

## Η διάρκεια του διαβήτη του C-πεπτιδίου και η αστοχία των σουλφονουριών

**Ν.Α. Δημητσίκογλου**  
**Λ. Κωνσταντινίδου**  
**Παρ. Ρόζη-Πάνου**  
**Φ. Μάρκου**  
**Ι.Ν. Δημητσίκογλου**

### Περίληψη

Σκοπός της μελέτης είναι να διερευνήσει την επίδραση του παράγοντα διάρκεια του διαβήτη (ΔΔ) στα επίπεδα της βασικής ενδογενούς παραγωγής ινσουλίνης (ΒΕΠΙ), καθώς και εάν και πως η τελευταία σχετίζεται προς την αστοχία των σουλφονουριών (ΑΣ). Μελετήθηκαν αναδρομικά 1006 διαβητικοί όλων των κλινικών τύπων, ταξινομημένοι σ' αυτούς που χρειάστηκαν και πήραν ινσουλίνη (ομάδα INS) και σ' αυτούς που δε χρειάστηκαν και δεν παίρνουν ακόμη ινσουλίνη (ομάδα NON-INS), μετά μια ΔΔ μέχρι 25 έτη. Τα βασικά συμπεράσματα της μελέτης είναι τα εξής: 1) Κατά την εισβολή του διαβήτη τα επίπεδα του C-πεπτιδίου νηστείας (C-p) είναι πολύ διαφορετικά μεταξύ των διαβητικών διαφόρων κλινικών τύπων, σ' όλους, όμως, τους διαβητικούς παρατηρείται βαθμιαία, και παράλληλη με την αύξηση της ΔΔ, μείωση των τιμών του C-p, αν και όχι με τον ίδιο ρυθμό και στον ίδιο βαθμό. 2) Στην ομάδα INS η τιμή του C-p εκκινά από (ή μειώνεται αργότερα σε) επίπεδα κάτω των ~2,00 ng/ml, ενώ στην ομάδα NON-INS ουδέποτε – ούτε και μετά 25 έτη – μειώνεται τόσο πολύ. 3) Η ανάγκη έναρξης ινσουλίνης και ο μηχανισμός της ΑΣ έχουν άμεση εξάρτηση από την τιμή του C-p και η ΑΣ μπορεί να ερμηνευθεί στη βάση της μειούμενης εκκριτικής εφεδρείας των β-κυττάρων του παγκρέατος, κάτω από ένα κρίσιμο όριο που αντιστοιχεί σε τιμή του C-p ~2,00 ng/ml – αν, όποτε και σε όσους διαβητικούς συμβεί αυτό. 4) Τα 3/4 από τους διαβητικούς που χρειάζονται ινσουλίνη μέχρι μετά 25 έτη ΔΔ την αρχίζουν μετά 3-10 και 12-14 έτη ΔΔ, ενώ μόνο το ~1/4 απ' αυτούς την αρχίζει σε κάποιο από τα υπόλοιπα έτη της 25-ετίας.

Ο μηχανισμός της αστοχίας των σουλφονουριών (ΑΣ), δεν έχει διευκρινιστεί ακόμη πλήρως<sup>1</sup>, αν και πέρασαν ήδη 50 περίπου χρόνια από την πρώτη της περιγραφή, σύντομα μετά την εισαγωγή τους στη θεραπεία του διαβήτη.

Η διάρκεια του διαβήτη (ΔΔ), από την άλλη μεριά, παρουσιάζεται να είναι σημαντικότερη συνιστώσα του συνδρόμου – πέρα από τον τύπο του διαβήτη – τόσο όσον αφορά την ΑΣ<sup>2,3</sup>, όσο και πολλές άλλες παραμέτρους του.

Σκοπός της μελέτης είναι να διερευνήσει την επίδραση του παράγοντα ΔΔ στη βασική (νηστείας) ενδογενή παραγωγή ινσουλίνης (ΒΕΠΙ), καθώς και το εάν και πως η τελευταία συνδέεται με την ΑΣ. Ειδικότερα:

1) Πώς συνδέεται η ΔΔ με τις ολοένα και μεγαλύτερες, όσο περνούν τα χρόνια, θεραπευτικές απαιτήσεις του διαβητικού τύ-

που 2; Είναι γενική κλινική αίσθηση ότι στην αρχή του διαβήτη τύπου 2 απαιτείται συχνά μόνο δίαιτα, αργότερα μικρές δόσεις υπογλυκαιμικών από το στόμα, αργότερα μεγαλύτερες και μέγιστες, και τελικά – σε μια πολύ μεγάλη αναλογία – ινσουλίνη. Γιατί τα φάρμακα αυτά είναι αποτελεσματικά στα πρώτα χρόνια του διαβήτη – και μάλιστα σε χαμηλές δόσεις – ενώ αργότερα παύουν να είναι, ακόμη και σε υψηλότερες ή και μέγιστες; Ποιος ο υποκείμενος μηχανισμός της ΑΣ;

