
Ινσουλινοθεραπεία στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

Στρογγυλή Τράπεζα

Συντονιστής
Δ. Καραμήτσος

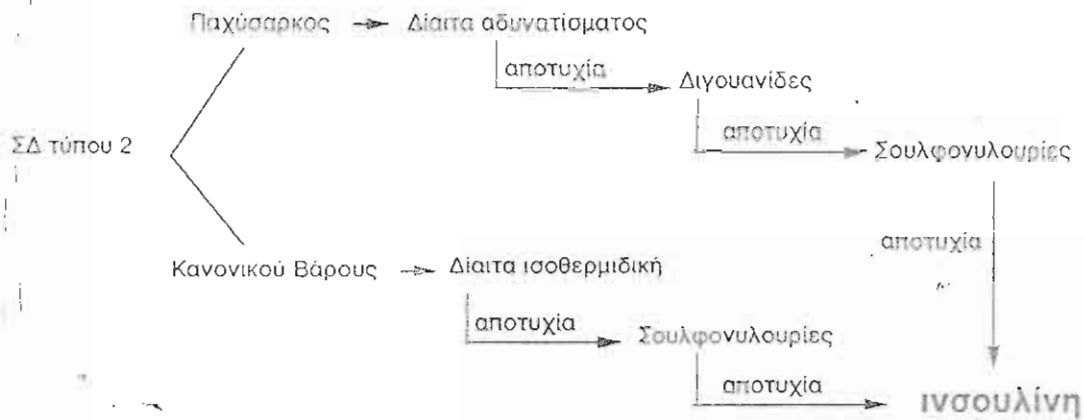
Συμμετέχουν
Σ. Μπακατσέλος, Ε. Πάγκαλος, Τ. Διδάγγελος,
Δ. Συρεγγίλας

Καραμήτσος: Το θέμα το οποίο θα μας απασχολήσει στη συνέχεια είναι η ινσουλινοθεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου II. Επιλέξαμε αυτό το θέμα γιατί νομίζουμε ότι έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Πρώτον, οι διαβητικοί τύπου II είναι περισσότεροι από τους τύπου I. Από αυτούς το 40% περίπου (προσωπική στατιστική) κάνει ινσουλινοθεραπεία. Δεύτερον, για τους αρρώστους αυτούς υπάρχουν μερικά ερωτηματικά. Για παράδειγμα γιατί οι διαβητικοί τύπου II δεν ρυθμίζονται τόσο καλά όσο θα έπρεπε; Από τη μία μεριά οι περισσότεροι είναι παχύσαρκοι, από την άλλη δεν έχουν πολύ καλή επιμόρφωση και συνεργασιμότητα στη διαίτα. Επίσης ξέρουμε ότι οι υποδοχείς ινσουλίνης είναι μειωμένοι στο λιπώδες κύτταρο των παχυσάρκων και αν δώσει κανείς πολύ ινσουλίνη, υπάρχει το φαινόμενο Down Regulation των υποδοχέων και δεν έχει ακόμα ξεκαθαριστεί, τουλάχιστον επίσημα δεν λέγεται, τι κλινική σημασία μπορεί να έχει αυτό το φαινόμενο. Για αυτούς τους λόγους αποφασίσαμε λοιπόν να σας μιλήσουμε γι' αυτήν την κατηγορία ασθενών υπό ινσουλινοθεραπεία. Στο σχήμα 1 φαίνεται η αλληλουχία των θεραπευτικών χειρισμών που κα-

τά κανόνα ακολουθούμε. Αρχίζουμε τους ασθενείς μόνο με διαίτα, αποδίδει η διαίτα ένα διάστημα, έπειτα αρχίζει να μην αποδίδει, μπαίνουν τα υπογλυκαιμικά φάρμακα παράλληλα βέβαια με τη διαίτα. Με την πάροδο του χρόνου συστήνουμε εφόσον απαιτείται και αύξηση της δόσης και πάντα σωστή εφαρμογή της διαίτας. Πολλοί λίγοι ακολουθούν αυτήν την σύσταση, είναι βέβαια και θέμα ηλικίας και διάρκειας διαβήτη και γι' αυτό τελικά αναπόφευκτα έρχεται η ώρα της ινσουλίνης.

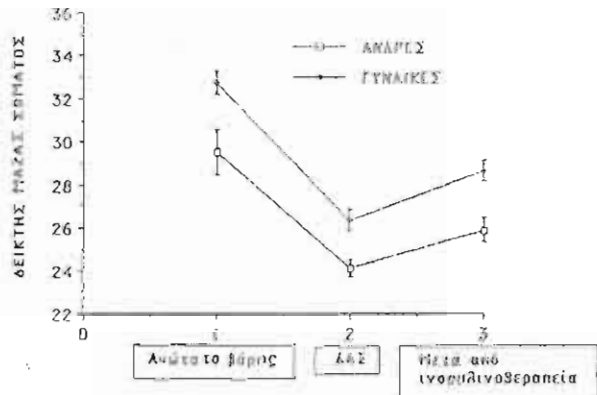
Στο σχήμα 2 που προέρχεται από μία δική μας εργασία φαίνεται ο χρόνος εμφάνισης της δευτεροπαθούς αστοχίας των σουλφονουριδίων, που ποικίλλει, σ' άλλους ασθενείς έρχεται νωρίτερα σ' άλλους αργότερα¹. Αυτό εξηγείται και από το ότι δεν ξέρουμε πότε άρχισε ακριβώς ο διαβήτης τους, αλλά και από την ετερογένεια που παρουσιάζει ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II ως προς την ακριβή αιτιολογία του.

Στο σχήμα 3 φαίνεται η πτώση του βάρους που έχουν οι αρρώστοι όσο δεν ρυθμίζονται καλά και ότι από τη στιγμή που επαναρχίζουν την ινσουλίνη ανακτούν βάρος. Βέβαια εδώ είναι το

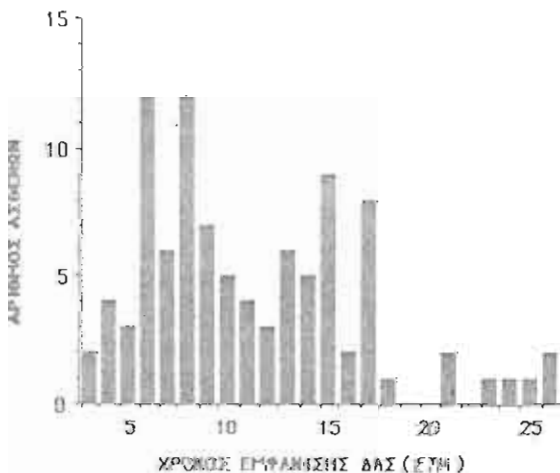


Σχ. 1. Θεραπευτικοί χειρισμοί στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2

ερώτημα πόσο βάρος θέλουμε να έχουν οι άρρωστοι. Όταν χάνουν βάρος, ως ένα σημείο αυτό δεν μας πειράζει, αλλά άμα χάνουν πάρα πολύ βάρος, χάνουν και μυϊκή μάζα² και ζωτικές δυνάμεις. Επομένως επειδή στο μυαλό πολλών γιατρών, φοβάμαι και διαβητολόγων καμιά φορά, υπάρχει πάρα πολύ τελειομανία στην απόκτηση ιδανικού βάρους, γιατί πρέπει τα πράγματα να μπουκν στη σωστή τους διάσταση. Για παράδειγμα ένας παχύσαρκος 120 κιλών, δεν μπορεί να αποκτήσει ποτέ ιδανικό βάρος. Αν αυτός αποκτήσει ιδανικό βάρος που είναι γι' αυτόν τα 70 ή 75 kg, δεν θα μπορεί να σταθεί όρθιος, χώρια που μπορεί να πάθει και φυματίωση με την πτώση της άμυνας του οργανισμού. Επομένως χρειάζεται κάποια δόση συμβιβασμού στους θεραπευτικούς στόχους. Όσον αφορά το βάρος είναι αναπόφευκτη κάποια αύξηση του βάρους μετά την



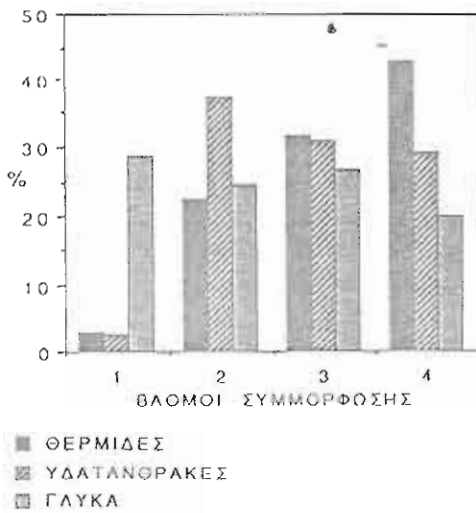
Σχ. 3. Η πορεία του βάρους σώματος των ασθενών πριν και μετά την ινσουλινοθεραπεία που άρχισε λόγω δευτεροπαθούς αστοχίας των σουλφονουλουριών.



Σχ. 2. Χρόνος εμφάνισης της δευτεροπαθούς αστοχίας σε σχέση με τη γνωστή διάρκεια του σακχαρώδη διαβήτη.

έναρξη της ινσουλινοθεραπείας που οφείλεται σε λόγους που θα αναφέρουμε στη συνέχεια. Βέβαια δεν πρέπει η αύξηση του βάρους να υπερβαίνει κάποια όρια.

Στο σχήμα 4 φαίνεται από μια άλλη εργασία που κάναμε η συμμόρφωση των ασθενών στη διαίτα βαθμολογημένη σε βαθμούς όσον αφορά θερμίδες, υδατάνθρακες και γλυκά και απλά και μόνο θέλω να προσέξετε ότι το 25% περίπου των ασθενών έτρωγαν γλυκά και μάλιστα ένα ή δύο την εβδομάδα πράγμα που δείχνει ότι και η συμμόρφωση είναι ένας σημαντικός παράγων, δεν είναι μόνο η δόση της ινσουλίνης, δεν είναι μόνο όλα τα άλλα είναι και η συμμόρφωση-συνεργασιμότητα. Τώρα θα δώσω το λόγο στον κύριο Μπακατσέλο ο οποίος θα μας μιλήσει για το τι ιδιαίτερο συμβαίνει με την δράση της ινσουλίνης στους διαβητικούς τύπου II θα παρακα-



Σχ. 4. Η συμμόρφωση ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II στη διαίτα.

