Θα πρέπει να θεραπεύσουμε τη διαταραχή στην αντοχή της γλυκόζης και τη διαταραχή στη γλυκόζη νηστείας;

24

ΜΑΡΙΑ ΣΩΜΑΛΗ

Ενδοκρινολόγος
Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης 2 σχετίζεται με μακροχρόνιες επιπλοκές όπως η αμφιβληστροειδοπάθεια η νεφροπάθεια και η νευροπάθεια. Το γεγονός ότι κατά μέσο όρο ο ΣΔ2 προϋπάρχει από 4 έως 7 χρόνια πριν την αρχική διάγνωση, ευθύνεται για την ύπαρξη ενδείξεων εγκατεστημένων μικροαγγειακών και νευρολογικών επιπλοκών στο 20% των ασθενών κατά την διάγνωση.

Η αύξηση της επίπτωσης της παχυσαρκίας τόσο στα παιδιά όσο και στους ενήλικες έχει συμβάλλει στην δραματική αύξηση της εμφάνισης ΣΔ2 αλλά και του «προδιαβήτη» που αποτελεί το ενδιάμεσο στάδιο στην φυσική εξέλιξη της νόσου δηλαδή ένα ενδιάμεσο στάδιο μεταξύ του φυσιολογικού μεταβολισμού των υδατανθράκων και του σακχαρώδη διαβήτη. Ανάλογα με τα νέα κριτήρια της ADA που ανακοινώθηκαν το 2003, η IFG θεωρείται πλέον ξεχωριστή πάθηση από την IGT και ως «προδιαβήτης» ορίζονται οι καταστάσεις IFG και IGT. Την IFG χαρακτηρίζουν επίπεδα σακχάρου νηστείας από 100 mg/dl – 125mg/dl και την IGT επίπεδα σακχάρου 2 ώρες μετά από φόρτιση γλυκόζης από 140mg/dl έως 199mg/dl.

Οι δύο παραπάνω καταστάσεις χαρακτηρίζουν συγκεκριμένες ομάδες ατόμων, παρουσιάζουν μερική αλληλοεπικάλυψη και ευθύνονται για διαφορετικές μεταβολικές διαταραχές. Η αντίσταση στην ινσουλίνη και η δυσλειτουργία των β-κυττάρων που αποτελούν τις δύο βασικές διαταραχές που χαρακτηρίζουν τον σακχαρώδη διαβήτη, παρατηρούνται τόσο στην IFG όσο και στην IGT.

Διαφοροποίηση ανάμεσα στις δύο διαταραχές παρατηρείται όσον αφορά την πρώτη και δεύτερη φάση της έκκρισης ινσουλίνης μεταγευματικά, αλλά και στους ιστούς όπου παρατηρείται η ινσουλινοαντοχή. Τα άτομα με IFG ή IGT παρουσιάζουν μειωμένα επίπεδα ινσουλίνης στην πρώτη φάση έκκρισης, ενώ μόνο τα άτομα με IGT παρουσιάζουν διαταραχή στην δεύτερη φάση έκκρισης.

Άλλωστε και επιδημιολογικά η επίπτωση των δύο αυτών καταστάσεων παρουσιάζει διαφορετική συχνότητα, αναδεικνύοντας ότι πρόκειται για δύο ομάδες πληθυσμού με διαφορετικού τύπου διαταραχή στον μεταβολισμό των υδατανθράκων

παρά το γεγονός ότι παρατηρείται μερική αλληλοεπικάλυψη. Σε άτομα με IGT μόνο ένα μικρό ποσοστό 20-25% παρουσιάζει IFG, ενώ 30-45% των ατόμων με IFG παρουσιάζουν IGT (combined glucose tolerance- CGT).