2) Ποια είναι η μορφή της καμπύλης κατανομής συχνοτήτων για το χρόνο εμφάνισης της ΑΣ; (Ή, με άλλα λόγια, ίδιες περίπου αναλογίες διαβητικών χρειάζονται την ινσουλίνη σε κάθε ένα έτος ΔΔ μετά την πρώτη αποκάλυψή του ή μήπως οι διαβητικοί που χρειάζονται ινσουλίνη συναθροίζονται σε κάποια έτη ΔΔ);

3) Είναι η βασική (νηστείας) ενδογενής παραγωγή ινσουλίνης (ΒΕΠΙ) ίδια στο νεοαποκαλυπτόμενο και στο διαβητικό τύπου 2 με μεγάλη ΔΔ; Αν υπάρχει μεταβολή, σχετίζεται η μεταβολή αυτή της ΒΕΠΙ προς τα προηγούμενα ερωτήματα και κλινικές παρατηρήσεις;

## Υλικό και Μέθοδοι

Μελετήθηκαν αναδρομικά 1006 διαβητικοί (483 άνδρες) όλων των κλινικών τύπων, οι οποίοι διακρίθηκαν εξ αρχής σε δυο βασικές ομάδες: Σ' αυτούς που σε κάποια φάση της διάρκειας του διαβήτη τους από 0 μέχρι 25 έτη χρειάστηκαν, πήραν και παίρνουν μέχρι σήμερα ινσουλίνη (ή και ινσουλίνη) για τη διατήρηση μιας αποδεκτής γλυκαιμικής ρύθμισης ( $n = 586$ ) (ομάδα INS), και σ' αυτούς που μέχρι σήμερα (μετά 0-25 έτη ΔΔ) δε χρειάστηκαν και δεν πήραν ινσουλίνη και ρυθμίζονται ακόμη με δίαιτα μόνο ή και υπογλυκαιμικά από το στόμα ( $n = 420$ ) (ομάδα NON-INS). Οι δύο αυτές ομάδες των διαβητικών επιλέχθηκαν έτσι ώστε να έχουν παρόμοια μέση ΔΔ ( $9,3 \pm 6,1$  η πρώτη και  $10,1 \pm 7,0$  έτη η δεύτερη) και παρόμοιο βαθμό γλυκαιμικής ρύθμισης (γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, HbA1c) ( $7,69 \pm 1,31\%$  η πρώτη και  $7,8 \pm 1,51\%$  η δεύτερη), αν και διαφορετικό δείκτη μάζας σώματος (BMI) ( $27,4 \pm 3,6$  η πρώτη και  $29,1 \pm 4,4$  kg/m η δεύτερη).

Καταβλήθηκε έντονη προσπάθεια (επανειλημμένες επιβεβαιωτικές ερωτήσεις, συνδυασμοί με άλλα γεγονότα, κ.λπ.), ώστε η έναρξη του διαβήτη και η μέχρι τώρα διάρκειά του σε κάθε ένα διαβητικό να προσδιορισθεί όσο το δυνατό ακριβέστερα, και το ίδιο έγινε και για τον χρόνο έναρ-

ξης της ινσουλίνης. Κατά τους υπολογισμούς αυτών δεν πάρθηκαν υπ' όψη οι μήνες, αλλά μόνο ακέραια έτη.

Για τη μελέτη του ρόλου που μπορεί να παίζει η διάρκεια του διαβήτη, όλοι οι διαβητικοί ταξινομήθηκαν με βάση τη διάρκεια του διαβήτη τους στις εξής ομάδες ΔΔ: ΔΔ = 0-3 έτη, ΔΔ = 4-6 έτη, ΔΔ = 7-9 έτη, ΔΔ = 10-12 έτη, ΔΔ = 13-15 έτη, ΔΔ = 16-18 έτη, ΔΔ = 19-21 έτη και ΔΔ = 22-25 ± έτη.