λούσα όμως κύριοι συνάδελφοι που συμμετέχετε με εισηγήσεις να είστε μέσα στο χρόνο από τώρα το επεξηγώ και χωρίς παρεξήγηση στα 12 λεπτά θα διακόπτεται η ομιλία, αν τα υπερβαίνει.

Μπακατσέλος: Κύριοι συνάδελφοι ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II χαρακτηρίζεται από δύο πράγματα: από υπεργλυκαιμία νηστείας και από μια περαιτέρω αύξηση της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας στο πλάσμα. Η κατανόηση των αιτιών που προκαλούν αυτές τις ανωμαλίες είναι απαραίτητη, αφ' ενός μεν για την ορθολογική χρήση των μέσων θεραπείας που έχουμε σήμερα, αφ' ετέρου δε για την ανάπτυξη πιο δραστικών τρόπων θεραπείας, δεδομένου, ότι ο γλυκαιμικός έλεγχος των ασθενών αυτών δυστυχώς δεν είναι ικανοποιητικός.

Θα προσπαθήσω με λίγα λόγια να περιγράψω την παθοφυσιολογία του διαβήτη τύπου II και πριν προχωρήσουμε σ' αυτή θα αναφερθώ στη φυσιολογία της ομοιόστασης της γλυκόζης. Όταν λέμε μετα-απορροφητική κατάσταση, αναφερόμαστε στην χρονική περίοδο 6-12 ώρες μετά τη λήψη γεύματος, και μεταγευματική κατάσταση 0-5 ώρες μετά τη λήψη γεύματος.

Τι γίνεται στη μετα-απορροφητική κατάσταση; Η γλυκόζη στο πλάσμα είναι σταθερή, προέρχεται κυρίως από την γλυκογονόλυση, και χρησιμοποιείται βασικά από τον εγκέφαλο. Στη μεταγευματική κατάσταση η γλυκόζη στο πλάσμα προέρχεται αφ' ενός μεν από το έντερο, αφ' ετέρου δε από την ηπατική παραγωγή της. Η ηπατική παραγωγή γλυκόζης οφείλεται στην γλυκογο-

νόλυση και στην νεογλυκογένεση. Η χρησιμοποίηση της γλυκόζης στην περιφέρεια γίνεται από τους ιστούς που είναι ευαίσθητοι στην ινσουλίνη και βασικός αντιπρόσωπος των ιστών αυτών είναι ο μυϊκός ιστός. Η γλυκόζη που μπαίνει μέσα στον μυϊκό ιστό κατά 50% καίγεται σε διοξείδιο του άνθρακος και νερό, κατά ένα 35% αποθηκεύεται ως γλυκογόνο και ένα 15% μέσω της αναερόβιας γλυκόλυσης μετατρέπεται σε γαλακτικό οξύ και αλανίνη, τα οποία επανέρχονται μέσω της κυκλοφορίας στο ήπαρ και μέσω της γλυκονεογένεσης παράγεται γλυκογόνο¹. Στην πρώτη κατάσταση, η επίτευξη της ευγλυκαιμίας γίνεται με τη συνεργασία δύο ορμονών, της ινσουλίνης και του γλουκαγόну. Τα επίπεδα ινσουλίνης στη μετα-απορροφητική κατάσταση είναι χαμηλά ενώ τα επίπεδα γλουκαγόну είναι σχετικά αυξημένα. Τα χαμηλά επίπεδα ινσουλίνης που επικρατούν στην περίοδο αυτή είναι ικανά να καταστέλλουν την αυξημένη παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ η οποία προάγεται μέσω γλουκαγόну. Τα χαμηλά επίπεδα αυτά είναι ικανά να καταστέλλουν την αυξημένη παραγωγή ελεύθερων λιπαρών οξέων από το λιπώδη ιστό, όμως είναι ανίκανα να προωθούν τη χρησιμοποίηση γλυκόζης στους ινσουλινοευσταθιστικούς ιστούς. Στην μεταγευματική κατάσταση, η αύξηση των επιπέδων γλυκόζης στο πλάσμα συνεπάγεται αύξηση της ινσουλίνης στο πλάσμα, ελάττωση των επιπέδων γλουκαγόну ενώ τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στην περιφέρεια δρουν ανασταλτικά στην ηπατική παραγωγή γλυκόζης. Βλέπουμε λοιπόν ότι στη μεταγευματική κατάσταση η μεταβολική ισορροπία της γλυκόζης δημιουργείται αφενός μεν με την αύξηση χρησιμοποίησης γλυκόζης στην περιφέρεια, αφετέρου δε με την καταστολή της παραγωγής γλυκόζης από το ήπαρ. Η παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ στη μεταγευματική κατάσταση είναι μειωμένη κατά 60% σε σχέση με την παραγωγή γλυκόζης στην μετα-απορροφητική κατάσταση². Οι μηχανισμοί με τους οποίους επιτυγχάνεται αυτό είναι οι εξής:

Με την πρόσληψη γλυκόζης παρατηρείται μια ταχεία αύξηση της ινσουλίνης με αποτέλεσμα την επίτευξη ευγλυκαιμίας και ταυτόχρονα ελάττωση των επιπέδων γλουκαγόну στο πλάσμα. Τι γίνεται τώρα μεταγευματικά στους αρρώστους που έχουν σακχαρώδη διαβήτη τύπου II; Μετά την πρόσληψη γλυκόζης από το στόμα τα άτομα αυτά εμφανίζουν μια παρατεταμένη υπεργλυκαιμία. Ταυτόχρονα παρά την υπεργλυκαιμία η αύξηση των επιπέδων ινσουλίνης στο πλάσμα

είναι και μειωμένη και βραδεία. Ωστόσο όμως μετά τα 120' λεπτά η αύξηση της ινσουλίνης υπερβαίνει εκείνη των φυσιολογικών ανθρώπων και βλέπουμε ότι στα διαβητικά άτομα υπάρχει μια παρατεταμένη υπεργλυκαιμία και σχετική υπερινσουλιναιμία. Η υπερινσουλιναιμία αυτή είναι πιο έντονη όσο πιο λίγα είναι τα χρόνια του διαβήτη μετά τη διάγνωσή του⁶. Τα άτομα με δυσανοχή στη γλυκόζη (Impaired GT) εμφανίζουν πιο αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης μεταγευματικά, ενώ δεν παρατηρείται πάντα η καταστολή του γλουκαγόνου⁶.

Οι ασθενείς με ΣΔ τύπου II μεταγευματικά έχουν υπεργλυκαιμία και το ερώτημα είναι που οφείλεται αυτή η υπεργλυκαιμία. Θα μπορούσε να πει κανείς ότι η υπεργλυκαιμία οφείλεται θεωρητικά στην αυξημένη είσοδο γλυκόζης από το έντερο προς την κυκλοφορία. Μελέτες όμως έχουν αποδείξει ότι ο ρυθμός εμφάνισης της γλυκόζης, που παίρνουμε από το στόμα στην κυκλοφορία, στα διαβητικά και μη διαβητικά άτομα, είναι ο ίδιος και μάλιστα η απορρόφηση της γλυκόζης από το ήπαρ είναι πιο αυξημένη από ότι στους φυσιολογικούς ανθρώπους. Επομένως η εντερική απορρόφηση μάλλον δεν συμμετέχει στην μεταγευματική υπεργλυκαιμία. Ωστόσο μετά την πρόσληψη γλυκόζης από το στόμα η ηπατική παραγωγή στους ασθενείς με διαβήτη τύπου II παραμένει να είναι αυξημένη συγκριτικά με αυτή των φυσιολογικών ανθρώπων. Επίσης ο ρυθμός παραγωγής γλυκόζης μέσω νεογλυκογένεσης είναι αυξημένος σ' αυτά τα άτομα⁷. Ήδη οφείλεται αυτή η αυξημένη παραγωγή γλυκόζης; Είπαμε ότι η αύξηση της ινσουλίνης μετά την πρόσληψη γλυκόζης στους ασθενείς με διαβήτη τύπου II είναι καθυστερημένη. Αυτή η καθυστέρηση στην αύξηση της ινσουλίνης, δηλαδή η αδυναμία έκκρισης της ινσουλίνης στο σωστό χρόνο, συμβάλλει στην αυξημένη παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ⁸. Επίσης έχει βρεθεί ότι το ήπαρ έχει μια υποαπαντητικότητα στην ινσουλίνη με συνέπεια την γνωστή αντίσταση του ήπατος στην ινσουλίνη, που οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή γλυκόζης στο ήπαρ μεταγευματικά⁹. Για τα ίδια επίπεδα ινσουλίνης στην πύλαία φλέβα η παραγωγή της γλυκόζης από το ήπαρ είναι σημαντικά ηξημένη στους ασθενείς με τύπο II διαβήτη συγκριτικά με τα φυσιολογικά άτομα. Εκτός από την αυξημένη παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ μεταγευματικά στους αρρώστους αυτούς, εάν δούμε τι γίνεται στην περιφέρεια, βλέπουμε ότι η ολική απόσυρση της γλυκόζης από τους ιστούς είναι ελαττωμέ-

νη. Οι διαβητικοί μεταγευματικά έχουν σχεδόν την ίδια απόσυρση γλυκόζης από το μυϊκό ιστό, παρά τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα, γεγονός το οποίο μας λέει ότι αυτοί οι ασθενείς έχουν μειωμένη χρησιμοποίηση μεταγευματικά της γλυκόζης, δηλαδή οι ιστοί απαντούν στην ινσουλίνη μειονεκτικά⁷.

Μεταγευματικά στα άτομα αυτά η τύχη της γλυκόζης που παίρνουν οι ινσουλινουεαίσθητοι ιστοί είναι παθολογική. Η οξειδωση της γλυκόζης βρίσκεται στα ίδια επίπεδα όπως στους φυσιολογικούς παρά το ότι τα επίπεδα της γλυκόζης είναι αυξημένα⁷.

Τι γίνεται τώρα στην μετα-απορροφητική κατάσταση, δηλαδή 6-12 ώρες μετά τη λήψη γεύματος, π.χ. τις πρωινές ώρες.

