

Η εκλογίκευση της θεραπείας του σακχαρώδους διαβήτη τύπου II

Π.Δ. Χριστακόπουλος

*Αμισ. Επικ. Καθηγητής Παθολογίας,
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών*

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) χαρακτηρίζεται από αύξηση της γλυκόζης στο αίμα πάνω από όρια που θεωρούνται «φυσιολογικά». Η γλυκόζη κυκλοφορεί στο αίμα και προσλαμβάνεται από τα κύτταρα του οργανισμού μέσα στα οποία «μεταβολίζεται», μετατρέπεται δηλαδή σε παράγωγα που παρέχουν ενέργεια η οποία είναι απαραίτητη για την επιβίωση και τη λειτουργία των κυττάρων. Μεταξύ των κυττάρων αυτών είναι και τα κύτταρα του νευρικού ιστού και ιδιαίτερα τα εγκεφαλικά κύτταρα, των οποίων η επιβίωση και η λειτουργία εξαρτώνται απόλυτα από την ενέργεια που τους παρέχεται από τον μεταβολισμό της γλυκόζης. Η πρόσληψη της γλυκόζης από τα κύτταρα του νευρικού ιστού διευκολύνεται όταν το επίπεδο της διατηρείται περί τα 100mg σε 100ml αίματος. Επειδή τα νευρικά κύτταρα είναι τα «πολυτιμότερα» του οργανισμού έχουν δημιουργηθεί συνθήκες ώστε η γλυκόζη στο αίμα να διατηρείται στο «επιθυμητό» για τα νευρικά κύτταρα επίπεδο των 100mg% και το επίπεδο αυτό θεωρείται «φυσιολογικό».

Η γλυκόζη προσλαμβάνεται μέσω της τροφής υπό μορφήν υδατανθράκων ή πολυσακχαριτών (άμυλο), που περιέχονται στα δημητριακά, στο ρύζι, στους

βολθούς (κυρίως στις πατάτες), είτε δισακχαριτών (ζάχαρη), είτε φρουκτόζης που περιέχεται στα φρούτα και το μέλι.

Οι πολυσακχαρίτες και η ζάχαρη διασπώνται στο έντερο σε γλυκόζη που απορροφάται και εισέρχεται στην κυκλοφορία. Η φρουκτόζη από τα φρούτα, το μέλι και τη ζάχαρη –η ζάχαρη διασπάται στο έντερο και αποδίδει ένα μόριο γλυκόζης και ένα φρουκτόζης– απορροφάται αυτούσια, προσλαμβάνεται από τα ηπατικά κύτταρα και εντάσσεται στη διαδικασία του μεταβολισμού της γλυκόζης.

Μετά από ένα γεύμα που περιέχει υδατάνθρακες, η γλυκόζη αυξάνει στο αίμα πέραν των ορίων των 100mg%. Επισυμβαίνει δηλαδή μια «μεταγευματική υπεργλυκαιμία» η οποία όμως διορθώνεται ταχύτατα με την παρέμβαση της ινσουλίνης. Η ινσουλίνη είναι ορμόνη που παράγεται από τα β-κύτταρα του παγκρέατος.

Η αύξηση της γλυκόζης σε επίπεδα άνω των 100mg% αποτελεί ερέθισμα για τα β-κύτταρα ώστε να εκκρίνουν ινσουλίνη. Η ινσουλίνη που εκκρίνεται εκχέεται στο αίμα και μέσω της κυκλοφορίας προσεγγίζει τα μυϊκά κύτταρα. Τα μυϊκά κύτταρα διαθέτουν επί της μεμβράνης τους ειδικούς πρωτεϊνικούς σχηματισμούς με τους οποίους συνδέεται η ινσουλίνη, τους υποδοχείς της ινσουλίνης.

Η σύνδεση της ινσουλίνης με τους υποδοχείς ενεργοποιεί μια διαδοχική διέγερση ενδοκυττάρων ενζύμων (μεταυποδοχειακό σύστημα) που καταλήγει στην ενεργοποίηση και μετακίνηση ενός άλλου πρωτεϊνικού σχηματισμού, ενός μεταφορέα γλυκόζης (Glucose Transporter – GLUT). Ο GLUT κινείται προς την επιφάνεια του μυϊκού κυττάρου, διαπερνά την κυτταρική μεμβράνη προσλαμβάνει την εκτός κυττάρου γλυκόζη και την μεταφέρει εντός του κυττάρου και έτσι επανέρχεται η στάθμη της γλυκόζης στο επιθυμητό για τον οργανισμό επίπεδο.

Η γλυκόζη αποτελεί άριστη πηγή ενέργειας για τα μυϊκά κύτταρα τα οποία καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες για να αποδώσουν το έργο που απαιτείται από αυτά. Όταν η προσφορά και κατά συνέπεια και η πρόσληψη γλυκόζης είναι μεγαλύτερη από τις ενεργειακές ανάγκες των μυϊκών κυττάρων, στη

δεδομένη χρονική περίοδο, τα μυϊκά κύτταρα αποθηκεύουν τη γλυκόζη που πλεονάζει υπό τη μορφή του πολυσακχαρίτη γλυκογόνου. Η σύνθεση της γλυκόζης προς γλυκογόνο ρυθμίζεται από την ινσουλίνη με τη διέγερση μιας άλλης σειράς ενζύμων. Η αποθηκευμένη εντός των μυϊκών κυττάρων γλυκόζη, υπό μορφή γλυκογόνου, προορίζεται για την παραγωγή ενέργειας στη φάση που ακολουθεί την απορρόφηση από το έντερο της γλυκόζης δηλαδή τη «μεταπορροφητική» φάση, που είναι η φάση της νηστείας. Στη φάση αυτή τα επίπεδα γλυκόζης δεν αυξάνουν, το ερέθισμα για την έκκριση ινσουλίνης δεν υφίσταται και η πρόσληψη γλυκόζης από τα μυϊκά κύτταρα διακόπεται. Η απουσία ινσουλίνης οδηγεί στη διάσπαση του γλυκογόνου, που είχε συνδεθεί με την παρουσία της, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση γλυκόζης, τον μεταβολισμό της και την παραγωγή ενέργειας.

Η μετά το γεύμα αυξημένη γλυκόζη δεν προσλαμβάνεται μόνον από τα μυϊκά κύτταρα. Η γλυκόζη, που απορροφάται από το έντερο μετά το γεύμα, εισέρχεται στην κυκλοφορία της πυλαίας φλέβας και τα πρώτα κύτταρα που προσεγγίζει είναι τα ηπατικά. Τα ηπατικά κύτταρα προσλαμβάνουν τη γλυκόζη χωρίς να χρειάζονται την παρουσία ινσουλίνης, αλλά ο GLUT τον οποίο διαθέτουν έχει χαμηλή συνάφεια με τη γλυκόζη με αποτέλεσμα η γλυκόζη να προσλαμβάνεται από τα ηπατικά κύτταρα όταν η στάθμη της στην πυλαία είναι υψηλότερη, περί τα 300mg%. Η παρουσία GLUT χαμηλής συνάφειας προς την γλυκόζη στα ηπατικά κύτταρα επιτρέπει την πρόσληψη γλυκόζης από τα κύτταρα αυτά μόνο όταν υπάρχει απορρόφησή της σε μεγάλες ποσότητες από το έντερο. Έτσι εξασφαλίζεται η διαφυγή σημαντικών ποσοτήτων γλυκόζης προς τη γενική κυκλοφορία και η κάλυψη των αναγκών σε γλυκόζη των υπόλοιπων κυττάρων.

Η γλυκόζη, που προσλαμβάνεται από τα ηπατικά κύτταρα, συντίθεται με τη βοήθεια της ινσουλίνης σε γλυκογόνο. Το ήπαρ μπορεί να αποθηκεύσει περίπου 70g γλυκόζης σε μορφή γλυκογόνου σε αντίθεση με τους μύες που αποθηκεύουν 2,5 περίπου kg γλυκόζης.

Στη φάση της νηστείας, όταν δεν εκκρίνεται ινσουλίνη, το γλυκογόνο των ηπατικών κυττάρων διασπάται σε γλυκόζη, διαδικασία που αποκαλείται «γλυ-

κογονόλυση», και η γλυκόζη εξέρχεται στην κυκλοφορία. Τα ηπατικά κύτταρα είναι τα μόνα κύτταρα που διαθέτουν την κατάλληλη ενζυματική υποδομή για την απόδοση γλυκόζης στο αίμα. Μικρή απόδοση γλυκόζης στο αίμα μπορούν να κάνουν και τα νεφρικά κύτταρα. Τα μυϊκά κύτταρα παρότι περιέχουν σημαντικότερες ποσότητες γλυκογόνου δεν μπορούν να αποδώσουν γλυκόζη στο αίμα, διότι δεν διαθέτουν τον κατάλληλο ενζυματικό μηχανισμό και χρησιμοποιούν τη γλυκόζη που ελευθερώνεται από τη διάσπαση του γλυκογόνου μόνο για τις ενεργειακές τους ανάγκες.

