

2. Προδιαβήτης και Σακχαρώδης Διαβήτης: Νεότερα Δεδομένα

Ανδρέας Μελιδώνης

Διαβητολογικό Κέντρο «Τζάνειο» ΓΝΠ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Επιδημικές διαστάσεις λαμβάνει η ανάπτυξη της παχυσαρκίας και του διαβήτη η ανάπτυξη της παχυσαρκίας και του διαβήτη παγκόσμια.

Ο προδιαβήτης, αρχικό στάδιο στην εξέλιξη της φυσικής ιστορίας του ΣΔII πρέπει να ανιχνεύεται έγκαιρα και να αντιμετωπίζεται με Life style αλλαγές ή και με μεθορμίνη διότι εξελίσσεται σε ΣΔII και συνδέεται με καρδιαγγειακά συμβάματα.

Στην φαρμακευτική αντιμετώπιση του ΣΔII έμφαση δίνεται τελευταία στις «ινκρετινικές» αγωγές και συγκεκριμένα στους αναστολείς DPP-4 και στα ινκρετινομιμητικά.

Στο χώρο της ινσουλινοθεραπείας τα βραδέα και ταχέα ανάλογα ινσουλίνης αποτελούν συστατικά στοιχεία των εντατικοποιημένων σχημάτων που αποτελούν την πλέον αποτελεσματική πρόταση ινσουλινοθεραπείας.

Τη σημερινή θεραπευτική πραγματικότητα στο ΣΔ σφραγίζουν τέλος οι εξελίξεις στις αντλίες ινσουλίνης και οι προόδοι στα συστήματα συνεχούς παρακολούθησης γλυκόζης (CGMS), ενώ προσεγγίζουμε ερευνητικά την νέα εποχή του βιοτεχνολογικού παγκρέατος.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η παχυσαρκία και ο Σακχαρώδης Διαβήτης (ΣΔ) αποτελούν τη σύγχρονη παγκόσμια πανδημία, η οποία βρίσκεται σε πλήρη εξέλιξη. Μόνο στις Η.Π.Α ο αριθμός των ατόμων με διαβήτη ανέρχεται σε 21,1 εκατομμύρια, παρουσιάζοντας αύξηση κατά περίπου 3 εκατομμύρια τα δύο τελευταία χρόνια ενώ, τουλάχιστον το 25% των ατόμων με διαβήτη στις Η.Π.Α, δεν γνωρίζουν ότι έχουν ΣΔ. Καθώς ο επιπολασμός του διαβήτη συνεχώς αυξάνει, οι σχετιζόμενες με τον διαβήτη νοσηρότητα και θνητότητα έχουν εξελιχθεί σε μείζονα ζητήματα της δημόσιας υγείας. Στη σύγχρονη εποχή, εκτός από τις κοινωνικές παραμέτρους της νόσου, υπάρχει ακόμα μια σημαντική παράμετρος: η οικονομική πλευρά του ζητήματος. Ο διαβήτης είναι μια ακριβή νόσος. Το ετήσιο σχετιζόμενο με τον διαβήτη κόστος στις Η.Π.Α είναι \$174 δισεκατομμύρια (περίπου το 15% του εθνικού κόστους υγείας). Το άμεσα σχετιζόμενο με τον διαβήτη κόστος, επιπλοκές και ιατρική περιθαλψη, είναι \$116 δισεκατομμύρια, ενώ το έμμεσο κόστος της πάθησης, αναπηρία και πρόωγη θνητότητα, ανέρχεται σε \$58 δισεκατομμύρια[1].

Οι ασθενείς με διαβήτη είναι επιρρεπείς σε πολλαπλές και σύνθετες επιπλοκές. Αυτές οι επιπλοκές περιλαμβάνουν τόσο την καρδιαγγειακή νόσο (καρδιακές παθήσεις, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και περιφερική αγγειακή νόσο), όσο και την μικροαγγειακή νόσο (αμφιβληστροειδοπάθεια, νευροπάθεια και μικροαλβουμινουρία). Επιδημιο-

λογικά δεδομένα της τελευταίας 5ετίας έχουν αποδείξει ότι οι επιπλοκές στον διαβήτη ξεκινούν νωρίς κατά τη «διαδρομή» από τη φυσιολογική ανοχή στη γλυκόζη έως την εμφάνιση του διαβήτη. Υπάρχει ένα διάστημα στη γλυκαιμική κατάσταση μεταξύ της φυσιολογικής ανοχής της γλυκόζης και του διαβήτη, οι τιμές του οποίου δεν είναι «αθώες», αλλά αποτελούν τον προάγγελο του διαβήτη και των επιπλοκών του.

Η πρώιμη διαπίστωση και θεραπευτική παρέμβαση των ατόμων τα οποία βρίσκονται σε αυτήν τη γλυκαιμική κατάσταση έχει την δυναμική της μείωσης ή καθυστέρησης της εξέλιξης σε διαβήτη και της εμφάνισης των σχετιζομένων με αυτόν μακροαγγειακών και μικροαγγειακών επιπλοκών.