Στη φάση αυτή όσο πιο ηξημένη είναι η ηπατική παραγωγή γλυκόζης τόσο πιο πολύ είναι αυξημένα τα επίπεδα γλυκόζης. Παράλληλα, βλέπουμε ότι η απόσυρση γλυκόζης στα άτομα αυτά είναι αυξημένη. Συγκριτικά όμως με τα επίπεδα της γλυκόζης που επικρατούν τη στιγμή εκείνη στο πλάσμα, είναι μειωμένη. Βλέπουμε ότι και στην μετά-απορροφητική φάση τα άτομα αυτά έχουν πρόβλημα και στην παραγωγή και στην απόσυρση γλυκόζης¹⁰. Τώρα, τι από τα δύο φταίει; Η μειονεκτικότητα στη δράση της ινσουλίνης ή η διαταραχή στην έκκριση ινσουλίνης συμβάλλει στην υπεργλυκαιμία νηστείας; Το ερώτημα αυτό δεν έχει απαντηθεί πλήρως. Πάντως ελαττώματα και στην παραγωγή της γλυκόζης από το ήπαρ και στην απόσυρση της γλυκόζης από τους ιστούς όπως επίσης και ελαττώματα στον τρόπο έκκρισης ινσουλίνης από το β κύτταρο βρίσκονται αποδεδειγμένα στους διαβητικούς τύπου II, ωστόσο όμως για να εμφανιστεί πλήρως το σύνδρομο του ΣΔ τύπου II απαιτείται η συνύπαρξη και των δύο αυτών παραγόντων. Μάλιστα υποστηρίζεται τελευταία ότι και η ίδια η γλυκόζη δρα μειονεκτικά στην χρησιμοποίησή της στην περιφέρεια, και ότι επίσης δεν δρα κατασταλτικά στην παραγωγή της από το ήπαρ. Αυτοί οι τρεις παράγοντες, συνυπάρχουν και συμβάλλουν στην κλινική εκδήλωση του συνδρόμου που λέγεται σακχαρώδης διαβήτης τύπου II^{11,12}.

Θα ήθελα να σας υπενθυμίσω ότι εκτός από τα παραπάνω ελαττώματα που υπάρχουν, η ίδια η υπεργλυκαιμία δρα τοξικά: α) στην δράση της ινσουλίνης και β) στην έκκριση της από τα β-κύτταρα. Το φαινόμενο αυτό είναι γνωστό ως «glucose toxicity».⁹

Η βελτίωση της γλυκόζης στο πλάσμα με

οποιοδήποτε τρόπο θεραπείας είτε με τη διαίτα, είτε με τα χάπια, είτε με την ινσουλίνη, βελτιώνει την έκκριση ινσουλίνης όπως δείχθηκε σε μελέτη μετά από τη λήψη 100 g γλυκόζης από το στόμα. Ωστόσο όμως δεν επαναφέρει στο φυσιολογικό τον τρόπο έκκρισης ινσουλίνης από το β κύτταρο¹³.

Για να καταστειλούμε την αυξημένη ηπατική παραγωγή γλυκόζης, στα άτομα με διαβήτη τύπου II απαιτούνται σχετικά μικρά επίπεδα ινσουλίνης στο πλάσμα. Ενώ αντίθετα για να αυξήσουμε τη μεταγευματική απόσυρση γλυκόζης στην περιφέρεια, απαιτούνται πολύ αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης στο πλάσμα¹⁴. Θεραπευτικά, για να πετύχουμε αυτό το πράγμα, είναι πάρα πολύ δύσκολο με μια ή δύο ενέσεις ινσουλίνης το 24ωρο, και αυτό δικαιολογεί και εξηγεί γιατί οι πολλαπλές ενέσεις στους ασθενείς με υπεργλυκαιμία, κυρίως η χορήγηση κρυσταλλικής πριν από τα γεύματα έχει καλύτερα αποτελέσματα. Ευχαριστώ.

Καραμήτσος: Ευχαριστώ κύριε Μπακατσέλο. Τώρα ο κύριος Πάγκαλος θα μας πει ποια είναι τα κριτήρια ενάρξεως ινσουλινοθεραπείας, πράγμα που απασχολεί, διότι πραγματικά πολλοί άρρωστοι δεν είναι καλά ρυθμισμένοι, και τίθεται το ερώτημα: Χρειάζεται οπωσδήποτε, είναι δηλαδή πραγματικά απόλυτη ανάγκη να αρχίσουν ινσουλίνη, και τότε.

Πάγκαλος: Κυρίες και κύριοι συνάδελφοι, προτού προχωρήσω στις ενδείξεις ινσουλινοθεραπείας, θεώρησα καλό να δούμε τους στόχους της θεραπείας στον μη ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη. Θέλουμε να αποφύγουμε τις οξείες επιπλοκές, όπως είναι το υπέρσφωτικό μη κετωσικό υπεργλυκαιμικό κώμα, και η πολύ σπανιότερη διαβητική οξέωση, να αποφύγουμε τα συμπτώματα που οφείλονται κυρίως στην γλυκοζουρία και είναι πολυουρία, πολυδιψία, απώλεια βάρους, εύκολη κόπωση, και μυϊκή αδυναμία, να αποφύγουμε τις λοιμώξεις, και τέλος να αποφύγουμε τις χρόνιες επιπλοκές, της μικρο και μακρο-αγγειοπάθειας.

Ποιά είναι τα επίπεδα γλυκόζης όμως που θα πρέπει να επιτύχουμε για να επιτευχθούν οι παραπάνω στόχοι. Όταν η γλυκόζη του αίματος δεν υπερβαίνει το νεφρικό ουδό, δεν θα υπάρχει γλυκοζουρία και είναι σπάνιο αν όχι αδύνατο να εμφανιστούν οξείες επιπλοκές και συμπτώματα. Ο νεφρικός ουδός για τους περισσότερους ασθενείς μας είναι 180 mg/dl. Σε ηλικιωμένους όμως ασθενείς, ο ουδός μπορεί να ανέβει περισσότερο

και να φθάσει και τα 300 mg/dl. Από μελέτες έχει βρεθεί, ότι η μετανάστευση των πολυμορφοπυρήνων και η φαγοκυττάρωση, επηρεάζονται από τις υψηλές τιμές γλυκόζης, που κατ' άλλους πρέπει να υπερβαίνουν τα 200, και κατ' άλλους τα 250 mg. Όσον αφορά τις χρόνιες επιπλοκές, υπάρχει μεγάλη συζήτηση αν και κατά πόσο η σωστή ρύθμιση εμποδίζει τη μακροαγγειοπάθεια. Οι περισσότεροι όμως συμφωνούν ότι με τη σωστή ρύθμιση αποφεύγουμε τις επιπλοκές της μικροαγγειοπάθειας.

Η Ευρωπαϊκή εταιρία μελέτης του διαβήτη το 1989 θέσπισε τους εξής στόχους όσον αφορά τη γλυκόζη και τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη¹⁵. Για να έχουμε καλή ρύθμιση, πρέπει η γλυκόζη νηστείας να είναι 80-120 mg/dl, η μεταγευματική (2 h μετά φαγητό) 80-160 mg/dl και η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη κάτω από 8,5%. Για αποδεκτή ρύθμιση πρέπει η γλυκόζη νηστείας να είναι κάτω από 140 mg/dl, η μεταγευματική κάτω από 180 mg/dl και η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη 8,5-9,5% και για φτωχή ρύθμιση πάνω από 140 mg/dl, πάνω από 180 mg/dl μεταγευματικά, και HbA1c πάνω από 9,5% αντίστοιχα. Αυτούς τους στόχους, αυτά τα επίπεδα, θα προσπαθήσουμε να επιτύχουμε σε ασθενείς σχετικά νεαρούς, σε μια προσπάθεια να αποφύγουμε τη μικροαγγειοπάθεια. Σε ηλικιωμένους όμως ασθενείς, που το προσδόκιμο της επιβίωσης είναι λίγα χρόνια, δεν μας ενδιαφέρει τόσο η μικροαγγειοπάθεια όσο οι τρεις πρώτοι παράγοντες, δηλαδή οι οξείες επιπλοκές, τα συμπτώματα και οι λοιμώξεις και αυτό θα το επιτύχουμε αν η γλυκόζη του αίματος δεν ξεπερνάει το νεφρικό ουδό, δεν υπάρχει δηλαδή γλυκοζουρία¹⁶.

Ας μπούμε στο κυρίως θέμα που είναι οι ενδείξεις χορήγησης ινσουλίνης. Ινσουλίνη λοιπόν θα χορηγήσουμε προσωρινά σε ορισμένες ειδικές καταστάσεις, όταν έχουμε αστοχία της διαίτας (πράγμα που θα επεξηγήσω) και όταν έχουμε αστοχία των αντιδιαβητικών δισκίων².

Προσωρινά ινσουλίνη θα χορηγήσουμε σε βαριές λοιμώξεις, σε οξείες καταστάσεις όπως το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και το οξύ αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, σε χειρουργικές επεμβάσεις μέσης και μεγάλης βαρύτητας, στον διαβήτη κύησης και όταν χορηγήσουμε φάρμακα που ανταγωνίζονται τη δράση της ινσουλίνης, όπως είναι τα στεροειδή.

Σε πρωτοεμφανιζόμενο σακχαρώδη διαβήτη καθώς και σε γνωστό διαβήτη (που ρυθμίζεται με άλλο τρόπο θεραπείας), ισχυρές ενδείξεις χορή-

γησης ινσουλίνης είναι η απώλεια βάρους, τα έντονα συμπτώματα, η κετονουρία, σε συνδυασμό, ή μεμονωμένα.

Επί αποτυχίας της διαίτας. ορισμένοι κυρίως στην Αμερική, λιγότεροι στην Ευρώπη, και κανένας στην Ελλάδα, προτιμούν την ινσουλίνη από τα αντιδιαβητικά δισκία. Υπάρχουν μελέτες, που συγκρίνουν τις δύο αυτές ομάδες φαρμάκων επί αποτυχίας της διαίτας, με τις οποίες μελέτες είδαμε ότι, όσον αφορά την γλυκαιμία, δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των δύο χορηγήσεων. Μάλιστα σε ορισμένες μελέτες είδαν καλύτερη ρύθμιση με την ινσουλίνη^{18,19}. Όσον αφορά τη συμμόρφωση του ασθενούς πολλές από αυτές τις μελέτες είναι διασταυρούμενες και μετά το τέλος της μελέτης, 60% των ασθενών προτίμησαν να γυρίσουν στα δισκία, και ένα 40% να συνεχίσει ινσουλίνη. Όσον αφορά την υπογλυκαιμία δεν βρέθηκαν διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων. Υπήρχε συζήτηση και υπάρχει όσον αφορά την αύξηση του σωματικού βάρους, και την αθηρωγένεση που μπορεί ενδεχομένως να προκαλέσει η ινσουλίνη. Επίσης γίνεται συζήτηση και για τις χρόνιες επιπλοκές. Αυτή τη στιγμή υπάρχει σε εξέλιξη μια πολυκεντρική μελέτη στη Μεγάλη Βρετανία η United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS) που ξεκίνησε το 1982 και πρόκειται να τελειώσει το 1994, έχει περιλάβει 5000 περίπου ασθενείς στους οποίους δώσανε μετά την αστοχία της διαίτας είτε ινσουλίνη, είτε αντιδιαβητικά δισκία²⁰. Θα μπορούσαμε να μιλήσουμε καλύτερα γιαυτό το θέμα, όταν θα έχουμε αποτελέσματα της μελέτης. Μέχρι τότε όμως από τα υπάρχοντα δεδομένα μπορούμε να πούμε ότι στον μη ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη, που δεν απαντά στη διαίτα, η χορήγηση ινσουλίνης ή αντιδιαβητικών δισκίων έχει το ίδιο αποτέλεσμα όσον αφορά τη ρύθμιση. Αλλά η τάση της ινσουλίνης να προκαλεί αύξηση του σωματικού βάρους, η οδός χορήγησής της, η προτίμηση των ασθενών, και η καλύτερη συμμόρφωσή τους στα δισκία, μας κάνουν αυτή τη στιγμή να λέμε ότι επί αστοχίας της διαίτας θα χορηγήσουμε αντιδιαβητικά δισκία και επί αστοχίας αυτών, ινσουλίνη.

