Pantalone KM, Kattan MW, Yu C, Wells BJ, Arrigain S, Jain A, et al. The risk of overall mortality in patients with type 2 diabetes receiving glipizide, glyburide, or glimepiride monotherapy: A retrospective analysis. *Diabetes Care* 2010;33:1224-9.
158. Zoungas S, de Galan BE, Ninomiya T, Grobbee D, Hamet P, Heller S, 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.

159. Klepzig H, Kober G, Matter C, Luus H, Schneider H, Boedeker KH, et al. Sulfonylureas and ischaemic preconditioning; a double-blind, placebo-controlled evaluation of glimepiride and glibenclamide. *Eur Heart J* 1999;20:439-46.

160. Zeller M, Danchin N, Simon D, Vahanian A, Lorgis L, Cottin Y, et al. Impact of type of preadmission sulfonylureas on mortality and cardiovascular outcomes in diabetic patients with acute myocardial infarction. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4993-5002.

161. Geisen K. Special pharmacology of the new sulfonylurea glimepiride. *Arzneimittelforschung* 1988;38:1120-30.

162. Glucotrol: Glipizide Tablets. Label Information of FDA. Available from: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/017783s025lbl.pdf. [Last accessed on 2015 Mar 25].

163. Coppack SW, Lant AF, McIntosh CS, Rodgers AV. Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of glibenclamide in non-insulin dependent diabetes mellitus. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1990;29(6):673-684.

164. Davis, Timothy M E et al. "Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Gliclazide in Caucasians and Australian Aborigines with Type 2 Diabetes." *British Journal of Clinical Pharmacology* 49.3 (2000): 223–230. *PMC*. Web. 4 Sept. 2017.

165. Rosenkranz B1, Profozic V, Metelko Z, Mrzljak V, Lange C, Malerczyk V. Pharmacokinetics and safety of glimepiride at clinically effective doses in diabetic patients with renal impairment. *Diabetologia*. 1996 Dec;39(12):1617-24.

166. Workgroup on Hypoglycemia, American Diabetes Association. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care* 2005;28:1245–1249.

167. European Agency for Evaluation of Medicinal Products (EMA). Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus. 2006.

Available at [http:// www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/108000en.pdf](http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/108000en.pdf) Last accessed 1 December 2013.

168. Αλιβιζάτος Ι. Υπογλυκαιμία στον σακχαρώδη διαβήτη. Σε: Τούντας Χ. Σακχαρώδης διαβήτης. Θεωρία και πράξη. Αθήνα, Ιατρικές Εκδόσεις Επτάλοφος, 1995; 326-352.

169. Μπακατσέλος Σ. Ανεπίγνωστη υπογλυκαιμία. Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά 2009; 22 τεύχος 2:156-161.

170. Banarer S, Cryer PE. Hypoglycemia in type 2 diabetes. *Med Clin North Am* 2004, 88:1107–1116.

171. Segal SA, Paramore DS, Cryer PE. Hypoglycemia-associated autonomic failure in advanced type 2 diabetes. *Diabetes* 2002, 51:724–733.

172. Nattrass M, Lauritzen T. Review of prandial glucose regulation with repaglinide: a solution to the problem of hypoglycemia in the treatment of type 2 diabetes? *Int J Obesity* 2000, 24(Suppl 3):S21–S31.

173. Banarer S, Cryer PE. Hypoglycemia in type 2 diabetes. *Med Clin North Am* 2004, 88:1107–1116.

174. Campbell IW. Metformin and the sulphonylureas: the comparative risk. *Horm Metab Res Suppl* 1985, 15: 105–111.

175. Maran A, Lomas J, Macdonald IA et al. Lack of preservation of higher brain function during hypoglycaemia in patients with intensively treated insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetologia* 1995, 38:1412–1418.

176. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K et al. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2009, 301:1565–1572.

177. Yaffe K, Falvey C, Hamilton N, et al. Association between hypoglycaemia and dementia in a Biracial cohort of older adults with diabetes mellitus. *Jama intern Med.* 2013; doi:10.1001.