Προδιαβήτης και πρόληψη του ΣΔII: Ως προδιαβήτης χαρακτηρίζεται η διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας (IFG) με σάκχαρο νηστείας 100-126mg/dl, και η διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη (IGT) με σάκχαρο νηστείας εντός των φυσιολογικών ορίων και μετά τη δίωρη καμπύλη ανοχής γλυκόζης (OGTT) με σάκχαρο 140-199mg/dl. Οι καταστάσεις αυτές μπορεί να εμφανίζονται ξεχωριστά ή και να συνυπάρχουν. [4] Η διάγνωση του διαβήτη στις μέρες μας τίθεται όταν το σάκχαρο νηστείας σε τουλάχιστον δύο μετρήσεις είναι μεγαλύτερο από 126mg/dl, όταν είναι μεγαλύτερο από 200mg/dl 2 ώρες μετά από φόρτιση με γλυκόζη, όταν είναι >200mg/dl σε τυχαία μέτρηση ή όταν η HbA1c είναι

≥ 6,5% σύμφωνα με πρόσφατη δήλωση ομοφωνίας της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας (ADA).[2]

Ο προδιαβήτης είναι αρχικό στάδιο στην εξέλιξη της φυσικής ιστορίας του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2. Η συγκεκριμένη μεταβολική διαταραχή, αν και δεν έχει κλινική συμπτωματολογία και δεν αποτελεί ιδιαίτερη νοσολογική οντότητα, πρέπει και να ανιχνεύεται έγκαιρα και να αντιμετωπίζεται με την ανάλογη σοβαρότητα, διότι εξελίσσεται σε σακχαρώδη διαβήτη και συνδέεται με καρδιαγγειακά συμβάματα.[3]

Έλεγχος προδιαβήτη: Το πρόβλημα του προδιαβήτη είναι μεγάλο και κατά τα πρότυπα του διαβήτη λαμβάνει σταδιακά διαστάσεις επιδημίας. Παγκοσμίως ο αριθμός των ατόμων με προδιαβήτη είναι περίπου 314 εκατομμύρια, ενώ υπολογίζεται ότι το 2025 ο αριθμός των ατόμων με προδιαβήτη θα ανέρχεται σε 418 εκατομμύρια. Είναι γνωστό ότι ο προδιαβήτης αυξάνει τον βραχυπρόθεσμο κίνδυνο εμφάνισης Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2) από 3 έως 10 φορές με κάποιους πληθυσμούς να παρουσιάζουν μεγαλύτερο κίνδυνο από άλλους.[4] Ο έλεγχος για προδιαβήτη πρέπει να γίνεται στον πληθυσμό εκείνο ο οποίος έχει αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη που είναι:

- τα άτομα με οικογενειακό ιστορικό Σ. Δ.
- τα άτομα με καρδιαγγειακή νόσο
- τα άτομα με παχυσαρκία ή καθιστική ζωή
- τα άτομα με υπέρταση ή υπερλιπιδαιμία
- τα άτομα που λαμβάνουν αντιψυχρωσικά φάρμακα
- οι γυναίκες με ιστορικό διαβήτη κύησης ή σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών

Παθοφυσιολογία του προδιαβήτη: Οι σημαντικές επιδημιολογικές διαφορές μεταξύ IFG και IGT υποδεικνύουν την ύπαρξη διαφορετικών παθοφυσιολογικών μηχανισμών οι οποίοι συμβάλλουν στην εμφάνιση αυτών των μορφών διαταραχής της ομοιοστασίας της γλυκόζης. Παρότι και οι δύο αυτές καταστάσεις σχετίζονται με την ινσουλινοαντίσταση, παρουσιάζουν διαφορές ως προς τη θέση της ινσουλινοαντίστασης. Τα άτομα τα οποία έχουν μόνο IFG παρουσιάζουν ηπατική αντίσταση στην ινσουλίνη και φυσιολογική μυϊκή ευαισθησία στην ινσουλίνη, ενώ τα άτομα εκείνα τα οποία έχουν μόνο IGT έχουν φυσιολογική ή ελαφρά μειωμένη ηπατική ευαισθησία στην ινσουλίνη και μέτρια ή σοβαρή μυϊκή ινσουλινοαντίσταση.[5,6]

Η σημασία του γονιδιακού παράγοντα: Αν εξαιρέσουμε τις διάφορες μορφές του ΣΔτ2 που εμφανίζονται από νεαρή ηλικία (ΣΔ τύπου MODY), μέχρι πριν από μερικά χρόνια δεν είχαν βρεθεί συγκεκριμένα γονίδια υπεύθυνα για την κληρονομική προδιάθεση του ΣΔτ2. Τα τελευταία χρόνια όμως ξεκίνησαν φιλόδοξες προσπάθειες για την ανίχνευση γονιδίων τα οποία είναι

υπεύθυνα για τον προδιαβήτη και τον ΣΔτ2. Οι προσπάθειες αυτές απέδωσαν και τώρα είμαστε σε θέση να γνωρίζουμε αρκετά από τα γονίδια τα οποία εμπλέκονται στη διαταραχή της ομοιοστασίας της γλυκόζης.