Η έξοδος της γλυκόζης στο αίμα στη φάση της νηστείας είναι χρησιμότητα διότι συντηρεί το επίπεδο της στο επιθυμητό επίπεδο των 100mg% αποτρέποντας τη μείωση η οποία διαφορετικά θα συνέβαινε, διότι τα νευρικά κύτταρα κυρίως, αλλά και άλλα όπως τα ερυθροκύτταρα, καταναλώνουν σταθερά γλυκόζη καθ' όλο το εικοσιτετράωρο. Η κατανάλωση αυτή ανέρχεται σε 7g περίπου την ώρα, από τα οποία τα 6g καταναλώνονται από τον νευρικό ιστό και κυρίως τα κύτταρα του εγκεφάλου. Κατ' αυτόν τον τρόπο αποτρέπεται η εμφάνιση υπογλυκαιμίας στη φάση της νηστείας. Η απελευθέρωση γλυκόζης από τα ηπατικά κύτταρα στη φάση της νηστείας δεν μπορεί να προκαλέσει ούτε υπεργλυκαιμία, διότι μόλις η στάθμη της υπερβεί τα 100mg% προκαλείται έκκριση ινσουλίνης η οποία αναστέλλει προσωρινά τη διάσπαση του γλυκογόνου σε γλυκόζη, μέχρι τη νέα μείωση της γλυκόζης, οπότε αναστέλλεται η έκκριση ινσουλίνης και επανέρχεται η γλυκογονόλυση. Η συνεχής αυτή διακύμανση της έκκρισης ινσουλίνης στη φάση της νηστείας, που έχει στόχο τη μόνιμη διατήρηση της γλυκόζης στα 100mg%, αποκαλείται «βασική έκκριση ινσουλίνης».

Τα 70g γλυκογόνου του ήπατος επαρκούν για να καλύψουν τις ανάγκες των κυττάρων σε γλυκόζη μόνο για δέκα το πολύ ώρες νηστείας, με δεδομένη την κατανάλωση 7g γλυκόζης ανά ώρα.

Εντούτοις και επί παρατεταμένης νηστείας όχι μόνο λίγων ωρών, αλλά και ημερών ή και εβδομάδων, δεν εμφανίζεται υπογλυκαιμία. Αυτό συμβαίνει διότι στη φάση της νηστείας, όταν δεν εκκρίνεται ινσουλίνη απελευθερώνονται αμινοξέα και ιδιαίτερα αλανίνη από τους μύες τα οποία προσλαμβάνονται από τα ηπατικά κύτταρα, διασπώνται και η μεν αμινική ομάδα συντίθεται σε ουρία που

αποβάλλεται με τα ούρα, η δε καρβοξυλική ομάδα χρησιμοποιείται για τη σύνθεση γλυκόζης η οποία απελευθερώνεται στην κυκλοφορία. Κατ' αυτόν τον τρόπο και μετά την εξάντληση του γλυκογόνου, τα ηπατικά κύτταρα μπορούν να παρέχουν γλυκόζη στο αίμα, και επί παρατεταμένης νηστείας διάρκειας ακόμη και μηνών, αναλώνοντας τα αμινοξέα των μυών. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται νεογλυκογένεση και μαζί με τη γλυκογονόλυση συνιστούν τη διαδικασία της «ενδογενούς παραγωγής γλυκόζης» ή «σπλαχνικής παραγωγής γλυκόζης» ή «ηπατικής παραγωγής γλυκόζης».

Εκτός από τη σύνθεση γλυκογόνου τα ηπατικά κύτταρα χρησιμοποιούν τη γλυκόζη, που προσλαμβάνουν μετά το γεύμα, για την παραγωγή ενέργειας χρήσιμης για τη λειτουργία τους.

Όταν η προσλαμβανόμενη γλυκόζη καλύπτει τις αποθηκευτικές ικανότητες και τις ενεργειακές ανάγκες των ηπατικών κυττάρων, με την παρουσία ινσουλίνης μετατρέπεται στα ηπατικά κύτταρα σε λιπαρά οξέα τα οποία συνδέονται κατά τριάδες με ένα μόριο γλυκερόλης, η οποία επίσης συντίθεται στα ηπατικά κύτταρα από τη γλυκόζη, και σχηματίζονται τριγλυκερίδια. Τα τριγλυκερίδια αυτά απελευθερώνονται στην κυκλοφορία και έτσι προκαλείται η «μεταγευματική υπερτριγλυκεριδαιμία».

Στη μεταγευματική υπερτριγλυκεριδαιμία συμβάλλουν και τα λίπη που προσλαμβάνονται κατά το γεύμα. Τα λίπη διασπώνται στο έντερο με ελεύθερα λιπαρά οξέα τα οποία απορροφώνται και επανασυντίθενται σε τριγλυκερίδια τα οποία κυκλοφορούν υπό μορφήν χυλομικρών και συμβάλλουν στην εμφάνιση της μεταγευματικής υπερτριγλυκεριδαιμίας.

Τα τριγλυκερίδια δεν παραμένουν στην κυκλοφορία αλλά διασπώνται από ένα ένζυμο, την λιπολυτική λιπάση, που ενεργοποιείται από την ινσουλίνη. Η διάσπαση αποδίδει ελεύθερα λιπαρά οξέα τα οποία προσλαμβάνονται από τα λιποκύτταρα και με τη βοήθεια της ινσουλίνης επανασυντίθενται σε τριγλυκερίδια και εναποτίθενται στα κύτταρα αυτά αυξάνοντας τον όγκο του λιπώδους ιστού. Είναι προφανές ότι η αυξημένη πρόσληψη με τα γεύματα γλυκόζης και λίπους οδηγεί σε παχυσαρκία.

Κατά τη φάση της νηστείας όταν δεν υπάρχει ινσουλίνη, τα τριγλυκερίδια των λιποκυττάρων διασπώνται και απελευθερώνονται λιπαρά οξέα τα οποία προσλαμβάνονται από τα μυϊκά κύτταρα και χρησιμοποιούνται για την παραγωγή ενεργείας, επιπλέον της ενέργειας που παράγεται από τη γλυκόζη που προέρχεται από τη διάσπαση του αποθηκευμένου σε αυτά γλυκογόνου.

Κατά το γεύμα εκτός από υδατάνθρακες και λίπη προσλαμβάνονται και λευκώματα. Τα λευκώματα ή πρωτεΐνες είναι πολυπεπίδια, δηλαδή σειρές αμινοξέων. Τα πολυπεπίδια διασπώνται στο έντερο σε αμινοξέα τα οποία απορροφώνται και με τη βοήθεια της ινσουλίνης χρησιμοποιούνται για την αποκατάσταση του ελλείμματος αμινοξέων που προκλήθηκε κατά τη φάση της νηστείας λόγω της κατανάλωσής τους στη νεογλυκογενετική διαδικασία, καθώς και για τη σύνθεση των απαραίτητων για τη λειτουργία του οργανισμού πρωτεϊνών.

Αν η πρόσληψη πρωτεϊνών με το γεύμα υπερκαλύπτει τις ανάγκες του οργανισμού σε αμινοξέα, τα πλεονάζοντα συντίθενται στο ηπατικό κύτταρο σε τριγλυκερίδια και συμβάλλουν στην εμφάνιση της μεταγευματικής υπερτριγλυκεριδαιμίας. Κατά συνέπεια και η αυξημένη πρόσληψη πρωτεϊνών συμβάλλει στην ανάπτυξη παχυσαρκίας.

Είναι φανερό ότι η ινσουλίνη αποτελεί το κλειδί για τη διαχείριση των υδατανθράκων των λιπών και των πρωτεϊνών, που περιέχονται στην τροφή, τόσο κατά την πρόσληψή τους από τα κύτταρα και τη χρησιμοποίησή τους, κυρίως για την παραγωγή ενεργείας, όσο και για την αποθήκευσή τους. Η έλλειψη ινσουλίνης ή η αδυναμία δράσης της, έστω κι αν υπάρχει, οδηγούν σε μία σειρά διαταρακών.

Όταν υπάρχει έλλειψη ινσουλίνης η γλυκόζη αυξάνει κατά τη φάση της νηστείας και υπερβαίνει τα επιθυμητά επίπεδα των 110mg% διότι η ενδογενής παραγωγή γλυκόζης δεν ελέγχεται πια. Επίσης η γλυκόζη μετά το γεύμα δεν αποσύρεται από την κυκλοφορία και παραμένει στο αίμα σε εξαιρετικά ψηλά επίπεδα για μακρά χρονικά διαστήματα. Τα τριγλυκερίδια δεν αποσύρονται από την κυκλοφορία μετά το γεύμα αλλά αντίθετα ελεύθερα λιπαρά οξέα κυκλοφορούν σε μεγάλες ποσότητες όχι μόνο στη φάση της νηστείας αλλά και μετά το γεύμα.

Η εμφάνιση αυξημένης γλυκόζης νηστείας ή και μεταγευματικής χαρακτηρίζει τον ΣΔ και υποδηλώνει υφιστάμενη ανεπάρκεια του β-κυττάρου για έκκριση ινσουλίνης, πλήρη ή μερική.

Η πλήρης ανεπάρκεια του β-κυττάρου οφείλεται στην καταστροφή του που συμβαίνει μετά από ενεργοποίηση αυτοάνοσων μηχανισμών, πιθανότατα από ιούς, σε άτομα πολύ νεαρής ηλικίας, αλλά ενίοτε και προχωρημένης. Ο ΣΔ που εμφανίζεται κατ' αυτόν τον τρόπο καλείται ΣΔ τύπου 1 (ΣΔτ1), χαρακτηρίζεται από παντελή έλλειψη ινσουλίνης και η υπεργλυκαιμία που προκαλείται είναι υψηλότερη τόσο κατά τη νηστεία όσο και μεταγευματικά. Επιπλέον λόγω της πλήρους έλλειψης ινσουλίνης προκαλείται συνεχής απελευθέρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων από τα λιποκύτταρα μετά από διάσπαση των τριγλυκερίδιων. Από τα ελεύθερα λιπαρά οξέα, που είναι σε περίσσεια για παρατεταμένο χρονικό διάστημα στον ΣΔτ1, μετά από β-οξειδωση που υφίστανται στο ήπαρ, παράγονται κετόνες και οργανικά οξέα, που προκαλούν μείωση των αποθεμάτων κατιόντων, με αποτέλεσμα τη δημιουργία χάσματος ιόντων και μείωση του pH. Η μείωση αυτή του pH καλείται «διαβητική οξέωση» και είναι η βαρύτερη και πιο επικίνδυνη επιπλοκή του ΣΔ και ειδικότερα του ΣΔτ1.