Σ' όλους τους διαβητικούς της μελέτης προσδιορίστηκε με μέθοδο χημειοφωταύγειας (Immulate) το C-πεπτιδίο νηστείας (C-p) του πλάσματος στο βιοχημικό εργαστήριο του νοσοκομείου. Οι τιμές εκφράζονται σε ng/ml. Η συγκέντρωση του C-p στο πλάσμα χρησιμοποιήθηκε ως μέτρο της ΒΕΠΙ. Οι ανευρεθείσες τιμές του C-p ταξινομήθηκαν σε 16 κατηγορίες ως εξής: 1= τιμές ίσες με 0,50 ng/ml ή μικρότερες. 2=>0,50-1,00 ng/ml. 3=>1,00-1,50 ng/ml. 4=>1,50-2,00 ng/ml. 5=>2,00-2,5 ng/ml. 6 = >2,50-3,00 ng/ml. 7=>3,00-3,50 ng/ml. 8=>3,50-4,00 ng/ml. 9=>4,00-4,50 ng/ml. 10= >4,50-5,00 ng/ml. 11=>5,00-5,50 ng/ml. 12=>5,50-6,00 ng/ml. 13=>6,00-6,50 ng/ml. 14=>6,50-7,00 ng/ml. 15 = >7,00-7,5 ng/ml. 16=>7,5-8,00 ng/ml.

Σε κάθε ένα από τους 586 διαβητικούς που πήραν ινσουλίνη (ομάδα INS) σημειώθηκε ο χρόνος έναρξης της ινσουλίνης (ΧΕΙ) και η κατά τη στιγμή εκείνη διάρκεια του διαβήτη του. Αν εξαιρεθούν οι περιπτώσεις με ακραία υπεργλυκαιμία και κετονουρία ή κετο-οξέωση που άρχιζαν αμέσως την ινσουλίνη, σ' όλες τις άλλες περιπτώσεις, ως ΧΕΙ θεωρήθηκε ο χρόνος κατά τον οποίο, παρά τη μέγιστη δόση των υπογλυκαιμικών από το στόμα και παρά την κατά το δυνατόν επιβεβαιωμένη τήρηση και της λοιπής θεραπευτικής αγωγής, η γλυκαιμία νηστείας παρέμενε σε επίπεδα >180-200 mg/dl σε πολλαπλά στιγμιότυπα (στο νοσοκομείο ή και στην αυτοπαρακολούθηση της γλυκαιμίας στο σπίτι), επί διάστημα τουλάχιστον 3 μηνών, ενώ συγχρόνως είχαν αποκλεισθεί άλλοι τυχόν επιδεινωτικοί παράγοντες (ουρολοιμώξεις, φάρμακα, κ.λπ.). Στη φάση αυτή, και άσχετα με το εάν συνυπήρχαν ή όχι συμπτώματα ακραίας υπεργλυκαιμίας (πολυουρία, νυκτουρία, πολυδιψία, απώλεια βάρους, κ.λπ.) και την ένταση των τελευταίων, όλοι οι διαβητικοί άρχισαν θεραπεία με ινσουλίνη ή και ινσουλίνη. Παρά το γεγονός ότι, όσον αφορά την έναρξη της ινσουλίνης, οι συστάσεις μας είναι πιο πειστικές και πιο πειστικές στους νεαρό-

τερους απ' ότι στους πιο ηλικιωμένους, η τελική διαφορά, στον ΧΕΙ των μεν από τους δε δεν υπερβαίνει τους 6 μήνες.

Ο προσδιορισμός του C-p στους 586 διαβητικούς που πήραν ινσουλίνη έγινε όταν η διάρκεια του διαβήτη τους ήταν άλλοτε άλλη. Σε 273 όμως απ' αυτούς συνολικά, ο προσδιορισμός του C-p συνέπεσε με το ΧΕΙ ( $\pm$  μερικούς μήνες). Ετσι, και για 273 μόνο από τους διαβητικούς που πήραν ινσουλίνη, είχαμε την τιμή του C-p, τη στιγμή που αυτοί χρειάστηκαν ινσουλίνη, και όχι ενωρίτερα ή αργότερα.

Στη μελέτη συμπεριλαμβάνονται διαβητικοί τύπου 1 (n = 115) με C-p =  $0,521 \pm 0,40$  ng/ml), διαβητικοί τύπου 2 (n = 638) με C-p =  $3,167 \pm 1,19$  ng/ml), καθώς και μη δυνάμενοι να ταξινομηθούν με βεβαιότητα στον ένα ή τον άλλο τύπο (n = 253) με C-p =  $1,711 \pm 1,06$  ng/ml). Η διάκριση των τύπων 1 και 2 έγινε με βάση, αφ' ενός μεν κλινικά κριτήρια (και κυρίως τη βαρύτητα κατά την εισβολή, το χρονικό διάστημα από την εισβολή του διαβήτη μέχρι την οριστική απαίτηση και έναρξη της ινσουλίνης, και την ηλικία κατά την εισβολή), και αφ' έτερου από την τιμή του C-πεπτιδίου νηστείας του πλάσματος (C-p). Όσον αφορά το τελευταίο, έχουμε βρει ότι όλοι οι τύπου 1 διαβητικοί, παιδιά και ενήλικες, έχουν κατά την εισβολή του διαβήτη τους ή μέχρι τα 5 πρώτα έτη μετά απ' αυτή, τιμές C-p < 1,50 ng/ml<sup>4</sup>, και παράλληλα κανένας διαβητικός τύπου 2 δεν έχει τιμές C-p < 1,50 ng/ml, μέχρι τα 5 πρώτα έτη της (γνωστής) διάρκειας του διαβήτη του. Οι μη δυνάμενοι με βεβαιότητα να ταξινομηθούν διαβητικοί με τις ενδιάμεσες τιμές του C-p αντιστοιχούν πιθανώς στην κατηγορία του διαβήτη LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults)<sup>6</sup>, αλλά στο εξής θα αναφέρονται μαζί με τους διαβητικούς τύπου 2.

