

Θεραπεία σακχαρώδους διαβήτη: ωφέλη και κίνδυνοι

Περίληψη

Μιλτιάδης Αλεβίζος

Η θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη έχει σαν στόχο την διατήρηση του ασθενούς σε καλή γενική κατάσταση και την αποφυγή των επιπλοκών του διαβήτη. Η διαίτα είναι κεφαλαίωδους σημασίας στην ρύθμιση αλλά δεν υπάρχει συμφωνία για την καταλληλότερη σύνθεση των τροφών. Τα υπογλυκαιμικά δισκία ελαττώνουν την γλυκαιμία, εντούτοις η επίδρασή τους στις επιπλοκές του διαβήτη είναι άγνωστη. Η ινσουλίνη βελτιώνει τόσο την υπεργλυκαιμία όσο και τις άλλες παραμέτρους που διαταράσσονται στο διαβήτη. Παραμένει όμως αμφίβολη η συμβολή της στην αποφυγή των επιπλοκών. Η άσκηση είναι ευεργετική για όλους τους τύπους του διαβήτη υπό ορισμένες προϋποθέσεις. Τέλος η κυκλοσπορίνη λόγω της τοξικότητά της πρέπει να δίδεται σε ορισμένα μόνο παιδιά κάτω από στενή παρακολούθηση.

Όταν αναφερόμαστε στην θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη, δεν εννοούμε βέβαια ριζική θεραπεία της νόσου. Προσπαθούμε απλώς να ρυθμίσουμε την γλυκόζη του αίματος σε ικανοποιητικά επίπεδα με σκοπό να αποφύγουμε ή να επιβραδύνουμε την εμφάνιση των επιπλοκών της νόσου.

Οι κυριότερες επιπλοκές τις οποίες ελπίζουμε να αποφύγουμε με την καλή ρύθμιση είναι η μικροαγγειοπάθεια (αμφιβληστροειδοπάθεια, νεφροπάθεια, εν μέρει νευροπάθεια), η μακροαγγειοπάθεια (έμφραγμα, εγκεφαλικά επεισόδια, διαλείπουσα χολόλιθα) και η νευροπάθεια.

Η θεραπεία του διαβήτη συνίσταται στη διαίτα, τα υπογλυκαιμικά δισκία, την ινσουλίνη, τη μεταμόρφωση και γκριάτις ή νησιδίων και τη σωματική άσκηση. Η θεραπεία των επιπλοκών δεν διαφέρει από την θεραπεία παρομοίων παθολογικών καταστάσεων που παρατηρούνται σε μη διαβητικά άτομα όπως π.χ. έμφραγμα μυοκαρδίου κλπ. ενώ για την αμφιβληστροειδοπάθεια εφαρμόζουμε ακτινοβολία με λέιζερ ή βιτρεκτομή. Στις νευροπάθειες η χορήγηση ανασταλτών της σύνθεσης της σορβιτόλης (σορβινίλ) δεν έχει αποδείξει ακόμη την χρησιμότητά της.

Διαίτα

Η διαίτα έχει περάσει από πολλά στάδια διαμέσου του χρό-

νου. Παρόλ' αυτά ακόμη και τώρα δεν υπάρχει διαίτα αποδεκτή από όλους. Οι ιατροί των περασμένων αιώνων όπως ο Thomas Willis¹, ο Rollo², ο Duruytren³ και άλλοι συνιστούσαν διαίτες διαφορετικές ο καθένας, που όμως στην πλειοψηφία τους ήταν φτωχές σε θερμίδες. Οι σχετικά νεότερες πριν από την ανακάλυψη της ινσουλίνης το 1922 από τους Banting και Best είχαν και αυτές σαν κύριο χαρακτηριστικό την μειωμένη ποσότητα θερμίδων. Μετά την ανακάλυψη της ινσουλίνης πολλοί συνιστούσαν διαίτες περισσότερο ελεύθερες, ενώ δεν υπήρχε και κύλι ομοφωνία όσον αφορά στη σύνθεση των επί μέρους συστατικών της τροφής.

Σήμερα εξακολουθεί να υπάρχει διχογνωμία και οι συνιστώμενες διαίτες διαφέρουν από χώρα σε χώρα αλλά και από θεραπευτή σε θεραπευτή⁴. Μερικά από τα ερωτήματα που παραμένουν και δεν έχουν απαντηθεί είναι εάν θα πρέπει να ελαττωθούν σημαντικά οι υδατάνθρακες ή όχι και ποιός ο καταλληλότερος τύπος τους (άμυλο κλπ.), ποιά τα ποσοστά των λιπών και πρωτεϊνών και τι είδη λιπών είναι προτιμότερα, καθώς και ποιά γλυκαντικά πρέπει να χρησιμοποιούνται. Βέβαια σε γενικές γραμμές τα ερωτήματα ισχύουν και για την διατροφή του υγιούς πληθυσμού, όχι μόνο των⁵ διαβητικών. Στους τελευταίους όμως δημιουργούνται επιπρόσθετα προβλήματα, γιατί υπάρχει η υπεργλυκαιμία που συνοδεύεται πάρα πολύ συχνά από υπερλιπιδαιμία.

Η μοντέρνα τάση στις διαίτες, τουλάχιστον όσον αφορά τους μη ινσουλινοεξαρτώμενους διαβητικούς, που κατά κανόνα είναι παχύσαρκοι, είναι ο περιορισμός των θερμίδων. Η ελάττωση του βάρους που επιτυγχάνεται έχει ευεργετικό αποτέλεσμα στη ρύθμιση του διαβήτη, γιατί η παχυσαρκία προκαλεί αντίσταση των ιστών στην δράση της ινσουλίνης⁶. Η βελτίωση της υπεργλυκαιμίας με την απώλεια του βάρους είναι γενική, ενώ σε λίγες περιπτώσεις παρατηρείται και υποστροφή του διαβήτη⁶. Η ευεργετική επίδραση της διαίτας έχει αποδειχθεί και σε περιπτώσεις λιμών όπως στην πολιορκία των Παρισίων από τους Γερμανούς το 1870 ή στον Β' Π.Π. που οι διαβητικοί παρουσίασαν μεγάλη βελτίωση. Επίσης σημαντικό περιορισμός των θερμίδων υπερδιπλασίασε το προσδόκιμο ζωής ινσουλινοεξαρτώμενων διαβητικών πριν την ανακάλυψη της ινσουλίνης⁷.

Το ποσό των υδατανθράκων που πρέπει να χορηγείται στους διαβητικούς είναι ένα θέμα στο οποίο ακόμη επικρατεί μεγάλη σύγχυση. Οι διαί-

τες που εφαρμόζονται στο διαβήτη ξεκινούν από ποσοστό υδατανθράκων 40% που φθάνει το 80%. Οι πολύ υψηλές σε υδατάνθρακες διαίτες προέρχονται κυρίως από την Ινδία και οι εμπνευστές της ισχυρίζονται ότι έχουν μεγάλη επιτυχία, με την προσθήκη όμως στην τροφή μεγάλης ποσότητας φυτικών ινών⁸. Άλλοι όμως που χορήγησαν την ίδια διαίτα σε ασθενείς τους δεν είχαν τα ίδια αποτελέσματα⁹. Επίσης όταν η διαίτα περιέχει μόνον υψηλό ποσοστό υδατανθράκων δίχως την παράλληλη εμπλούτισή της με φυτικές ίνες δεν επιτυγχάνει βελτίωση της γλυκαιμίας¹⁰.

Αυτοί που συνιστούν την χρήση διαίτας πλούσιας σε φυτικές ίνες ισχυρίζονται ότι για να έχει ευεργετική επίδραση στο διαβήτη πρέπει να συνδυάζεται και με υψηλό ποσοστό υδατανθράκων. Πιρατήρησαν ότι με αυτό τον τρόπο βελτιώθηκε τόσο η υπεργλυκαιμία όσο και η υπερχοληστεριναιμία¹¹.

Το μειονέκτημα στη χρήση των φυτικών ινών είναι ότι όταν δίδονται όχι υπό μορφή τροφής αλλά αυτούσιες για να περιοριστεί ο όγκος της τροφής, προκαλούν γαστρεντερικές διαταραχές σε μεγάλο ποσοστό ατόμων. Ένας άλλος πιθανός κίνδυνος από τη χρήση των φυτικών ινών είναι η δυσαπορρόφηση αλάτων και βιταμινών¹². Επίσης το μεγάλο ποσό φυτικών ινών που χρειάζεται για να υπάρχει αποτέλεσμα κάνει αυτού του είδους τις διαίτες δύσχρηστες.

Η ιδανική σύνθεση των υδατανθράκων στην διαίτα παραμένει επίσης άγνωστη. Είθισται να απαγορεύεται η χρήση κεκαθαμένων υδατανθράκων, όπως η σακχαρόζη και η φρουκτόζη, ώστε να αποφεύγεται η απότομη αύξηση της γλυκόζης του αίματος που ακολουθεί την ταχεία απορρόφηση τους από το έντερο. Εντούτοις υπάρχουν ερευνητές που αμφισβητούν την ορθότητα αυτής της απαγόρευσης γιατί στα πειράματά τους διαπίστωσαν ότι δεν υπήρχε διαφορά στην γλυκόζη του αίματος μετά βρώση διαφόρων ειδών υδατανθράκων¹³. Πιθανολογείται ότι, όταν κεκαθαμένοι υδατάνθρακες χορηγούνται ταυτόχρονα με άλλες τροφές, η συμπεριφορά τους όσον αφορά την υπεργλυκαιμία δεν διαφέρει από τους άλλους υδατάνθρακες.

Το ποσό των πρωτεϊνών που πρέπει να χορηγούνται στους διαβητικούς είναι και αυτό συζητήσιμο. Γενικά συνιστάται ποσότητα πρωτεϊνών 15-20% των ολικών θερμίδων ημερησίως, εφόσον δεν υπάρχει νεφρική βλάβη.

Η αυξημένη αθηροσκλήρυνση και η υπερλιπιδαιμία που συνοδεύει συχνά τους διαβητικούς

είχαν σαν αποτέλεσμα να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στο ποσό και τη σύνθεση των λιπών της τροφής σ' αυτούς. Ήταν γνωστό από τον 18ο αιώνα ακόμη ότι το αίμα των αρρυθμιστών διαβητικών είχε γαλακτώδη χροιά. Επανειλημμένες μελέτες έχουν δείξει ότι στους διαβητικούς υπάρχει αύξηση στα τριγλυκερίδια του αίματος, ενώ δεν υπάρχει ομοφωνία όσον αφορά την χοληστερίνη¹⁴. Ειδικότερα στους περισσότερους ινσουλινοεξαρτώμενους διαβητικούς που δεν είναι καλά ρυθμισμένοι υπάρχει αύξηση των VLDL με χαμηλό HDL, ενώ πιθανώς αύξηση των LDL¹⁵. Οι ίδιες μεταβολές εμφανίζονται και στους μη ινσουλινοεξαρτώμενους διαβητικούς¹⁶. Τα αίτια της υπερλιπιδαιμίας στους διαβητικούς αποδίδονται ή στην αύξηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων από την μειωμένη ποιότητα ινσουλίνης ή στην υπερπαραγωγή VLDL από την υπερινσουλιναμία λόγω της αντίστασης των ιστών στην ινсуλίνη ή στην μειωμένη κάθαρση των χυλομικρών και VLDL από το πλάσμα^{17,18}.