Ο ΣΔτ1 αποτελεί μόνο το 1/10 περίπου των συνολικών περιπτώσεων ΣΔ. Η συνηθέστερη μορφή ΣΔ είναι ο ΣΔ τύπου 2 (ΣΔτ2). Στη μορφή αυτή η ανεπάρκεια του β-κυττάρου είναι μερική και διακυμαίνεται από πολύ μικρή ως και πολύ μεγάλη τόση που να αγγίζει και την πλήρη.

Ο μηχανισμός που προκαλεί την ανεπάρκεια στον ΣΔτ2 δεν είναι γνωστός. Αυτό που έχει παρατηρηθεί, στη μέγιστη πλειοψηφία των ατόμων με ΣΔτ2, είναι μία αδυναμία διεκπεραίωσης του μηνύματος της ινσουλίνης για απόσυρση της γλυκόζης, πολύ πριν από την εμφάνιση της νόσου. Στα άτομα αυτά η αύξηση της γλυκόζης μετά το γεύμα προκαλεί ανάλογη έκκριση ινσουλίνης αλλά η ινσουλίνη αυτή δεν ενεργοποιεί στον απαιτούμενο βαθμό τους μηχανισμούς με τους οποίους τα μεν μυϊκά κύτταρα θα προσλάβουν γλυκόζη και θα συνθέσουν γλυκογόνο τα δε ηπατικά κύτταρα επίσης θα συνθέσουν γλυκογόνο. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη διατήρηση αυξημένων των επιπέδων γλυκόζης και την πρόκληση των β-κυττάρων σε νέα έκκριση ινσουλίνης. Η προκαλούμε-

νη κατ' αυτό τον τρόπο υπερινσουλιναίμια τελικά επιτυγχάνει τη μείωση της γλυκόζης στο επιθυμητό επίπεδο.

Η διαταραχή στη διαδικασία διεκπεραίωσης του μηνύματος της ινσουλίνης καλείται «αντίσταση στην ινσουλίνη-ΑΙ». Εμφανίζεται σε ένα σημαντικό ποσοστό του γενικού πληθυσμού, που υπολογίζεται στο 25% περίπου, και ο μηχανισμός με τον οποίο προκαλείται δεν είναι διευκρινισμένος. Η διαταραχή στη διεκπεραίωση του μηνύματος μπορεί να οφείλεται σε βλάβες που εμφανίζονται σε διαφορετικά σημεία της διαδρομής μετάδοσης του μηνύματος, όπως οι υποδοχείς ινσουλίνης που βρίσκονται επί της μεμβράνης των κυττάρων που δέχονται το μήνυμα και με τους οποίους συνδέεται η ινσουλίνη ή τα μετά τον υποδοχέα ενδοκυττάρια ένζυμα που ενεργοποιούνται διαδοχικά και μεταδίδουν το μήνυμα ή στους μεταφορείς γλυκόζης, τους GLUT, που μεταφέρουν τη γλυκόζη ενδοκυττάρως. Τέτοιες βλάβες έχουν διαπιστωθεί και οφείλονται σε γονιδιακές μεταλλάξεις που μεταδίδονται γενετικά αλλά αφορούν μικρό ποσοστό του συνόλου των ατόμων που εμφανίζουν ΑΙ. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων η ΑΙ εμφανίζεται με αυξανόμενη συχνότητα με την πρόοδο της ηλικίας και έχει ψηλή συσχέτιση με την έλλειψη σωματικής άσκησης και την αύξηση του βάρους του σώματος.

Τα λιποκύτταρα και κυρίως εκείνα που συνιστούν το σπλαγχνικό λίπος, στην περιοχή της κοιλιάς εκκρίνουν ουσίες, κυρίως κυττοκίνες, όπως η ιντερλευκίνη 6, ο TNFα (Tumor Necrosis Factor-α) η ρεζιστίνη (αντιστασίνη), η λεπτίνη και η λιπονεκτίνη (adiponectin). Οι ουσίες αυτές πλην της λιπονεκτίνης υπερεκκρίνονται και συμβάλλουν στην εμφάνιση ΑΙ ιδιαίτερα όταν είναι αυξημένο το σπλαγχνικό λίπος κοιλιακή ή σπλαγχνική ή ανδροειδής παχυσαρκία. Αντίθετα η λιπονεκτίνη προάγει την ευαισθησία στην ινσουλίνη και η έκκρισή της μειώνεται κατά τη σπλαγχνική παχυσαρκία. Η ΑΙ εκδηλώνεται στην περίπτωση αυτή κυρίως στα σπλαγχνικά λιποκύτταρα με αποτέλεσμα να διασπώνται τα τριγλυκερίδια που είναι αποθηκευμένα στα κύτταρα αυτά και να απελευθερώνονται ελεύθερα λιπαρά οξέα σε μεγάλες ποσότητες. Τα αυξημένα αυτά ελεύθερα λιπαρά οξέα προσλαμβάνονται από τα μυϊκά κύτταρα κυρίως, αλλά και τα ηπατοκύτταρα, και πιθανότατα παρεμβαίνουν, μεταβολιζόμενα για την

παραγωγή ενεργείας, παρεμποδίζοντας τον μεταβολισμό της γλυκόζης. Έτσι η γλυκόζη συσσωρεύεται στην κυκλοφορία παρά την ύπαρξη ινσουλίνης. Δημιουργούνται δηλαδή συνθήκες AI. Πιθανολογείται ότι η εμφάνιση AI πολύ πριν από την εμφάνιση ΣΔ, ακόμη και σε μη παχύσαρκα άτομα, καθώς και σε συγγενείς των ατόμων που εκδηλώνουν ΣΔ υποδηλώνει μία κληρονομική βλάβη στη λειτουργία των μιτοχονδρίων η οποία επιβαρύνεται με την πρόοδο της ηλικίας και περισσότερο με την επικάθηση και την παχυσαρκία.

Εντούτοις από το σύνολο των ατόμων με AI, όπως και από το σύνολο των παχύσαρκων, που έχουν κατά πλειοψηφία AI, σχετικά μικρό ποσοστό εκδηλώνει ΣΔτ2.

Υποστηρίζεται ότι η συνεχής, λόγω της AI, απαίτηση για αυξημένη παραγωγή ινσουλίνης προκαλεί «κόπωση» στα β-κύτταρα και προοδευτική έκπτωση της λειτουργίας τους, με αποτέλεσμα τη μείωση της ανταπόκρισης στις αυξημένες απαιτήσεις για ινσουλίνη. Η μείωση της αντιρροπιστικής υπερινσουλιναιμίας έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση στα επίπεδα γλυκόζης μετά το γεύμα, αφού η αυξανόμενη μετά το γεύμα γλυκόζη δεν αποσύρεται πλήρως από το αίμα. Έτσι σηματοδοτείται η κλινική έναρξη του ΣΔτ2.

Η «κόπωση» των β-κυττάρων εμφανίζεται μόνο στο 1/4 περίπου των ατόμων με AI και φαίνεται ότι απαιτείται γενετική προδιάθεση για την εμφάνιση της «κόπωσης» αυτής. Η άποψη περί γενετικής προδιάθεσης ενισχύεται από επιδημιολογικές παρατηρήσεις που καταδεικνύουν οικογενειακή κατανομή του ΣΔτ2.

Τόσο ο μηχανισμός της έκπτωσης της λειτουργίας του β-κυττάρου όσο και ο τρόπος με τον οποίο μειώνεται η υπερινσουλιναιμία δεν έχουν επαρκώς διευκρινιστεί.

Υπάρχουν ενδείξεις σύμφωνα με τις οποίες η μείωση της υπερινσουλιναιμίας οφείλεται σε έκπτωση της α΄ φάσης έκκρισης ινσουλίνης. Η έκκριση ινσουλίνης υπό φυσιολογικές συνθήκες είναι διφασική. Και οι δύο φάσεις, α΄, και β΄, συντίθενται από διαδοχικές παλμικές εκκρίσεις ινσουλίνης. Η α΄ φάση είναι οξεία και διαρκεί 5-10 λεπτά, ενώ η δεύτερη είναι αμβλύτερη και παρατεταμένη και διαρκεί όσο υπάρχει απορρόφηση γλυκόζης από το έντερο.