178. Diabetes Res Clin Pract. 2001 Sep;53(3):165-72. Dementia and its associations in type 2 diabetes mellitus: the Fremantle Diabetes Study. Bruce DG1, Harrington N, Davis WA, Davis TM; Fremantle Diabetes Study.
179. Hitchen L. Doctors are failing to tell diabetic people about UK driving rules. *BMJ* 2006, 332:812.
180. Fisman EZ, Motro M, Tenenbaum A et al. Is hypoglycaemia a marker for increased long-term mortality risk in patients with coronary artery disease? An 8-year follow-up. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004, 11:135–143.
181. Abaira C, Colwell J, Nuttall F et al. Cardiovascular events and correlates in the Veterans Affairs Diabetes Feasibility Trial. Veterans Affairs Cooperative Study on Glycemic Control and Complications in Type II Diabetes. *Arch Intern Med* 1997, 157:181–188.
182. BARI 2D Study Group, Frye RL, August P, Brooks MM et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009, 360:2503–2515.
183. Desouza C, Salazar H, Cheong B et al. Association of hypoglycemia and cardiac ischemia: a study based on continuous monitoring. *Diabet Care* 2003, 26:1485–1489.
184. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008, 358: 2545–2559.
185. Duckworth W, Abaira C, Moritz T et al. VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009, 360:129–139.
186. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008, 358:2560–2572.
187. Duckworth W, Abaira C, Moritz T et al. VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009, 360:129–139.

188. Frier B, Schernthaner G, Heller S. Hypoglycaemia and cardiovascular risks. *Diabetes care* 2011; 34: 132-137.
189. Hypoglycemia and risk of vascular events and mortality: a systematic review and meta-analysis Yeh, Jong Shiuan; Sung, Shih-hsien; Huang, Hui-mei; Yang, Huei-ling; You, Li-kai; et al. *Acta Diabetologica; Heidelberg*53.3 (Jun 2016): 377-392.
190. Atsushi Goto, senior researcher¹², Onyebuchi A Arah, professor³⁴, Maki Goto, researcher¹², Yasuo Terauchi, professor², Mitsuhiro Noda, director Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis *BMJ* 2013;347:f4533.
191. UKPDS 33. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998, 352:837– 853.
192. Cox DJ, Irvine A, Gonder-Frederick L et al. Fear of hypoglycemia: quantification, validation and utilization. *Diabet Care* 1987, 10:617–621.
193. Garber A, Marre M, Blonde L et al. Influence of initial hyperglycemia, weight and age on the blood glucose lowering efficacy and incidence of hypoglycaemic symptoms with a single-tablet metformin- glibenclamide therapy (Glucovance) in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2003, 5:171–179.
194. Browne D, Avery L, Turner BC et al. What do patients with diabetes know about their tablets? *Diabet Med* 2000, 17:528–531.
195. Curtis L, Netten A. *Unit Costs of Health and Social Care*. Canterbury: PSSRU University of Kent, 2006.
196. Leese GP, Wang J, Broomhall J et al. For the DARTS/MEMO Collaboration. Frequency of severe hypoglycemia requiring emergency treatment in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003, 26:1176–1180.
197. Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. Incidence and costs of severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 2002, 25:2109.

198. Allicar M, Megas F, Houzard S et al. Frequency and costs of hospital stays for hypoglycemia in France in 1995. *Presse Med* 2000, 29:657–661.
199. Eckel RH, Kahn SE, Ferrannini E, et al. Obesity and Type 2 Diabetes: What Can Be Unified and What Needs to Be Individualized? *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011;96(6):1654-1663. doi:10.1210/jc.2011-0585.
200. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 2002; 287: 2570-81.
201. Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update. *Hypertension* 2001; 37: 1053-59.
202. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 2005; 352: 341-50.
203. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38 UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998; 317: 703-13.
204. Diabetes and Driving: 2015 Canadian Diabetes Association Updated Recommendations for Private and Commercial Drivers Robyn L. Houlden MD a, *, Lori Berard RN b , Alice Cheng MD c , Anne B. Kenshole MB d, Jay Silverberg MD e ,Vincent C. Woo MD f , Jean-François Yale MD g
205. Hypoglycaemia when Adding Sulphonylurea to Metformin: A Systematic Review and Network Meta-analysis Andersen S E and Christensen M
206. Safety and efficacy of gliclazide as treatment for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Landman GW1, de Bock GH2, van Hateren KJ1, van Dijk PR1, Groenier KH3, Gans RO4, Houweling ST1, Bilo HJ5, Kleefstra N1.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