## Αποτελέσματα

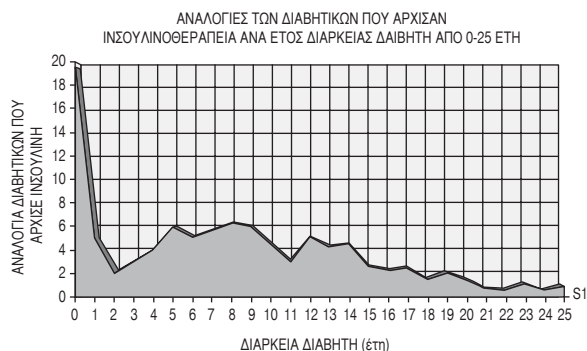
### Καμπύλη κατανομής συχνότητων για τις τιμές του C-p

Η καμπύλη κατανομής των συχνότητων στις προαναφερθείσες κατηγορίες των τιμών του C-p παρουσιάζεται δικόρυφη (bimodal) (Εικ. 1), προφανώς λόγω της ανομοιογένειας του υλικού επί του οποίου έγιναν οι παρατηρήσεις. Η πρώτη κορυφή δημιουργείται από διαβητικούς με πολύ χαμηλό C-p, και η δεύτερη από διαβητικούς με φυσιολογικό ή και υψηλό C-p. Ανάμεσά τους (στο βύθισμα της καμπύλης), υπάρχουν διαβητικοί με ενδιάμεση τιμή του C-p.

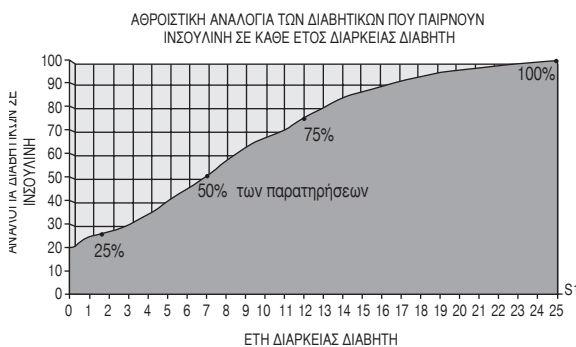
### Συχνότητα της θεραπείας με ινσουλίνη στις διάφορες κατηγορίες των τιμών του C-p

Στην εικόνα 2 παρατηρούμε ότι η καμπύλη της συχνότητας της θεραπείας με ινσουλίνη (= INS) παρουσιάζεται διφασική: Για τις τρεις πρώτες κατηγορίες των (πολύ χαμηλών) τιμών του C-p ( $\leq 0,50$ ,  $>0,50 - 1,00$  και  $>1,00 - 1,50$  ng/ml) η συχνότητα θεραπείας με ινσουλίνη είναι ίση με 100%. Αντίθετα, για τις τελευταίες κατηγορίες των (υψηλών) τιμών του C-p (μετά την 7<sup>η</sup>) είναι πολύ μικρή (κάτω από 15%) (p < 0,001). Στις ενδιάμεσες κατηγορίες των τιμών του C-p (4<sup>η</sup>, 5<sup>η</sup> και 6<sup>η</sup>) η συχνότητα θεραπείας με ινσουλίνη είναι ενδιάμεση, φθίνουσα βαθμιαία καθώς βαίνουμε από τις χαμηλότερες τιμές του C-p προς τις υψηλότερες.