Όταν τα δισκία δεν ρυθμίσουν τον ασθενή μέσα στα δύο πρώτα χρόνια από την έναρξή τους, τότε μιλάμε για πρωτοπαθή αστοχία των αντιδιαβητικών δισκίων. Αυτή είναι μια ειδική ομάδα ασθενών, που ορισμένοι την κατατάσσουν μεταξύ του τύπου Ι και τύπου ΙΙ διαβήτη, μάλιστα ορισμένοι την ονομάζουν και τύπου 1,5 διαβήτη ή

τύπο Ιβ, και άλλοι πάλι την κατατάσσουν σαν υποομάδα του τύπου ΙΙ διαβήτη. Συνήθως είναι γυναίκες, αδύνατες, στις οποίες συνυπάρχει ένα άλλο αυτοάνοσο νόσημα: όπως είναι η αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα, η μεγαλοβλαστική αναιμία, ή νόσος του Addison. Σ' αυτά τα άτομα, σ' ένα μεγάλο ποσοστό, υπάρχουν αντισώματα έναντι των νησιδιακών κυττάρων και πιθανόν αντιθυρεοειδικά αντισώματα και αντισώματα έναντι των τοιχωματικών κυττάρων του στομάχου.

Η δευτεροπαθής αστοχία των αντιδιαβητικών δισκίων είναι ένα συχνό πρόβλημα στην θεραπεία του τύπου ΙΙ διαβήτη. Ένα 5-10% των ασθενών που παίρνουν αντιδιαβητικά δισκία, κάθε χρόνο θα εμφανίσουν δευτεροπαθή αστοχία, και ένα 50% των ασθενών που παίρνουν αντιδιαβητικά δισκία, σε δέκα χρόνια θα εμφανίσουν δευτεροπαθή αστοχία. Εδώ βλέπουμε τις αιτίες που σχετίζονται με την αστοχία αυτή. Βλέπουμε ότι υπάρχουν παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή, και είναι η μη καλή συμμόρφωση των ασθενών στη διαίτα, η έλλειψη άσκησης, και τα έντονα ψυχοσωματικά stress. Με αντιμετώπιση αυτών των παραγόντων μπορεί να έχουμε καλή ρύθμιση. Υπάρχουν παράγοντες που σχετίζονται με τη νόσο. Ένα μεγάλο ποσοστό της αστοχίας, οφείλεται είτε σε ανεπαρκή έκκριση της ινσουλίνης, είτε σε ηξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη, τόσο στο ήπαρ όσο και στη περιφέρεια.

Οι Groop και οι συνεργάτες του, αναφέρουν ότι 12,6% της δευτεροπαθούς αστοχίας οφείλεται σε ανεπαρκή έκκριση ινσουλίνης, και 43,4% σε αντίσταση στην ινσουλίνη είτε στο ήπαρ, είτε στην περιφέρεια. Και τέλος 44% των περιπτώσεων δευτεροπαθούς αστοχίας είναι αγνώστου αιτιολογίας²⁰.

Συνεχίζοντας τις αιτίες βλέπουμε ότι μπορεί να υπάρχουν παράγοντες που σχετίζονται με τη θεραπεία. Υπάρχει μεγάλη συζήτηση αν και κατά πόσον η μακροχρόνια χορήγηση σουλφονουριών μπορεί να προκαλέσει αυξημένη αντίσταση. Αυτό φαίνεται ότι δεν ισχύει για τις σουλφονουριές δεύτερης γενιάς. Επίσης η υπεργλυκαιμία, μπορεί να προκαλέσει ελαττωμένη απορρόφηση σουλφονουριών από το γαστρεντερικό σύστημα. Και τέλος, η ταυτόχρονη χορήγηση διαβητογόνων φαρμάκων, όπως είναι τα στεροειδή, μπορεί και αυτή να προκαλέσει δευτεροπαθή αστοχία των αντιδιαβητικών δισκίων.

Τελειώνοντας, θα ήθελα να σας δείξω τον αλγόριθμο, τον οποίο πρότεινε η ευρωπαϊκή εταιρεία μελέτης του διαβήτη, για την αντιμετώπιση

των ασθενών με διαβήτη τύπου II. Αφού διαγνώσουμε το διαβήτη, και καθορίσουμε τους στόχους της θεραπείας διακρίνουμε δύο μεγάλες ομάδες. Τους παχύσαρκους και μη παχύσαρκους. Τους παχύσαρκους θα τους δώσουμε υποθερμιδική διαίτα, εάν δεν απαντήσουν θα επιβεβαιώσουμε και στο τέλος θα χορηγήσουμε διγουανίδη, και σουλφονουρία. Εφόσον δεν απαντήσουν και σ' αυτά θα δώσουμε ινσουλίνη. Στους μη παχύσαρκους, διαίτα, εφόσον δεν απαντήσουν θα προσθέσουμε σουλφονουρία, και εφόσον δεν απαντήσουν θα χορηγήσουμε ινσουλίνη. Ινσουλίνη πρέπει να χορηγήσουμε «όχι τόσο αργά, αλλά όχι και τόσο γρήγορα»²¹. Σας ευχαριστώ πάρα πολύ.

Καραμήτσος: Ο κύριος Διδάγγελος θα μας μιλήσει για τα σχήματα ινσουλινοθεραπείας.

Διδάγγελος: Θα δούμε τώρα τι συμβαίνει όταν στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, χορηγήσουμε εξωγενώς ινσουλίνη. Οι ασθενείς αυτοί όπως έχει ήδη λεχθεί, διατηρούν κάποια έκκριση ενδογενούς ινσουλίνης. Η έκκριση αυτή της ενδογενούς ινσουλίνης μάλλον βελτιώνεται μετά τη χορήγηση της εξωγενούς ινσουλίνης. Συνέπεια είναι να έχουμε καλύτερη έκκριση της ενδογενούς ινσουλίνης, σαν απάντηση στα γεύματα, ή σε φόρτιση με γλυκόζη. Επίσης, ελαττώνεται η αυξημένη ηπατική παραγωγή γλυκόζης, αυξάνεται η περιφερική χρησιμοποίηση της γλυκόζης, εξαφανίζεται το φαινόμενο της τοξικότητας της γλυκόζης, και με την εξωγενώς χορηγούμενη ινσουλίνη μειώνεται η λιπόλυση, και η απελευθέρωση των ελεύθερων λιπαρών οξέων από το λιπώδη ιστό²². Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα ως γνωστόν, αποτελούν α) κύρια, ερέθισμα στο ήπαρ για νεογλυκογένεση, β) αυξάνουν την παραγωγή των VLDL λιποπρωτεϊνών από το ήπαρ, και γ) αυξάνουν την αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης. Με τη χορήγηση της ινσουλίνης βελτιώνονται επίσης διαταραχές των λιπιδίων, στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II²³. Κύριες διαταραχές των λιπιδίων σ' αυτούς τους ασθενείς, είναι η αύξηση των VLDL λιποπρωτεϊνών και τα χαμηλά επίπεδα των HDL λιποπρωτεϊνών. Οι δράσεις αυτές της εξωγενώς χορηγούμενης ινσουλίνης, παρατηρούνται και σε ασθενείς οι οποίοι δεν απαντούν πλέον στις σουλφονουρίες και έχουν πρακτική σημασία, για το σχήμα της ινσουλινοθεραπείας, το οποίο θα ακολουθηθεί. Ως γνωστόν δεν υπάρχουν τύποι ινσουλινών οι οποίοι να χρησιμοποιούνται αποκλειστικά και μόνον στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, ωστόσο, συνήθως οι κατά κύριο λόγο χρησι-

μοποιούμενοι τύποι ινσουλινών, είναι οι ινσουλίνες με ενδιάμεση διάρκεια δράσης και λιγότερο οι ινσουλίνες με βραδεία δράση. Ο λόγος είναι ο εξής: Μ' αυτούς τους τύπους ινσουλίνης προσπαθούμε να επιτύχουμε τις τιμές γλυκόζης νηστείας που επιθυμούμε, αφήνοντας την ενδογενώς εκκρινόμενη ινσουλίνη να αντιμετωπίσει τη γλυκαιμία των γευμάτων. Στη συνέχεια θα μιλήσουμε για τις δόσεις και τα σχήματα της θεραπείας που ακολουθούμε στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II. Σημαντικό ρόλο στην επιλογή του σχήματος που θα ακολουθήσουμε, παίζουν τα εξής: Το σχήμα πρέπει να είναι απλό, να επιτυγχάνει τους στόχους του, και να περιέχει χαμηλό κίνδυνο υπογλυκαιμίας. Σημαντικό ρόλο επίσης στην επιλογή του σχήματος, παίζουν η παρούσα τιμή του σακχάρου με την παρούσα θεραπεία στην οποία υποβάλλεται ο ασθενής, η δραστηριότητα του ασθενούς. Ασθενείς παραδείγματος χάριν οι οποίοι εργάζονται σε βαρείες χειρωνακτικές εργασίες, αποφεύγουμε να τους βάζουμε σε σχήματα τα οποία περιέχουν ταχείας δράσης ινσουλίνη. Παίζουν ρόλο επίσης η ηλικία και φυσικά το βάρος του ασθενούς. Το σχήμα που ακολουθούμε συνήθως είναι αυτό των δύο ενέσεων ινσουλίνης το 24ωρο NPH ή μίγματος δύο ινσουλινών (ταχείας και ενδιάμεσης διάρκειας δράσης (NPH)). Η δόση με την οποία αρχίζουμε είναι 0.5-1 μονάδα/Kg βάρους σώματος, τα 2/3 της δόσης χορηγούνται το πρωί μισή ώρα πριν το φαγητό και το 1/3 της δόσης μισή ώρα πριν από το βραδινό φαγητό. Πρέπει να τονιστεί όμως ότι οι δόσεις και αναλογίες που αναφέρονται είναι απλά ενδεικτικές και θα πρέπει να εξατομικεύονται για το συγκεκριμένο ασθενή με βάση τον επανέλεγχο. Σε παχύσαρκους ασθενείς μπορεί να χορηγηθούν και πάνω από 100 μονάδες για τη ρύθμιση του σακχαρώδη διαβήτη². Αν με το σχήμα των δύο ενέσεων ενδιάμεσης διάρκειας δράσης ινσουλίνης με το οποίο συνήθως αρχίζουμε έχουμε υπεργλυκαιμία, πριν από το μεσημβρινό φαγητό ή προ του ύπνου, τότε καθίσταται αναγκαία η προσθήκη στο σχήμα ταχείας δράσης ινσουλίνης. Το μείγμα που κυρίως χρησιμοποιούμε είναι αυτό το οποίο περιέχει 30% ταχείας δράσης ινσουλίνη και 70% ενδιάμεσης διάρκειας δράσης ινσουλίνη. Το μείγμα κυκλοφορεί έτοιμο στο εμπόριο, χωρίς να χρειάζεται να κάνει την ανάμειξη ο ασθενής. Κυκλοφορούν όμως και έτοιμα μείγματα τα οποία περιέχουν αντίστοιχα 10, 20, 40 και 50% σε περιεκτικότητα σε ταχείας δράση ινσουλίνη για να μπορεί να βρεθεί το κατάλληλο