Έτσι σήμερα, είμαστε σε θέση να γνωρίζουμε γονίδια τα οποία σχετίζονται με καταστάσεις οι οποίες εξελίσσονται σταδιακά σε ΣΔτ2 όπως η μείωση της μάζας των β-κυττάρων [HHEX, CDKAL1, CDKN2A/B, TCF7L2], η αντίσταση στην ινσουλίνη (WSF1, PPARG) και η παχυσαρκία (FTO) [7].

Το μεγάλο ερώτημα πάντως, εξακολουθεί να ισχύει: Η ανίχνευση των γονοτύπων αυτών προσθέτει προγνωστική ισχύ στα υπάρχοντα κλινικά score (όπως το Findrisic) πρόγνωσης της εμφάνισης του ΣΔII;

Τα αποτελέσματα των πρόσφατων μελετών δείχνουν ότι η συμβολή της γενετικής πληροφορίας στην πρόγνωση του κινδύνου εμφάνισης ΣΔII είναι προς το παρόν όχι ιδιαίτερα σημαντική. Επιβεβαιώνεται έτσι ότι ακρογωνιαίος λίθος για την αξιολόγηση της πρόγνωσης του ΣΔII είναι η κλινική πληροφορία, οι κλινικοί παράγοντες κινδύνου, τα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά.

Θεραπευτική παρέμβαση: Η υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση είναι απαραίτητη σε όλες τις ηλικιακές ομάδες με εξατομικευμένες αλλαγές και προσαρμογές. Δεν θα πρέπει να ξεχνάμε όμως, όπως άλλωστε έχουν αποδείξει πρόσφατες μελέτες, ότι για να έχει αποτέλεσμα η υγιεινοδιαιτητική παρέμβαση πρέπει να περιλαμβάνει όλες τις πτυχές της (διατροφή, άσκηση, απώλεια βάρους), αφού φαίνεται ότι αν χαθεί ένας κρίκος από την αλυσίδα της παρέμβασης, τότε τα οφέλη της ειδικά σε περιπτώσεις διαταραχής ανοχής γλυκόζης είναι αμφιλεγόμενα.

Πέραν από τους όποιους προβληματισμούς για την θεραπευτική αντιμετώπιση του προδιαβήτη, σύμφωνα με τις συστάσεις της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας, η χρήση μεθορμίνης συνίσταται μόνο όταν εκτός του προδιαβήτη (IFG + IGT) συνυπάρχει κάποιος παράγοντας κινδύνου, όπως ηλικία < 60έτη, BMI ≥ 30Kg/m², οικογενειακό ιστορικό διαβήτη σε α' βαθμού συγγενείς, αυξημένα τριγλυκερίδια, μειωμένη HDL, αρτηριακή υπέρταση και HbA1c > 6%.[4,8]

Παρακολούθηση και αξιολόγηση της εξέλιξης του προδιαβήτη: Όσον αφορά την εξέλιξη του προδιαβήτη η παρακολούθηση εξαρτάται από το γενικότερο επίπεδο κινδύνου των ασθενών. Γενικά η παρακολούθηση των ασθενών αυτών πρέπει να περιλαμβάνει ετήσια μέτρηση της γλυκόζης νηστείας και της HbA1c και καμπύλη σακχάρου σε ασθενείς στους οποίους υποθέτουμε επιδείνωση. Τουλάχιστον μια φορά κάθε 12 μήνες έλεγχος μικροαλβουμινουρίας, συγκέντρωση λιπιδίων νηστείας και μέτρηση ΑΠ.

Στο μέλλον βιοδείκτες, γενετικοί παράγοντες και εργαλεία υπολογισμού του κινδύνου εμφάνισης

διαβήτη θα αξιολογούν τις σχετικές πιθανότητες και θα επιτρέπουν τη στοχευμένη παρακολούθηση και αντιμετώπιση των ασθενών με προδιαβήτη.

Η θεραπευτική προσέγγιση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου II

«2005 – 2010: Η 5ετία των μεγάλων αλλαγών στη θεραπεία του διαβήτη»

Η τελευταία 5ετία χαρακτηρίζεται από τις μεγάλες εξελίξεις στη θεραπεία του διαβήτη τύπου II καθώς αξιοποιήθηκαν οι νέες γνώσεις για την παθοφυσιολογία του και προέκυψαν οι νέες αντιδιαβητικές αγωγές: οι ινκρετινικές αγωγές.

Πιο αναλυτικά από τον κύριο παθοφυσιολογικό πυλώνα της ελλειμματικής λειτουργίας του β παγκρεατικού κυττάρου στην 20ετία που διανύθηκε περάσαμε στη γνώση του έτερου παθοφυσιολογικού πυλώνα δημιουργίας του διαβήτη που είναι ο πυλώνας της ιστικής ινσουλινοαντίστασης. Και στην τρέχουσα δεκαετία φαίνεται να ολοκληρώνεται η γνώση του παθοφυσιολογικού παζλ του διαβήτη με την αναγνώριση της σημασίας που έχει η μειονεκτική λειτουργία των ινκρετινικών ορμονών στον διαβήτη και την συνεπακόλουθη υπεργλυκαιμία. Οι νέες φαρμακευτικές αντιδιαβητικές κατηγορίες που αναπτύχθηκαν τα τελευταία πέντε χρόνια αντιστοιχούνται και αντιμετωπίζουν τις διάφορες παθοφυσιολογικές πτυχές που αναφέρθηκαν.[9, 10].