Αντίστροφα διφασική επίσης είναι και η συμπληρωματική της προηγούμενης καμπύλη (η καμπύλη της συχνότητας της θεραπείας χωρίς ινσουλίνη - NON-INS) (Εικ. 2). Στις πολύ χαμηλές τιμές, και μέχρι την τιμή C-p = 1,50 ng/ml (κατηγορίες 1, 2 και 3), κανείς διαβητικός δεν αντιμετωπίζεται χωρίς ινσουλίνη, ενώ στις υψηλές τιμές του C-p (μετά την 7<sup>η</sup> κατηγορία) η συντριπτική πλειοψηφία των



Εικόνα 1



Εικόνα 2

διαβητικών αντιμετωπίζεται χωρίς ινσουλίνη. Στις κατηγορίες 4,5 και 6 η αναλογία των ασθενών που αντιμετωπίζεται χωρίς ινσουλίνη είναι ενδιάμεση, αυξανόμενη βαθμιαία καθώς βαίνουμε από τις χαμηλότερες προς τις υψηλότερες τιμές του C-p.

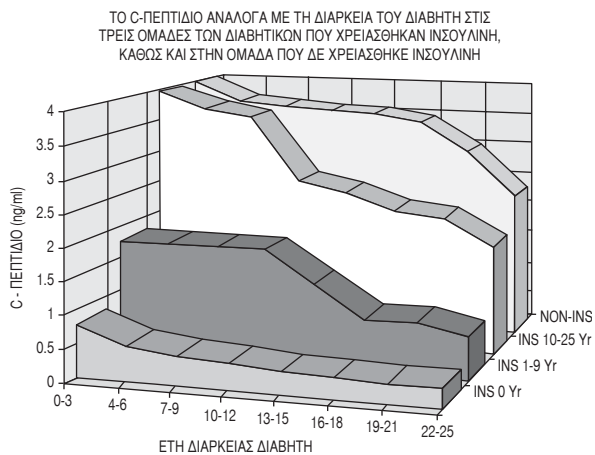
**Διαβητικοί που πήραν ινσουλίνη (ομάδα INS)**

**ΧΕΙ ΚΑΙ ΔΔ.** Ο αριθμός και η % αναλογία όλων των διαβητικών (τύπου 1, ή τύπου 2) που χρειάστηκαν ινσουλίνη σε κάθε ένα έτος ΔΔ (από 0 μέχρι 25 έτη) από το σύνολο των 586 διαβητικών που πήραν ινσουλίνη (ομάδα INS) φαίνεται στην εικόνα 3. Παρατηρούμε μια τρικόρυφη διαμόρφωση της καμπύλης κατανομής των συχνοτήτων για τον ΧΕΙ, με κορυφές στα 0 έτη, στα 4-10 έτη και στα 12-14 έτη ΔΔ, ενώ τα δυο βυθίσματα της καμπύλης αντιστοιχούν στα 2 και στα 11 έτη ΔΔ. Μια μεγάλη αναλογία των διαβητικών (24,5%) πήρε ινσουλίνη κατά την εισβολή του διαβήτη τους (σε 0-1 έτη ΔΔ), μια άλλη μεγαλύτερη αναλογία (37,6%) σε 4-10 έτη ΔΔ και μια μικρότερη (13,8%) σε 12-14 έτη ΔΔ. Οι υπόλοιποι (ποσοστό 24,1%) κατανέμονται στις ΔΔ από 15-25 έτη, με φθίνουσα αναλογία, καθώς και στα δυο βυθίσματα της καμπύλης στα 2 και στα 11 έτη ΔΔ. Αθροιστικά, τα ~3/4 (75,9%) από το σύνολο των διαβητικών που πήραν ινσουλίνη την άρχισαν μετά από 0-1, 4-10 και 12-14 έτη ΔΔ, ενώ λιγότεροι από το 1/4 μόνο των διαβητικών (24,1%) την άρχισε σε κάποιο από τα υπόλοιπα έτη της 25-ετίας. Δοθέντος ότι κατά τον υπολογισμό της ΔΔ και του ΧΕΙ δεν υπολογίστηκαν οι μήνες (αλλά μόνο ακέραια έτη), οι κορυφές της καμπύλης κατανομής των συχνοτήτων [εκτός από την πρώτη (0-1 έτη), όπου οι υπολογισμοί πήραν υπ' όψη με ακρίβεια και τους μήνες] μπορεί στην

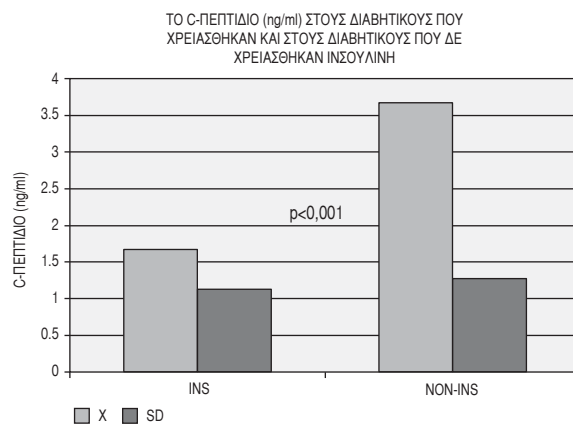
πραγματικότητα να αντιστοιχούν σε ΔΔ μικρότερη ή μεγαλύτερη μέχρι κατά 1 περίπου έτος από αυτή που δείχνει η εικόνα 3.