σχήμα για τον συγκεκριμένο ασθενή. Το σχήμα όμως των δύο ενέσεων ινσουλίνης ημερησίως έχει ένα βασικό μειονέκτημα. Δεν παρέχει αρκετή ευελιξία στους ασθενείς. Οι ενέσεις ινσουλίνης πρέπει να γίνονται καθημερινά την ίδια περίπου ώρα, και η ποσότητα φαγητού είναι προκαθορισμένη²¹. Κάτι άλλο που συχνά συμβαίνει είναι να έχουμε υπεργλυκαιμία πριν από τη βραδινή ένεση ινσουλίνης οπότε καθίσταται αναγκαία η προσθήκη τρίτης ένεσης ινσουλίνης ταχείας δράσης πριν από το μεσημεριανό φαγητό, είτε να έχουμε βραδινές υπογλυκαιμίες, ή υπεργλυκαιμία το πρωί οπότε σ' αυτές τις περιπτώσεις γίνεται διάσπαση του μείγματος της βραδυνης δόσης και η μεν ταχείας δράσης ινσουλίνη χορηγείται πριν από το βραδινό φαγητό, η δε ενδιάμεσης διάρκειας δράσης πριν από τον ύπνο. Το σχήμα το οποίο παρέχει τη μεγαλύτερη ευελιξία στους ασθενείς, αλλά σπάνια ακολουθείται από ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, είναι αυτό των τεσσάρων ενέσεων ινσουλίνης ημερησίως. Τρεις ενέσεις ταχείας δράσης, και μία ένεση προ του ύπνου είτε ενδιάμεσης, είτε βραδείας διάρκειας δράσης²⁴.

Υπάρχει ακόμα και το σχήμα της μιας ένεσης ινσουλίνης ημερησίως, για ηλικιωμένα άτομα, ή άτομα με μειωμένες δυνατότητες, ή ακόμη και για ασθενείς οι οποίες έχουν αρκετή επάρκεια σε έκκριση ενδογενούς ινσουλίνης²⁵. Τα σχήματα τα οποία ακολουθούμε είναι α) μια ένεση βραδείας δράσης ινσουλίνη η οποία μπορεί να γίνει είτε το πρωί, είτε προ του βραδινού φαγητού είτε ακόμα και προ του ύπνου σε μια δόση έναρξης 0,3-0,5 μονάδες/kg βάρους σώματος σε μια δόση αρχική η οποία δεν ξεπερνά τις 20-25 μονάδες το 24ωρο. Επίσης ένα δεύτερο σχήμα, μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε την ινσουλίνη NPH ή το συνδυασμό ταχείας και NPH και η ένεση μπορεί να γίνεται το πρωί είτε ακόμα και το μεσημέρι πριν από το μεσημεριανό φαγητό.

Για την ταυτόχρονη χορήγηση ινσουλίνης και αντιδιαβητικών δισκίων θα αναφερθούμε σε δύο σχήματα α) σε μια ένεση ινσουλίνης ενδιάμεσης διάρκειας δράσης προ του ύπνου ή προ του δείπνου και σύγχρονη χορήγηση δισκίων. Σκοπός του σχήματος αυτού είναι να μειωθούν οι αυξημένοι νυχτερινοί ρυθμοί ηπαιτικής παραγωγής γλυκόζης. Μερικοί ασθενείς μπορεί να ωφεληθούν από το σχήμα αυτό. Ωστόσο δεν υπάρχουν ικανοποιητικά κριτήρια για την επιλογή τέτοιων ατόμων. Μια προσέγγιση θα μπορούσε να ήταν η εξής: Να προσδιοριστούν τιμές γλυκόζης

νηστείας καθώς επίσης και πριν από το μεσημεριανό και πριν από το βραδινό φαγητό. Αν οι τιμές γλυκόζης πριν από το μεσημεριανό και πριν από το βραδινό φαγητό είναι χαμηλότερες απ' αυτές το πρωί αυτοί οι άρρωστοι είναι υποψήφιοι για να ακολουθήσουν αυτό το σχήμα. Η δόση με την οποία αρχίζουμε είναι 0,2-0,5 μονάδες/kg βάρους σώματος²². Τέλος το σχήμα της χορήγησης δύο ή περισσότερων ενέσεων ινσουλίνης και δισκίων δεν έχει αποδειχθεί ανώτερο απ' τη χορήγηση της ινσουλίνης από μόνη της. Ευχαριστώ.

Καραμήτσος: Ο κύριος Συριγγέλας θα μας μιλήσει τώρα για τις ανεπιθύμητες επιδράσεις της ινσουλίνης οι οποίες θα πρέπει να ζυγίζονται πριν από την έναρξη ινσουλινοθεραπείας σε ασθενείς, που κάποιος μπορεί να υποστηρίξει, ότι μπορεί να ρυθμιστούν ή έστω να παραμείνουν εν ζωή και χωρίς ινσουλίνη.

Συριγγέλας: Όντως η ινσουλινοθεραπεία, παρά την ευνοϊκή της επίδραση στην φυσική εξέλιξη του σακχαρώδη διαβήτη μέχρι τώρα, έχει κάποιες ανεπιθύμητες ενέργειες. Αυτές πιθανότατα προκαλούνται από την δημιουργία περιφερικής υπερινσουλιναιμίας με το ισχύον σύστημα χορήγησης ινσουλίνης. Στους μη διαβητικούς η ινσουλίνη εκκρίνεται κατόπιν συγκεκριμένου ερεθίσματος στη σωστή ποσότητα, έτσι ώστε η συγκέντρωσή της στην πύλαια κυκλοφορία προς εκείνη της συστηματικής κυκλοφορίας να είναι τρία προς ένα. Το ήπαρ είναι το πρώτο όργανο που δέχεται τη φυσιολογική της δράση, και δεσμεύει το 50% της εκλυόμενης ποσότητας ινσουλίνης με το πρώτο πέρασμα. Έτσι αποφεύγεται η περιφερική υπερινσουλιναιμία.

Οι σημαντικότερες επιπλοκές της ινσουλινοθεραπείας είναι²²:

- α) η υπογλυκαιμία,
- β) το παροδικό ινσουλικό οίδημα,
- γ) η αύξηση του σωματικού βάρους,

Η πρόκληση αθηρωγένεσης ή η συσχέτιση με την αθηρωγένεση είναι μια πιθανολόγηση που από πολλούς αμφισβητείται.

Η υπογλυκαιμία λόγω ινσουλινοθεραπείας στους διαβητικούς τύπου II δεν έχει μελετηθεί τόσο όσο σε διαβητικούς τύπου I. Φαίνεται όμως ότι είναι κατά πολύ σπανιότερη, και κατά πολύ ηπιότερη²⁶ και αυτό πιθανόν οφείλεται στο ότι οι διαβητικοί τύπου II έχουν μειωμένη σωματική δραστηριότητα, επάρκεια γλαυκαγόνου άρα ισχυρότερη αντιρρόπηση της υπογλυκαιμίας και αντίσταση στην ινσουλίνη²⁴. Οι υπογλυκαιμίες από σουλφονουλορίες έχουν την ίδια περίπου συχνό-

τητα και καμμία φορά είναι πιο παρατεταμένες και πιο έντονες λόγω του εντεροηπατικού κύκλου που παρουσιάζουν τα φάρμακα αυτά²⁵. Η υπογλυκαιμία στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου II είναι πιο συχνή στους ηλικιωμένους ασθενείς²⁷ και στους παχύσαρκους οι οποίοι κάνουν μέχρι κάποιο σημείο αρκετές μονάδες χωρίς διαίτα και κάποτε αποφασίζουν να κάνουν διαίτα χωρίς να μειώσουν τις μονάδες ινσουλίνης. Ωστόσο την υπογλυκαιμία στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II πρέπει να την προσέχουμε γιατί οι συνέπειές της πολλές φορές μπορεί να είναι δραματικές λόγω των συνυπαρχόντων προβλημάτων με την ηλικία, δηλαδή των καρδιαγγειακών νοσημάτων, της υπέρτασης, κλπ.²⁸. Σαν συμπέρασμα θα λέγαμε ότι η υπογλυκαιμία από μόνη της δεν μπορεί να μας επηρεάσει αρνητικά στην χρησιμοποίηση ινσουλίνης στους διαβητικούς τύπου II που έχουν δευτεροπαθή αστοχία στις σουλφονουλιδίες.