Η επίπτωση των δύο καταστάσεων ποικίλλει σημαντικά ανάμεσα στις εθνότητες με χαμηλότερη συχνότητα IGT στους Κινέζους (6,3%) και την υψηλότερη να παρατηρείται στους Σουηδούς (20,3%). Η επίπτωση της IFG συγκριτικά με την IGT είναι σταθερά χαμηλότερη σε όλες τις εθνότητες. Διαφορές στην επίπτωση παρατηρούνται επίσης ανάλογα με την ηλικία και το φύλο. Για άτομα <50 ετών η επίπτωση της IGT είναι πιο συχνή στις γυναίκες, ενώ η επίπτωση της IFG είναι διπλάσια υψηλότερη στους άνδρες.

Συγκριτικά με τα φυσιολογικά άτομα, στην δοκιμασία ανοχής γλυκόζης, (OGTT), στα άτομα με IGT (ακόμη και αν έχουν φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης νηστείας), οι σημαντικές διαταραχές που παρατηρούνται είναι η γρήγορη και συνεχιζόμενη αύξηση των επιπέδων γλυκόζης ορού και η απώλεια της πτώσης των επιπέδων της στα φυσιολογικά όρια μετά από 2 ώρες. Κατά μέσο όρο τα επίπεδα γλυκόζης ορού στα 60 λεπτά και στα 120 λεπτά δεν παρουσιάζουν σημαντική διαφορά.

Τα άτομα με IFG μπορεί να έχουν υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης νηστείας συγκριτικά με τα φυσιολογικά άτομα ή ακόμη και από τα άτομα με IGT, στην δοκιμασία OGTT όμως στα 30 και 60 λεπτά τα επίπεδα γλυκόζης ορού μπορεί να ξεπεράσουν αυτά των φυσιολογικών ατόμων και των ατόμων με IGT, παρατηρείται όμως προοδευτική ελάττωση και στα 120 λεπτά βρίσκονται <140mg/dl. Επομένως τα άτομα με IFG χαρακτηρίζονται από υψηλά επίπεδα γλυκόζης ορού στην πρώτη φάση του OGTT αλλά φυσιολογικά επίπεδα στα 120 λεπτά της δοκιμασίας.

Η διαπίστωση ότι τόσο στην IFG όσο και στην IGT τα επίπεδα ινσουλίνης πλάσματος στα 30 λεπτά του OGTT είναι παρόμοια ή ακόμη και ισότιμα με αυτά των φυσιολογικών ατόμων παρά την αύξηση των επιπέδων της γλυκόζης ορού, ενισχύει την θεώρηση ότι υφίσταται διαταραχή στην πρώτη φάση της έκκρισης ινσουλίνης. Το εύρημα αυτό ερμηνεύεται ως προδιαθεσικός παράγοντας για την μελλοντική ανάπτυξη ΣΔ2.

Ο κεντρικός ρόλος της λειτουργίας του β-κυττάρου στην εξέλιξη του IGT σε ΣΔ2 επισημαίνεται από μελέτες παρέμβασης όπου η διατήρηση της λειτουργικότητας του β-κυττάρου ελαχιστοποιεί αυτή την πιθανότητα.

Οι διαφορές που παρατηρούνται στο βαθμό έκκρισης της ινσουλίνης και της ινσουλινοαντίστασης σε άτομα με IGT ανάμεσα σε διαφορετικές εθνότητες (Pima Indians, Hispanic Americans), αποδίδονται σε γενετικούς παράγοντες αλλά και σε άλλους παράγοντες όπως η ηλικία, ο βαθμός και ο τύπος παχυσαρκίας και τα επίπεδα ελεύθερων λιπαρών οξέων.