Η γλυκόζη του αίματος προσλαμβάνεται από τα β-κύτταρα δια των μεταφορέων γλυκόζης GLUT-2. Η ομάδα GLUT-2 χαρακτηρίζεται από συντελεστή συνάφειας με τη γλυκόζη τα 120mg%. Όταν η γλυκόζη στο αίμα φτάσει σε αυτό το επίπεδο προσλαμβάνεται από τα β-κύτταρα μεταβολίζεται και παράγεται ATP. Στην τοιχωματική μεμβράνη των β-κυττάρων υπάρχουν δίαυλοι K, δια των οποίων γίνεται σταθερή εκροή K με αποτέλεσμα η μεμβράνη να διατηρείται σε πόλωση. Οι δίαυλοι αυτοί με την παρουσία του ενζύμου K-ATPase, το οποίο διεγείρεται από την παρουσία ATP, κλείνουν με αποτέλεσμα την εκπόλωση της μεμβράνης. Η μεμβράνη διαθέτει και διαύλους Ca οι οποίοι διατηρούνται κλειστοί. Η λειτουργία των διαύλων αυτών εξαρτάται από το δυναμικό της μεμβράνης. Με την εκπόλωσή της το δυναμικό της αυξάνει και τότε οι δίαυλοι Ca ανοίγουν, το Ca εισρέει στο β-κύτταρο και προκαλεί συσπάσεις στα κυστίδια που περιέχουν αποθηκευμένη την ινσουλίνη, η οποία έτσι εκκρίνεται. Με αυτό τον μηχανισμό όταν αυξάνεται η γλυκόζη στο αίμα πέραν των 120mg% εκκρίνεται ινσουλίνη, ενώ όταν μειώνεται, κάτω από τα επίπεδα αυτά διακόπεται η έκκριση. Μερικά από τα κυστίδια που περιέχουν ινσουλίνη ευρίσκονται σε άμεση επαφή με την κυτταρική μεμβράνη και η απελευθέρωση ινσουλίνης από αυτά είναι ταχεία και δημιουργεί την πρώτη φάση έκκρισης ινσουλίνης.

Οι γαστρικές ορμόνες (γαστρίνη, GIP, κ.ά.) που εκκρίνονται με την έναρξη του γεύματος ή και μόλις πριν από αυτό (κεφαλική έκκριση γαστρικών ορμονών) συμβάλλουν στην ταχεία έκκριση ινσουλίνης που σχηματίζει την πρώτη φάση. Η συμβολή των γαστρικών ορμονών στην πρώτη φάση έκκρισης ινσουλίνης έχει «λογική». Με τον μηχανισμό αυτό εξασφαλίζεται η παρουσία ινσουλίνης έγκαιρα στο επίπεδο των μυϊκών κυττάρων ώστε με την πρώτη απορρόφηση γλυκόζης από το έντερο αμέσως με την έναρξη του γεύματος, και με την πρώτη αύξησή της στο αίμα, τα μυϊκά κύτταρα να είναι έτοιμα με την παρουσία της ινσουλίνης να προσλάβουν γλυκόζη, ώστε να μην παραμείνει στην κυκλοφορία και προκαλέσει περαιτέρω έκκριση ινσουλίνης. Αποτρέπει δηλαδή ο μηχανισμός αυτός ταχείας έκκρισης ινσουλίνης, την εμφάνιση μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας και υπερινσουλιναϊμίας, συνθήκες που χαρακτηρίζουν την

έννοια της ΑΙ. Είναι φανερό ότι οι συνθήκες αυτές θα εμφανισθούν αν υπάρξει έκπτωση της πρώτης φάσης έκκρισης ινσουλίνης. Υπάρχει και η άποψη σύμφωνα με την οποία η αρχική διαταραχή για την εκδήλωση ΣΔτ2 δεν είναι η ΑΙ και συνεπεία αυτής ή έκπτωση της λειτουργίας του β-κυττάρου στη συνέχεια, αλλά αντίστροφα η έκπτωση λειτουργίας β-κυττάρου και ειδικότερα η έκπτωση της πρώτης φάσης έκκρισης ινσουλίνης είναι η αρχική βλάβη και στη συνέχεια και συνεπεία αυτής ακολουθεί η ΑΙ. Σύμφωνα με την άποψη αυτή, η αρχική βλάβη εμφανίζεται στο β-κύτταρο, το οποίο δεν αναγνωρίζει την παρουσία της γλυκόζης, πιθανώς λόγω ΑΙ στην ινσουλίνη του β-κυττάρου, και έτσι δεν υφίσταται ικανοποιητική ινσουλινική ανταπόκριση με αποτέλεσμα την υπεργλυκαιμία και την αύξηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων.

Η υπολειπόμενη ανταπόκριση του β-κυττάρου όταν η γλυκόζη αυξάνει στο αίμα, διαγιγνώσκεται με τη δοκιμασία φόρτισης με γλυκόζη (δοκιμασία ανοχής στην από του στόματος χορηγούμενη γλυκόζη, OGTT-Oral Glucose Tolerance Test). Μετά από διήμερη προετοιμασία, με γεύματα πλούσια σε υδατάνθρακες, το πρωί της τρίτης ημέρας και μετά από ολονύχτια νηστεία χορηγούνται 75 γραμμάρια γλυκόζης διαλυμένα σε 200ml νερού. Δύο ώρες μετά προσδιορίζεται η γλυκόζη πλάσματος. Τιμή άνω των 200mg% είναι διαγνωστική ΣΔ, ενώ κάτω των 140mg% χαρακτηρίζεται ως μη παθολογική. Τιμή μεταξύ 140-200mg% προσδιορίζει μία ενδιάμεση κατάσταση που χαρακτηρίζεται ως «διαταραχή στην ανοχή της γλυκόζης» – IGT (Impaired Glucose Tolerance).

Τα άτομα με IGT αποτελούν μια ιδιαίτερη ομάδα. Αυξημένο ποσοστό των ατόμων αυτών, σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό, θα παρουσιάσει στο μέλλον ΣΔτ2. Το ποσοστό αυτό υπολογίζεται σε 30% περίπου. Η αυξημένη συχνότητα ΣΔτ2 που θα παρουσιαστεί στα άτομα αυτά αποδίδεται στη με αυξημένη συχνότητα παρουσία ΑΙ και παχυσαρκίας.

Επιπλέον τα άτομα με IGT παρουσιάζουν αυξημένη συχνότητα στεφανιαίας νόσου (ΣΝ), σχεδόν διπλάσια σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό, κατώτερη όμως της συχνότητας που παρατηρείται στους διαβητικούς με ΣΔτ2, που ανέρχεται στο διπλάσιο ως και τετραπλάσιο εκείνης που παρατηρείται στον γενικό πληθυσμό.

Η αυξημένη συχνότητα ΣΝ στα άτομα με IGT αποδίδεται τόσο στη μεταγενεματική υπεργλυκαιμία –τιμές γλυκόζης πλάσματος 140-200mg% που εμφανίζονται μετά από φόρτιση με γλυκόζη εμφανίζονται και μετά από γεύμα με μεγάλη περιεκτικότητα σε υδατάνθρακες– όσο και στην παρουσία παραγόντων κινδύνου που συνυπάρχουν μέσα στο πλαίσιο του Δυσμεταβολικού Συνδρόμου (ΔΣ) που συνηθέστατα συνοδεύει τα άτομα με IGT. Το ΔΣ σύμφωνα με τις πρόσφατες υποδείξεις της Αμερικανικής Επιτροπής για την αντιμετώπιση της υπερκολληστερολαιμίας ATP III διαγιγνώσκεται αν συνυπάρχουν τρία από τα πέντε πιο κάτω ευρήματα:

1. Αύξηση της Αρτηριακής Πίεσης (ΑΠ), της συστολικής άνω των 130mmHg ή της διαστολικής άνω των 85mmHg – η αύξηση μιας εκ των δύο ή και των δύο προσμετράται ως ένα εύρημα.
2. Αύξηση των τριγλυκεριδίων άνω των 150mg%.
3. Αύξηση της γλυκόζης πλάσματος νηστείας άνω των 110mg%.
4. HDL χαμηλότερη των 40mg% στους άντρες και των 50mg% στις γυναίκες.
5. Περίμετρος μέσης μεγαλύτερης των 102 εκατοστών στους άνδρες και των 88 στις γυναίκες.

Η OGTT θεωρείται μέθοδος αναφοράς για τη διάγνωση του ΣΔ.

Εντούτοις για την απλούστευση της διαγνωστικής διαδικασίας από την Αμερικανική Διαβητολογική Εταιρεία (ADA – American Diabetes Association) προτάθηκε η μέτρηση της γλυκόζης πλάσματος νηστείας. Τιμή άνω των 126mg% (7mmol γλυκόζης) είναι διαγνωστική ΣΔ. Με την απλούστευση αυτή όμως δεν είναι δυνατός ο εντοπισμός ατόμων με IGT. Προτάθηκε ο χαρακτηρισμός ατόμων με τιμή γλυκόζης πλάσματος νηστείας 110-126mg% ως IFG (Impaired Fasting Glucose – Διαταραχή στη Γλυκόζη Νηστείας) και υποστηρίχθηκε ότι τα άτομα με IFG θα αντιστοιχούσαν με τα IGT άτομα. Εντούτοις μετά από OGTT επί ατόμων με IFG φάνηκε ότι μόνο το 50% περίπου των IFG είναι και IGT, ενώ 25% περίπου είναι μη διαβητικοί και 25% διαβητικοί. Κατόπιν αυτού συνί-

σταται στα άτομα που διαγιγνώσκονται ως IFG να περνούν τη δοκιμασία OGTT με την οποία τίθεται και η τελική διάγνωση.