Η αρτηριοσκλήρυνση όπως είναι γνωστό είναι πολύ πιο συχνή στους διαβητικούς από τον γενικό πληθυσμό¹⁹. Ιδιαίτερα ευαίσθητες είναι οι γυναίκες τόσο σε σχέση με τις υγείες όσο και με τους άνδρες²⁰. Στις γυναίκες μάλιστα εμφανίζονται συχνά εμφράγματα και πριν την εμμηνόπαυση που είναι σπάνια στις υγείες.

Η αρτηριοσκλήρυνση θα μπορούσε να αποδοθεί μόνο στην υπερλιπιδαιμία, αλλά το γεγονός ότι η υπεργλυκαιμία αμέσως ή εμμέσως επηρεάζει δυσμενώς ορισμένους αθηρογενετικούς παράγοντες όπως τα αιμοπετάλια, την πήξη του αίματος και την ινωδόλυση υποδηλώνει ότι η αρτηριοσκλήρυνση είναι πολλαπλής αιτιολογίας^{21,22}. Πιθανώς εκτός από τους γνωστούς να υπάρχουν και άγνωστοι παράγοντες που να επηρεάζουν την εμφάνισή της.

Άτομα με αύξηση των χυλομικρών απαντούν ευνοϊκά στην ελάττωση του λίπους από την τροφή²³. Η μείωση των χυλομικρών αποτρέπει μία πιθανή παγκρεατίτιδα. Ορισμένοι συνιστούν όχι μόνο τη μείωση των λιπών στο 20% των ολικών ημερήσιων θερμίδων αλλά και την αντικατάστασή τους κατά το μεγαλύτερο μέρος από ιχθυέλαιο, υποστηρίζοντας ότι έτσι είχαν σημαντική βελτίωση τόσο στα τριγλυκερίδια όσο και στην χοληστερίνη²⁴. Εάν συνοδευτεί μάλιστα και από απώλεια βάρους του ασθενούς η μείωση είναι ακόμη μεγαλύτερη. Αλλά και μόνη η ελάττωση του βάρους του ασθενούς μετά από περιορισμό των θερμίδων ελαττώνει σημαντικά τα τριγλυκε-

ρίδια²⁵ ή και την χοληστερίνη²⁶.

Τα τεχνητά γλυκαντικά που χρησιμοποιούνται στην Ελλάδα είναι η σακχαρίνη, η σορβιτόλη και η ασπαρτάμη. Η σακχαρίνη απορροφάται από το έντερο και αποβάλλεται αυτούσια δια των νεφρών. Από θερμιδική άποψη το ισοζύγιο της είναι επομένως μηδενικό. Μεγάλες δόσεις σακχαρίνης που χορηγήθηκαν σε επίμυες προκάλεσαν καρκίνο της ουροδόχου κύστεως, αλλά στους ανθρώπους παρόμοια ενέργεια δεν διαπιστώθηκε.

Η σορβιτόλη είναι αλκοόλη της γλυκόζης. Μετά την απορρόφησή της από το έντερο και την πρόσληψή της από το ήπαρ μετατρέπεται σε γλυκόζη ή φρουκτόζη μέσω της οδού της πολυόλης. Από θερμιδική άποψη η χορήγησή της δεν προσφέρει πλεονεκτήματα, απλώς αυτοί που την συνιστούν ισχυρίζονται ότι η άργη μετατροπή της σε γλυκόζη αποτρέπει την απότομη άνοδο της γλυκόζης στο αίμα. Τόσο στους φακούς του οφθαλμού με καταρράκτη²⁷, όσο και στα νεύρα με νευροπάθεια²⁸ παρατηρήθηκαν υψηλά ποσοστά σορβιτόλης, που τουλάχιστον στον καταρράκτη είναι και η αιτία της βλάβης. Καθώς ο οργανισμός παράγει ο ίδιος εύκολα σορβιτόλη από την γλυκόζη και φρουκτόζη, οι βλάβες δεν μπορεί να αποδοθούν στην σορβιτόλη της τροφής και για τον επιπρόσθετο λόγο ότι παρατηρούνται τόσο σ' εκείνους που κάνουν χρήση σορβιτόλης όσο και σ' εκείνους που δεν κάνουν. Αυτό όμως δεν αποκλείει την πιθανότητα πρόκλησης βλάβης από την εξωγενή σορβιτόλη ή την επιδεινώση μιας ήδη υπάρχουσας. Άλλη παρενέργεια της σορβιτόλης είναι ότι προκαλεί συχνά διάρροια.

Η ασπαρτάμη προέρχεται από τα αμινοξέα και είναι ισχυρή γλυκαντική ουσία με ελάχιστο ποσό θερμίδων. Χρησιμοποιείται και αυτή όπως και η σορβιτόλη σαν γλυκαντικό τόσο σε ποτά (καφές, πορτοκαλάδα κλπ.) όσο και σε γλυκά. Η λήψη μεγάλων ποσών της σε συχνά χρονικά διαστήματα σε πειραματόζωα έχει συνοδευτεί από εγκεφαλική δυσλειτουργία²⁹, γι' αυτό και η χρήση της θα πρέπει να είναι προσεκτική. Σε μικρές δόσεις δεν δημιουργεί παρενέργειες.

Υπογλυκαιμικά δισκία

Υπάρχουν σε δύο μεγάλες κατηγορίες: τις σουλφονουλορίες και τις διγουανιδες ή διγουανιδίνες. Χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του διαβήτη εδώ και 30 χρόνια περίπου, αλλά μόνο τελευταία γίνονται εντατικές προσπάθειες για τον ακριβή προσδιορισμό της δράσης τους.

Σουλφονουλουρίες

Είναι παράγωγα των σουλφοναμιδών. Η υπογλυκαιμική τους δράση ανακαλύφθηκε τυχαία στη Γαλλία κατά την κατοχή, όταν η χορήγησή τους σε τυφικούς ασθενείς προκάλεσε την εμφάνιση υπογλυκαιμίας³⁰.

Ο τρόπος δράσεως των σουλφονουλουριών δεν είναι απόλυτα γνωστός. Για ένα μικρό χρονικό διάστημα ολίγων μηνών, με άγνωστο μηχανισμό, αυξάνει την έκκριση ινσουλίνης μετά διεγερση του παγκρέατος από ινσουλινοεκκριτικές ουσίες όπως η γλυκόζη³¹. Άλλες δράσεις τους είναι η ελάττωση της παραγωγής γλυκόζης από το ήπαρ³² και η ηυξημένη πρόσληψη γλυκόζης από τους ιστούς επί παρουσία ινσουλίνης δρώντας πιθανότατα σε μεταυποδοχιακό επίπεδο³³.

Οι σουλφονουλουρίες είναι δραστικές στο μεγαλύτερο ποσοστό των μη ινσουλινοεξαρτώμενων διαβητικών. Η πτώση της γλυκόζης είναι άλλοτε σημαντική και άλλοτε μικρή, ενώ υπάρχει και ένα μικρό ποσοστό ασθενών που δεν επηρεάζονται καθόλου από τη χορήγησή τους³⁴. Συνήθως οι ασθενείς αυτοί έχουν πολύ μικρή έκκριση ινσουλίνης.

Η δράση των σουλφονουλουριών μπορεί να εξακολουθεί για χρόνια αναλλοίωτη, αλλά το πιθανότερο είναι ότι με την πάροδο των ετών ένας συνεχώς αυξανόμενος αριθμός διαβητικών εμφανίζει δευτεροπαθή αποτυχία στις σουλφονουλουρίες^{35,36}. Σε λίγες περιπτώσεις η αλλαγή του σκευάσματος με κάποιο άλλο μπορεί και πάλι να βελτιώσει τη γλυκόζη του αίματος, συνήθως όμως η δευτεροπαθής αποτυχία επεκτείνεται και στις υπόλοιπες σουλφονουλουρίες.

Η επίδραση των σουλφονουλουριών στα επίπεδα των λιπιδίων του αίματος είναι αμφιλεγόμενη. Οι περισσότεροι ερευνητές δεν διαπίστωσαν μεταβολή τους, ενώ μερικοί παρατήρησαν αύξηση ή ελάττωση αυτών³⁷⁻³⁹.

Η κυριότερη ένδειξη για την χορήγηση σουλφονουλουριών είναι διαβητικοί ασθενείς τύπου II κανονικού βάρους ή ισχνοί. Μπορεί όμως να χρησιμοποιηθούν και σε παχύσαρκους ασθενείς που αδυνατούν να ακολουθήσουν διαιτητική αγωγή.

Οι ασθενείς που κυρίως ωφελούνται από τις σουλφονουλουρίες είναι οι μέσης και μεγάλης ηλικίας. Οι πιθανότητες επιτυχούς θεραπείας ελαττώνονται σημαντικά σε άτομα ηλικίας κάτω των 40 ετών. Πιθανώς και εδώ η αιτία είναι πολύ μειωμένη έκκριση ινσουλίνης.

Γενικά οι σουλφονουλουρίες είναι φάρμακα πολύ ασφαλή. Οι συχνότερες παρενέργειές τους είναι γαστρεντερικές διαταραχές, αλλεργικές εκδηλώσεις, αποφρακτικός ίκτερος αλλεργικού τύπου, ουδετεροπενία, κατακράτηση ύδατος, ερυθρότητα προσώπου μετά από λήψη αλκοόλης και υπογλυκαιμία.

Η ερυθρότητα του προσώπου εμφανίζεται σε άτομα που λαμβάνουν κυρίως χλωροπροπαμίδη. Διατυπώθηκε η άποψη ότι οι ασθενείς με αυτή την ιδιότυπη αντίδραση είναι πολύ λιγότερο επιρρεπείς στις αγγειακές βλάβες από τους υπόλοιπους ασθενείς που δεν εμφανίζουν αυτή την παρενέργεια⁴⁰. Υπάρχουν όμως πολλοί που αμφισβητούν την ορθότητα αυτών των συμπερασμάτων⁴¹.