Το ινσουλινικό οίδημα είναι μία όχι τόσο σπάνια επιπλοκή ούτε σοβαρή απλώς την αναφέρουμε έτσι για να μην τρομάζει μερικούς όταν το οίδημα είναι έντονο. Είναι παροδικό οίδημα γι' αυτό λέγεται και παροδικό ινσουλινικό οίδημα. Παρατηρείται σε διαβητικούς που για αρκετό χρονικό διάστημα ήταν αρρυθμιστοι και μετά απότομη ρύθμιση της υπεργλυκαιμίας εμφανίζεται τοπικό ή γενικευμένο οίδημα²⁹. Οι μηχανισμοί που το προκαλούν δεν είναι γνωστοί, έχουν ενοχοποιηθεί κατά καιρούς διάφοροι όπως η κατακράτηση νατρίου και ύδατος από την ινσουλίνη³⁰, η παραμονή του δευτεροπαθούς υπεραλδοστερονισμού λόγω της προϋπαρχούσης νατριούρησης και αφυδάτωσης, η διακοπή της υπεργλυκαιμίας, (η γλουκαγόνη έχει κάποια διουρητική δράση και με την έναρξη της ινσουλινοθεραπείας μειώνονται τα επίπεδα γλουκαγόνης) και μερικοί ενοχοποιούν και το κοιλιακό νατριοδιουρητικό πεπτιδίο ότι έχει μια πλημμελή έκκριση στην αρχή της ρύθμισης. Αυτό το φαινόμενο παύει σε δύο με τρεις εβδομάδες, σε περίπτωση όμως που είναι έντονο συστήνεται άναλος διαίτα και διουρητικά για μια ως δύο μέρες²⁵.

Η αύξηση του σωματικού βάρους ίσως είναι η πιο έντονη παρενέργεια που μας ανησυχεί περισσότερο στους διαβητικούς τύπου II. Έχει αναφερθεί πολλές φορές από ασθενείς σαν δικαιολογία ότι δεν κάνουν ινσουλινοθεραπεία γιατί η ινσουλίνη αυξάνει το βάρος του σώματος. Η αύξηση του βάρους του σώματος προκαλεί σχετική ινσουλινοαντοχή, περισσότερη αύξηση αναγκών σε ινσουλίνη, και δημιουργείται φαύλος κύκλος.

Πράγματι, από εργασίες πολλές έχει βρεθεί ότι η ινσουλινοθεραπεία σε διαβητικούς τύπου II για διάστημα τριών ως δώδεκα μηνών έχει αυξήσει το σωματικό βάρος κατά μέσο όρο έξι κιλά. Μέχρι ένα σημείο, αυτή η αύξηση σωματικού βάρους μπορεί να είναι μια ευνοϊκή συνέπεια της ινσουλινοθεραπείας, γιατί αναλύοντας την αύξηση σωματικού βάρους από ινσουλινοθεραπεία, βλέπουμε ότι κατανέμεται κατά το 1/3 στη μυϊκή μάζα, και κατά τα 2/3 στο λιπώδη ιστό³¹. Φαίνεται τότε, ότι παχύσαρκοι, και κινσινικού σωματικού βάρους διαβητικοί τύπου II για πολύ χρονικό διάστημα ήσαν αρρυθμιστοι και έχασαν αρκετά κιλά, πριν από την ινσουλινοθεραπεία νιώθουν κάποια χρόνια καταβολή δυνάμεων και η επανάκτηση της χαμένης μυϊκής μάζας με την ινσουλινοθεραπεία θα τους ευνοήσει³².

Ως προς την αύξηση του σωματικού βάρους μπορούμε παθογενετικά να τη χωρίσουμε σε δύο συνεχόμενες φάσεις. Πρώιμη και αργότερη. Η παθογένειά της πρώιμης αύξησης βάρους σώματος, είναι πολύ σαφής. Οφείλεται στη διακοπή της πολυουρίας και τη διόρθωση της αφυδάτωσης, τη διάσωση των θερμίδων λόγω διακοπής γλυκοζουρίας, τη διακοπή του καταβολισμού, και την παροδική κατακράτηση νατρίου, όπως είπαμε προηγουμένως. Ενώ η αιτιοπαθογένεια της αργότερης αύξησης σώματος βάρους, είναι πολύ σκοτεινή, έχουν γίνει πολλές συζητήσεις, οι μόνοι επιστημονικά τεκμηριωμένοι μηχανισμοί είναι ότι η ινσουλίνη προκαλεί αύξηση του σωματικού βάρους μέσω υποκλινικής ή μη αντιλαμβανόμενης υπογλυκαιμίας, αύξηση της πείνας και αύξηση της πρόσληψης τροφών. Η ινσουλίνη έχει έντονη λιποσυνθετική δράση στο λιπώδη ιστό, λόγω δε της ινσουλινοαντοχής στους μυς που χαρακτηρίζει τον τύπο II διαβήτη, αυτή η δράση πολλαπλασιάζεται στο λιπώδη ιστό. Λόγω της ινσουλινοαντοχής στον μυϊκό ιστό, η αύξηση του λιπώδους ιστού είναι μεγαλύτερη. Λέγεται ότι πιθανόν η ινσουλίνη να αυξάνει την ινσουλινοαντοχή. Έχει βρεθεί με τεχνικές (clamp technic-υπερινσουλινο-υπεργλυκαιμικό) ότι έχει κάποια τέτοια δράση, αλλά χρειάζονται πολλές ανάλογες μελέτες για να αποδειχθεί. Λένε ότι η ινσουλίνη αυξάνει την όρεξη, είναι αμφιλεγόμενες οι έρευνες μέχρι τώρα, άλλες έχουν βρει ότι αυξάνει, άλλες ότι μειώνει, μια άλλη εικασία είναι ότι πιθανόν να προκαλεί ελάττωση της θερμογένεσης, ότι η ινσουλινοθεραπεία μετά από πέντε μήνες θεραπείας μειώνει τον βασικό μεταβολισμό κατά ενενήντα θερμίδες την ημέρα περίπου. Επίσης, ένα

άλλο πρόβλημα που δημιουργεί η ινσουλινοθεραπεία, είναι ότι μειώνει την επιτυχία των προγραμμάτων μείωσης του σωματικού βάρους στους παχύσαρκους ασθενείς. Έχει βρεθεί ότι οι ινσουλινοθεραπευόμενοι παχύσαρκοι ασθενείς παρουσιάζουν κατά 40% αποτυχία στα προγράμματα μείωσης βάρους σώματος. Σαν συμπέρασμα θα μπορούσαμε να πούμε ότι η αύξηση του βάρους είναι μια επιπλοκή της ινσουλινοθεραπείας την οποία μπορούμε να τιθασέψουμε συστήνοντας αυστηρότερη διαίτα και μικρή μείωσης της δόσης ινσουλίνης.

Ως προς την πιθανή σύνδεση της ινσουλίνης με την αθηρωγένεση, γίνεται μεγάλη συζήτηση εδώ και πολλά χρόνια, και δεν θα συμφωνήσω με τον κύριο Πάγκαλο γιατί οι μέχρι τώρα εργασίες φαίνονται ότι είναι απλώς υποθέσεις και δεν υπάρχει κάποια κλινική σύνδεση με την αθηρωγένεση. Υπάρχει μια κλινική σύνδεση με την ενδογενή υπερινσουλιναίμια-αντίσταση στην ινσουλίνη και ότι πίσω απ' αυτήν κρύβεται γενετικό ή άλλο ελάττωμα και αυτό μπορούμε να το ανιχνεύσουμε. Ξέρουμε ότι η ενδογενής υπερινσουλιναίμια προκαλεί δυσλιπιδαιμίες. Αύξηση της VLDL ελάττωση της HDL, (κυρίως της HDL2), και ίσως και της LDL που μπορεί να είναι λίγο αυξημένη, ή φυσιολογική. Αυτό είναι γνωστό σε όλους ότι είναι ένα αθηρωγενετικό λιπιδαιμικό προφίλ. Επίσης η ενδογενής υπερινσουλιναίμια έχει συνδεθεί με την υπέρταση και χαμηλή ινωδόλυση λόγω του ότι η υπερινσουλιναίμια πιθανώς αυξάνει το PAII, τόν αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου, ο οποίος είναι ανασταλτικός για την ινωδόλυση αλλά αν πάρουμε τα πράγματα σε κλινικό πρακτικό επίπεδο βλέπουμε ότι με την εξωγενή ινσουλινοθεραπεία έχουμε διόρθωση του λιπιδαιμικού προφίλ κυρίως μείωση της VLDL και διόρθωση της HDL δεν έχουμε καμμία επίδραση στην αρτηριακή υπέρταση ή αν έχουμε μπορεί να έχουμε πτώση και βλέπουμε ότι έχουμε μείωση των επιβλαβών επιδράσεων. Άρα όλες αυτές οι μελέτες έχουν γίνει σε ακραία πειραματικά μοντέλα και σε επιδημιολογικές έρευνες και δεν υπάρχουν τεκμηριωμένες κλινικές μελέτες που να αποδεικνύουν αιτιολογική σχέση της ινσουλινοθεραπείας με την αθηρωμάτωση. Πρόσφατα, το 1987, η Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία ανακοίνωσε ότι η ινσουλινοθεραπεία δεν έχει αυξήσει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών νοσημάτων³¹. Αντίθετα η υπεργλυκαιμία και οι μεταβολικές διαταραχές που υπάρχουν με την υπεργλυκαιμία, αυξάνουν

τον κίνδυνο, τη σοβαρότητα και τη νοσηρότητα της στεφανιαίας νόσου και του ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και θα πρέπει στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου II με δευτεροπαθή αστοχία στις σουλφονουλουρίες να θεραπεύουμε την υπεργλυκαιμία γιατί αυτή από μόνη της είναι ένας αθηρωγόνος παράγων και επιπλέον προκαλεί τις επιπλοκές του διαβήτη που ξέρουμε όλοι. Πρέπει σ' αυτούς τους ασθενείς, με αστοχία στις σουλφονουλουρίες παράλληλα με την ινσουλινοθεραπεία να γίνεται κατάλληλη διαίτα, να ενθαρρύνεται ελαφρά σωματική άσκηση, και να ελέγχεται το σωματικό βάρος. Ευχαριστώ.

Καραμήτσος: Ευχαριστώ για την ωραία παρουσίαση. Ο κύριος Συρεγγέλας όπως είπαμε είναι παθολόγος μετεκπαιδευόμενος στο Διαβητολογικό κέντρο του οποίου προϊστάμαι και παρά το ότι δεν έχει μεγάλη πείρα παρουσίασε με μεγάλη επιτυχία το θέμα του. Η τράπεζα είναι ανοιχτή για ερωτήσεις. Θα ήθελα μόνο για λόγους ιεράρχησης της συζήτησης οι ερωτήσεις να απευθύνονται με τη σειρά που παρουσιάσθηκαν τα θέματα. Ερωτήσεις λοιπόν για τον κύριο Μπακατσέλο.