Παράρτημα Α. Ερωτηματολόγιο υπογλυκαιμίας

1. Πόσο συχνά μπορείτε να καταλάβετε από τα συμπτώματα ότι το σάκχαρο σας είναι χαμηλό ; (κυκλώστε την απάντηση της επιλογής σας)

- A. Ποτέ
- B. Σπάνια
- Γ. Μερικές φορές
- Δ. Συχνά
- E. Πάντα

2. Πόσες φορές είχατε ένα σοβαρό επεισόδιο υπογλυκαιμίας όπου χρειαστήκατε την βοήθεια κάποιου άλλου ατόμου ώστε να την αντιμετωπίσετε :

- A. Την τελευταία εβδομάδα :__
- B. Τον τελευταίο μηνά: _
- Γ. Τον τελευταίο χρόνο : _____

3. Πόσες φορές είχατε ένα ήπιο ή μέτριο επεισόδιο υπογλυκαιμίας όπου δεν μπορούσατε να συγκεντρωθείτε και σας ανάγκασε να σταματήσετε αυτό που κάνατε εκείνη τη στιγμή ώστε να λάβετε ένα σνακ ,καραμέλες ή χυμό

- A. Την τελευταία εβδομάδα :__
- B. Τον τελευταίο μηνά: _____
- Γ. Τον τελευταίο χρόνο :_____

4. Πόσο συχνά έχετε μαζί σας ένα σνακ , καραμέλες γλυκόζης ή χυμό ώστε να αντιμετωπίσετε μια πιθανή υπογλυκαιμία :

- A. Ποτέ
- B. Σπάνια
- Γ. Μερικές φορές
- Δ. Συχνά
- E. Πάντα

5. Ελέγχετε το σάκχαρο σας στο σπίτι ;

A. Ναι

B. Όχι

Εάν απαντήσετε ΟΧΙ σταματήστε σε αυτή την ερώτηση.

6. Σε μια συνηθισμένη εβδομάδα για εσάς πόσες φορές έχετε σάκχαρο κάτω από 70 ;

_____Ανά εβδομάδα

7. Ποιος είναι ο πιο συχνός λόγος που έχετε σάκχαρο κάτω από 70 mg/dl ;

8. Ποσό χαμηλό πρέπει να είναι το σάκχαρο σας πριν κρίνετε απαραίτητο ότι πρέπει να λάβατε κάποιο σνακ , καραμέλες γλυκόζης ή χυμό ;

Λιγότερο από _____ mg/dl

9. Ποια τροφή και σε ποια ποσότητα λαμβάνετε όταν έχετε υπογλυκαιμία ;

10. Ελέγχετε το σάκχαρο σας πριν οδηγήσετε ; (κυκλώστε την απάντηση της επιλογή σας)

A. Ποτέ

B. Σπάνια

Γ. Μερικές φορές

Δ. Συχνά

E. Πάντα

11. Πόσο χαμηλό πρέπει να είναι το σάκχαρο σας πριν κρίνετε απαραίτητο ότι δεν πρέπει να οδηγήσετε ;

Λιγότερο από _____ mg/dl

Παράρτημα Β. Ιατρικό Ιστορικό

Α. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

- 1.Όνομα : 4.Φύλο :
2.Διεύθυνση : 5.Τηλέφωνο :
3. Ηλικία :

Β. ΣΩΜΑΤΟΜΕΤΡΙΚΑ ΧΑΡΑΚΗΤΙΣΤΙΚΑ

1. Βάρος (kg) : 3. Περίμετρος Μέσης (cm) :
2. Ύψος : 4. BMI :