Η σοβαρότερη από τις επιπλοκές των σουλφονουλουριών είναι η υπογλυκαιμία. Στις περισσότερες περιπτώσεις δεν οφείλεται σε υπερβολική δόση, αφού ακόμη και μισό δισκίο ημερησίως προκάλεσε την εμφάνισή της, ενώ ήταν ελάχιστες οι περιπτώσεις που οι ασθενείς ελάμβαναν περισσότερα από 2 δισκία ημερησίως⁴².

Ιδιαίτερα ευαίσθητα είναι άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών, κυρίως όταν συνυπάρχει νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια. Μπορεί να εμφανισθεί και σε ασθενείς που μέχρι τότε ήταν αρρυθμιστοι. Πολλές φορές συγχέεται με εγκεφαλικά επεισόδια επειδή συχνά συμμετέχει και το πυραμιδικό. Ένα άλλο χαρακτηριστικό της είναι ότι μπορεί να διαρκεί για μέρες, κυρίως με την χλωροπροπαμίδη ή την γλιβενκλαμίδη, ή να υποτροπιάσει μετά την αρχική διόρθωσή της με την χορήγηση σακχαρούχων διαλυμάτων⁴³.

Αν και υπάρχει διαφορά στην δραστικότητα των διαφόρων σκευασμάτων, σημασία στην εκλογή του σκευάσματος έχει και η ηλικία του αρρώστου καθώς και η νεφρική και ηπατική λειτουργία. Άτομα υπερήλικα που μένουν μόνα τους πρέπει να μη χρησιμοποιούν σουλφονουλουρίες μακράς διάρκειας για να αποφύγουν μία πιθανή παρατεταμένη υπογλυκαιμία.

Γενικώς, οι σουλφονουλουρίες απαγορεύονται σε σοβαρή ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια. Σε μικρότερου βαθμού βλάβη, στους μεν νεφροπαθείς συνιστώνται σουλφονουλουρίες που μεταβολίζονται κυρίως στο ήπαρ σε ανενεργά προϊόντα όπως η γλιπιζίδη και η γλικλαζίδη, ενώ στους ηπατοπαθείς προτιμώνται σουλφονουλουρίες που αποβάλλονται αυτούσιες ή σχεδόν αυτούσιες από τα νεφρά όπως η χλωροπροπαμίδη και μερικώς η γλιβενκλαμίδη.

Η επίδραση των σουλφονυλουριών στην μικροαγγειοπάθεια δεν έχει ακόμη διευκρινισθεί. Ορισμένες μελέτες έδειξαν ευνοϊκή επίδραση⁴⁴, ενώ άλλες δεν παρατήρησαν κάτι τέτοιο⁴⁵. Το πιθανότερο είναι ότι οι σουλφονυλουρίες δεν επηρεάζουν τις βλάβες των μικρών αγγείων.

Το ίδιο αμφιλεγόμενη είναι και η επίδρασή τους στην μακροαγγειοπάθεια. Η χορήγησή τους κατ' άλλους συνοδεύτηκε από ελάττωση των λιπιδίων του αίματος, ενώ άλλοι αρνούνται ότι έχουν τέτοιο ευνοϊκό αποτέλεσμα³⁷⁻³⁹.

Παλαιότερη μελέτη εμφάνιζε ηυξημένα ποσοστά θανάτου από αθηροσκλήρυνση σε ασθενείς που θραπεύονταν με τολβουταμίδη⁴⁶. Στατιστικές μελέτες αμφισβήτησαν τα αρχικά ευρήματα⁴⁷, αλλά η προσφορά τους θετική ή αρνητική στις επιπλοκές του διαβήτη εξακολουθεί να παραμένει άγνωστη. Έως ότου όμως γίνει ακριβής εκτίμηση της συμπεριφοράς τους στις επιπλοκές του διαβήτη, και η καθογένεια των βλαβών περισσότερο γνωστή, είναι λογικό να συνιστάται η χρήση τους, γιατί η πτώση της γλυκόζης που επιτυγχάνουν είναι πιθανότερο να δρα ευνοϊκά παρά ουδέτερα ή αρνητικά στη θεραπεία του διαβήτη.

Διγουανίδες ή διγουανιδίνες

Είναι παράγωγα της γουανιδίνης. Στην Ελλάδα χρησιμοποιούνται μόνο η φαινφορμίνη και η μετφορμίνη. Ο τρόπος δράσεως των διγουανιδινών δεν είναι απόλυτα γνωστός. Το πιθανότερο είναι ότι υποβοηθούν την δράση της ινσουλίνης στους ιστούς επιδρώντας στους υποδοχείς της ινσουλίνης ή σε μεταυποδοχιακό επίπεδο⁴². Άλλες δράσεις τους που πιθανολογούνται είναι η αναστολή ή επιβράδυνση της απορρόφησης τροφών από το έντερο και επίδρασή τους στο ήπαρ με αναστολή της νεογλυκογονίας⁴⁹.

Η υπογλυκαιμική ενέργεια των διγουανιδινών υπολείπεται εκείνης των σουλφονυλουριών. Η κύρια ένδειξη τους είναι παχύσαρκοι διαβητικοί τύπου II που δεν πάσχουν επιπρόσθετα από καρδιακή, ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια. Είναι δυνατόν όμως να χρησιμοποιηθούν και σε άτομα κανονικού βάρους.

Από απόψεως δραστηριότητας, η φαινφορμίνη είναι πιθανώς ισχυρότερη της μετφορμίνης, επειδή όμως είναι πιο επικίνδυνη από τη μετφορμίνη, χρησιμοποιείται πολύ σπανιότερα.

Η συχνότερη παρενέργεια των διγουανιδινών είναι γαστρεντερικές διαταραχές, ενώ αρκετοί

ασθενείς αισθάνονται μία μεταλλική γεύση στο στόμα. Η σοβαρότερη όμως επιπλοκή της θεραπείας είναι η γαλακτική οξέωση, μία βαρεία κατάσταση με ποσοστό θανάτου άνω του 50%. Εμφανίζεται πολύ συχνότερα με την φαινφορμίνη παρά με την μετφορμίνη. Ο λόγος που η μετφορμίνη προκαλεί σπάνια γαλακτική οξέωση είναι ότι αποβάλλεται αναλλοίωτη με τα ούρα δίχως να μεταβολίζεται στο ήπαρ. Επομένως δεν επιδρά στα ένζυμα που μετατρέπουν σε πυροβικό το γαλακτικό οξύ και έτσι αποφεύγεται η άθροιση του τελευταίου⁵⁰.

Οι διγουανιδίνες συχνά στην πράξη συνδυάζονται με τις σουλφονυλουρίες. Ο συνδυασμός επιτυγχάνει μία επιπρόσθετη μείωση της γλυκαιμίας. Για τον συνδυασμό υπογλυκαιμικών δισκίων και ινσουλίνης θα αναφερθούμε στο κεφάλαιο της ινσουλίνης.

Φόβος υπογλυκαιμίας, όταν οι διγουανίδες χορηγούνται μόνες τους, πρακτικώς δεν υφίσταται. Κίνδυνος υπάρχει όταν χορηγούνται σε συνδυασμό με τις σουλφονυλουρίες ή την ινσουλίνη.

Όσον αφορά τη χρησιμότητα των διγουανιδινών στη θεραπεία του διαβήτη, ισχύει και γι' αυτές ό,τι αναφέρθηκε για τις σουλφονυλουρίες, δηλαδή ότι η συμβολή τους στην αποφυγή των επιπλοκών του διαβήτη παραμένει άγνωστη.

Ακαρβόζη

Είναι μία ολιγοσακχαρίδη η οποία όταν χορηγείται μαζί ή λίγο πριν από την λήψη υδατανθράκων αναστέλλει την απορρόφησή τους από τον γαστρεντερικό σωλήνα. Αυτό επιτυγχάνεται με την κατασταλτική δράση της στην α-γλυκοζιδάση. Ιδιαίτερα ευαίσθητη στην ακαρβόζη είναι η σακχαρόζη (ζάχαρη)⁵¹. Οι έντονες γαστρεντερικές διαταραχές που συχνά προκαλεί (μετεωρισμός, διάρροια, κοιλιακά άλγη) εμποδίζουν την ευρεία χρήση της.

Ινσουλίνη

Η ινσουλίνη ανακαλύφθηκε το 1922 από τους Banting και Best⁵² και έκτοτε έχει γίνει μεγάλη πρόοδος και ως προς την παρασκευή της και ως προς τον τρόπο χορήγησής της. Η χορήγησή της με σύριγγα ινσουλίνης, υποδοριώς έχει επικρατήσει να αποκαλείται συμβατική θεραπεία, ενώ χρησιμοποιείται ακόμη και η αντλία ινσουλίνης καθώς και το τεχνητό πάγκρεας.

Οι κυριότερες δράσεις της ινσουλίνης συνοψίζονται ως εξής: Αυξάνει την είσοδο στα κύτταρα υδατανθράκων, αμινοξέων και ελεύθερων λιπαρών οξέων, αναστέλλει την νεογλυκογονία και γλυκογονόλυση καθώς επίσης και την λιπόλυση, αυξάνει την καύση της γλυκόζης και τον σχηματισμό γλυκογόνου από την γλυκόζη.

Οι ενδείξεις ινσουλινοθεραπείας αφορούν πρωτίστως ινσουλινοεξαρτώμενους διαβητικούς. Χορηγείται επίσης και σε μη ινσουλινοεξαρτώμενους διαβητικούς που δεν ρυθμίζονται μόνο με την διαίτα και τα υπογλυκαιμικά δισκία. Άλλες περιπτώσεις που χορηγείται ινσουλίνη είναι εγκυμοσύνη, λοιμώξεις, καταστάσεις stress και μετά λήψη ορισμένων ορμονών ή φαρμάκων, ιδίως κορτιζόνης.

Τρεις τύποι ινσουλίνης χρησιμοποιούνται σήμερα στην θεραπεία του διαβήτη: Ο βόειος, ο χοίρειος και ο ανθρώπιος. Οι δύο πρώτοι προέρχονται από τα παγκρέατα των αντίστοιχων ζώων, ενώ ο τρίτος παράγεται ή από τον χοίρειο με την αλλαγή ενός αμινοξέως, ή από κολλοβακτηρίδια στα οποία εμφυτεύεται το γονίδιο της ινσουλίνης ή προϊνσουλίνης (βιοσυνθετική ινσουλίνη).