Η εικόνα 3α δείχνει τα ίδια, όπως και η εικόνα 3, χωρίς όμως να περιλαμβάνει τους διαβητικούς που άρχισαν την ινσουλίνη αμέσως κατά την αποκάλυψη του διαβήτη (ΔΔ = 0 έτη) και κατά τη διάρκεια του πρώτου και δεύτερου έτους μετά απ' αυτή, έτσι ώστε να αποκλειστούν όλοι οι πιθανοί διαβητικοί τύπου 1. Η καμπύλη κατανομής των συχνοτήτων για τον ΧΕΙ στους τύπου 2 διαβητικούς γίνεται τώρα δικόρυφη. Παρατηρούμε και πάλι τις δύο κορυφές της καμπύλης στα 4-10 και 12-14 έτη ΔΔ, καθώς και το βύθισμα στα 11 έτη ΔΔ. Περισσότεροι από 56%, τώρα, των διαβητικών τύπου 2 που πήραν ινσουλίνη την χρειάστηκαν στα πρώτα 3-10 (και κυρίως στα πρώτα 5-9) έτη ΔΔ, μία άλλη σημαντική αναλογία (~19%) στα 12-14 έτη ΔΔ, ενώ το υπόλοιπο ~25% κατανέμεται με φθίνουσα αναλογία στα 15-25 έτη ΔΔ, καθώς και στο βύθισμα της καμπύλης στα 11 έτη. Και από τους διαβητικούς τύπου 2, επομένως, που χρειάστηκαν ινσουλίνη τα ~3/4 την άρχισαν μετά 3-10 και 12-14 έτη ΔΔ και μόνο το ~1/4 απ' αυτούς την άρχισε σε κάποιο από τα υπόλοιπα έτη της 25-ετίας.

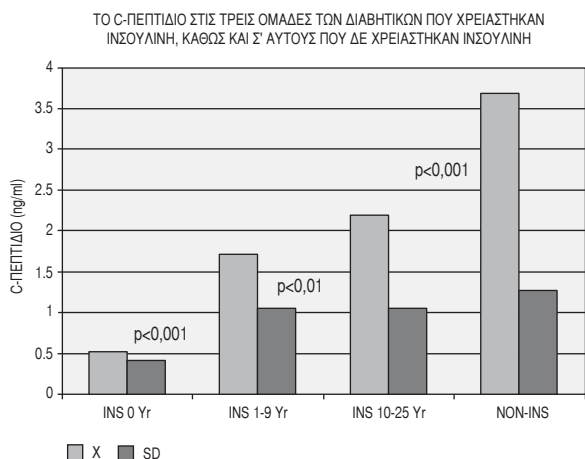
Η εικόνα 4 είναι το αθροιστικό διάγραμμα όλων των διαβητικών (τύπου 1 και τύπου 2) που πήραν ινσουλίνη σε κάθε έτος ΔΔ και ο κάθετος άξονας (τεταγμένη) εδώ, εκπροσωπεί τον αριθμό των παρατηρήσεων που σημειώθηκαν, όχι σε κάθε ομάδα τιμών, αλλά αθροιστικά μέχρι κάθε μια τιμή του οριζόντιου άξονα. Η διάμεση τιμή και τα τεταρτημόρια βρίσκονται με τη γραφική μέθοδο. Βλέπουμε ότι μετά από ~1,5 έτη, ~7 έτη, ~12 έτη και 25 έτη ΔΔ ινσουλίνη πήραν το 25%, το 50%, το 75% και το 100%, αντίστοιχα, των διαβητικών που



Εικόνα 3



Εικόνα 4



Εικόνα 5

τη χρειάστηκαν.

Η εικόνα 4α δείχνει τα ίδια, όπως και η εικόνα 4, χωρίς όμως να περιλαμβάνει τους διαβητικούς που άρχισαν την ινσουλίνη αμέσως κατά την αποκάλυψη του διαβήτη (ΔΔ = 0 έτη), και κατά τη διάρκεια του πρώτου και δεύτερου έτους μετά απ' αυτή, έτσι ώστε να αποκλεισθούν οι πιθανοί διαβητικοί τύπου 1. Βλέπουμε ότι μετά 6 έτη, 9 έτη, 13,5 έτη και 25 έτη ΔΔ ινσουλίνη πήραν το 25%, 50%, 75% και 100%, αντίστοιχα, των διαβητικών τύπου 2.