Γ. ΙΑΤΡΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

• ΑΤΟΜΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

- | | | | |
|------------------------|--------------------------|--------------------|--------------------------|
| 1.Διαβήτης | <input type="checkbox"/> | 5. Άσθμα- ΧΑΠ | <input type="checkbox"/> |
| 2.Υπέρταση | <input type="checkbox"/> | 6.ΧΝΑ | <input type="checkbox"/> |
| 3. Αγγειακό εγκεφαλικό | <input type="checkbox"/> | 7.Κατάθλιψη | <input type="checkbox"/> |
| 4.Έμφραγμα μυοκαρδίου | <input type="checkbox"/> | 8. Θυρεοειδοπάθεια | <input type="checkbox"/> |

ΛΟΙΠΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ :

ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΔΙΑΒΗΤΗ (ΣΕ ΕΤΗ) :

• ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

1.ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΙΑΒΗΤΗ

Α. ΔΙΑΙΤΑ –ΑΣΚΗΣΗ ΜΟΝΟ

Β. ΛΗΨΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΓΙΑ ΔΙΑΒΗΤΗ

- | | |
|-----------------------|--|
| 1. Μετφορμίνη : | Δοσολογία:
Συχνότητα:
Ποσά έτη λαμβάνει: |
| 2. Σουλφονουλουρίες : | Δοσολογία:
Συχνότητα:
Ποσά έτη λαμβάνει: |
| 3. Πιογλιταζόνη : | Δοσολογία: |

- | | |
|------------------------------|--|
| | Συχνότητα:
Ποσά έτη λαμβάνει: |
| <u>4.</u> Γλινιδίνες : | Δοσολογία:
Συχνότητα:
Ποσά έτη λαμβάνει: |
| <u>5.</u> DPP-4 αναστολείς : | Δοσολογία:
Συχνότητα:
Ποσά έτη λαμβάνει: |
| <u>6.</u> GLP -1 ανάλογα : | Δοσολογία:
Συχνότητα:
Ποσά έτη λαμβάνει: |
| <u>7.</u> SGLT2 αναστολείς : | Δοσολογία:
Συχνότητα:
Ποσά έτη λαμβάνει: |
| <u>8.</u> Ινσουλίνη : | Δοσολογία:
Συχνότητα:
Ποσά έτη λαμβάνει: |

Ποτέ έγινε η τελευταία τροποποίηση της αγωγής :

2.ΛΟΙΠΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

- A. Αντιυπερτασικά
- B. Αντιυπερλιπιδαιμικά
- Γ. Αντιπηκτικά

3.ΑΛΛΕΡΓΙΑ-ΔΥΣΑΝΕΞΙΑ ΣΕ ΦΑΡΜΑΚΑ:

• **ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ**

- | | | | |
|------------------|--------------------------|---------------------|--------------------------|
| 1. Διαβήτης | <input type="checkbox"/> | 4. Στεφανιαία νόσος | <input type="checkbox"/> |
| 2. Υπέρταση | <input type="checkbox"/> | 5. ΑΕΕ | <input type="checkbox"/> |
| 3. Δυσλιπιδαιμία | <input type="checkbox"/> | 6. Θυροειδική νόσος | <input type="checkbox"/> |

• **ΥΓΙΕΙΝΟΔΙΑΙΤΗΤΙΚΕΣ ΣΥΝΗΘΕΙΕΣ**

1. Κάπνισμα

Αριθμός Τσιγάρων :

Έτη :

2. Αλκοόλ

Αριθμός μονάδων /ημέρα :

3. Άσκηση

Συχνότητα ανά εβδομάδα :

Διάρκεια άσκησης ανά εβδομάδα

4. Διατροφή

A. Λαμβάνετε πρωινό ; Τι περιλαμβάνει το πρωινό σας;

B. Συνοδεύετε το κυρίως γεύμα σας με σαλάτα;

Γ. Πόσες φορές την εβδομάδα τρώτε :