Στην συμβατική θεραπεία η χορήγηση της ινσουλίνης γίνεται μία, δύο ή περισσότερες φορές την ημέρα. Η πλειονότητα των ασθενών που θεραπεύονται με μία ένεση την ημέρα χρησιμοποιούν σκευάσματα που η ενέργειά τους διαρκεί 20-24 ώρες. Όταν χρησιμοποιούνται 2 ενέσεις την ημέρα, αυτές αποτελούνται από ινσουλίνες μακράς διάρκειας ή από συνδυασμό μιας ταχείας και μιας μέσης ή μακράς διάρκειας. Ο συνδυασμός μπορεί να είναι σταθερός στο σκεύασμα ή να γίνεται η μίξη της κρυσταλλικής (ταχείας) με την ινσουλίνη βραδείας δράσεως λίγο πριν την ένεση. Τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιείται επίσης η χορήγηση τριών ή περισσότερων ενέσεων κρυσταλλικής ινσουλίνης πριν τα γεύματα, ενώ στη μία από αυτές προστίθεται και ινσουλίνη μακράς διάρκειας, η οποία αντικαθιστά την βασική έκκριση ινσουλίνης που υπάρχει στα φυσιολογικά άτομα.

Τα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα για κάθε έναν από τους τρόπους που αναφέραμε είναι τα εξής: Ο πρώτος (μία ένεση ημερησίως) έχει το πλεονέκτημα ότι τόσο η αναρρόφηση και η μέτρηση της ποσότητας της ινσουλίνης στη σύριγγα, όσο και η ένεση γίνονται μόνο μία φορά την ημέρα.

Αυτό είναι πολύ σημαντικό, όταν αφορά άτομα που λόγω ηλικίας ή διαταραχής της όρασεως

εξαρτώνται από άλλους για την καθημερινή δόση της ινσουλίνης τους.

Τα μειονεκτήματα είναι ότι αφ' ενός η ρύθμιση του διαβήτη συνήθως δεν είναι πολύ καλή, ιδίως σε περιπτώσεις διαβήτη σοβαρής μορφής, και αφ' ετέρου τόσο η ποσότητα της τροφής όσο και οι ώρες των γευμάτων πρέπει να είναι κατά το δυνατόν καθορισμένες. Επίσης κατά την διάρκεια του 24ώρου η ποσότητα της κυκλοφορούμενης ινσουλίνης άλλοτε είναι πολύ μεγαλύτερη και άλλοτε υπολείπεται της αναγκαίας. Ακόμη διατυπώθηκε η άποψη ότι η υπερινσουλιναμία που υπάρχει κατά διαστήματα προάγει την αθηροσκλήρυνση²³.

Εκείνοι που μπορεί να χρησιμοποιούν με μεγαλύτερη επιτυχία τη μία ένεση είναι διαβητικοί τύπου II που διατηρούν από μόνοι τους κάποια έκκριση ινσουλίνης, υπό την προϋπόθεση ότι θα ρυθμίσουν ανάλογα και τις ώρες των γευμάτων τους.

Οι δύο ενέσεις την ημέρα επιτυγχάνουν καλύτερη ρύθμιση από την μία, αλλά και πάλι δεν είναι συνήθως πολύ ικανοποιητική. Ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας είναι μεγαλύτερος από τη μία ένεση. Οι άρρωστοι ιδίως νεαρής ηλικίας θεωρούν την βραδινή δόση ιδιαίτερα ενοχλητική, γιατί πιστεύουν ότι τους δημιουργεί προβλήματα στις εξόδους. Εκτός αυτού και πάλι δεν αποφεύγεται η πρόσκαιρη υπερινσουλιναμία.

Οι πολλαπλές ενέσεις ημερησίως έχουν το πλεονέκτημα ότι μιμούνται την φυσιολογική έκκριση της ινσουλίνης του οργανισμού και έτσι η ρύθμιση του διαβήτη είναι η δυνατόν ιδανικότερη. Υπάρχει η δυνατότητα μεταβολής της ώρας των ενέσεων, ακόμη και παράλειψη μιας δόσης, εφ' όσον ο ασθενής δεν πάρει κάποιο από τα γεύματα. Η δόση της ινσουλίνης δεν είναι σταθερή αλλά μεταβάλλεται ανάλογα με την ποσότητα του ακολουθούμενου γεύματος. Αυτό παρέχει την δυνατότητα στον ασθενή να έχει δίαιτα περισσότερο ελεύθερη. Ιδιαίτερα ευνοούμενοι από τις πολλαπλές ενέσεις είναι οι ασθενείς με ασταθή διαβήτη και οι νεαροί διαβητικοί. Χρησιμοποιείται ακόμη και στην εγκυμοσύνη, όπου η καλή ρύθμιση είναι εγγύηση για ομαλό τοκετό.

Τα μειονεκτήματα της μεθόδου είναι η υψηλός κίνδυνος υπογλυκαιμίας, γι' αυτό και οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούν συχνά το σάκχαρο του αίματός τους, συνήθως με συσκευή αυτόματης μέτρησης. Οι πολλαπλές ενέσεις προκαλούν σε πολλούς ασθενείς απροθυμία να ακολουθήσουν αυτό το είδος θεραπείας, αν και έχουν

εφευρεθεί συστήματα που κάνουν εύκολη τη χορήγηση της ινσουλίνης ακόμη και σε πολυσύχναστους χώρους, όπως κέντρα διασκέδασης κλπ. Ακόμη έχει παρατηρηθεί ότι οι πολλαπλές ενέσεις ημερησίως αυξάνουν το ποσοστό αντισωμάτων εναντίον της ινσουλίνης, ανεξάρτητα από τον τύπο ινσουλίνης που χρησιμοποιείται⁵⁴. Τα αντισώματα βέβαια δεν επηρεάζουν την δόση της ινσουλίνης που χρειάζεται ο άρρωστος, είναι όμως δυνατόν να επιβραδύνουν τον χρόνο δράσης της⁵⁵.

Η αντλία ινσουλίνης είναι μία μικρή συσκευή που σταθεροποιείται στον κορμό του σώματος με ζώνη ή λευκοπλάστη. Μέσω ενός σωλήνος και μιας βελόνης καταλήγει στον υποδόριο ιστό της κοιλίας. Η συσκευή με ένα μηχανισμό ενίει συνεχώς ένα μικρό ποσό ινσουλίνης που αντιπροσωπεύει την βασική έκκριση και που οι μονάδες της καθορίζονται μετά από μελέτες για κάθε ασθενή. Μισή ώρα πριν τα γεύματα ο ασθενής, πιέζοντας ένα μηχανισμό, χορηγεί το ποσό της ινσουλίνης που επιθυμεί ανάλογα με το γεύμα που θα επακολουθήσει. Τα ποσά ινσουλίνης που χρειάζεται ο ασθενής για κάθε γεύμα υπολογίζονται μετά από δοκιμές με διάφορα τρόφιμα.

Οι ενδείξεις και τα πλεονεκτήματα της αντλίας ινσουλίνης είναι οι ίδιες με τις πολλαπλές ενέσεις. Η διαφορά στις δύο μεθόδους, εκτός από την τεχνική, είναι ότι στην αντλία η βασική έκκριση ινσουλίνης επιτυγχάνεται με συνεχή έγχυση κρυσταλλικής ινσουλίνης, ενώ στην άλλη με εφ' άπαξ χορήγηση ινσουλίνης μακράς διάρκειας.

Τα μειονεκτήματα της μεθόδου είναι ότι είναι δυνατόν να συμβεί μηχανική βλάβη στο μηχανήμα και να μην τροφοδοτεί τον οργανισμό με ινσουλίνη, ενώ ο ασθενής δεν το αντιλαμβάνεται. Το ίδιο μπορεί να συμβεί όταν οι μπαταρίες του οργάνου αχρηστευθούν και δεν αντικατασταθούν έγκαιρα. Επίσης το κόστος της συσκευής είναι αρκετά υψηλό. Λοιμώξεις στο σημείο της βελόνας είναι πιθανές αν και όχι πολύ συχνές. Πολλοί ασθενείς αποστρέφονται τη χρήση της συσκευής, ιδίως τους καλοκαιρινούς μήνες για κοσμητικούς λόγους. Όσον αφορά την υπογλυκαιμία και την δημιουργία αντισωμάτων, ισχύει και για την αντλία ό,τι αναφέρθηκε για τις πολλαπλές ενέσεις^{55,56}.

Το τεχνητό πάγκρεας είναι ένα όργανο το οποίο αποτελείται πρωταρχικά από ένα μηχανισμό αυτόματης χορήγησης ινσουλίνης, ανάλογα με το επίπεδο της γλυκόζης του αίματος και μία

συσκευή συνεχούς μετρήσεως της γλυκόζης του αίματος. Μία βελόνα βρίσκεται συνεχώς ενδοφλέβια για την μέτρηση της γλυκόζης. Με έναν άλλον σωλήνα χορηγείται η αντίστοιχη για το επίπεδο της γλυκόζης ποσότητα ινσουλίνης. Εάν η γλυκόζη του αίματος πέσει σε υπογλυκαιμικά επίπεδα, τότε αυτόματα τροφοδοτείται ο οργανισμός πάλι ενδοφλεβίως με γλυκόζη.

Το τεχνητό πάγκρεας χρησιμοποιείται σε εγχειρήσεις, σε έγκυες διαβητικές και γενικά σε καταστάσεις κυρίως χειρουργικές, όταν η ρύθμιση του διαβήτη με τους άλλους τρόπους είναι αδύνατη. Επιτυγχάνει σχεδόν φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης που δεν είναι δυνατά με τους άλλους τρόπους. Μειονεκτήματα είναι το υψηλό κόστος του και το γεγονός ότι ο ασθενής είναι υποχρεωμένος να είναι καθηλωμένος σε ένα δωμάτιο.

Τελευταία γίνεται συστηματική προσπάθεια για την δημιουργία ενός φορητού τεχνητού παγκρέατος που οι σωλήνες του θα καταλήγουν στον υποδόριο ιστό της κοιλίας και όχι ενδοφλεβίως. Αν και υπάρχουν ακόμη ορισμένες δυσκολίες στην τελειοποίησή τους, πιστεύεται ότι στο προσεχές μέλλον θα γίνει δυνατή η εφαρμογή του σε ευρεία κλίμακα.

Ανεξάρτητα από τον τρόπο και το είδος της ινσουλίνης που χρησιμοποιείται, η ινσουλινοθεραπεία αποτελεί το σημαντικότερο όπλο στη θεραπεία του διαβήτη. Για τους ινσουλινοεξαρτούμενους διαβητικούς είναι απαραίτητη για την διατήρηση της ζωής, ενώ για τους ασθενείς τύπου II που δεν ρυθμίζονται με δίαιτα και δισκία, πρέπει να συνιστάται για να αισθάνονται καλύτερα και για να αποφευχθεί ή επιβραδυνθεί η εμφάνιση των επιπλοκών.