Πετρίδης: Ήθελα να ρωτήσω για τον ρόλο του ενζύμου γλυκοκινάση. Λέγεται ότι αυτή υπάρχει στα ηπατικά κύτταρα και στα β-κύτταρα του παγκρέατος και ότι κατέχει βασικό ρόλο στο μεταβολισμό της γλυκόζης στους ιστούς αυτούς. Και μάλιστα φωσφορυλιώνει τη γλυκόζη, η οποία μετατρέπεται σε φωσφορική δ-γλυκόζη και αποτελεί το πρώτο βήμα του μεταβολισμού μέσα στα κύτταρα. Εάν πράγματι συμβαίνει αυτό τι γίνεται στην παθοφυσιολογία.

Μπακατσέλος: Κατ' αρχήν πάνω σ' αυτό το θέμα δεν έχουν ξεκαθαριστεί τα πράγματα. Υπάρχουν πολύ λίγες εργασίες όσον αφορά την δραστηριότητα της γλυκοκινάσης, και μάλιστα στο τελευταίο Ευρωπαϊκό Διαβητολογικό συνέδριο, υπήρχε μια διάλεξη σχετικά με τη δραστηριότητα της γλυκοκινάσης σε όλους τους ιστούς όπως στο ήπαρ και στο β' κύτταρο. Η φωσφορυλίωση της γλυκόζης και από κει και πέρα η χρησιμοποίησή της είναι πιθανόν ερέθισμα, για την παραγωγή ινσουλίνης από το β' κύτταρο. Ωπωςδήποτε δεν έχει λυθεί το θέμα αυτό.

Ευθυμίου: Δεν ξέρω αν άκουσα για απώλεια της οξείας φάσης έκκρισης ινσουλίνης ξεκάθαρα ή βλάβες σύνδεσης ινσουλίνης με τους υποδοχείς και μετά-υποδοχειακές βλάβες. Στο σακχαρώδη διαβήτη τύπου II υπάρχει η ομάδα των παχυσάρκων που αποτελεί το 80% αλλά υπάρχουν και άλ-

λοι, οι αδύνατοι οι οποίοι αποτελούν το υπόλοιπο 20%. Μήπως υπάρχει καμιά διαφορά στην παθοφυσιολογία αυτού του διαβήτη γιατί αυτοί οι άρρωστοι μεταπίπτουν πολύ γρήγορα στην ινσουλίνη.

Μπακατσέλος: Κατ' αρχάς παθοφυσιολογική διαφορά δεν μπορούμε να πούμε ότι υπάρχει σαφώς. Διότι και οι αδύνατοι και οι παχύσαρκοι έχουν την ίδια ακριβώς περιφερική αντίσταση. Αυτό έχει ξεκαθαριστεί, και έχουν γραφτεί πάρα πολλά πάνω σ' αυτό το θέμα. Η παχυσαρκία επιπρόσθετα αυξάνει πολύ λίγο την αντίσταση της ινσουλίνης στην περιφέρεια. Η αντίσταση σε μη παχύσαρκο διαβητικό τύπου II και σε παχύσαρκο διαβητικό τύπου II είναι σχεδόν η ίδια. Όσον αφορά την εξέλιξη οι τύπου II διαβητικοί που είναι αδύνατοι, προχωράνε πιο γρήγορα σε εξάντληση του β' κυττάρου και συμπεριφέρονται κατά κάποιο τρόπο με μια μορφή ενδιάμεση μεταξύ των παχυσαρκών και του τύπου I διαβήτη. Επίσης μπορεί να είναι τύπος I διαβήτης βραδείας εισβολής.

Καραμήτσος: Ερωτήσεις για τον κύριο Πάγκαλο.

Μανές: Κάτι που δεν άκουσα να αναφέρεται είναι η πρόοδος της μικροαγγειοπάθειας θα πρέπει να είναι ένα σημαντικό στοιχείο στην απόφασή μας για να βάλουμε τον ασθενή σε καλύτερη ρύθμιση και από κει και πέρα αν πρέπει να μπει σε ινσουλινοθεραπεία, να μπει σε ινσουλινοθεραπεία, αφού φυσικά εξαντλήσουμε όλες τις δυνατότητες που προσφέρει. Η ερώτηση αναφέρεται δηλαδή στην πρόοδο της μικροαγγειοπάθειας.

Πάγκαλος: Σαφώς, απλώς εδώ θέλει και μια παρένθεση η απάντηση για να είναι πληρέστερη, ότι αν έχουμε για παράδειγμα αμφιβληστροειδοπάθεια στο διαβητικό που τον είδαμε για πρώτη φορά και τον ρυθμίσουμε πολύ απότομα, τον πρώτο χρόνο μπορεί να χειροτερεύει η αμφιβληστροειδοπάθεια γι' αυτό και πολλοί συστήνουν βραδύτερη επίτευξη άριστης ρύθμισης.

Παπάζογλου: Τονίσατε ιδιαίτερα βέβαια την έναρξη ινσουλινοθεραπείας σε αποτυχία των δισκίων πρωτοπαθή, δευτεροπαθή κλπ. αλλά ήθελα περισσότερο να δώσετε τον ορισμό αυτής της αποτυχίας. Που οφείλεται. Θα περίμενα να τονίσετε με μεγάλη ιδιαιτερότητα το θέμα της πειθαρχίας στη διαίτα το οποίο είναι πάρα πολύ σημαντικό γιατί μένω με την εντύπωση πάντοτε, ότι ενώ είπατε ότι δεν πρέπει να βιαζόμαστε να δώσουμε ινσουλίνη, δεν πρέπει και να αργούμε και αυτό είναι περιττό. Δηλαδή, η βάση είναι όπου

χρειάζεται. Είναι πάρα πολύ σημαντικό, γιατί βλέπω ότι υπάρχουν πάρα πολλοί άρρωστοι οι οποίοι παίρνουν ινσουλίνη π.χ. και έχουν ένα πάνω από 20% σωματικό βάρος.

Πάγκαλος: Το τονίσα. Οι αιτίες που ανέφερα για τη δευτεροπαθή αστοχία οι πρώτες ήταν παράγοντες που οφείλονται στον ασθενή. Μίλησα, και το τονίσα, για παράγοντες που οφείλονται στην μειονεκτική έκκριση ινσουλίνης αλλά και τον ασθενή. Είπα για τη διαίτα, την έλλειψη άσκησης και τα έντονα ψυχοσωματικά stress. Και είπα ότι εφόσον αντιμετωπίσουμε αυτούς τους παράγοντες, μπορεί ο άρρωστος ενδεχομένως να ρυθμιστεί.

Καραμήτσος: Όσον αφορά αυτό το όριο που είπατε κύριε Παπάζογλου για το 20% του σωματικού βάρους, εμείς δεν το δεχόμαστε ως ομάδα, που ασχολούμαστε κοντά ο ένας στον άλλον, διότι πιστεύουμε ότι το 20% του σωματικού βάρους πρέπει να κριθεί, σε σχέση με το πόσο τοις εκατό παραπάνω σωματικό βάρος είχαν οι άρρωστοι όταν δεν είχαν εμφανίσει διαβήτη, πριν από δέκα χρόνια για παράδειγμα. Δηλαδή π.χ. ένας άρρωστος που είναι 120 κιλά στην έναρξη του διαβήτη, και ο οποίος έγινε τώρα 90 κιλά, αλλά έχει συνεχώς υπεργλυκαιμία τον βάζουμε στο νοσοκομείο. Έχουμε κάνει τέτοιες προσπάθειες πολλές φορές. Τον έχουμε υπό απόλυτη διαίτα και κτηνοποιημένο, και με τα ρούχα του να τα φοράει για να μην είναι συνεχώς ξαπλωμένος. Κι αυτός ο άρρωστος ενώ τον παρακολουθούμε για τα πάντα, ελέγχουμε το φαγητό του, έχει συνεχώς υπεργλυκαιμία και δεν δείχνει καμμία προοπτική βελτίωσης, αυτός ο άρρωστος πρέπει να κάνει ινσουλίνη, γιατί αλλιώς από την υπεργλυκαιμία θα έχει όλες τις συνέπειες της υπεργλυκαιμίας. Το πρόβλημα είναι ότι σ' αυτόν τον άρρωστο, δεν είναι εκ των προτέρων σίγουρο τι επίπεδα γλυκαιμικού ελέγχου θα επιτύχουμε με την ινσουλινοθεραπεία. Και με την εργασία την οποία παρουσιάσαμε χτες όπου δείξαμε ότι τα επίπεδα της ινσουλίνης ανέβαιναν, ενώ ανέβαινε και το σάκχαρο, την ερμηνεία που δίνουμε είναι ότι οι άρρωστοι αυτοί θέλουν ακόμη πιο μεγάλη δόση ινσουλίνης. Δηλαδή, θέλω να πω ότι και μεις πόφτουμε σε αυτό το ας το πούμε εντός εισαγωγικών «λάθος» να επιμένουμε στον άρρωστο και να λέμε «κάνε καλύτερα τη διαίτα, δεν θα σου αυξήσω τις μονάδες, 30 μονάδες μόνο, 35 μονάδες μόνο» και ας είναι 100 κιλά (σωματικό βάρος). Λοιπόν, αυτός ο άρρωστος, ότι μπορεί να κάνει, το κάνει. Δεν μπορεί να κάνει περισσότερη διαίτα με κανέναν τρό-

πο. Αν μπορούσε να την κάνει, θα την είχε κάνει και στο παρελθόν. Λοιπόν, αυτόν τον άρρωστο είναι καλύτερα να του αυξήσουμε τις μονάδες, πιέζουμε δε παράλληλα, όσο περισσότερο μπορούμε, για την τήρηση της διαίτας. Εάν δεν του αυξήσουμε τις μονάδες, θα έχουμε ένα άρρωστο ατελώς ρυθμιζόμενο, με σάκχαρα τέτοια που υπογράφουμε γραμμάτια ότι σύντομα θα έχει σοβαρά προβλήματα. Συνήθως, έχουμε διαπιστώσει ότι αποκτούν κάποτε πολλοί από αυτούς, δεν έχουμε στατιστική αλλά αποκτούν κάποτε, το βάρος που είχαν παλιότερα ή περίπου λίγα κιλά πιο κάτω, από το ανώτερο που είχαν κάποτε. Και αυτό συμβαίνει και με τις διαίτες αδυνατίσματος. Εάν βάλτε έναν άρρωστο, σε αυστηρή διαίτα αδυνατίσματος, και χάσει 30 κιλά, στο 90% θα αποκτήσει το βάρος που είχε και πρώτα, ενώ μόνο ένα 10% μπορούν να κρατάνε το βάρος που απέκτησαν με τη διαίτα. Είναι παρόμοιο φαινόμενο η αύξηση του βάρους με την ινσουλινοθεραπεία. Ας απαντήσει ο κύριος Μπακατσέλος τώρα γιατί πεινούν οι διαβητικοί.