Όσπρια

Ζυμαρικά- ρύζι

Ψαρί

Ψωμί

Κόκκινο Κρέας

Κοτόπουλο

Γλυκά

Δ. Ποσά φρούτα τρώτε την ημέρα ;

Ε. Πόσα γεύματα κάνετε;

Ποια ειδικότητα έχει ο ιατρός που σας χορηγεί την φαρμακευτική αγωγή για το σακχαρώδη διαβήτη;

Παράρτημα Γ. Έντυπο συγκατάθεσης

ΑΛΕΞΑΝΔΡΕΙΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
«ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΣΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ»

ΣΥΝΕΙΔΗΤΗ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΟΣ

Μελέτη:

«Συσχέτιση των επιπέδων ινσουλίνης νηστείας με την επίπτωση της υπογλυκαιμίας σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2) που λαμβάνουν σουλφονουλουρίες.»

Αγαπητοί κύριοι και κυρίες, θα θέλαμε τη συμμετοχή σας στην παρακάτω μελέτη.

Η μελέτη αυτή γίνεται στο πλαίσιο του μεταπτυχιακού προγράμματος «Φροντίδα στο Σακχαρώδη Διαβήτη» και σκοπό έχει τη διερεύνηση της συμμόρφωσης των ασθενών με διαβήτη. Η Συμμετοχή στη μελέτη είναι εθελοντική και η συμπλήρωση του ερωτηματολογίου είναι ανώνυμη.

Πριν συμμετάσχω στην έρευνα συνομίλησα με τον Κολόκα Κωνσταντίνο, και αντιλαμβάνομαι ότι η συμμετοχή μου στην μελέτη δεν θα επηρεάσει την οποιαδήποτε ιατρική φροντίδα που θα πρέπει να μου παρασχεθεί.

Γνωρίζω ότι η συμμετοχή μου είναι εθελοντική.

Αντιλαμβάνομαι ότι όλα τα στοιχεία που καταχωρούνται από το προσωπικό μου αρχείο, προστατεύονται από το ιατρικό απόρρητο και ότι η χρήση προς για προς ανάγκες προς μελέτης θα γίνει ανώνυμα.

Επιτρέπω τον ερευνητή να έχει πρόσβαση στο προσωπικό μου αρχείο.

Παρέχω την ελεύθερη συγκατάθεσή μου ως προς τη συμμετοχή μου στην συγκεκριμένη μελέτη.

..... Ημερομηνία.....
Υπογραφή συμμετέχοντος

..... Ημερομηνία.....

Υπογραφή ερευνητή

Παράρτημα Δ. Βεβαίωση εκπόνησης Μεταπτυχιακής Διπλωματικής Εργασίας



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΑΛΕΞΑΝΔΡΕΙΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΣΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ»

Ταχ. Δ/ση: Σίνδος /Θεσσαλονίκη

Θεσσαλονίκη 9/3/2017

Τ.Κ 57400,Τ.Θ 141

Πληροφορίες : Γιοβανούδη Θ.

Τηλέφωνο: 2310-013100

ΒΕΒΑΙΩΣΗ ΕΚΠΟΝΗΣΗΣ ΜΔΕ

Βεβαιώνεται ότι, όπως προκύπτει από τα στοιχεία του Τμήματος, ο ΚΟΛΟΚΑΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ, είναι φοιτητής του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΣΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ» του Τμήματος Νοσηλευτικής της Σχολής Επαγγελματων Υγείας και Πρόνοιας του Α.Τ.Ε.Ι. Θεσσαλονίκης.

Ο ανωτέρω φοιτητής με απόφαση της 4^{ης} ΓΣΕΣ (08-03-2017) θα εκπονήσει στο τρέχον εξάμηνο τη μεταπτυχιακή διπλωματική διατριβή του με θέμα : « ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ ΝΗΣΤΕΙΑΣ ΜΕ ΤΗΝ ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΤΗΣ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2 (ΣΔ2) ΠΟΥ ΛΑΜΒΑΝΟΥΝ ΣΟΥΛΦΟΝΥΛΟΥΡΙΕΣ»

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ : ΚΩΤΣΑ ΚΑΛΛΙΟΠΗ,

ΒΑΘΜΙΑΔΑ: ΕΠΙΚΟΥΡΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ

ΙΔΡΥΜΑ: Α.Π.Θ.