Ένα εύλογο αλλά αναπάντητο μέχρι τώρα ερώτημα είναι εάν η διαταραχή στην έκκριση ινσουλίνης είναι πρωτογενής ή επίκτητη. Από μελέτες σε πειραματικά ζωικά μοντέλα διαφαίνεται ότι η υπεργλυκαιμία αποτελεί τον πρωταρχικό παθογενετι-

κό παράγοντα. Η «γλυκοτοξικότητα» που ασκείται στο β-κύτταρο έχει ως αποτέλεσμα την δυσχέρεια της λειτουργίας του με αποτέλεσμα την διαταραχή της πρώτης φάσης έκκρισης της ινσουλίνης αρχικά και την προοδευτική εξέλιξη σε ΣΔ2. Η αποκατάσταση της λειτουργίας του β-κυττάρου σε αυτά τα μοντέλα χορηγώντας προστατευτικά φάρμακα, αποκαθιστά την διαταραχή στην έκκριση της ινσουλίνης.

Αξιοσημείωτο είναι το εύρημα ότι η ελάττωση της έκκρισης ινσουλίνης κατά την πρώτη φάση σε άτομα με IGT επιδεινώνεται προοδευτικά καθώς τα επίπεδα γλυκόζης ορού στα 120 λεπτά της δοκιμασίας OGTT αυξάνονται από 100mg/dl έως 139mg/dl. Παρόμοια, η διαταραχή στην έκκριση ινσουλίνης της πρώτης φάσης αρχίζει να διαφαίνεται στα άτομα με FPG >90mg/dl

Μικτή διαταραχή IFG και IGT (CGT) παρουσιάζεται με συχνότητα 15-20% σε άτομα με διαταραχή ανοχής γλυκόζης. Τα άτομα με CGT παρουσιάζουν μεταβολικές διαταραχές που χαρακτηρίζουν τόσο την IGT όσο και την IFG όπως εκσεσημασμένη υπερινσουλιναιμία νηστείας και ινσουλινοαντοχή στον μυϊκό ιστό και στο ήπαρ, καθώς επίσης και εκσεσημασμένη ελάττωση της έκκρισης ινσουλίνης κατά την δοκιμασία OGTT. Τα άτομα με CGT διατρέχουν διπλάσιο κίνδυνο να αναπτύξουν ΣΔ2 απ' ότι τα άτομα με IFG ή IGT.

Η κατανόηση των διαφορετικών παθοφυσιολογικών διαταραχών που διέπουν την IFG και την IGT παρέχει την δυνατότητα να μελετηθούν θεραπευτικές παρεμβάσεις που ενδεχομένως θα επιβραδύνουν ή θα ανακόψουν την εξέλιξη του ΣΔ2.

Έως σήμερα οι μελέτες παρακολούθησης καθώς και φαρμακευτικής παρέμβασης που έχουν διεξαχθεί αναδεικνύουν ως την πιο αποτελεσματική παρέμβαση την αλλαγή του τρόπου ζωής (υγιεινή διατροφή και περισσότερη φυσική δραστηριότητα) καθώς και την απώλεια βάρους για τους υπέρβαρους ή παχύσαρκους ασθενείς. Στους ασθενείς με IFG ή IGT που εμφανίζουν και υπέρταση ή δυσλιπιδαιμία συστήνεται φαρμακευτική αντιμετώπιση όπου αυτό απαιτείται. Παρεμβάσεις του τύπου lifestyle θα πρέπει να είναι μακροχρόνιες και η συμμόρφωση των ασθενών σε τέτοιες περιπτώσεις είναι συνήθως πτωχή. Συστηματική παρακολούθηση και ετήσια δοκιμασία OGTT αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο της αντιμετώπισης αλλά και της έγκαιρης διάγνωσης της μετάπτωσης σε ΣΔ2 η οποία επέρχεται συνήθως ραγδαία.

Οι προσπάθειες σχετικά με την φαρμακευτική παρέμβαση όταν ακόμη ο ασθενής βρίσκεται σε στάδιο IGT ή IFG στρέφονται πρώτα προς την κατεύθυνση της ανάδειξης των ατόμων που φέρουν τον μεγαλύτερο κίνδυνο για μελλοντική ανάπτυξη ΣΔ2 ώστε η φαρμακευτική παρέμβαση να στοχεύει αυτόν τον πληθυσμό και μόνο και να μην επιβαρύνει άσκοπα τα άτομα με τον μικρότερο κίνδυνο ή αυτά που ποτέ δεν θα αναπτύξουν ΣΔ2.