Συγκεκριμένα έχει παρατηρηθεί ότι η χορηγούμενη από το στόμα γλυκόζη αυξάνει την ινσουλινο-έκκριση από τα β κύτταρα του παγκρέατος πολύ περισσότερο από την αντίστοιχη αύξηση που επιτυγχάνει ενδοφλέβια χορηγούμενο ισογλυκαιμικό φορτίο γλυκόζης. Για το γεγονός αυτό, γνωστό και σαν «φαινόμενο ή δράση ινκρετίνης» φαίνεται ότι κυρίως υπεύθυνες είναι δύο γαστρεντερικές ορμόνες, η GLP-1 και η GIP, γνωστές και σαν ινκρετινικές ορμόνες.

Οι γλυκορυθμιστικές δράσεις των GLP-1 και GIP διαμεσολαβούνται διαμέσου της σύνδεσης και δραστηριοποίησης των αντίστοιχων υποδοχέων (GLP-1R & GIP-R) που ευρίσκονται σε διάφορους ιστούς, μεταξύ των οποίων τα α- και β-παγκρεατικά κύτταρα, τα μυοκαρδιακά κύτταρα, οι πνεύμονες, ο εγκέφαλος, οι νεφροί, κλπ.).

Η ινσουλινοτρόπος δράση του GLP-1 είναι γλυκοζοεξαρτώμενη, μειώνεται σημαντικά όταν οι συγκεντρώσεις της γλυκόζης στην κυκλοφορία προσεγγίσουν τα φυσιολογικά επίπεδα με αποτέλεσμα να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας.

Αμφότερα τα ινσουλινοεκκριτικά αυτά πεπτιδία συμβάλλουν σημαντικά στην δράση ινκρετίνης με αποτέλεσμα 60% της ινσουλίνης που εκκρίνεται μεταγευματικά να οφείλεται στην ινσουλινοτρόπη δράση των εντερικών ορμονών.

Τα άτομα με ΣΔ 2 παρουσιάζουν σχεδόν πλήρη απώλεια του φαινομένου της ινκρετίνης. Σε σχετικές μελέτες έχει δείχθει ότι στα άτομα με ΣΔ υπάρχει σημαντικά μειωμένη έκκριση GLP-1, ενώ όσον αφορά το GIP εκκρίνονται μεν σχεδόν

φυσιολογικές ποσότητες GIP, ωστόσο παρατηρείται απώλεια της ικανότητας του GIP να διεγείρει την δεύτερη φάση έκκρισης της ινσουλίνης.

Εκτός από την δράση όμως των εντεροπεπτιδίων στα β-κύτταρα παγκρέατος πολύ ενδιαφέρουσες είναι και οι υπόλοιπες επιδράσεις σε διάφορους ιστούς και λειτουργίες, κυρίως του GLP-1, που συμβάλλουν στην ομοιοστασία της γλυκόζης: Αναστέλλει την έκκριση γλυκαγόνης, επιβραδύνει τον ρυθμό κένωσης του στομάχου, αυξάνει το αίσθημα κορεσμού και μειώνει την πρόσληψη τροφής, ενώ σε πειραματόζωα έχει δειχθεί ότι αναστέλλει την απόπτωση των β-κυττάρων και προάγει την νεογένεση των παγκρεατικών νησιδίων.

Η χρήση των ινκρετινικών ορμονών στην θεραπεία του ΣΔ 2: Η χρήση όμως του GLP-1 στην κλινική πράξη είναι δύσκολη, αφού ο χρόνος ημίσειας ζωής του είναι μόνο 1-2 λεπτά, επειδή καταβολίζεται ταχύτατα από το ένζυμο DPP-IV (διπεπτιδάση-πεπτιδάση 4). Η θεραπευτική χρήση του GLP-1 προϋποθέτει έτσι συνεχή ενδοφλέβια έγχυση.

Για να αντιμετωπισθεί το μεγάλο αυτό μειονέκτημα του ενδογενούς GLP-1 η φαρμακευτική έρευνα και βιομηχανία ανέπτυξε φάρμακα με δράση GLP-1 ανθεκτικά στην δράση του DPP-IV, και φάρμακα που αναστέλλουν το ένζυμο DPP-IV.

Τα πρώτα είναι αγωνιστές των GLP-1 υποδοχέων, ονομάστηκαν GLP-1 μιμητικά ή ινκρετινομιμητικά και προκαλούν παράταση της δράσης του GLP-1 και ήδη είναι σε κυκλοφορία η Exenatide και η Liraglutide, τα δε δεύτερα ονομάζονται αναστολείς DPP-IV και χορηγούνται peros. Από τους αναστολείς DPP-IV ήδη κυκλοφορούν το sitagliptin, η Vildagliptin και η saxagliptin.[11, 12]

Τα ινκρετινομιμητικά φάρμακα και οι αναστολείς των DPP-IV αποτελούν τον νέο ορίζοντα στην θεραπευτική αντιμετώπιση του ΣΔ 2.