Η βεβαίωση αυτή χορηγείται μετά από αίτησή της και θα χρησιμοποιηθεί για κάθε χρήση.

Ο Διευθυντής
Του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών



Κυριάκος Καζάκος
Αναπληρωτής Καθηγητής



Παράρτημα Ε. Άδεια εκπόνησης Εργασίας



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
3^η ΥΓΕΙΟΝΟΜΙΚΗ ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑ
(ΜΑΚΕΔΟΝΙΑΣ)

ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ
«Γ. ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ»

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ
Τηλ. 2313 307134 FAX 2313 307061

Εξοχή 28.7.2017

αρ. πρωτ. 1007

ΠΡΟΕΔΡΟΣ

Α. Τρικούπη
Συντονίστρια
Διευθύντρια
Αναισθησιολογικού
Τμήματος

Θέμα: Διαβίβαση απόφασης της 11^{ης}/21.6.2017 Τακτικής Συνεδρίασης του Επιστημονικού Συμβουλίου του Γ.Ν.Θ. «Γ.Παπανικολάου».

Κ. Δίτσιος
Επικ. Καθηγητής ΑΠΘ
Α' Ορθοπαιδική
Κλινική

Σας διαβιβάζουμε τη σχετική με την έγκριση εκπόνησης διπλωματικής εργασίας στο πλαίσιο μεταπτυχιακών σπουδών απο τον κ. Κωνσταντίνο Κολόκα στο Ιατρείο Γενικής Ιατρικής του Νοσοκομείου εισήγηση της 11^{ης}/21.6.2017 (θέμα 45ο) Τακτικής Συνεδρίασης του Επιστημονικού Συμβουλίου του Γ.Ν.Θ. «Γ. Παπανικολάου» προς ενημέρωσή σας.