Θεωρητικά τα άτομα με IFG που παρουσιάζουν ινσουλινοαντίσταση κυρίως στον ηπατικό ιστό, θα μπορούσαν να ωφεληθούν από φαρμακευτικούς παράγοντες όπως η μετφορμίνη, όπως αναφέρεται και στην μελέτη DPP (Diabetes Prevention

Program).

Τα άτομα με IGT που παρουσιάζουν ινσουλινοαντίσταση κυρίως στον μυϊκό ιστό καθώς και ελαττωμένη έκκριση ινσουλίνης θα μπορούσαν να ωφεληθούν από φαρμακευτικούς παράγοντες όπως οι PPR-γ σε συνδυασμό ή μη με ινσουλινο-εκκριταγωγά όπως τα GLP-1 ανάλογα ή οι αναστολείς DPP-4. Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, οι αναστολείς των Τ1 υποδοχέων της αγγειοτενσίνης καθώς και οι αναστολείς του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης έχουν επίσης επιδείξει ευεργετική δράση στην αναστολή της εξέλιξης του ΣΔ2 σε άτομα με IGT. Για όλους τους παραπάνω φαρμακευτικούς παράγοντες απαιτούνται περισσότερες μελέτες σε μεγάλες σειρές ατόμων και για μεγάλα χρονικά διαστήματα πριν μπορέσουν να διεξαχθούν συμπαγή συμπεράσματα.

Βιβλιογραφία

1. Abdul-Ghani,M.A.,Tripathy D, De Fronzo R. Contributions of β-cell Dysfunction and Insulin Resistance to the Pathogenesis of Impaired Glucose Tolerance and Impaired Fasting Glucose, Diabetes Care, Volume 29, Number 5, May 2006
2. Abdul-Ghani,M.A., Jenkinson C.P., Richardson D.K., Tripathy D, De Fronzo R. Insulin Secretion and Action in Subjects With Impaired Fasting Glucose and Impaired Glucose Tolerance, Diabetes, Vol 55, May 2006
3. Bock G., Chittilapilly E., Basu B, Toffolo G., Cobelli C.,Chandramouli V., Landau B.R., and. Rizza R.A. Contribution of Hepatic and Extrahepatic Insulin Resistance to the Pathogenesis of Impaired Fasting Glucose, Role of Increased Rates of Gluconeogenesis, Diabetes, vol. 56, June 2007
4. Festa A., D'Agostino R., Jr., Hanley A.J.G., Karter A.J., Saad M.F., and Haffner S.M., Differences in Insulin Resistance in Nondiabetic Subjects With Isolated Impaired Glucose Tolerance or Isolated Impaired Fasting Glucose Diabetes, Vol. 53, June 2004.
5. Ferrannini E., Nannipieri M., Williams K., Gonzales C., Haffner S.M., Stern MP. Mode of Onset of Type 2 Diabetes from Normal or Impaired Glucose Tolerance. Diabetes, vol. 53, January 2004
6. Aakko J., Tuomilehto J., et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med, Vol. 344, No. 18 May 3, 2001
7. The DREAM Trial Investigators* Effect of Ramipril on the Incidence of Diabetes N Engl J Med 355;15 October 12, 2006
8. The Diabetes Prevention Program Research Group, Intensive Lifestyle Intervention or Metformin onInflammation and Coagulation in Participants With Impaired Glucose Tolerance. Diabetes, Vol. 54,,May 2005
9. R.J. Singleton, Smith G.A., Russell J.W, Feldman E. Microvascular Complications of Impaired Glucose Tolerance. Diabetes, Vol. 52, December 2003
10. Anjana R. Inha S. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. N Engl J Med, Vol. 346, No. 11 March 14, 2002