Μετά την έναρξη της θεραπείας με ινσουλίνη οι άρρωστοι αισθάνονται ευεξία, ενώ εξαφανίζεται η αδυναμία και η εύκολη κόπωση που παρουσίαζαν μέχρι τότε. Χαρακτηριστικό είναι ότι πολλοί ασθενείς, επειδή τα συμπτώματα εμφανίζονται βαθμιαία και είναι χρόνια, δεν αντιλαμβάνονται την κατάστασή τους και την διαπιστώνουν μόνον μετά την βελτίωση που παρουσιάζουν με την ινσουλίνη. Το σφρίγος επανέρχεται, ενώ το σωματικό βάρος αυξάνεται, έστω και εάν η διατροφή τους περιέχει τις ίδιες ή και λιγότερες θερμίδες.

Οι επιπλοκές που κατά κύριο λόγο προσπαθούμε να αποφύγουμε με την θεραπεία στον διαβήτη είναι η μικροαγγειοπάθεια και η μακροαγγειοπάθεια. Η μικροαγγειοπάθεια δεν έχει διευκρινιστεί που οφείλεται, ούτε εάν εκτός από τους

μεταβολικούς παράγοντες υπεισέρχονται και κληρονομικοί ή ιδιοσυστατικοί. Οι Siperstein και σύν.⁵⁷ υποστήριξαν, μελετώντας το πάχος της βασικής μεμβράνης των αγγείων συγγενών διαβητικών που δεν είναι οι ίδιοι διαβητικοί, ότι η μικροαγγειοπάθεια είναι ανεξάρτητη από την κατάσταση του διαβήτη. Οι Leslie και Pyke⁵⁸ παρατήρησαν επίσης μία κληρονομική προδιάθεση στους αγγειακές βλάβες, όμως εκτεταμένες μελέτες που έγιναν σε ανθρώπους και ζώα στα οποία διάβητης προκλήθηκε από φάρμακα ή παγκρεατεκτομή, έδειξαν ότι η πορεία των βλαβών σε γενικές γραμμές συμβαδίζει στενά με την διαβητική κατάσταση^{59,60}. Άλλωστε, σε μεταμοσχευθέντες νεφρούς σε διαβητικά άτομα, παρατηρήθηκαν οι ίδιες αλλοιώσεις που αναπτύσσονται στους διαβητικούς, αν και οι νεφροί προέρχονταν από φυσιολογικά άτομα⁶¹.

Εκτός από την ρύθμιση πρέπει να υφίσταται και άλλοι παράγοντες που συμμετέχουν στη δημιουργία της μικροαγγειοπάθειας, γιατί υπάρχουν περιπτώσεις με κακή ρύθμιση που παραμένουν για χρόνια ελεύθεροι επιπλοκών, ενώ αντίθετα, άτομα με καλή ρύθμιση αναπτύσσουν γρήγορα αλλοιώσεις από τα αγγεία⁶².

Ενώ όμως σχεδόν όλοι παραδέχονται ότι η καλή ρύθμιση επιβραδύνει την εμφάνιση των επιπλοκών, οι γνώμες δίστανται στις περιπτώσεις που οι επιπλοκές έχουν ήδη εμφανισθεί. Εντατική ινσουλινοθεραπεία σ' αυτούς τους αρρώστους, κατ' άλλους μεν ανέστειλε ή και βελτίωσε τη μικροαγγειοπάθεια⁶³, κατ' άλλους δε την άφησε ανεπηρέαστη ή την επιβάρυνε⁶⁴.

Στην περίπτωση της αθηροσκληρύνσεως η κατάσταση είναι περισσότερο περίπλοκη. Θεραπεία με ινσουλίνη βελτιώνει τη υπερλιπιδαιμία και αυξάνει τα HDL. Όταν μάλιστα η θεραπεία είναι εντατική, οι τιμές των λιπιδίων του αίματος δεν διαφέρουν από εκείνες των φυσιολογικών ατόμων⁶⁵.

Θα περίμενε κανείς ότι με αυτή της τη δράση η ινσουλίνη θα ήταν αποτρεπτικός παράγων στην ανάπτυξη της μακροαγγειοπαθείας, αλλά μία μεγάλη μελέτη έδειξε ότι το ποσοστό θανάτου από αρτηριοσκληρυντικές βλάβες ήταν παρόμοιο σε εκείνους που έκαναν χρήση ινσουλίνης με εκείνους που θεραπευόταν μόνο με διαίτα⁶⁶. Βέβαια η μελέτη τελείωσε το 1975, εποχή που δεν χρησιμοποιείτο ακόμη η αντλία ινσουλίνης. Κατά πόσον η εντατική ινσουλινοθεραπεία θα έχει διαφορετικά αποτελέσματα θα φανεί στο μέλλον.

Η δυσκολία στην εξαγωγή ακριβών συμπερασμάτων σ' αυτές τις μελέτες έγκειται στο γεγονός ότι στη δημιουργία της αθηροσκληρύνσεως στους διαβητικούς υπεισέρχονται πολλοί παράγοντες ταυτόχρονα και γι' αυτό είναι εξαιρετικά δύσκολο να εκτιμηθεί η επίδραση, θετική ή αρνητική, ενός εκάστου εξ αυτών.

Θα πρέπει ακόμη να μη λησμονείται το γεγονός ότι η ινσουλίνη αυτή καθ' εαυτή είναι ίσως αθηρογενετικός παράγων, διότι in vitro προκαλεί αύξηση της πρόσληψης λιπών από το τοίχωμα της αορτής⁶⁷. Υπάρχει δηλαδή η πιθανότητα οι αρνητικές της επιδράσεις να αντιμάχονται τις θετικές στη δημιουργία της μακροαγγειοπάθειας. Βέβαια όταν υπάρχουν οι γνωστές ενδείξεις χορήγησης ινσουλίνης δεν πρέπει να υπάρχει δισταγμός. Τα ωφέλη είναι περισσότερα από τα μειονεκτήματα.

Οι τρεις τύποι ινσουλινών που χρησιμοποιούνται έχουν ομοιότητες αλλά και διαφορές μεταξύ τους. Η χοίρειος και η ανθρώπιος είναι περίπου ίδιες, ενώ η βόειος διαφέρει περισσότερο από τις άλλες δύο.

Τα χαρακτηριστικά της βοείου είναι ότι απορροφάται αργότερα από τις άλλες από το σημείο των ενέσεων, γι' αυτό και η ενέργειά της διαρκεί περισσότερο. Η χορήγησης της συνοδεύεται από τον σχηματισμό αντισωμάτων κατά της ινσουλίνης σε σημαντικό ποσοστό ατόμων. Συνήθως η δόση της ινσουλίνης που χρειάζεται το άτομο είναι η ίδια ανεξάρτητα από τον τύπο που χρησιμοποιείται. Σε ορισμένες όμως περιπτώσεις ο ασθενής χρειάζεται μεγαλύτερη δόση βοείου απ' ό,τι με τις άλλες ινσουλίνες.

Η χοίρειος διαφέρει από την ανθρώπειο κατά ένα μόνο αμινοξύ. Η απορρόφησή της από το σημείο της ενέσεως είναι ταχύτερη της βοείου, αλλά και ο χρόνος δράσης της βραχύτερος. Η παραγωγή αντισωμάτων είναι πολύ μικρότερη της βοείου⁶⁷.

Η ανθρώπειος, ως προς τον χρόνο δράσης της και την παραγωγή αντισωμάτων, είναι σχεδόν όμοια με την χοίρειο. Επίσης δεν διαφέρει και η δόση των δύο ινσουλινών. Με τα παρόντα σκευάσματα, τόσο αυτή όσο και η χοίρειος δεν καλύπτουν τον ασθενή για ολόκληρο το 24ωρο, γι' αυτό τις περισσότερες φορές είναι αναγκαία η χορήγηση δύο ενέσεων ημερησίως. Εάν επιθυμούμε μία ένεση την ημέρα, τότε θα πρέπει να χρησιμοποιούμε κατά προτίμηση σκευάσματα που να περιέχουν και βόειο ινσουλίνη.

Η ανθρώπειος ινσουλίνη, ενώ από απόψεως

ρυθμίσεως δεν προσέφερε πλεονεκτήματα στην θεραπεία του διαβήτη, έλυσε το πρόβλημα μελλοντικής έλλειψης της ορμόνης από το εμπόριο. Καθώς η ζήτηση της ινσουλίνης συνεχώς αυξάνει και η δυνατότητα παρασκευής της από τα ζώα είναι περιορισμένη, θα ερχόταν η εποχή που δεν θα επαρκούσε για τις ανάγκες της ανθρωπότητας. Τον κίνδυνο αυτό έρχεται να αποτρέψει η ανθρωπείος ινσουλίνη.

Η παραγωγή αντισωμάτων κατά της ινσουλίνης εμφανίζονται παλαιότερα σε ποσοστό σχεδόν 100% των ασθενών που έκαναν χρήση ινσουλίνης. Δεν οφείλονται αποκλειστικά στην ινσουλίνη, αλλά στο σύμπλεγμα της ινσουλίνης και άλλων ουσιών που βρίσκονται στο διάλυμα με τα συστατικά που προσθέτουμε για να επιβραδύνουμε την απορρόφηση της ινσουλίνης από το σημείο της ενέσεως.

Οι κεκαθαρισμένες ινσουλίνες που χρησιμοποιούνται τα τελευταία χρόνια ελάττωσαν σημαντικά τη δημιουργία αντισωμάτων, αλλά δεν την εξάλειψαν. Το χαρακτηριστικό τους είναι ότι δημιουργούν χαλαρές ενώσεις με την ινσουλίνη, δίχως να ανταγωνίζονται την δράση της. Ακόμη, διατυπώθηκε η άποψη ότι είναι ωφέλιμα στη ρύθμιση του διαβήτη, γιατί, καθώς αποχωρίζονται βαθμιαία από την ινσουλίνη, όταν πέφτουν τα επίπεδά της στο αίμα, δημιουργούν μία σταθερή παροχή ινσουλίνης στους ιστούς⁶⁵. Άλλοι όμως αμφισβητούν το ότι η ρύθμιση είναι καλύτερη, όταν υπάρχουν αντισώματα⁶⁹.

Οι ενέσεις ινσουλίνης είναι δυνατόν να συνοδευθούν από αλλεργικές αντιδράσεις. Είναι βέβαια πολύ σπανιότερες από παλαιότερα, αλλά ακόμη υπάρχουν. Σ' αυτές τις περιπτώσεις η αλλαγή σκευάσματος σχεδόν πάντοτε εξαλείφει την αλλεργία.