Τα ινκρετινομιμητικά προκαλούν σημαντική βελτίωση της γλυκαιμικής ρύθμισης με συνοδή απώλεια βάρους στην πλειοψηφία των θεραπευομένων ενώ παρουσιάζουν και άλλες «πλειοτροπικές» δράσεις. Οι αναστολείς του DPP-IV αυξάνουν τα επίπεδα των ενδογενών βιολογικώς δραστικών ινκρετινών με θετικές συνέπειες στον γλυκαιμικό έλεγχο, χορηγούνται από το στόμα και δεν παρουσιάζουν ιδιαίτερες παρενέργειες. Εάν πάντως τα ινκρετινομιμητικά ή οι αναστολείς DPP-IV θα είναι ικανά να διατηρούν αυτές τις δράσεις τους στους διαβητικούς ασθενείς μετά χρόνια αγωγής δεν είναι αυτή τη στιγμή γνωστό. Προς το παρόν, φαίνεται ότι τα νέα αυτά φάρμακα έχουν την δικιά τους θέση στον θεραπευτικό αλγόριθμο και ήδη στο νέο αλγόριθμο AACE-ACE 2009, τα ινκρετινομιμητικά και οι αναστολείς DPP-IV γίνονται αποδεκτά σαν μια από τις εναλλακτικές προτάσεις στο β' θεραπευτικό βήμα του αλγόριθμου αντιδιαβητικής αγωγής[13].

**ΠΡΟΟΔΟΙ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΣΔΙ:
ΕΝΤΑΤΙΚΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ,
ΑΝΤΛΙΕΣ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ:**

Η ινσουλινοθεραπεία αποτελεί ως γνωστό την μοναδική επιλογή για την επίτευξη του σωστού γλυκαιμικού ελέγχου στον ΣΔ τύπου Ι και ίσως την εγκυρότερη επιλογή και στον ΣΔ ΙΙ, αφού είναι η μόνη αγωγή που μπορεί να πιλοποιηθεί χωρίς όρια προκειμένου να επιτευχθεί το επιδιωκόμενο θεραπευτικό αποτέλεσμα[1].

Η μετεξέλιξη των τελευταίων δύο δεκαετιών και η μετάβαση από τις ζωικές στις ανθρώπινου τύπου ινσουλίνες και μετά στα ανάλογα ινσουλίνης σφράγισε με καλύτερη ποιότητα την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της σύγχρονης ινσουλινοθεραπείας.

Τα ανάλογα ινσουλίνης διαφέρουν δομικά από τις ανθρωπίνου τύπου ινσουλίνες είτε με την αντικατάσταση ενός αμινοξέος, είτε με άλλες τροποποιήσεις του μορίου. Αυτές οι τροποποιήσεις είναι σχεδιασμένες έτσι ώστε να διαμορφώνουν επί το λειτουργικότερο διαφορετικό profile απορρόφησης των ινσουλινών[14].

Μείγμα αναλόγων (ταχύ και βραδύ ανάλογο) και χορήγηση δις ημερησίως προσφέρει κάποια πλεονεκτήματα συγκριτικά με την συμβατική (μία ή δυο φορές ημερησίως χορήγηση ανθρωπίνου τύπου ινσουλίνες ή μείγμα αυτών).

Εκ των πραγμάτων πάντως το εντατικοποιημένο σχήμα ινσουλινοθεραπείας, το σχήμα basal bolus, ο συνδυασμός δηλαδή βασικής ινσουλίνης και προγευματικών ταχείας δράσεως ινσουλινών, προβάλλει σαν πειστική, αξιόπιστη απάντηση στα προκύπτοντα προβλήματα αποτελεσματικότητας και συμμόρφωσης.

Καταλυτικό ρόλο στην καλύτερη αποτελεσματικότητα του σχήματος αυτού διαδραμάτισε και η σημερινή δυνατότητα χρήσης βραδέων και ταχέων αναλόγων ινσουλίνης. Δυνατότητα που εξελίχθηκε και παγιώθηκε την τελευταία 5ετία.

Τα βραδέα ανάλογα (Glargine και Detemir) έχουν διάρκεια δράσης μέχρι 22 – 24 ώρες (κυρίως η Glargine), δεν παρουσιάζουν αιχμές δράσης και κατά συνέπεια ελαχιστοποιούν τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας (κυρίως η Detemir). Αποτελούν έτσι μια πολύ καλή πρόταση για την κάλυψη της βασικής ινσουλιναίμιας (το basal στοιχείο) στο εντατικοποιημένο σχήμα ινσουλινοθεραπείας. Βεβαίως και οι ανθρωπίνου τύπου ενδιάμεσης δράσεως ινσουλίνες μπορούν να καλύψουν την βασική αναγκαία ινσουλιναίμια (χορηγούμενες όμως δις ημερησίως). Και σ' αυτή την περίπτωση όμως η παρουσία νυχτερινών υπογλυκαιμιών καθιστά μονόδρομο την χρήση μακρού αναλόγου που τεκμηριωμένα παρουσιάζει λιγότερες υπογλυκαιμίες συγκριτικά με την ενδιάμεση (NPH) ινσουλίνη.