**ΧΕΙ ΚΑΙ C-ΠΕΠΤΙΔΙΟ.** Καταγράφοντας τις τιμές του C-p των διαβητικών που πήραν ινσουλίνη ανάλογα με το ΧΕΙ (εικ. 5) βρήκαμε ότι οι πολύ χαμηλές τιμές του C-p αντιστοιχούν σ' αυτούς που άρχισαν ινσουλίνη αμέσως μετά τη διάγνωση του διαβήτη τους (σε 0 έτη ΔΔ) (αριστερό άκρο της καμπύλης), οι ενδιάμεσες αυξανόμενες τιμές σ' αυτούς που άρχισαν ινσουλίνη σε 1-9 έτη ΔΔ (ανηφορικό τμήμα της καμπύλης) και οι σχετικά υψηλότερες τιμές του C-p σ' αυτούς που άρχισαν την ινσουλίνη μετά 10-25 έτη ΔΔ (οριζόντιο τμήμα της καμπύλης).

Μπορεί, λοιπόν, κανείς να ταξινομήσει, με βάση το C-p, τους διαβητικούς που πήραν ινσουλίνη, ανάλογα με το ΧΕΙ, σε τρεις ομάδες: Σ' αυτούς που άρχισαν ινσουλίνη αμέσως (μετά 0 έτη ΔΔ) (= υποομάδα INS 0 Yr), σ' αυτούς που άρχισαν ινσουλίνη μετά 1-9 έτη ΔΔ (= υποομάδα INS 1-9 Yr), και σ' αυτούς που άρχισαν ινσουλίνη μετά 10-25 έτη ΔΔ (= υποομάδα INS 10-25 Yr). (Σε ανάλογη διάκριση καταλήγει κανείς και όταν ταξινομεί τους διαβητικούς που πήραν ινσουλίνη, ανάλογα με το ΧΕΙ, με βάση την ηλικία τους - βλ. παρακάτω).

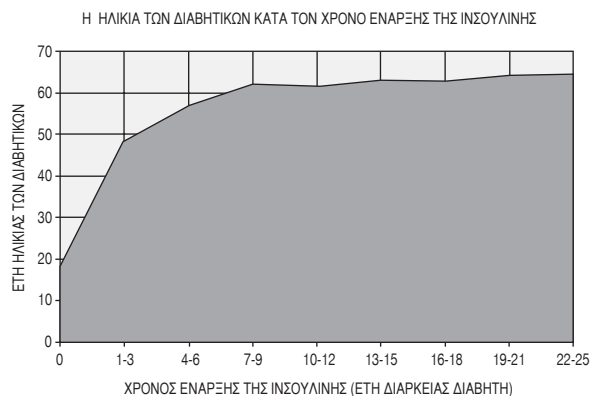
Το C-p (X±SD) των τριών αυτών υποομάδων



Εικόνα 6

των διαβητικών που πήραν ινσουλίνη φαίνεται στην εικόνα 6. Βλέπουμε ότι αυτοί που άρχισαν ινσουλίνη αμέσως (n = 115) έχουν πολύ χαμηλότερο C-p (Cp = 0,512±0,40 ng/ml) απ' αυτούς που άρχισαν ινσουλίνη μετά 1-9 έτη ΔΔ (n = 253 και Cp = 1,711±1,06 ng/ml) (p < 0,001), και οι τελευταίοι χαμηλότερο απ' αυτούς που άρχισαν ινσουλίνη μετά 10-25 έτη ΔΔ (n = 218 και Cp = 2,181±1,05 ng/ml) (p < 0,01). Την πρώτη υποομάδα απαρτίζουν διαβητικοί τύπου 1, τη δεύτερη οι μη δυνάμενοι να ταξινομηθούν με βεβαιότητα, και την τρίτη διαβητικοί τύπου 2. Η συσχέτιση ανάμεσα στο ΧΕΙ και το C-p δίνει συντελεστή r = 0,488 (p < 0,001) (δηλαδή, όσο μικρότερη η τιμή του C-p του, τόσο ενωρίτερα στην πορεία του διαβήτη του θα χρειαστεί ο διαβητικός ινσουλίνη). Για τους υπολογισμούς όλες οι <0,5 ng/ml τιμές του C-p θεωρήθηκαν ίσες με 0,3 ng/ml.

Στην εικόνα 7 δείχνεται το C-p (X±SD) όλων των διαβητικών της μελέτης, αυτών που πήραν ινσουλίνη (ομάδα INS) (οι τρεις υποομάδες στις τρεις



Εικόνα 7

αριστερές στήλες), και αυτών που δεν πήραν (ομάδα NON-INS, δεξιά στήλη). Βλέπουμε ότι οι διαβητικοί που δεν πήραν ινσουλίνη έχουν την υψηλότερη τιμή C-p ( $C_p = 3,68 \pm 1,27$  ng/ml) ( $p < 0,001$ ).