Η λιποατροφία και οι όγκοι ινσουλίνης στο σημείο των ενέσεων, που ήταν πολύ συχνό πριν από την εισαγωγή στη θεραπευτική των κεκαθαρισμένων ινσουλινών, έχουν σχεδόν εξαφανιστεί και πολύ σπάνια παρατηρούνται σήμερα.

Η υπογλυκαιμία είναι ο σοβαρότερος κίνδυνος από τη χρήση της ινσουλίνης. Όλοι σχεδόν οι διαβητικοί που υποβάλλονται για χρόνια σε θεραπεία με ινσουλίνη έχουν παρουσιάσει τουλάχιστον ένα επεισόδιο σοβαράς υπογλυκαιμίας και πολλά μικρότερα⁷⁰. Οι πολλαπλές ενέσεις και η αντίληψη ινσουλίνης συνοδεύονται συχνότερα από υπογλυκαιμικές κρίσεις. Για την αντίληψη λέγεται ότι αύξησε τον αριθμό θανάτων των διαβητικών από υπογλυκαιμία⁷¹, άποψη που όμως δεν βρίσκει

σύμφωνους όλους όσους ασχολούνται με διαβητικούς που χρησιμοποιούν αντλίες.

Ένας άλλος υπαρκτός κίνδυνος από την ινσουλινόθεραπεία είναι η επιτάχυνση της μικροαγγειοπάθειας σε άτομα που για καιρό ήταν αρρυθμιστικά. Η απότομη βελτίωση της γλυκαιμίας συνοδεύεται σε ένα ποσοστό ασθενών, άγνωστο πόσο, από μία σημαντική επιδείνωση της μικροαγγειοπάθειας⁷². Είναι δυνατόν να εμφανισθεί με οποιοδήποτε είδος θεραπείας, αλλά η αντίληψη ινσουλίνης, με την ικανοποιητική ρύθμιση του διαβήτη, που συνήθως επιτυγχάνει, είναι υπεύθυνη περισσότερο από τα άλλα είδη θεραπειών⁶⁴.

Υποστηρίχθηκε ότι η επιδείνωση της μικροαγγειοπάθειας είναι πρόσκαιρη και μάλιστα αναστρέψιμη⁷³, η προσωπική μας όμως εμπειρία είναι τελείως διαφορετική. Σε ασθενείς μας που μετά ινσουλινόθεραπεία παρουσίασαν επιβάρυνση ή για πρώτη φορά εμφάνιση μικροαγγειοπάθειας, μπορεί ερχόταν η κατάσταση να σταθεροποιηθεί, αλλά δεν υποστράφηκε. Μία μάλιστα ασθενής μας, που ενώ, όταν ήταν τελείως αρρυθμιστική, εμφάνιζε ελάχιστες βλάβες, με την αλλαγή ινσουλίνης και τη σημαντική βελτίωση της γλυκαιμίας, ανέπτυξε σε ελάχιστο διάστημα τόσο σοβαρές αλλοιώσεις, ώστε πέθανε μετά από 2 χρόνια, τυφλή, από νεφρική ανεπάρκεια.

Συνδυασμός ινσουλίνης και δισκίων

Ο διαβήτης τύπου II χαρακτηρίζεται γενικά από μία αντίσταση των ιστών στη δράση της ινσουλίνης⁷⁴. Αντίθετα, στον διαβήτη τύπου I οι ιστοί δείχνουν φυσιολογική συμπεριφορά στην ενέργεια της ινσουλίνης, ενώ προεξάρχει η βλάβη του παγκρέατος, αν και βρέθηκε και σ' αυτούς αντίσταση στην ινσουλίνη⁷⁵.

Η κύρια δράση των υπογλυκαιμικών δισκίων είναι να υποβοηθούν το έργο της ινσουλίνης στην περιφέρεια. Ως εκ τούτου είναι λογικό να υποθέσει κανείς ότι ο συνδυασμός τους με ινσουλίνη θα βελτίωνε τη ρύθμιση του διαβήτη στους μη ινσουλινεξαρτώμενους διαβητικούς (τύπου II). Στην πράξη φαίνεται ότι ο συνδυασμός προσφέρει κάποια βοήθεια. Χορήγηση σουλφονυλουριών σε διαβητικούς υπό ινσουλίνη είχε ως αποτέλεσμα στους μη ινσουλινεξαρτώμενους μία ελάττωση της ημερήσιας δόσης της ινσουλίνης, στους δε ινσουλινεξαρτώμενους καμία επίδραση, όπως άλλωστε και αναμενόταν⁷⁶.

Δεν είναι όμως όλοι σύμφωνοι με τη χρησιμοποίηση του συνδυασμού δισκίων και ινσουλίνης.

νης. Αυτοί που αρνούνται τον συνδυασμό πιστεύουν ότι και αν ακόμη εξοικονομεί λίγες μονάδες ινσουλίνης, δεν αντισταθμίζει τον κίνδυνο παρενέργειών, έστω και μικρών, από τη λήψη των δισκίων.

Οι περιπτώσεις που πιθανώς δικαιολογούν τη χρήση των δισκίων είναι όταν ο ασθενής παίρνει μία ένεση την ημέρα χωρίς να ρυθμίζεται ικανοποιητικά και θέλει να αποφύγει δεύτερη ένεση, και όταν υπάρχει βραδινή υπεργλυκαιμία που δεν βελτιώνεται με συνδυασμό ινσουλινών. Δεν είναι βέβαιο όμως ότι τα δισκία θα είναι αποτελεσματικά σ' αυτές τις περιπτώσεις.

Μεταμόσχευση παγκρέατος και νησιδίων

Οι μεταμοσχεύσεις παγκρέατος έχουν ξεπεράσει τις 1000 από τότε που άρχισαν το 1966 και συνεχώς αυξάνονται. Οι μεταμοσχεύσεις γίνονται ή με ολικό ή με τμήμα του παγκρέατος, συνήθως με πτωματικά μοσχεύματα, αλλά και από ζώντες δότες. Παλαιότερα, οι μεταμοσχεύσεις γίνονταν αποκλειστικά σε άτομα που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφρών, ενώ τα τελευταία χρόνια εκτελούνται και μεταμοσχεύσεις μόνο του παγκρέατος, αν και εξακολουθούν να είναι οι λιγότερες.

Ανάλυση 329 περιπτώσεων με λειτουργικό μόσχευμα που υπήρχαν το 1986 έδειξε ότι οι μισές περίπου λειτουργούσαν για λιγότερο από ένα χρόνο, ενώ 16 για περισσότερο από 4 χρόνια και 1 για 8,2 χρόνια⁷⁷. Από την ανάλυση φαίνεται ότι μακρόχρονα επιβίωση του μοσχεύματος είναι μάλλον σπάνια.

Οι επιτυχείς μεταμοσχεύσεις αποκαθιστούν στο φυσιολογικό τον μεταβολισμό των υδατανθράκων και η εξωγενής ινσουλίνη διακόπτεται. Όσον αφορά όμως την επίδραση της μεταμοσχεύσεως στην πορεία των επιπλοκών, ακριβή συμπεράσματα δεν έχουν ακόμη εξαχθεί, αλλά υποστηρίζεται ότι, όταν η μεταμόσχευση γίνει πριν εμφανισθούν οι βλάβες, τότε αυτές αποφεύγονται⁷⁸. Σε περίπτωση όμως που η μικροαγγειοπάθεια έχει ήδη αναπτυχθεί, τότε είναι αμφίβολο εάν αυτές βελτιώνονται ή όχι^{79,80}.

Τα προβλήματα με την μεταμόσχευση του παγκρέατος προέρχονται περισσότερο από τη θεραπεία με τα ανοσοκατασταλτικά, παρά από την εγχείρηση ή την απόρριψη. Τόσο η κυκλοσπορίνη, όσο και η κορτιζόνη και τα υπόλοιπα ανοσοκατασταλτικά που χρησιμοποιούνται, είναι φάρμακα με πολλές παρενέργειες, γι' αυτό και οι με-

ταμοσχεύσεις μόνο του παγκρέατος δίχως ταυτόχρονη μεταμόσχευση νεφρών, δεν γίνονται συχνά.

Η μεταμόσχευση νησιδίων πραγματοποιήθηκε σε πολύ μικρότερη κλίμακα από τη μεταμόσχευση του παγκρέατος. Ο κυριότερος λόγος είναι η δυσκολία που υπάρχει να εξαχθεί ικανός αριθμός νησιδίων, για να επιτύχει η μεταμόσχευση, επειδή δεν έχει ανακαλυφθεί ικανοποιητική μέθοδος αποχωρισμού των νησιδίων από το υπόλοιπο πάγκρεας.

Το πάγκρεας των εμβρύων έχει το πλεονέκτημα ότι τα κύτταρα των νησιδίων του πολλαπλασιάζονται *in vitro* και διαχωρίζονται ευκολότερα από το υπόλοιπο πάγκρεας, αλλά και πάλι χρειάζονται περίπου 10 παγκρέατα για μεταμόσχευση.

Από χειρουργική άποψη, η μεταμόσχευση των νησιδίων είναι απλή. Συνήθως εμφυτεύονται στην πυλαία φλέβα ή το περιτόναιον. Από θεραπευτική άποψη τα αποτελέσματα είναι όμως πενιχρά, αφού σε καμία περίπτωση δεν σταμάτησε εντελώς η χορήγηση εξωγενούς ινσουλίνης, απλώς μειώθηκε η δόση της⁸¹. Επίσης, η διάρκεια της λειτουργίας των νησιδίων δεν ξεπερνά συνήθως τους λίγους μήνες.

Προσπάθειες γίνονται να βρεθεί τρόπος τα νησιδία, με καλλιέργεια *in vitro* να χάνουν την αντιγονική τους δράση, και έτσι να μην απορρίπτονται από τον οργανισμό του δέκτη. Εάν οι προσπάθειες ευοδωθούν, θα αποφευχθεί η χορήγηση ανοσοκατασταλτικών. Μέχρι τώρα πάντως δεν έχει γίνει πρόοδος σ' αυτόν τον τομέα.

Άσκηση και διαβήτης

Η άσκηση παίζει σπουδαίο ρόλο στη χρησιμοποίηση της ενέργειας. Κατά την ηρεμία τα λιπαρά οξέα και τα κετονικά σώματα αντικαθιστούν τη γλυκόζη σαν ενέργεια στους μύες. Υπερκατανάλωση λιπαρών οξέων αντί της γλυκόζης παρατηρείται και στους διαβητικούς και παχύσαρκους. Άτομα που μένουν κλινήρη για περισσότερο από 48 ώρες αναπτύσσουν πρόσκαιρη ανωμαλία στην ανοχή της γλυκόζης.