Στο πλαίσιο των απλουστεύσεων αυτών η ATP III για να αποφύγει την OGTT χρησιμοποιεί ως ένα από τα διαγνωστικά κριτήρια του ΔΣ την τιμή γλυκόζης νηστείας άνω των 110mg% (6mmol) έστω και αν υπάρχει κίνδυνος να συμπεριληφθεί σ' αυτούς που πληρούν τα κριτήρια και αριθμός ατόμων χωρίς διαταραχή στην ανοχή της γλυκόζης. Η κατ' αυτόν τον τρόπο πιθανή υπερδιάγνωση του ΔΣ δεν θεωρείται ανεπιθύμητη αφού θα ενεργοποιήσει θεραπευτικές ενέργειες για την προστασία από τους άλλους παράγοντες κινδύνου που αναγκαία συνυπάρχουν για να τεθεί η διάγνωση. Το ΔΣ συνδέεται με αυξημένη συχνότητα καρδιοαγγειακών επιπλοκών που αποδίδονται στους παράγοντες κινδύνου που περιλαμβάνονται σ' αυτό αλλά, πιθανώς κατά ένα βαθμό, και στην υποκείμενη ΑΙ που σχεδόν πάντα συνυπάρχει και συνδέει πιθανότατα και τους παράγοντες κινδύνου σε ομάδα όπως αυτή εμφανίζεται στο ΔΣ.

Είναι φανερό ότι είναι αναγκαία τα θεραπευτικά μέτρα σε άτομα με IGT τόσο για την ανακοπή της πορείας προς ΣΔτ2 όσο και για την πρόληψη της αυξημένης σε συχνότητα καρδιαγγειακής νόσου.

Για την ανακοπή της πορείας προς ΣΔ απαραίτητη είναι η διόρθωση της υποκείμενης ΑΙ. Η διόρθωση της παχυσαρκίας, που συνηθέστατα συνοδεύει τα άτομα με IGT, είναι αναγκαία αφού η παχυσαρκία θεωρείται άμεσα συνδεδεμένη με την ΑΙ. Η δίαιτα και η σωματική άσκηση θεωρούνται επιβαλλόμενα θεραπευτικά μέτρα. Η δίαιτα πρέπει να σχεδιάζεται έτσι ώστε να επιφέρει αρνητικό ισοζύγιο θερμίδων και να είναι με χαμηλή περιεκτικότητα σε λίπος. Από το σύνολο των θερμίδων που θα προσλαμβάνονται, το 50-60% πρέπει να προέρχεται από υδατάνθρακες, το 10-20% από λευκώματα και όχι πάνω από 30% από λίπος. Το λίπος πρέπει να επιμερίζεται σε τουλάχιστον 10% μονοακόρεστο (ελαιόλαδο), περίπου 10% πολυακόρεστο (σπορέλαιο) και όχι άνω των 10% κεκορεσμένο (ζωικό λίπος). Συνίσταται η άφθονη πρόσληψη φυτικών ινών, 40g, από τις οποίες τα 20g να είναι ευδιάλυτες - περιέχονται στα λαχανικά, στα φρούτα, στα όσπρια, ο περιορισμός στο αλάτι και η μικρή κατανάλωση οιοπνεύματος. Η σύνθεση ενός τέτοιου διαπολογίου είναι εύκολη μέσα στο

πλαίσιο της μεσογειακής διατροφής. Ένα ικανοποιητικό αρνητικό ισοζύγιο θερμίδων, για τη διόρθωση της παχυσαρκίας, επιτυγχάνεται όταν οι προσλαμβανόμενες θερμίδες είναι κατά 500 λιγότερες από τις ημερήσιες ανάγκες που καθορίζονται από τον βασικό μεταβολισμό και τις θερμίδες που αναλίσκονται κατά την άσκηση.

Η σωματική άσκηση είναι αναγκαία, όχι μόνο γιατί συμβάλλει στην απώλεια θερμίδων και επομένως και βάρους, αλλά κυρίως γιατί άμεσα ευαισθητοποιεί τους ιστούς στη δράση της ινσουλίνης, μειώνει δηλαδή την ΑΙ. Συνιστάται καθημερινή άσκηση, κατά προτίμηση αερόβιος (ιστονική), υπό μορφή ταχέως βαδίσματος (20-30 λεπτά πρωί και βράδυ).

Φάρμακα που συμβάλλουν στην απώλεια βάρους μπορεί να χορηγηθούν. Η Ορλιστάτη (Xenical) παρεμποδίζει στο έντερο τη διάσπαση των λιπών και την απορρόφηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων που προέρχονται από τη διάσπαση. Κατά τη λήψη Ορλιστάτης είναι αναγκαία και η δίαιτα και ιδιαίτερα ο περιορισμός των λιπών, όχι μόνο διότι έτσι περιορίζεται η πρόσληψη θερμίδων, αλλά και διότι η παραμονή λιπών στο έντερο προκαλεί εξαιρετικά ενοχλητικές λιπαρές διάρροιες. Η απώλεια βάρους με την Ορλιστάτη είναι μικρή, 2-2.5kg, αλλά και μία τόσο μικρή απώλεια είναι ικανή να βελτιώσει την ΑΙ καθώς και τους υπόλοιπους παράγοντες κινδύνου που περιλαμβάνονται στο ΔΣ που συνοδεύει τα άτομα με IGT.

Ικανοποιητικότερη συμβολή στην απώλεια βάρους παρέχει η Σιμπουτραμίνη (Reductil). Η απώλεια βάρους με Σιμπουτραμίνη μπορεί να φτάσει σε 5-10% του βάρους σώματος και το 10% θεωρείται εξαιρετικά ικανοποιητικό για τη βελτίωση των παραγόντων κινδύνου του Δυσμεταβολικού Συνδρόμου και ιδιαίτερα της ΑΙ.

Η Σιμπουτραμίνη δρα κεντρικά στον υποθάλαμο εμφανίζει νοραδρενεργική και σεροτονινική δράση. Παρεμποδίζει την επαναπρόσληψη της σεροτονίνης και προκαλεί πρώιμο κορεσμό ενώ με τη μη επαναπρόσληψη της νοραδρεναλίνης αυξάνει τη θερμογένεση. Έτσι περιορίζεται η πρόσληψη θερμίδων με τον κορεσμό και αυξάνει η κατανάλωση με τη θερμογένεση. Η νοραδρε-

νεργική δράση μπορεί να προκαλέσει μικρή αύξηση της ΑΠ και του αριθμού των σφύξεων. Προκειμένου περί ατόμων με IGT και ΔΣ, όπου μπορεί να συνυπάρχει υπέρταση, η χορήγηση Σιμπουτραμίνης δεν ενδείκνυται αν δεν ρυθμιστεί προηγουμένως η ΑΠ και γενικά η χορήγηση πρέπει να συνδυάζεται με προσεκτική παρακολούθηση της ΑΠ. Εντούτοις φαίνεται ότι αν με τη χορήγηση Σιμπουτραμίνης μειωθεί το βάρος μειώνεται και η ΑΠ ακόμη και αν αυτή έχει αυξηθεί αρχικά κατά τη χορήγηση του φαρμάκου.

Η παρουσία ΑΙ στα άτομα με IGT θέτει το ζήτημα της χορήγησης και φαρμάκων που μειώνουν την ΑΙ, για την αποτροπή της εξέλιξης προς ΣΔτ2.

Τα φάρμακα αυτά είναι η διγουανίδη Μετφορμίνη (Glucophage) και οι θειαζολιδινεδιόνες (TZD) Πιογλιπαζόνη (Actos) και Ροσιγλιπαζόνη (Avandia). Η Μετφορμίνη μειώνει την ηπατική παραγωγή γλυκόζης η οποία είναι αυξημένη λόγω της ΑΙ. Η ΑΙ στο ηπατικό κύτταρο δημιουργεί συνθήκες έλλειψης ινσουλίνης με αποτέλεσμα την γλυκογονόλυση και τη νεογλυκογένεση. Η Μετφορμίνη αναστέλλει αυτές τις διαδικασίες με αποτέλεσμα την μείωση της γλυκόζης, κυρίως τις πρωινές ώρες, αφού η ηπατική παραγωγή γλυκόζης είναι ιδιαίτερα αυξημένη τη νύχτα λόγω της παρατεινόμενης νηστείας.

Οι TZD είναι φάρμακα που διεγείρουν τους πυρηνικούς υποδοχείς PPAR γ και μέσω της διέγερσης αυτής μειώνουν την ΑΙ. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης με τον οποίο μειώνουν την ΑΙ δεν είναι γνωστός. Πιθανολογείται ότι διαφοροποιούν τον λιπώδη ιστό μειώνοντας το σπλαχνικό λίπος και αυξάνοντας το περιφερικό. Η μείωση του σπλαχνικού λίπους οδηγεί στη μείωση των εκκρινόμενων κυτοκινών, που προκαλούν ΑΙ κυρίως στο επίπεδο των λιποκυττάρων, και παράλληλα αύξηση της αδιονεκτικής που ευαισθητοποιεί τα λιποκύτταρα προς την ινσουλίνη. Αποτέλεσμα των διαδικασιών αυτών είναι η μείωση των απελευθερωμένων από τα λιποκύτταρα λιπαρών οξέων. Όταν αυτό συμβεί τα ελεύθερα λιπαρά οξέα δεν συσσωρεύονται πλέον στα μιτοχόνδρια των μυών και δεν παρεμποδίζουν τον μεταβολισμό της γλυκόζης. Ευαισθητοποιούν δηλαδή κατ' αυτόν τον τρόπο οι TZD τα μυϊκά κύτταρα στη δράση της ινσουλίνης μειώνοντας την ΑΙ. Υπάρχει και η άποψη σύμφωνα με την οποία η διέγερση των PPAR γ οδηγεί στην αύξηση του αριθμού των GLUT-4 των μυϊκών

κυτάρων με αποτέλεσμα τη μεγαλύτερη απόσυρση της γλυκόζης με την ήδη υπάρχουσα ινσουλίνη, δηλαδή την αύξηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και τη μείωση της ΑΙ.