Ε. Σέραση
Διευθύντρια
Πνευμονολογικής
Κλινικής ΕΣΥ

Γ. Τρελλόπουλος
Επιμελητής Α'
Αγγειοχειρουργικής

Σπ. Γουγούσης
Επιμελητής Β'
Πτορινολαρυγγολογική
Κλινική

Ι. Βασιλειάδης
Ειδικευόμενος
Καρδιολογίας

Κ. Μαυροπούλου
Διευθύντρια Φαρμακείου

Κ. Δαφνοπούλου
Τεχνολόγος Ιατρικών
Εργαστηρίων
Αιματολογικό Εργαστήριο

Στ. Παπουτσάκης
Νοσηλεύτης
Νευροχειρουργική Κλινική

Για το Επιστημονικό Συμβούλιο

Η Πρόεδρος

Δρ. Αναστασία Τρικούπη

Παράρτημα ΣΤ : Συσχέτιση της γλυκλαζίδης με τις υπόλοιπες κλινικές παραμέτρους

	Γλυκλαζίδη	GFR	Έτη ΣΔ	Σύνολο γευμάτων	Ήπια υπογλυκαιμία/μήνα	Ήπια υπογλυκαιμία/χρόνο	ΣΑ<70	Γλυκόζη	Ινσουλίνη	HbA1c	Τριγλυκερίδια	Βιταμίνη D	TSH	BMI	Γλυκόζη/ινσουλίνη
Γλυκλαζίδη	-	- 0,054** *	- 0,058***	-0,047***	0,049** *	0,411*	0,362** *	0,132***	0,023***	0,414*	0,102***	0,357***	- 0,276** *	0,012** *	-0,043***
GFR	-0,054***	-	-0,414**	0,047***	- 0,124** *	- 0,006** *	- 0,155** *	-0,053***	-0,063***	-0,245***	-0,164***	0,436**	- 0,018** *	- 0,243** *	-0,101***
Έτη ΣΔ	-0,058***	- 0,414**	-	-0,003***	0,109** *	0,038** *	0,024** *	0,096***	-0,127***	0,326*	-0,204***	-0,468**	0,112** *	0,065** *	0,149***
Σύνολο γευμάτων	-0,047***	0,047** *	- 0,003***	-	0,203** *	0,16***	0,128** *	-0,078***	0,168***	-0,098***	-0,083***	-0,054***	0,116** *	- 0,051** *	-0,199***
Ήπια υπογλυκαιμία/μήνα	0,049***	- 0,124** *	0,109***	0,203***	-	0,859**	0,595**	0,13***	0,253***	0,16***	0,049***	-0,121***	0,124** *	- 0,156** *	-0,206***
Ήπια υπογλυκαιμία/χρόνο	0,411*	- 0,006** *	0,038***	0,16***	0,859**	-	0,532**	0,161***	0,279*	0,184***	0,046***	0,15***	0,129** *	- 0,156** *	-0,22***
ΣΑ<70	0,362***	- 0,155** *	0,024***	0,128***	0,595**	0,532**	-	-0,139***	0,261***	-0,113***	0,073***	-0,103***	0,253** *	0,043** *	-0,281*
Γλυκόζη	0,132***	- 0,053** *	0,096***	-0,078***	0,13***	0,161** *	- 0,139** *	-	-0,01***	0,426**	0,024***	-0,142***	- 0,083** *	0,135** *	0,235***

Ινσουλίνη	0,023***	- 0,063** *	- 0,127***	0,168***	0,253** *	0,279*	0,261** *	-0,01***	-	-0,12***	0,279*	0,29*	0,076** *	0,194** *	-0,96**
HbA1c	0,414*	- 0,245** *	0,326*	-0,098***	0,16***	0,184** *	- 0,113** *	0,426**	-0,12***	-	0,094***	-0,233***	0,039** *	0,16***	0,183***
Τριγλυκερίδι α	0,102***	- 0,164** *	- 0,204***	-0,083***	0,049** *	0,046** *	0,073** *	0,024***	0,279*	0,094***	-	0,215***	r=0,192 ***	r=0,352 **	-0,262*
Βιταμίνη D	0,357***	0,436**	-0,468**	-0,054***	- 0,121** *	0,15***	- 0,103** *	-0,142***	0,29*	-0,233***	0,215***	-	- 0,033** *	- 0,105** *	-0,326*
TSH	-0,276***	- 0,018** *	0,112***	0,116***	0,124** *	0,129** *	0,253** *	-0,083***	0,076***	0,039***	r=0,192***	-0,033***	-	r=0,239 ***	-0,079***
BMI	0,012***	- 0,243** *	0,065***	-0,051***	- 0,156** *	- 0,156** *	0,043** *	0,135***	0,194***	0,16***	r=0,352**	-0,105***	r=0,239 ***	-	-0,148***
Γλυκόζη/ινσο υλίνη	-0,043***	- 0,101** *	0,149***	-0,199***	- 0,206** *	-0,22***	-0,281*	0,235***	-0,96**	0,183***	0,262*	-0,326*	- 0,079** *	- 0,148** *	-