Τα ταχέα ανάλογα από την άλλη πλευρά (lispro, aspart, glulisine) μιμούνται την φυσιολογική έκκριση ινσουλίνης (ταχεία έναρξη δράσης στα 5 – 15 min αιχμή δράσης στην 1 ώρα μεταγευματικά), προσφέρουν καλύτερη μεταγευματική ρύθμιση,

μειώνουν τις υπογλυκαιμίες συγκριτικά με τις ταχείες ανθρωπίνες ινσουλίνες και βελτιώνουν τη συμμόρφωση των ασθενών καθώς χορηγούνται αμέσως πριν το γεύμα[15].

Τα σχήματα basal bolus όμως εκτός του πιθανού μειονεκτήματος των πολλαπλών καθημερινών ενέσεων απαιτούν και εντατικοποιημένη (αυτό) παρακολούθηση των ασθενών, δηλαδή συχνές και τακτικές μετρήσεις του τριχοειδικού σακχάρου, όπως επίσης και συχνές αναπροσαρμογές των δόσεων. Αυτά προϋποθέτουν κινητοποιημένους, ενεργητικούς, πειθαρχημένους και εύστροφους ασθενείς, όπως επίσης και υποστηρικτικό περιβάλλον.

Το γεγονός αυτό όπως και ο μεγαλύτερος κίνδυνος των υπογλυκαιμιών που συνοδεύει το εντατικοποιημένο σχήμα θεραπείας (τριπλάσιος ο κίνδυνος υπογλυκαιμιών στην DCCT μελέτη) οδηγούν σε σχετικό πρόβλημα συμμόρφωσης και αποτελεσματικότητας με την πάροδο του χρόνου.

Αντλίες Ινσουλίνης: Η συνεχής υποδόρια χορήγηση ινσουλίνης (Continuous Subcutaneous Insulin Infusion –CSII) μέσω των αντλιών χορήγησης ινσουλίνης αποτελεί σήμερα μια πολύ καλή, σύγχρονη επιλογή, απάντηση στον υπάρχοντα προβληματισμό για την άριστη γλυκαιμική ρύθμιση[9].

Με την αντλία ινσουλίνης προγραμματίζονται οι διαφορετικοί ρυθμοί εγχύσεως της βασικής ινσουλίνης καθ' όλο το 24ωρο (basal program) ενώ παράλληλα ρυθμίζεται η χορήγηση ινσουλίνης σε bolus προγευματικές δόσεις ανάλογα με τους υδατάνθρακες που θα καταναλώσει το άτομο που φέρει την αντλία.

Έτσι, το προκύπτον basal – bolus πρόγραμμα της αντλίας προσομοιάζει σημαντικά με το φυσιολογικό πρότυπο βασικής και προγευματικής έκκρισης ινσουλίνης που συμβαίνει στα μη διαβητικά άτομα. Αυτή η μίμηση του φυσιολογικού που επιτυγχάνεται με την CSII είναι η βάση της κατορθωτής με τις αντλίες.

Η τεχνολογική βελτίωση και αναβάθμιση της αντλίας χορήγησης ινσουλίνης οδήγησε σε αλματώδη αύξηση χρήσης παγκόσμια τα τελευταία χρόνια. Εκτιμάται έτσι σήμερα ότι περισσότερα από 1.000.000 άτομα παγκόσμια χρησιμοποιούν αντλίες ινσουλίνης.

Σε μεταανάλυση 22 μελετών που συνέκριναν αντλίες με εντατικοποιημένο σχήμα ινσουλινοθεραπείας προέκυψαν τα εξής ενδιαφέροντα δεδομένα:

A) Σαφώς καλύτερη η γλυκαιμική ρύθμιση που επιτυγχάνεται με τις αντλίες ινσουλίνης. Η μέση διαφορά στην HbA1c ήταν 0,62% (μικρότερη HbA1c με τις αντλίες).

B) Οι σοβαρές υπογλυκαιμίες μειώθηκαν ιδιαίτερα με την αντλία ινσουλίνης σε σύγκριση με το σχήμα πολλαπλών ενέσεων (risk ratio 0,24, δηλαδή με την E.I υπήρχε 4,19 φορές μεγαλύτερος κίνδυνος σοβαρών υπογλυκαιμιών συγκριτικά με την αντλία ινσουλίνης).

Συστήματα συνεχούς παρακολούθησης γλυκόζης (CGMS): Είναι γνωστή και απόλυτα τεκμηριωμένη (μετρήσεις και δεδομένα με τεχνητό πάγκρεας) η μεγάλη μεταβλητότητα των τιμών του σακχάρου κατά τη διάρκεια του 24ώρου, αφού μπορεί η τιμή του σακχάρου να αλλάξει μέχρι 8640 φορές!! Προέκυψε έτσι σαν προφανής η αναγκαιότητα συνεχούς παρακολούθησης και καταγραφής των αλλαγών των τιμών του σακχάρου, ιδίως στα άτομα που φέρουν αντλία ινσουλίνης, ώστε να καταστεί καλύτερη η θεραπευτική απόφαση και παρέμβαση[17]. Σήμερα ήδη υπάρχουν 2 συστήματα συνεχούς παρακολούθησης γλυκόζης (CGMS). Το Guardian Rt και το Glucoday.