Σε προοπτικές μελέτες έγιναν προσπάθειες ανακοπής της εξέλιξης προς ΣΔτ2 των IGT με δίαιτα άσκηση, Μετφορμίνη, και μία TZD την Τρογλιταζόνη. Τα καλύτερα αποτελέσματα απέδωσε η δίαιτα και άσκηση. Η Μετφορμίνη είχε ικανοποιητικά αποτελέσματα αλλά κατώτερα από εκείνα της δίαιτας και άσκησης. Η Τρογλιταζόνη απέδωσε αποτελέσματα που φάνηκε ότι υπερέιχαν της Μετφορμίνης αλλά η μελέτη διακόπηκε διότι η Τρογλιταζόνη απεδείχθηκε τοξική για τα ηπατικά κύτταρα και αποσύρθηκε από την κυκλοφορία. Η ηπατοτοξική δράση φαίνεται ότι δεν υφίσταται στις άλλες δύο νεώτερες TZD.

Με τον ίδιο στόχο, την ανακοπή της εξέλιξης προς ΣΔτ2, δοκιμάστηκε στα άτομα με IGT κι ένα άλλο φάρμακο, η Ακαρβόζη (Glucobay). Οι πολυσακχαρίτες για να απορροφηθούν στο έντερο διασπώνται σε δισακχαρίτες και στη συνέχεια σε γλυκόζη. Η διάσπαση των δισακχαριτών γίνεται με τη βοήθεια ενζύμων των α-γλυκοσιδασών. Η Ακαρβόζη συνδέεται με τους δισακχαρίτες και καταλαμβάνει τη θέση των α-γλυκοσιδασών με αποτέλεσμα να καθυστερεί η απορρόφηση γλυκόζης στο έντερο. Κατ' αυτόν τον τρόπο αμβλύνεται η αύξηση της γλυκόζης στο αίμα μεταγευματικά και περιορίζονται έτσι οι απαιτήσεις στην ινσουλίνη. Επιτυχάνεται δηλαδή έμμεσα μείωση της ΑΙ. Με τη χορήγηση Ακαρβόζης αναστάληκε σε σημαντικό βαθμό η εξέλιξη των περιπτώσεων IGT προς ΣΔτ2, όχι όμως τόσο όσο με τη δίαιτα και την άσκηση.

Κατόπιν αυτών στις περιπτώσεις με IGT δεν παρέχεται η ένδειξη χορήγησης Μετφορμίνης, TZD ή Ακαρβόζης αλλά συνιστάται δίαιτα και άσκηση και ενδεχομένως Ορλιστάτη ή Σιμπουτραμίνη.

Εντούτοις στην ομάδα των ατόμων με IGT που χορηγήθηκε Ακαρβόζη παρατηρήθηκε μια σημαντικότερη μείωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων. Η παρατήρηση όμως δεν περιελαμβανόταν στους αρχικούς στόχους της προοπτικής μελέτης και απαιτείται επανάληψή της με κατάλληλο σχεδιασμό ώστε να τεκμηριωθεί η σημαντικότερη αυτή παρατήρηση. Επιπλέον είναι εξαιρετικής

σημασίας η απάντηση στο ερώτημα που αφορά τον μηχανισμό με τον οποίο επιτεύχθηκε η μείωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων και συγκεκριμένα αν αυτή επήλθε μέσω της μείωσης της ΑΙ, που έμμεσα συμβαίνει με τη χορήγηση της Ακαρβόζης, ή λόγω της βελτίωσης της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας που επιτυγχάνεται με αυτήν, αφού η μεταγευματική υπεργλυκαιμία θεωρείται ιδιαίτερα επικίνδυνη για την πρόκληση καρδιαγγειακών επεισοδίων.

Στα ερωτήματα αυτά αναμένεται να δώσουν απάντηση εκτελούμενες προοπτικές μελέτες επί ατόμων με IGT στα οποία χορηγούνται αφενός οι ευαισθητοποιητές στη δράση της ινσουλίνης TZD με στόχο τη μείωση της ΑΙ και κατ' αυτόν τον τρόπο μείωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων, και αφετέρου η χορήγηση του ινσουλινοεκκριπικού φαρμάκου Νατεγλινίδη (Starlix) το οποίο έχει σημαντική επίδραση στη μεταγευματική υπεργλυκαιμία. Η Νατεγλινίδη ανήκει στην ομάδα των Μεγλιτινιδών όπως και Ρεπαγλινίδη (Novo Norm).

Η Νατεγλινίδη είναι παράγωγο του αμινοξέος φαινυλαλανίνη και ο ακριβής ινσουλινοεκκριπικός της μηχανισμός δεν είναι γνωστός. Φαίνεται ότι δρα επί των διαύλων K του β-κυττάρου τους οποίους κλείνει, όπως και το ATP που παράγεται από τον μεταβολισμό της γλυκόζης, και έτσι ενεργοποιείται ο ινσουλινοεκκριπικός μηχανισμός. Η ινσουλινοεκκριπική της δράση εμφανίζεται ταχύτατα και η διάρκεια έκκρισης ινσουλίνης είναι μικρή –τρεις ώρες περίπου– με αποτέλεσμα όταν χορηγείται προ του γεύματος να περιορίζει τη μεταγευματική υπεργλυκαιμία. Η ταχεία έκκριση ινσουλίνης μετά από χορήγηση Νατεγλινίδης μιμείται την α' φάση έκκρισης ινσουλίνης η οποία θεωρείται ότι εκπίπτει επί ΣΔτ2. Η δράση αυτή είναι πολύ ενδιαφέρουσα και σε σχέση με την άποψη που θεωρεί την έκπτωση της α' φάσης έκκρισης ινσουλίνης ως αρχικό φαινόμενο στην πορεία προς ΣΔτ2, και την ΑΙ ως επόμενο φαινόμενο. Αν αυτό συμβαίνει τότε η χορήγηση Νατεγλινίδης στα άτομα με IGT θα έχει ως αποτέλεσμα αφενός τη μείωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων, μέσω μείωσης της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας, αλλά και μέσω της μείωσης της ΑΙ –μειώσεις που μπορεί να είναι αλληλένδετες– και αφετέρου μείωση των περιπτώσεων που εξελίσσονται σε ΣΔτ2 λόγω αποκατάστασης της α' φάσης έκκρισης, που η έλλειψή της οδηγεί σε ΑΙ.

Επί ΣΔτ2 ο έλεγχος της υπεργλυκαιμίας θεωρείται απαραίτητος.

Στον ΣΔτ2 επίπεδα γλυκόζης μετά από νηστεία ανώτερα των 126mg%, όπως επίσης και μετά το γεύμα ανώτερα των 160mg%, θεωρούνται ως παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας, μιας σοβαρότατης επιπλοκής τύπου μικροαγγειοπάθειας, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε τύφλωση.

Ανάλογος κίνδυνος υφίσταται για την εμφάνιση διαβητικής νεφροπάθειας, επιπλοκής επίσης μικροαγγειοπαθητικού τύπου, η οποία καταλήγει σε νεφρική ανεπάρκεια, αφού προηγηθεί μικρο- και μακρολευκωματινουρία με νεφρωσικό σύνδρομο και υπέρταση.

Η υπέρταση συμβάλλει στην εμφάνιση με αυξημένη συχνότητα στον ΣΔτ2 των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων και των καρδιαγγειακών επεισοδίων. Αν η υπέρταση προηγείται, μέσα στο πλαίσιο του ΔΣ που συνηθέστατα συνοδεύει τον ΣΔτ2 των μικροαγγειοπαθητικών επεισοδίων, τότε αποτελεί άκρως επιβαρυντικό παράγοντα για την εμφάνιση της διαβητικής νεφροπάθειας, αλλά και της αμφιβληστροειδοπαθείας.

Η μικρολευκωματινουρία –λευκωματίνη μεταξύ των 30mg και 300mg στα ούρα ενός εικοσιπετάωρου– ενώ στον ΣΔτ1 αποτελεί βέβαιο δείκτη εξέλιξης προς διαβητική νεφροπάθεια, στον ΣΔτ2 αποτελεί δείκτη πρώιμης θνησιμότητας που οφείλεται σε γενικευμένη αγγειοπάθεια και πιθανώς και δείκτη, όχι όμως με βεβαιότητα, εξέλιξης προς διαβητική νεφροπάθεια.

Η παρουσία μικρολευκωματινουρίας επιβάλλει την ρύθμιση της ΑΠ οπωσδήποτε κάτω των 130/85mmHg και ενδεχομένως και κάτω των 120/80 για την προστασία κατά την εξέλιξη της διαβητικής νεφροπάθειας.

Η ρύθμιση της υπεργλυκαιμίας προστατεύει και από την εμφάνιση της διαβητικής νευροπάθειας.

Ισχυρότατα στοιχεία που δείχνουν ότι η ρύθμιση της γλυκόζης προσφέρει προστασία από την εμφάνιση αλλά και την εξέλιξη των μικροαγγειοπαθητικών επιπλοκών προσέφεραν δύο σημαντικότερες προοπτικές μελέτες παρέμβασης

η αμερικανική DCCT (Diabetes Complication Control Study) στους διαβητικούς με ΣΔτ1 και η αγγλική UKPDS (United Kingdom Prevention Diabetes Study) στους διαβητικούς με ΣΔτ2.