Η άσκηση έχει ως αποτέλεσμα αύξηση της χρησιμοποίησης της γλυκόζης από τους ιστούς. Ασθενείς με I.G.T. (ελαττωματική ανοχή γλυκόζης), μετά φυσική άσκηση παρουσίασαν βελτίωση στην ανοχή γλυκόζης⁸². Επίσης, είναι γνωστό ότι ινσουλινοεξαρτώμενοι διαβητικοί και σε μικρότερο βαθμό ασθενείς με δισκία⁸³ παθαίνουν

υπογλυκαιμία μετά από σωματική κόπωση. Ακόμη έχει αποδειχθεί ότι η άσκηση βελτιώνει τον διαβήτη ασθενών που δεν λαμβάνουν ινσουλίνη⁸⁴.

Ενώ όμως η άσκηση είναι ωφέλιμη στους διαβητικούς που είναι σχετικά ρυθμισμένοι, στον αρρυθμικο διαβήτη η κατάσταση είναι διαφορετική. Η άσκηση σ' αυτές τις περιπτώσεις προκαλεί υπέρμετρη αύξηση των κατεχολαμινών που κυκλοφορούν στο αίμα, με αποτέλεσμα υπεργλυκαιμία κετονουρία και μεγαλύτερη από την συνηθη ταχυκαρδία⁸⁵. Μετά χορήγηση ινσουλίνης, η συμπεριφορά των ασθενών στην άσκηση επανέρχεται στο φυσιολογικό.

Η έντονη μυϊκή εργασία προκαλεί στα άτομα λευκωματουρία. Αυτή είναι πιο εξερισμασμένη στους διαβητικούς, ανεξάρτητα εάν υπάρχει εμφανής νεφρική βλάβη ή όχι⁸⁶. Αν και δεν γνωρίζουμε την ακριβή επίδραση της «φυσιολογικής» λευκωματουρίας στη λειτουργία των νεφρών, υπάρχουν ενδείξεις ότι η λευκωματουρία αυτή καθ' εαυτή είναι επιβλαβής για τους νεφρούς. Επομένως, επίπονη μυϊκή εργασία θα πρέπει να μη συνιστάται στους διαβητικούς.

Ένας πρόσθετος λόγος, που οι διαβητικοί θα πρέπει να είναι προσεκτικοί με την έντονη μυϊκή άσκηση, είναι ότι εμφανίζουν υψηλό ποσοστό αθηροσκληρύνσεως. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αιφνίδιο θάνατο, εάν μάλιστα συνυπάρχει και νευροπάθεια που μπορεί να καλύψει προειδοποιητικά συμπτώματα ισχαιμίας (άλγος).

Κυκλοσπορίνη

Η κυκλοσπορίνη είναι ουσία που χρησιμοποιείται στις μεταμοσχεύσεις για να αποφευχθεί απόρριψη του μοσχεύματος. Επειδή πιστεύεται ότι στον ινσουλινοεξαρτώμενο διαβήτη υπάρχει αυτοναοσοποίηση, έγινε προσπάθεια θεραπείας του με κυκλοσπορίνη, ώστε να αποφευχθεί η καταστροφή των νησιδίων. Η χορήγησή της με την εμφάνιση της νόσου είχε σαν αποτέλεσμα την ελάττωση της δόσης ή και την διακοπή της ινσουλίνης σε ποσοστό 50% των ασθενών⁸⁷. Η αποτελεσματικότητά της με την πάροδο του χρόνου μειώνεται και εξαφανίζεται τελείως με την διακοπή του φαρμάκου. Για να επιτευχθεί θεραπευτικό αποτέλεσμα, θα πρέπει η δόση να είναι μεγάλη, που συνεπάγεται όμως αυξημένο κίνδυνο παρενεργειών γι' αυτό και η χρήση της θα πρέπει να περιορίζεται σε ειδικά κέντρα με στενή παρακολούθηση του ασθενούς⁸⁸. Οι σημαντικότερες

βλάβες που προκαλεί η κυκλοσπορίνη εντοπίζονται στους νεφρούς και το ήπαρ.

Abstracts

Alerizos M. Treatment of diabetes mellitus: Benefits and risks. *Hellen Diabetol Chron*, 1988, 1: 24-37.

Successful treatment of diabetes mellitus means good general condition with minimal or no complications. Diet is of fundamental significance in the treatment although the ideal composition of foods has not yet been defined. Hypoglycemic agents are efficacious in lowering blood glucose, but their significance in the course of vascular lesions is unknown. Insulin improves diabetic control and other parameters; however it is doubtful if it is able to protect patients from the complications. Exercise, with some precautions, is useful adjunct in the treatment of diabetes. Finally the use of cyclosporine in newly diagnosed diabetic children should be limited to special trials under close supervision.

Βιβλιογραφία

1. Willis T. Opera omnia. Geneva 1695.
2. Rollo J. An account of two cases of the diabetes mellitus; to which are added a general view of the nature of the disease and its appropriate treatment. London: T. Dilly at the Poultry; 1797.
3. Dupuyren G, Thénard A. Mémoire sur la diabète sucré. *J Med Clin Pharm* 1806; 12: 77-111.
4. Triswell AS, Thomas BJ, Brown AM. Survey of dietary policy and management in British diabetic clinics. *Br Med J* 1975; 4: 7.
5. Prager R, Wallace P, Olefsky JM. In vivo kinetics of insulin action on peripheral glucose disposal and hepatic glucose output in normal and obese subjects. *J Clin Invest* 1986; 78: 472-81.
6. Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Other Categories of Glucose Intolerance. National Diabetes Data Group. *Diabetes* 1979; 28: 1055.
7. Allen EM, Stillman E, Uitz R. Total dietary regulation in the treatment of diabetes. Monograph of the Rockefeller Institute for Medical Research 1919; 11.
8. Wiswanathan M, Snehgathae, Ramachandran A, Mohan E. High carbohydrate diet in diabetes. Long term experience in: Proceedings of the Tenth International Diabetes Federation Congress, Vienna. Editor Waldhäusl W. Excerpta Medica, Amsterdam 1979; p. 84.
9. Hoffman CR, Fineberg SE, Howey DC, et al. Shortterm effects of a high-fiber, high-carbohydrate diet in very obese diabetic individuals. *Diabetes Care* 1982; 5: 605.

10. Perrotti N, Santoro D, Genovese S, et al. Effect of digestible carbohydrate on glucose control in insulin-dependent diabetic patients. *Diabetes Care* 1984; 7: 354-59.
11. Anderson JW. Dietary fiber. Paper presented at the Symposium on «Diet and Diabetes». Chicago 1985; 11.
12. Eastwood MA, Passmore R. Dietary fiber. *Lancet* 1983; 2: 202-6.
13. Steiner G. Diabetes and Atherosclerosis. An Overview. *Diabetes* 1981; 30 Suppl 2: 1-7.
14. Bantle JP, Laine DC, Castle GW, et al. Postprandial glucose and insulin responses to meals containing different carbohydrates in normal and diabetic subjects. *N Engl J Med* 1983; 309: 7-12.
15. Sasenko JM, Breslow JL, Miettinen OS, Gabbay KH. Hyperglycemia and plasma lipid levels: a prospective study of young insulin dependent diabetic patients. *N Engl J Med* 1980; 302: 650-54.
16. Biesbroeck RC, Alberts JJ, Wahl PW, et al. Abnormal composition of high density lipoproteins in non-insulin-dependent diabetics. *Diabetes* 1982; 31: 126-131.
17. Olefsky JM, Farquhar JWR and Reaven JM. Reappraisal of the role of insulin in hypertriglyceridemia. *Am J Med* 1974; 57: 551-60.
18. Reaven GM and Greenfield MS. Diabetic hypertriglyceridemia. Evidence for Three Clinical Syndromes. *Diabetes* 1981; 30 Supplement 2: 66-75.
19. Warren S, Le Compte PM, Legg MA. The Pathology of Diabetes Mellitus. 4th edition. Philadelphia. Lee and Febiger 1966; p. 186.
20. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB and Dawber TR. Diabetes, blood lipids and the role of obesity in coronary heart disease risk in women. *Ann Intern Med* 1977; 87: 393-97.
21. Fuller JJ, Sphipley MJ, Rose G, Jarrett RJ and Keen H. Coronary heart disease risk and impaired glucose tolerance. *Lancet* 1980; 1: 1373-76.
22. Reaven GM and Steiner G. Proceedings of a Conference on Diabetes and Atherosclerosis. *Diabetes* 1981; 30 Suppl. 2: 1-104.
23. Brunzell JD, Bierman EL. Chylomicronemia syndrome. *Med Clin North Am* 1982; 66: 455-68.
24. Phillipson B, Rothrock DW, Donnor WE, Harris WS, Hlingsworth DR. Reduction of plasma lipids, lipoproteins and apoproteins by dietary fish oils in patients with hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 1985; 312: 1210-6.
25. Howard BW, Savage PJ, Naguleswaran N, et al. Changes in plasma lipoproteins accompanying diet therapy in obese diabetics. *Atherosclerosis* 1979; 33: 445-56.
26. Henry RR, Wiest-Kent TA, Scheaffer L, Kolterman OG, Olefsky JM. Metabolic consequences of very-low-calorie diet therapy in obese non-insulin-dependent diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes* 1986; 35: 155-64.
27. Kimoshita JJ, Kador P and Datiles M. Aldose reductase in diabetic cataracts. *JAMA* 1981; 246: 257-61.
28. Gabbay KH. The sorbitol pathway and the complications of diabetes. *N Engl J Med* 1973; 288: 831-36.
29. Wuriman RJ. Neurochemical changes following high-dose aspartame with dietary carbohydrates (letter). *N Engl J Med* 1983; 309: 429-30.
30. Jambon M, Chaptal J, Vedel A, Schaap J. Accidents hypoglycémiques graves par un sulfamidothiazol (le VK 57 ou 2254 Rp). *Montpell Med.* 1942; 22: 441.
31. Grodsky GM, Epstein GH, Fanskiak, Karam JH. Pancreatic action of the sulfonylureas. *Fed Proc* 1977; 36: 2714-19.
32. Fleig WE, Noether-Fleig G, Fussygaenger R, Ditschuneit H. Modulation by a sulfonylurea of insulin-dependent glycogenesis, but not of insulin binding in cultured rat hepatocytes: evidence for a postreceptor mechanism of action. *Diabetes* 1984; 33: 285-90.
33. Maloff BL, Lockwood DH. In vitro effects of a sulfonylurea on insulin action in adipocytes: Potentiation of insulin stimulated hexose transport. *J Clin Invest* 1981; 68: 85-90.
34. Stowers JM, Beshar PD. The long-term use of sulphonylureas in diabetes mellitus. *Lancet* 1962; 1: 122-4.
35. Camerini-Davalos RA, Marble EA. Incidence and causes of secondary failure in treatment with tolbutamide. Experience with 2500 patients treated up to five years. *J Amer Med Ass* 1962; 181: 1-4.
36. Beasec SR. Oral treatment of diabetes mellitus. *J Amer Med Ass* 1964; 187: 887-93.
37. Simpson RW, Mann JJ, Hockaday TDL, et al. Lipid abnormalities in untreated maturity-onset diabetes and the effect of treatment. *Diabetologia* 1979; 16: 101.
38. Lisch III, Sailer S. Lipoprotein patterns in diet, sulphonylurea and insulin treated diabetics. *Diabetologia* 1981; 20: 118.
39. Taskinen NR, Beltz WF, Harper RW, et al. Effects of NIDDM on Very-Low-Density Lipoprotein Triglyceride and Apolipoprotein B Metabolism, Studies Before and After Sulfonylurea Therapy. *Diabetes* 1986; 35: 1268-72.
40. Barnett AH, and Pyke DA. Chlorpropamide-alcohol flushing and large vessel disease in non insulin dependent diabetes. *B Med J* 1980; 1: 261-62.
41. Fui SNT, Keen H, Jarrett J, Gossain V, Marsden P. Test for chlorpropamide-alcohol flush becomes positive after prolonged chlorpropamide treatment in insulin dependent and non-insulin dependent diabetics. *N Engl J Med* 1983; 309: 93-6.
42. Braselton WE Jr, Huff TA and Bransome ED Jr. Chlorpropamide hypoglycemia. Lack of correlation with pharmacokinetics. *Diabetes* 1975; 24 Suppl. 2: 396.
43. Αλεβίζος Μ, Ζιώκας Γ, Μπισσαντασπούλου Μ, Κολιτσιάκας Δ και Τσουρουτσόγλου Γ. Υπογλυκαιμικά επεισόδια από αντιδιαβητικά δισκία. Κλινική εμπειρία. *Γαληνός* 1984; 26: 688-94.
44. Lesbre EX, Deu J, Canicave et Bourgeois JC. Effets métaboliques et ophtalmologiques du glibenclamide au cours de deux ans et demi d'administration. *Gazette Médicale de France* 1977; 84: 51-54.