Το CGMS περιλαμβάνει:

- α. Αισθητήρα.
- β. Συσκευή συνεχούς παρακολούθησης γλυκόζης.
- γ. Σταθμό επικοινωνίας. Η μονάδα διασύνδεσης, η οποία μεταδίδει δεδομένα από το CGMS σε έναν υπολογιστή.
- δ. Λογισμικό. Ένα πρόγραμμα δημιουργίας αναφορών που συνίσταται σε γραφήματα και βασικά στατιστικά στοιχεία, τα οποία διευκολύνουν στην ανάλυση και ερμηνεία των προτύπων της γλυκόζης.

Φαίνεται δε από σχετικές μελέτες ότι προκύπτουν σημαντικά οφέλη από την εφαρμογή των συστημάτων CGMS, όπως το άμεσο αποτέλεσμα, η δυνατότητα καλύτερης συνεχούς ρύθμισης, η πρόληψη της υπογλυκαιμίας, η βελτίωση της ποιότητας ζωής και η τροποποίηση της συμπεριφοράς.

Από το JDRF CG M Study Group δημοσιεύθηκε σχετικά πρόσφατα στο έγκριτο NEJM[18] μελέτη σύγκρισης CGMS (Real Time CGMS) και αυτοπαρακολούθησης (SMBG) σύμφωνα με αυτά, οι ενήλικες >25 ετών της μελέτης που έκαναν παρακολούθηση CGMS παρουσίασαν μέση μείωση της HbA1c κατά 0,5%, ενώ οι αντίστοιχοι ενήλικες με SMBG μικρή αύξηση κατά 0,02 της A1C ($p < 0,001$).

Το μέλλον στην αντιμετώπιση του ΣΔΙ: Προσεγγίζοντας το τεχνητό πάγκρεας: Οι νέες τεχνολογίες όπως οι αντλίες ινσουλίνης και τα συστήματα συνεχούς καταγραφής σακχάρου άνοιξαν νέες προοπτικές στην προσπάθεια επίτευξης άριστης ρύθμισης στα άτομα με σακχαρώδη διαβήτη. Το όραμα του βιοτεχνητού παγκρέατος δεν μοιάζει πλέον τόσο μακρινό.

Στο τεχνητό πάγκρεας θα συνδέεται η αντλία ινσουλίνης με σύστημα συνεχούς μέτρησης γλυκόζης (CGMS) ώστε με την βοήθεια κατάλληλου λογισμικού ηλεκτρονικού υπολογιστή συνδεδεμένου με αντλία, να παρέχεται η σωστή ποσότητα ινσουλίνης στην σωστή στιγμή, όπως συμβαίνει με το πάγκρεας στα άτομα που δεν πάσχουν από διαβήτη. Ο λειτουργικός συνδυασμός αισθητήρα γλυκόζης – PC – αντλίας ινσουλίνης που καταλήγει σε χορήγηση της αναγκαίας ινσουλίνης αποτελεί αυτό που ονομάζεται «κλειστό κύκλωμα»[19].

Ήδη πολλές μελέτες είναι σε εξέλιξη, η έρευνα σε λεπτομερειακά ζητήματα του τεχνητού παγκρέατος ενθαρρύνεται και χρηματοδοτείται από μεγάλους οργανισμούς και υπάρχει αισιοδοξία ότι εντός 5ετίας το τεχνητό πάγκρεας θα μπορεί να είναι μια πραγματικότητα.

Το ερευνητικό ενδιαφέρον εστιάζεται κυρίως στους αισθητήρες γλυκόζης και στο λογισμικό ανάλυσης του συνδεδεμένου με την αντλία computer/personal data manager (PDM). Αναφορικά με τους αισθητήρες διερευνάται η προτιμητέα τοποθέτηση τους σε σχέση με την δυνατότητα αποδοχής και μη απόρριψης (επιθηλιοποίηση – απενεργοποίηση) από τον οργανισμό για μεγάλο χρονικό διάστημα (εμφυτεύσιμη; ενδοφλέβια; ενδοπεριτοναϊκή;)

Σχετικά με το λογισμικό πολλά ιδρύματα επιχορηγούμενα κυρίως από το JDRF εργάζονται στην κατεύθυνση επεξεργασίας πολλών αλγορίθμων που συνεκτιμούν επίπεδα σακχάρου (από το CGMs), σύνθεση γεύματος, και κατάσταση οργανισμού για να δοθεί εντολή στην αντλία για αλλαγή έγχυσης ινσουλίνης. Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στους αλγόριθμους της κατάστασης (εγρήγορης) του οργανισμού και γίνεται επεξεργασία αλγορίθμων που θα αντιστοιχούν σε πολλά είδη stress.