Και στις δύο μελέτες όμως δεν φάνηκε επίπτωση της ρύθμισης στη συχνότητα εμφάνισης των καρδιαγγειακών επιπλοκών, όμως η ρύθμιση δεν ήταν πολύ ικανοποιητική. Στην DCCT μόνον 5% των διαβητικών είχε γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1C) κάτω από 6%, ενώ στην UKPDS ο μέσος όρος της HbA1C ήταν 7%. Αν ληφθεί υπόψιν ότι τα άτομα με IGT έχουν μεταγευματικό σάκχαρο από 140 έως 200mg%, που σε σημαντικό ποσοστό αντιστοιχεί σε σάκχαρο νηστείας 100-125, και εμφανίζουν διπλάσιο ποσοστό εμφραγμάτων από τον γενικό πληθυσμό, τότε τα επιδιωκόμενα επίπεδα γλυκόζης για την αποτροπή των εμφραγμάτων πρέπει να είναι επί νηστείας κάτω των 110mg% και μεταγευματικά κάτω των 140mg%, παρόλο που αυτό δεν έχει δειχθεί με προοπτικές μελέτες παρέμβασης.

Εξάλλου και στις δύο μελέτες και ιδιαίτερα στην UKPDS που περιλάμβανε διαβητικούς με ΣΔτ2 δεν είχε ληφθεί πρόνοια για την αντιμετώπιση της υφιστάμενης ΑΙ. Εντούτοις σε μία μικρή ομάδα ασθενών της UKPDS στους οποίους χορηγήθηκε για τη ρύθμιση της γλυκόζης Μετφορμίνη, που μειώνει την ΑΙ, παρατηρήθηκε και μείωση των θανάτων και μείωση του εμφράγματος του μυοκαρδίου.

Επιπλέον μείωση της ΑΠ σε μία ομάδα της UKPDS απέφερε μείωση των θανάτων και μείωση των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων.

Τέλος μια μελέτη στο Νοσοκομείο Steno της Δανίας έδειξε ότι η ρύθμιση της γλυκόζης σε συνδυασμό με την αντιμετώπιση της υπερκολληστερολαιμίας (LDL) και των παραγόντων κινδύνου που περιλαμβάνει το ΔΣ, και ιδιαίτερα της ΑΠ, απέφερε σημαντική μείωση των καρδιαγγειακών επεισοδίων.

Λαμβάνοντας υπόψιν όλα τα πιο πάνω, ως στόχοι για την αντιμετώπιση του ΣΔτ2 πρέπει να θεωρούνται η γλυκόζη νηστείας να μην ξεπερνά τα 126mg% και αν είναι δυνατόν να είναι κάτω των 110 και με ακόμη αυστηρότερες προ-

διαγραφές κάτω των 100, η μεταγευματική γλυκόζη –δύο ώρες μετά το γεύμα– κάτω των 160mg% –οπωσδήποτε κάτω των 180 κατά την American Diabetes Association - ADA– και αν είναι δυνατόν κάτω των 140 ή με ακόμη αυστηρότερες προδιαγραφές κάτω των 135 και η HbA1C κάτω των 6.5% και αν είναι δυνατόν κάτω των 6%.

Για να επιτευχθούν οι στόχοι αυτοί επιβάλλεται δίαιτα και άσκηση όπως στους IGT και επί παχυσαρκίας η προσθήκη φαρμάκων που βοηθούν στη μείωση του βάρους, με προσοχή όμως στη ρύθμιση της ΑΠ όταν χορηγείται Σιμπουτραμίνη.

Αν οι στόχοι δεν επιτευχθούν μετά από αναμονή ενός τριμήνου, με δίαιτα και άσκηση, χορηγείται Μετορμίνη σε δόση δύο δισκίων που μπορούν να αυξηθούν και σε τρία ημερησίως.

Επειδή η Μετορμίνη προάγει την αναερόβιο διάσπαση της γλυκόζης παράγεται σε περίσσεια γαλακτικό οξύ και γι' αυτό, λόγω του κινδύνου εμφάνισης γαλακτικής οξέωσης, που είναι άκρως επικίνδυνη, αντενδείκνυται σε ηλικιωμένα άτομα καθώς και όταν συνυπάρχει ηπατική, νεφρική, καρδιακή ή αναπνευστική ανεπάρκεια.

Στις περιπτώσεις αυτές αντί της Μετορμίνης χορηγείται μία TZD, Ροσιγλιταζόνη ή Πιογλιταζόνη. Η δράση των TZD εμφανίζεται μετά από ένα μήνα τουλάχιστον, χρόνος που χρειάζεται για τον μετασχηματισμό του λιπώδους ιστού από σπλαχνικό σε περιφερικό. Οι TZD προκαλούν αύξηση του βάρους λόγω κατακράτησης υγρών αλλά και λόγω της πραγματικής αύξησης του περιφερικού λιπώδους ιστού. Λόγω της κατακράτησης υγρών αντενδείκνυται επί καρδιακής ανεπάρκειας. Οι TZD μπορούν όχι μόνο να αντικαταστήσουν τη Μετορμίνη όταν υπάρχουν αντενδείξεις για την χορήγησή της, αλλά και να συνδυαστούν με αυτήν όταν παρά την εξάντληση της δόσης της Μετορμίνης δεν επιτυγχάνονται οι στόχοι της ευγλυκαιμίας.

Λόγω της ισχυρής δράσης των TZD στο επίπεδο των μυών για τη μείωση της ΑΙ ενώ η Μετορμίνη δρα μειώνοντας την ΑΙ στο επίπεδο του ήπατος, συνίσταται ο συνδυασμός Μετορμίνης και μιας TZD. Στον συνδυασμό χορη-

γούνται μικρότερες δόσεις και των δύο φαρμάκων και έτσι μειώνονται και οι πιθανότητες παρενεργειών ιδιαίτερα από την Μετφορμίνη.

Η χορήγηση των φαρμάκων αυτών μειώνει την ΑΙ, ιδιαίτερα στους παχύσαρκους και οδηγεί στη μείωση της υπερινσουλιναιμίας με αποτέλεσμα εκτός από τη διόρθωση της υπερηλυκαϊμίας και την ενδεχόμενη μείωση των καρδιαγγειακών επιπλοκών μέσω της διόρθωσης των παραγόντων κινδύνου του ΔΣ. Επίπλέον η μείωση των αναγκών σε ινσουλίνη, λόγω μείωσης της ΑΙ, περιορίζει τη δραστηριότητα του β-κυττάρου και αυξάνει τον χρόνο ικανοποιητικής λειτουργίας του απομακρύνοντας τη στιγμή της «εξάντλησής» του.

Αν με τη χρήση των φαρμάκων που ευαισθητοποιούν τους ιστούς στη δράση της ινσουλίνης δεν επιτευχθούν οι στόχοι, είτε από την αρχή, πρωτοπαθής αστοχία, είτε μετά από ένα χρονικό διάστημα εφαρμογής, δευτεροπαθής αστοχία, αυτό σημαίνει ότι η εκκρινόμενη ινσουλίνη δεν επαρκεί για την ικανοποιητική απόσυρση της γλυκόζης και απαιτείται αύξησή της με τη χρήση ινσουλινоекκρητικών φαρμάκων.

Η χρήση μιας ινσουλινоекκρητικής Μεγλιπιδίης, όπως η Νατεγλινίδη ή η Ρεπαγλινίδη, ενδείκνυται ιδιαίτερα όταν η υπερηλυκαϊμία εκδηλώνεται μεταγευματικά. Η χορήγηση μιας Μεγλιπιδίης προ του γεύματος οδηγεί στην αύξηση της εκκρινόμενης ινσουλίνης μόνο στη χρονική περίοδο που αυτή χρειάζεται και περιορίζει τη «σπατάλη» ινσουλίνης και την άσκοπη υπερλειτουργία του β-κυττάρου. Κατ' αυτόν τον τρόπο αποφεύγονται οι ανεπιθύμητες υποηλυκαϊμίες οι οποίες θα εμφανίζονταν αν η έκκριση ινσουλίνης συνεχιζόταν και σε περιόδους που η γλυκόζη δεν είναι αυξημένη, όπως στην προγευματική περίοδο.

Η Νατεγλινίδη προκαλεί έκκριση ινσουλίνης σε 15 λεπτά περίπου και η Ρεπαγλινίδη σε 20 λεπτά και η διάρκεια έκκρισης με τη Νατεγλινίδη είναι τρεις ώρες και με την Ρεπαγλινίδη τέσσερις. Κατά συνέπεια, τα φάρμακα αυτά πρέπει να χορηγούνται αμέσως πριν από κάθε γεύμα, τρία γεύματα συνήθως και αν κάποιο γεύμα παραλείπεται πρέπει να παραλείπεται και το φάρμακο που αντιστοιχεί στο γεύμα αυτό. Οι Μεγλιπιδίδες πρέπει να συνδυάζονται οπωσδή-

ποτε με ένα δισκίο Μετφορμίνης το βράδυ ώστε να παρεμποδίζεται η νυκτερινή νεογλυκογένεση και να αποφεύγονται οι πρωινές υπεργλυκαιμίες, ενώ η χορήγηση και το πρωί Μετφορμίνης με σκοπό την πλήρη κάλυψη καθ' όλο το εικοσιτετράωρο του σκέλους της ΑΙ ιδιαίτερα στους παχύσαρκους με ΣΔτ2 μπορεί να χρειάζεται.