45. Takazakura E, Nakamoto Y, Hayakawa H, et al. Onset and Progression of Diabetic Glomerulosclerosis. A prospective study based on serial renal biopsies. *Diabetes* 1975; 24: 1-9.
46. University Group Diabetes Program. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. II Mortality results. *Diabetes* 1970; 19 Suppl 2: 789-830.
47. Scientific Advisory Panel of the Executive Committee. The UGDP controversy. *Diabetes* 1979; 28: 168-70.
48. Lord JM, Atkins TW, Bailey CJ. Effect of metformin on hepatocyte insulin receptor binding in normal, streptozotocin diabetic and genetically obese diabetic (ab/ab) mice. *Diabetologia* 1983; 25: 108-13.
49. Herman LS. Metformin: a review of its pharmacological properties and its therapeutic use. *Diabetes Metab* 1979; 5: 233-45.
50. Clarke BF, Duncan LJP. Biguanide treatment in the management of insulin independent (maturity-onset) diabetes: clinical experience with metformin. *Research and Clinical Forums* 1979; 1: 53-63.
51. Puls W, Kemp J, Krause HP, Thomas G and Hoffmeister F. Glucosidase inhibitions a new approach to the treatment of diabetes, obesity and hyperlipoproteinaemia. *Naturwissenschaften* 1977; 64: 536-37.
52. Banting FG and Best GB. The internal secretion of the pancreas. *J Lab Clin Med* 1922; 7: 251.
53. Stout RH. Diabetes and atherosclerosis. *N Engl J Med* 1979; 16: 141-50.
54. Jørgensen KD, Tørvjensen P, Hanssen KF, Sandvik L and Aagaenaes Ø. Increase in insulin antibodies during continuous subcutaneous insulin infusion and multiple injection therapy in contrast to conventional treatment. *Diabetes* 1987; 36: 1-5.
55. Waldhäus WK, Bratusch-Marrain P, Kruse V, Jensen I, Nowotny P and Vierhapper H. Effect of insulin antibodies on insulin pharmacokinetics and glucose utilization in insulin-dependent diabetic patients. *Diabetes* 1985; 34: 166-173.
56. Pickup JC, Sherwin RS, Tamborlane WV, et al. Conference in insulin pump therapy in diabetes. Multicenter study of effect on microvascular disease. The pump life. Patient responses and clinical and technological problems. *Diabetes* 1985; 34 Suppl 3: 37-41.
57. Sipperstein MD, Unger RH and Madison LL. Studies of muscle capillary basement membranes in normal subjects, diabetic and prediabetic patients. *J Clin Invest* 1968; 47: 1973-99.
58. LesliøRDG and Pyke DA. Diabetic retinopathy in identical twins. *Diabetes* 1982; 31: 19-21.
59. Tchobrowsky G. Relation of diabetic control to development of microvascular complications. *Diabetologia* 1975; 15: 143-52.
60. Engeman R, Bloodworth JMB and Nelson S. Relationship of microvascular disease in diabetes to metabolic control. *Diabetes* 1977; 26: 760-69.
61. Mauër SM, Barbasa J, Vernier RL, Kjelistand CM, et al. Development of diabetic vascular lesions in normal kidneys transplanted into patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1976; 295: 916-20.
62. Oakley WG, Pyke DA, Tattersall RB, Watkins PJ. Long-term diabetes: a clinical study of 92 patients after 40 years. *Q J Med* 1974; 43: 45-56.
63. White N, Waltman S, Krupin T and Santiago J. Reversal of abnormalities in ocular fluorophotometry in insulin dependent diabetes after five to nine months of improved metabolic control. *Diabetes* 1982; 31: 80-85.
64. Kohner EM, Lawson PM, Ghosh G and Testa M. Assessment of fluorescein angiograms. *Diabetes* 1985; 34 Suppl. 3: 56-60.
65. Pietri A, Dunn FL and Raskin F. The effect of improved diabetic control on plasma lipid and lipoprotein levels. A comparison of conventional therapy and continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes* 1980; 29: 101-7.
66. The University group diabetes program. Effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. VIII Evaluation of insulin therapy. Final report. *Diabetes* 1982; 31 Suppl. 5: 1-26.
67. Skhlichtkrull J, Brange J, Christiansen A, et al. Clinical aspects of insulin antigenicity. *Diabetes* 1972; 21 Suppl. 2: 649-56.
68. Dixon K, Exon PD and Mallins JM. Insulin antibodies and the control of diabetes. *Q J Med* 1975; 11: 351-52.
69. Yue DK, Baxter RC, and Turtle JR. C-peptide secretion and insulin antibodies as determinants of stability in diabetes mellitus. *Metabol* 1978; 27: 35-44.
70. Paz-Guevara AT, Ihsu TH and White P. Juvenile diabetes mellitus after forty years. *Diabetes* 1975; 24: 559-65.
71. Centers for disease control. Deaths among patients using continuous subcutaneous insulin infusion pumps. Morbidity and Mortality Weekly Report 1982; No 31: pp. 80-87.
72. Drash AL, Daneman D and Travis L. Progressive retinopathy with improved metabolic control in diabetic dwarfism. *Diabetes* 1980; 29: Suppl 2: 1A.
73. Lauritzen T, Frost-Larsen K, Larsen HW, Deckert T and the Steno Study Group. Two year experience with continuous subcutaneous insulin infusion in relation to retinopathy and neuropathy. *Diabetes* 1985; 34 Suppl. 3: 74-79.
74. Kolterman OG, Gray RS, Griffin J, et al. Receptor and post-receptor defects contribute to the insulin resistance in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1981; 68: 957-69.
75. Singh BM, Palma MA, Natrass M. Multiple aspects of insulin resistance. Comparison of glucose and intermediary metabolite response to incremental insulin infusion in IDDM subjects of short and long duration. *Diabetes* 1987; 36: 740-48.
76. Simonson DC, Delprato S, Castellino P, Groop L and DeFronzo A. Effect of glyburide on glycemic control, insulin requirement and glucose metabolism in insulin-

- treated diabetic patients. *Diabetes* 1987; 36: 136-146.
77. Sutherland DER, Mouldry KG. Pancreas transplant registry report 1986. *Clin. Transplant* 1987; 1: 3.
78. Bloor CM, Lee S, Sayers III and Orloff MJ. Effect of whole pancreas transplantation on alloxan-induced diabetic nephropathy. *Surg Forum* 1977; 28: 299-301.
79. Orloff MJ, Yamamoto N, Greenleaf F, et al. Reversal of mesangial enlargement in rats with long-standing diabetes by whole pancreas transplantation. *Diabetes* 1986; 35: 347-54.
80. Steffes MW, Vernier RL, Brawn DM, Basgen J and Jauer SA. Diabetic glomerulopathy in the unphrecomized rat resist amelioration following islet transplantation. *Diabetologia* 1982; 23: 347-53.
81. Yuan feng H, Hong Z, Hong de Z, et al. Culture of human fetal pancreas and islet transplantation in 24 patients with type I diabetes mellitus. *Chin Med J* 1985; 98: 236.
82. Saltin B, Lindgärde F, Houston M, et al. Physical training and glucose tolerance in middle-aged men with chemical diabetes. *Diabetes* 1979; 28: Suppl. 1: 30-32.
83. Mimuk HL, Vramic M, Marliss EB, et al. Glucoregulatory and metabolic response to exercise in obese non-insulin dependent diabetes. *Am J Physiol* 1981; 240: E 458-64.
84. Trevisi M, Carta Q, Cavalot F, Vitali S, et al. Influence of physical training on blood glucose control, glucose tolerance, insulin secretion and insulin action in non-insulin-dependent diabetic patients. *Diabetes Care* 1984; 7: 416-20.
85. Christensen NJ. Abnormally high plasma catecholamines at rest and during exercise in ketotic juvenile diabetics. *Scand J Clin Lab Invest* 1970; 26: 343-44.
86. Mogensen CE and Vittinghus E. Urinary albumin excretion during exercise in juvenile diabetes: a provocation test for early abnormalities. *Scand J Clin Lab Invest* 1975; 35: 295-300.
87. Stiller CR, Laupacis A, Dupré J, Jeuner MR et al. Cyclosporine for treatment of early type I diabetes: preliminary results. *N Engl J Med* 1983; 308: 1226-27.
88. Kitagawa T, Ludvigsson J. Statement discussed and agreed upon at the Meeting of ISGD in Lyon, September 2-5th 1987. *Acta Diabetol Latina* 1987; 24: 4:354.
-