Μπακατσέλος: Οι διαβητικοί παχύσαρκοι πεινούν και οι μη διαβητικοί παχύσαρκοι πεινούν διότι είναι ινσουλινοπενικοί για την κατάσταση τους. Ας έχουν - σχετικά - αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης. Επομένως βάσει της τελευταίας διαφάνειας που έκλεισα την ομιλία μου είπα ότι για να μπορέσουμε να καταστειλούμε την μεταγευματική υπεργλυκαιμία απαιτούνται ηξημένα επίπεδα ινσουλίνης στο πλάσμα. Ο παχύσαρκος πεινάει γιατί έχει αντίσταση στην ινσουλίνη. Γι' αυτό πεινάει. Δεν θα βάλει βάρος ο παχύσαρκος εάν θεραπεύσουμε την υπεργλυκαιμία του ιδανικά, κανονικά. Πως; Αυξάνοντας μεταγευματικά γρήγορα τα επίπεδα ινσουλίνης, στο timing που πρέπει, ότι όχι δίνοντας protharpane το πρωί π.χ. ή οποιοδήποτε NPH το πρωί για να καταστειλούμε τη μεταγευματική υπεργλυκαιμία το μεσημέρι που δεν το πετυχαίνουμε σε καμία περίπτωση στο διαβητικό τύπου II. Γι' αυτό κύριοι συνίδελεφοι, εάν δείτε τους διαβητικούς σας και τους διαβητικούς μας τύπου II τί ρύθμιση έχουν θα απογοητευθείτε. Η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη πάνω από το 80% των αρρώστων μετά από λίγα χρόνια διαβήτη είναι άσχημη (υψηλή). Επομένως, ο διαβητικός τύπου II είναι ο πιο δύσκολος διαβητικός και κατά την άποψή μου, η οποία είναι η πρόσφατη, διότι άλλη άποψη είχα παλιότερα, ο διαβητικός τύπου II, χρειάζεται πιο εντατική ινσουλινοθεραπεία από τον διαβητικό τύπου I. Βέβαια, πάντα, με τα κατάλληλα σχήματα, πάντα

με τη διαίτα, πάντα με όλα τα άλλα τα οποία συμβάλλουν στη ρύθμισή του.

Καραμήτσος: Στο σημείο αυτό θα ήθελα να πω ότι οι διαφάνειες που έδειξε ο κύριος Διδάγγελος και που μιλούσαν για μια μόνο ένεση κλπ. έρχονται σε αντίθεση με αυτά που λέει ο κύριος Μπακατσέλος, αλλά τα σχήματα αυτά απευθύνονται σε ηλικιωμένους διαβητικούς στους οποίους δεν υπάρχει λόγος οι στόχοι ρύθμισης να είναι πολύ αυστηροί, όταν δηλαδή οι ασθενείς έχουν μικρό προσδόκιμο επιβίωσης γενικότερα, και δεν προλαβαίνει ο διαβήτης να αναπτύξει τις χρόνιες επιπλοκές. Ή για άλλους λόγους είναι δύσκολο να έχουν την εντατική παρακολούθηση που έχουν άλλοι άρρωστοι.

Ευθυμίου: Συγνώμη αλλά είπαμε ότι οι ασθενείς αυτοί είναι παχύσαρκοι. Η ινσουλίνη δρα πάνω στους υποδοχείς (τους ελαττώνει - φαινόμενο down regulation). Συνεπώς, γιατί να αυξάνουμε την ινσουλίνη παρά - καλύτερα - να επιδιώξουμε να χάσουμε το επιπλέον βάρος.

Μπακατσέλος: Είπα προηγουμένως ότι ο παχύσαρκος μη διαβητικός και ο παχύσαρκος διαβητικός και ο αδύνατος διαβητικός έχουν περίπου την ίδια αντίσταση στην περιφέρεια. Η παχυσαρκία προσφέρει ελάχιστα παραπάνω στην αντίσταση. Επομένως, ο διαβητικός ο παχύσαρκος είναι παχύσαρκος γιατί έχει αντίσταση στην ινσουλίνη. Αλλά η αντίσταση στους ιστούς δεν είναι η ίδια. Έχει αντίσταση στους μυς. Εκεί είναι η μεγάλη αντίσταση. Τα επίπεδα ινσουλίνης που έχει ο παχύσαρκος τί κάνουν; Δεν μπορεί να χρησιμοποιήσει την γλυκόζη ο μικρός ιστός και τη χρησιμοποιεί ο λιπώδης. Έτσι τελικά οι ασθενείς παχύνουν ιδίως όταν παίρνουν περισσότερες θερμίδες από όσες χρειάζονται.

Καραμήτσος: Ευχαριστώ τους εισηγητές και όσους συμμετείχαν στη συζήτηση αυτή. Ελπίζω να ρίξουμε λίγο φως στο θέμα που διαπραγματευθήκαμε.

Βιβλιογραφία

1. Καραμήτσος Δ, Μπακατσέλος Σ, Τιμοσίδης Μ, Ανθωμάδης Γ. Κλινικές παρατηρήσεις για τη λιπώδη αποχία των σουλφονουλομίων. Ελλ. Διαβ. Χρον. 1990; 3: 87-91.
2. Gemth S. Insulin use in NIDDM. Diabetes Care 1990; 13: 1240-1254.
3. Καραμήτσος Δ, Μπακατσέλος Σ, Τιμοσίδης Μ, Ανθωμάδης Γ. Η συμμόρφωση στη διαίτα ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II. Ελλ. Διαβ. Χρον 1991; 4: 43-46.
4. Conzoli A, Nurjhan N, Reilly JJ Jr, Bier DM, Gerich JE.

- Contribution of liver and skeletal muscle to alanine and lactate metabolism in humans. *Am J Physiol* 1990; 259: E677-E684.
5. Dinneen S, Gerich J, Rizza R. Carbohydrate Metabolism in Non-insulin Dependent Diabetes Mellitus. *NEJM* 1992; 327: 707-713.
 6. Butler PC, Rizza RA. Contribution to postprandial hyperglycemia and effect on initial splanchnic glucose clearance of hepatic glucose cycling in glucose-intolerant or NIDDM patients. *Diabetes* 1991; 40: 73-81.
 7. Firth RG, Bell PM, Marsh HM, Hansen I, Rizza RA. Postprandial hyperglycemia in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus: role of hepatic and extrahepatic tissues. *J Clin Invest* 1986; 77: 1525-32.
 8. Bruce DG, Clusholm DJ, Storlien LH, Kraegen EW. Physiological importance of deficiency in early prandial insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 1988; 37: 736-44.
 9. Moller DE, Flier JS. Insulin resistance-mechanisms, syndromes, and implications. *N Engl J Med* 1991; 325: 938-48.
 10. DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis in NIDDM: a balanced overview. *Diabetes Care* 1992; 15: 318-68.
 11. Porte D, Jr Banting Lecture 1990: beta-cells in type II diabetes mellitus. *Diabetes* 1991; 40: 166-80.
 12. Rudenski AS, Matthews DR, Levy JC, Turner RC. Understanding "insulin resistance": both glucose resistance and insulin resistance are required to model human diabetes. *Metabolism* 1991; 40: 908-17.
 13. Kosaka K, Kuzuya T, Akanuma Y, Hagura R. Increase in insulin response after treatment of overt maturity onset diabetes mellitus is independent of the mode of treatment. *Diabetologia* 1980; 18: 23-28.
 14. Rizza R, Mandarino L, Gerich J. Dose-response characteristics for effects of insulin on production and utilization of glucose in man. *Am J Physiol* 1981; 240: E630-39.
 15. European NIDDM Policy Group. 1989. A Desktop guide for the management of non insulin dependent diabetes mellitus. IDF Edition 1989.
 16. Tattersall RB. Diabetes in the elderly. A neglected area? *Diabetologia* 1984; 27: 167-73.
 17. Puccock I, Tattersall RB. The difficult choice of treatment for poorly controlled maturity on set diabetes. Tables or Insulin? *BMJ* 1984; 288: 1956-9.
 18. Tindall H, Bodansky HJ, Strickland M, et al. A strategy for selection of elderly type 2 diabetic patients for insulin therapy and a comparison of two preparations. *Diabetic Medicine* 1988; 5: 533-6.
 19. UK Prospective Diabetes Study. Study design, progress and performance. *Diabetologia* 1991; 34: 877-90.
 20. Group L. Sulfamylureas in NIDDM. *Diabetes Care* 1992; 15: 737-54.
 21. Alberti KGMM, Gries FA. Management of NIDDM in Europe. A consensus view. *Diabetic Medicine* 1988; 5: 275-81.
 22. Galloway JA. Treatment of NIDDM with insulin agonists or substitutes. *Diabetes Care* 1990; 13: 1209-1239.
 23. Taskinen MR, Kuusi T, Helve E, Nikkila TA, Yki-Jarvinen H. Insulin therapy induces antiatherogenic changes of serum lipoproteins in middle-aged non-insulin dependent diabetes mellitus. *Arteriosclerosis* 1988; 8: 168-177.
 24. Καραμήτσος Δ. Σύγχρονα σχήματα και μέθοδοι ινσουλινοθεραπείας. *ΕΛΛ Διαβητολ Χρον* 1988; 1: 2-23.
 25. Καραμήτσος Δ. Σακχαρώδης Διαβήτης. Θεσσαλονίκη, εκδ Α. Σιώκη 1988: 91-92.
 26. The DCCT research group. The diabetes control and complication trial. Results of feasibility studies. *Diabetes Care* 1987; 10: 1-6.
 27. Zahud GR. Hypoglycemia mechanism and prevention in NIDDM treatment with insulin. *Diabetes Res Clin Pract* 1988; 4(suppl 1): 62-65.
 28. Tattersall RB. Diabetes in the elderly - a neglected area? *Diabetologia* 1984; 27: 167-73.
 29. DeFronzo RA, Cooke CR, Andres R, Fallon GR, Davis PT. The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. *J Clin Invest* 1975; 55: 845-855.
 30. Groop L, Widey E, Fransilla-Kallunki A, et al. Differential effects of insulin and oral antidiabetic agents on glucose and every metabolism in type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 1989; 32: 599-000.

Πρόσθετοι όροι

Ινσουλινοθεραπεία

Key words

Insulin treatment