Στους μη παχύσαρκους με ΣΔτ2 οι Μεγλιπινίδες ενδείκνυται να χορηγούνται από την αρχή, εφόσον είναι εγκατεστημένη μεταγευματική υπεργλυκαιμία, διότι στις περιπτώσεις αυτές η μειωμένη έκκριση ινσουλίνης είναι δεδομένη και μάλιστα είναι μειωμένη λόγω έκπτωσης της α΄ φάσης έκκρισης, την οποία υποκαθιστούν οι Μεγλιπινίδες με την ταχεία ινσουλινοεκκριτική τους δράση. Και στις περιπτώσεις αυτές η συγχορήγηση Μετφορμίνης υποβοηθά στην επίτευξη των ευγλυκαιμικών στόχων.

Σε περίπτωση πρωτοπαθούς ή δευτεροπαθούς αστοχίας των Μεγλιπινιδών και ιδιαίτερα σε περιπτώσεις γενικευμένης υπεργλυκαιμίας και όχι μόνον μεταγευματικής ενδείκνυται οι σουλφονουλρίες.

Στα β-κύτταρα υπάρχουν υποδοχείς των σουλφονουλριών (Sulfonyluria Receptors SUR-1) επί των οποίων προσδένονται οι σουλφονουλρίες και προκαλούν κλείσιμο των διαύλων K, των Kir6 (K inward rectifier). Ενώ οι Kir6 κλείνουν με τη δράση της ΑΤΡάσης, η οποία ενεργοποιείται με την παρουσία ΑΤΡ, που παράγεται όταν υπάρχει γλυκόζη και μεταβολίζεται, μπορούν να κλείσουν και με την πρόσδεση σουλφονουλριών επί των SUR-1 ανεξάρτητα από την παρουσία γλυκόζης. Και αφού το κλείσιμο των Kir6 οδηγεί στην εκπόλωση των β-κυττάρων, τη μεταβολή του δυναμικού της μεμβράνης και τη διάνοϊξη των διαύλων Ca, με αποτέλεσμα την είσοδο Ca στο β-κύτταρο, τη σύσπαση των κυστιδίων ινσουλίνης και την έκκρισή της, οι σουλφονουλρίες μπορούν να προκαλούν έκκριση ινσουλίνης και επί απουσίας γλυκόζης με αποτέλεσμα υπογλυκαιμίες.

Οι SUR-1 έχουν δύο τμήματα ένα βενζαμιδικό και ένα σουλφονουλρικό. Οι σουλφονουλρίες Γλιβενκλαμιδη (Daonil) και Γλιμεπιρίδη (Solosa) διαθέτουν σουλφονουλρικό και βενζαμιδικό τμήμα και η σύνδεσή τους με τον

SUR-1 είναι ισχυρή και παρατεταμένη με αποτέλεσμα την παρατεταμένη ινσουλινοέκκριση και τον αυξημένο κίνδυνο υπογλυκαιμιών. Λόγω της παρατεταμένης ινσουλινοέκκρισης οι δύο αυτές σουλφονουλορίες χορηγούνται άπαξ ημερησίως. Για να αποφευχθούν υπογλυκαιμίες η Γλιμεπιρίδη μάλιστα συνίσταται να δίνεται σε χαμηλότερη δοσολογία, η οποία όμως δεν επιτυγχάνει την απαιτούμενη ευγλυκαιμία, ενώ η αύξηση της δοσολογίας προκαλεί σημαντικές υπογλυκαιμίες όπως και η Γλιβενκλαμίδη η οποία κάνει την ισχυρότερη και πιο παρατεταμένη πρόσδεση με αποτέλεσμα ισχυρές και παρατεταμένες υπογλυκαιμίες.

Αντίθετα η σουλφονουλορία Γλικλαζίδη (Diamicon) διαθέτει μόνο το σουλφονουλορικό τμήμα με αποτέλεσμα ασθενέστερη πρόσδεση με τον SUR-1. Έτσι η χορήγηση της Γλικλαζίδης πρέπει να γίνεται δύο φορές ημερησίως και οι υπογλυκαιμίες είναι σπανιότερες και ασθενέστερες. Για να επεκταθεί η δράση σε όλο το εικοσιτετράωρο με εφάπαξ χορήγηση Γλικλαζίδης χορηγείται με τη μορφή δισκίων MR (Modified Release). Στη μορφή αυτή η δραστική ουσία απελευθερώνεται βραδέως στο έντερο με αποτέλεσμα να προσεγγίζουν το β-κύτταρο μικρές ποσότητες Γλικλαζίδης καθ' όλο το εικοσιτετράωρο.

Η συγχορήγηση των σουλφονουλοριών με φάρμακα που μειώνουν την ΑΙ βελτιώνει την ευγλυκαιμική απόδοσή τους. Εντούτοις σε ομάδα ασθενών που μετείχαν στην UKPDS και χορηγήθηκε ο συνδυασμός Μετφορμίνης και Γλιβενκλαμίδης παρατηρήθηκε αυξημένος αριθμός θανάτων χωρίς να υπάρξουν ικανοποιητικές εξηγήσεις για το φαινόμενο. Κατόπιν αυτού τουλάχιστον ο συγκεκριμένος συνδυασμός (Normel) και μέχρις ότου διευκρινιστεί το θέμα, καλό θα είναι να αποφεύγεται.

Ο συνδυασμός TZD με σουλφονουλορίες αντί Μετφορμίνης μπορεί να έχει καλύτερη απόδοση, παρόλο που η εμπειρία επί του συνδυασμού αυτού είναι μικρότερη από εκείνες του συνδυασμού Μετφορμίνης και σουλφονουλοριών.

Επί διαβητικών με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου που λάμβαναν Γλιβενκλαμίδη παρατηρήθηκε επέκταση του εμφράγματος. Επί των κυτάρων του μυοκαρδίου υπάρχουν υποδοχείς σουλφονουλοριών, οι SUR-2A, οι οποίοι

διαθέτουν το βενζαμιδικό τμήμα με το οποίο συνδέεται η Γλιβενκλαμίδη, που επίσης διαθέτει το βενζαμιδικό τμήμα, όπως το διαθέτει και η Γλιμεπιρίδη καθώς και η Ρεπαγλινίδη και δεν διαθέτει και σουλφονυλουρικό όπως οι δύο άλλες σουλφονυλουρίες. Η σύνδεση προκαλεί κλείσιμο των διαύλων K και διάνοξη των διαύλων Ca. Το εισερχόμενο στα μυοκαρδιακά κύτταρα Ca προκαλεί συσπάσεις, οι οποίες είναι δυνατόν σε κύτταρα που λόγω της ισχαιμίας δεν διαθέτουν το απαραίτητο ATP –αφού δεν τροφοδοτούνται επαρκώς με γλυκόζη και οξυγόνο λόγω της ισχαιμίας– να οδηγήσουν σε νέκρωση.

Επιπλέον, υποδοχείς σουλφονυλουριών, με βενζαμιδικό τμήμα οι SUR-2B, υπάρχουν και στα κύτταρα των λείων μυϊκών ινών των αγγείων του μυοκαρδίου, τα οποία επίσης οδηγούνται σε σύσπαση όταν επί των SUR-2B δράσουν φάρμακα με βενζαμιδικό δακτύλιο και κυρίως η Γλιβενκλαμίδη. Η δράση αυτή καταργεί το preconditioning που έχουν υποστεί τα αγγεία αυτά ώστε να διατηρούνται ανοικτά επί ισχαιμικών καταστάσεων (μηχανισμός προστασίας) με αποτέλεσμα την επιβάρυνση της ισχαιμίας. Οι παρατηρήσεις αυτές οδήγησαν σε προτάσεις για διακοπή των σουλφονυλουριών κατά την εγκατάσταση εμφράγματος του μυοκαρδίου και χορήγηση ινσουλίνης η οποία πρέπει να συνεχίζεται και στην μετά το έμφραγμα περίοδο. Η υπόδειξη αυτή πρέπει να εξειδικευτεί. Η χορήγηση ινσουλίνης κατά την οξεία φάση του εμφράγματος ενδείκνυται. Στη συνέχεια όμως μπορούν να χορηγηθούν ινσουλινοεκκριτικά φάρμακα που δεν περιέχουν βενζαμιδικό δακτύλιο. Εκείνο όμως που έχει ιδιαίτερη σημασία είναι η γενικότερη προσοχή στη χορήγηση των φαρμάκων με βενζαμιδικό δακτύλιο και προ της εμφάνισης εμφράγματος αφού τα άτομα με ΣΔτ2 είναι ομάδα ψηλού κινδύνου για την εμφάνιση εμφράγματος του μυοκαρδίου.

Επί πρωτοπαθούς ή δευτεροπαθούς αστοχίας των σουλφονυλουριών χορηγείται ινσουλίνη. Κατά τη χορήγηση ινσουλίνης πρέπει να εξασφαλιστεί η βασική ινσουλίνη για όλο το εικοσιτετράωρο με χορήγηση ινσουλίνης χωρίς αιχμές στη δράση της και επιπλέον ινσουλίνη που δημιουργεί αιχμές κατά τα γεύματα. Επιπλέον πρέπει να ληφθεί πρόνοια για τη μείωση της ΑΙ, ιδιαίτερα κατά τη νυκτερινή περίοδο με στόχο τη μείωση της σπλαγχνικής παραγωγής γλυκόζης με τη χορήγηση, το βράδυ, Μετφορμίνης σε συνδυασμό με την ινσουλίνη.