*<0,05 **<0,01 ***ns

Παράρτημα Ζ: Συσχέτιση της γλιμεπιρίδης με τις υπόλοιπες κλινικές παραμέτρους

	Γλιμεπιρίδη	GFR	Έτη ΣΔ	Σύνολο γευμάτων	Σοβαρή υπογλυκαιμία/μήνα	Σοβαρή υπογλυκαιμία/χρόνο	Ήπια υπογλυκαιμία/μήνα	Ήπια υπογλυκαιμία/χρόνο	ΣΑ<70	Γλυκόζη	Ινσουλίνη	HbA1c	Τριγλυκερίδια	Βιταμίνη D	TSH	BMI	Γλυκόζη/ισουλίνη
Γλιμεπιρίδη	-	0,024***	0,062***	0,297***	0,253***	0,541**	0,452*	0,412*	0,088***	0,125***	0,194***	0,221***	0,085***	0,029***	0,139***	0,084***	-0,242***
GFR	0,024***	-	-0,414**	0,047***	0,021***	-	-	-	-	-0,053***	-0,063***	-0,245***	-0,164***	0,436**	-	-	-0,101***
Έτη ΣΔ	0,062***	-0,414**	-	-0,003***	-0,04***	-0,01***	0,109***	0,038***	0,024***	0,096***	-0,127***	0,326*	-0,204***	-0,468**	0,112***	0,065***	0,149***
Σύνολο γευμάτων	0,297***	0,047***	-0,003***	-	0,042***	0,173***	0,203***	0,16***	0,128***	-0,078***	0,168***	-0,098***	-0,083***	-0,054***	0,116***	-	-0,199***
Σοβαρή υπογλυκαιμία/μήνα	0,253***	0,021***	-0,04***	0,042***	-	0,355**	0,173***	0,258***	0,127***	0,11***	0,349**	0,231***	0,179***	0,172***	0,109***	0,172***	-0,346**
Σοβαρή υπογλυκαιμία/χρόνο	0,541**	-	-0,01***	0,173***	0,355**	-	0,672**	0,569**	0,593**	-0,073***	0,39**	0,049***	0,103***	-0,021***	0,147***	0,12***	-0,407**
Ήπια υπογλυκαιμία/μήνα	0,452*	-	0,109***	0,203***	0,173***	0,672**	-	0,859**	0,595**	0,13***	0,253***	0,16***	0,049***	-0,121***	0,124***	-	-0,206***
Ήπια υπογλυκαιμία/χρόνο	0,412*	-	0,038***	0,16***	0,258***	0,569**	0,859**	-	0,532**	0,161***	0,279*	0,184***	0,046***	0,15***	0,129***	-	-0,22***
ΣΑ<70	0,088***	-	0,024***	0,128***	0,127***	0,593**	0,595**	0,532**	-	-0,139***	0,261***	-0,113***	0,073***	-0,103***	0,253***	0,043***	-0,281*
Γλυκόζη	0,125***	-	0,096***	-0,078***	0,11***	-	0,13***	0,161***	-	-	-0,01***	0,426**	0,024***	-0,142***	-	0,135***	0,235***
Ινσουλίνη	0,194***	-	-0,127***	0,168***	0,349**	0,39**	0,253***	0,279*	0,261***	-0,01***	-	-0,12***	0,279*	0,29*	0,076***	0,194***	-0,96**
HbA1c	0,221***	-	0,326*	-0,098***	0,231***	0,049***	0,16***	0,184***	-	0,426**	-0,12***	-	0,094***	-0,233***	0,039***	0,16***	0,183***

Τριγλυκερίδια	0,085***	- 0,164***	-0,204***	-0,083***	0,179***	0,103***	0,049***	0,046***	0,073***	0,024***	0,279*	0,094***	-	0,215***	r=0,192* **	r=0,352* *	-0,262*
Βιταμίνη D	0,029***	0,436**	-0,468**	-0,054***	0,172***	- 0,021***	- 0,121***	0,15***	- 0,103***	-0,142***	0,29*	-0,233***	0,215***	-	- 0,033***	- 0,105***	-0,326*
TSH	0,139***	- 0,018***	0,112***	0,116***	0,109***	0,147***	0,124***	0,129***	0,253***	-0,083***	0,076***	0,039***	r=0,192***	-0,033***	-	r=0,239* **	-0,079***
BMI	0,084***	- 0,243***	0,065***	-0,051***	0,172***	0,12***	- 0,156***	- 0,156***	0,043***	0,135***	0,194***	0,16***	r=0,352**	-0,105***	r=0,239* **	-	-0,148***
Γλυκόζη/ίνσου λίνη	-0,242***	- 0,101***	0,149***	-0,199***	-0,346**	-0,407**	- 0,206***	-0,22***	-0,281*	0,235***	-0,96**	0,183***	0,262*	-0,326*	- 0,079***	- 0,148***	-

*<0,05 **<0,01 ***ns