Οπωσδήποτε είναι πολλά τα ζητήματα που στην πορεία για το βιοτεχνητό πάγκρεας θα πρέπει να επιλυθούν (φορητότητα τεχνητού παγκρέατος, ακρίβεια CGMS ιδίως στα χαμηλά σάκχαρα, ασφάλεια, δοκιμασμένοι πολλαπλοί αλγόριθμοι του λογισμικού κλπ, κλπ). Όμως ο στόχος είναι πλέον προσδιορισμένος, η τεχνολογία ιδιαίτερα ελπιδοφόρα, και η υποστήριξη για να επιτευχθεί ο στόχος σημαντική και συνεχής.

Δικαιολογημένη συνεπώς η αισιοδοξία και η ελπιδοφόρος προσμονή για τις μελλοντικές εξελίξεις στο σημαντικό αυτό θέμα.

SUMMARY

Diabetes Mellitus II and obesity emerge as a global epidemic. In this context prediabetes, a well known initial stage in the natural history of Diabetes Mellitus type II, must be diagnosed and treated in a timely fashion. Treatment of prediabetes and compases lifestyle modifications and/or metformin is dictated by the higher risk of progression to DM II and increased cardiovascular risk.

In the recent years emphases has been placed on the pharmacotherapy of DM II with incretin-based therapies with DDP-4 inhibitors and incretinomimetics.

In the field of insulin therapy long and short acting insulin analogues constitute an essential component in intensified insulin regiments and the most effective novel approach.

Finally pharmacotherapy of DM II nowadays is greatly influenced by improvements in insulin pumps and continuous glucose monitoring systems (CGMS) while experimentally we enter the era of artificial pancreas.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Y. Zhang, TM Dall, Y. Chen et al. Medical cost associated with diabetes Popul Health Manag. 12(3):157-63 (2009). I American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2007 [erratum in Diabetes Care. 31:1271 (2008)]. Diabetes Care. 31:596-615 (2008). Popul Health Manag. 12(3):157-63 (2008)
2. The International Expert Committee. The International Expert Committee Report on the Role of A1c Assay in the diagnosis of Diabetes, Diabetes Care 32: 1327-1334 (2009)
3. YS. Levitzky, MJ. Pencina, RB. D'Agostino, et al. Impact of impaired fasting glucose on cardiovascular disease: the Framingham Heart Study. J Am Coll Cardiol. 51:264-270 (2008)
4. Α. Κουτσοβασίλης, Α. Μελιδώνης: «Προδιαβήτης» στο βιβλίο του Α. Μελιδώνη «Σακχαρώδης διαβήτης 2010». Εκδόσεις Γιάννη Παρισιάνου (2010)
5. K Faerch, K Borch-Johnson, JJ Holst, et al. Pathophysiology and aetiology of impaired fasting glycaemia and impaired glucose tolerance: does it matter for prevention and treatment of type 2 diabetes? Diabetologia 9:1714-23 (2009)
6. MA Abdul-Ghani, RA DeFronzo Pathophysiology of prediabetes.. Curr Diab Rep. 3:193-9.Review (2009)
7. V Lyssenko, A Jonsson, P Almgren et al. Clinical risc factors, DNA variants and the development of type 2 diabetes. NEJM 359:2220-32 (2008)
8. CL Gillies, KR Abrams, PC Lambert, et al. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. BMJ. 334:299 (2007)
9. Α. Μελιδώνης « Σακχ. Διαβήτης 2010» σελ. 390. Εκδόσεις Γιάννη Παρισιάνου (2010)
10. Φ. Φιλιππίδης «Αντιδιαβητική αγωγή», στο: Α. Μελιδώνη «Καρδιομεταβολικός Κίνδυνος», Εκδ. Ι. Παριζιάνου, Σελ. 689-717 (2007)
11. D. Drucker and M. Nauck. The incretin systemQ glucagon like peptide 1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors in type 2 diab: Lancet 368:1696-1755 (2010)
12. J Lovshin and D. Drucker. Incretin based therapies for type 2 diabetes mellitus. Nature 5: 262- 269 (2009)
13. AACE – ACE Glycemic control algorithm consensus panel. Endocr. Pract. 15:541-560 (2009)
14. Irl B. Hirsch. Drug Therapy - Insulin Analogues. N Engl J Med 352: 74-83 (2005)
15. J. Plank, A. Siebenhofer, A. Berghold. Systematic Review and Meta-analysis of Short-Acting Insulin Analogues in Patients With Diabetes Mellitus.
16. J. C. Pickup, A. J. Sutton. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in Type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. Diabetic Medicine 25: 765-774 (2008)
17. S Cargo, W Kelly, Voemle et al. Continuous home monitoring of glucose. Diab. Care 12: 3023 – 26 (2007)
18. The Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Continuous Glucose Monitoring and Intensive Treatment of Type 1 Diabetes. NEJM 359: 1464-1476 (2008)
19. E. Dassan, B. Bequette, B. Buckingham et al. Detection of meal using continuous glucose monitoring. Diabetes Care 31: 295-300 (2008).