**ΔΔ ΚΑΙ C-ΠΕΠΤΙΔΙΟ.** Το C-p, ανάλογα με τη ΔΔ, για τους διαβητικούς που πήραν ινσουλίνη –ταξινομημένους στις τρεις προαναφερθείσες υποομάδες τους– φαίνεται στην εικόνα 8. Πίσω στο βάθος της εικόνας δείχνεται για αντιπαραβολή το C-p, ανάλογα με τη ΔΔ, και των διαβητικών που δεν πήραν ινσουλίνη (ομάδα NON-INS). Παρατηρούμε ότι, καθώς βαίνουμε από τα 0-3 προς τα 22-25 έτη ΔΔ, η τιμή του C-p μειώνεται μεν σ' όλες τις ομάδες των διαβητικών ( $p < 0,001$ ), εκκινώντας όμως άλλοτε από άλλο επίπεδο, αλλά και με διαφορετικό ρυθμό. Έτσι:

Στην πρώτη υποομάδα των διαβητικών (τύπος 1) που πήραν ινσουλίνη (INS 0 Yr) ( $n = 115$ ) οι τιμές του C-p εκκινούν ήδη από πολύ χαμηλά ( $0,805 \pm 0,33$  ng/ml), και σύντομα (μετά ~ 10 έτη) υποδιπλασιάζονται. Η μείωση των τιμών του C-p παράλληλα με τη ΔΔ στην υποομάδα αυτή δεν είναι τόσο εμφανής, όσο στις άλλες, διότι η εκκίνηση εδώ γίνεται ήδη από πολύ χαμηλές τιμές, και όλες οι  $< 0,5$  ng/ml τιμές θεωρήθηκαν για τους υπολογισμούς ίσες με 0,3 ng/ml - ενώ μπορεί να είναι ακόμη χαμηλότερες ( $0,5$  ng/ml = το κατώτερο μετρούμενο όριο στο εργαστήριο).

Στη δεύτερη υποομάδα των διαβητικών που πήραν ινσουλίνη (INS 1-9 Yr) (τύπος αδιευκρίνιστος) ( $n = 253$ ) οι τιμές του C-p εκκινούν ήδη από χαμηλά ( $1,785 \pm 0,91$  ng/ml) και υποδιπλασιάζονται μετά 16-18 έτη. Διαβητικοί στο δεξιό άκρο της υποομάδας αυτής έχουν παρόμοιο C-p ( $= 0,671 \pm 0,43$  ng/ml) με τους διαβητικούς στο αριστερό άκρο της προηγούμενης υποομάδας.

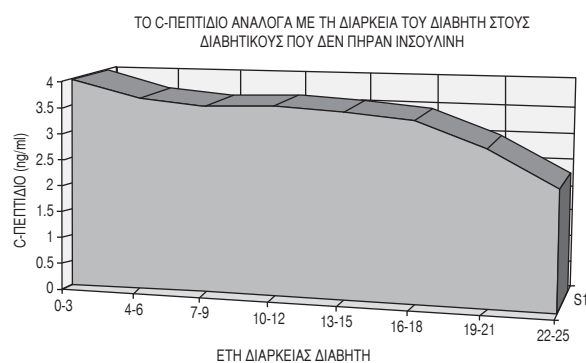
Στην τρίτη υποομάδα των διαβητικών που πή-

ραν ινσουλίνη (INS 10-25 Yr) (τύπος 2) ( $n = 218$ ) οι τιμές του C-p εκκινούν από ψηλά ( $3,971 \pm 1,31$  ng/ml), μειώνονται σημαντικά μετά 10-12 έτη ΔΔ, και συνεχίζουν έκτοτε να βαίνουν μειούμενες, αν και με βραδύτερο ρυθμό. Υποδιπλασιάζονται, τελικά, μετά 19-21 έτη ΔΔ. Και πάλι, διαβητικοί στο δεξιό άκρο της υποομάδας αυτής έχουν παρόμοιο C-p ( $= 1,726 \pm 0,89$  ng/ml) με τους διαβητικούς στο αριστερό άκρο της προηγούμενης υποομάδας.

Στην ομάδα των διαβητικών που δεν πήραν ινσουλίνη (NON-INS) (τύπος 2) ( $n = 420$ ), αντίθετα, οι τιμές του C-p, παρά το ότι εκκινούν από το ίδια υψηλά επίπεδα, όπως και στην προηγούμενη υποομάδα ( $3,986 \pm 1,82$  ng/ml), συνεχίζουν να διατηρούνται σχεδόν το ίδιο υψηλές επί 16-18 έτη ΔΔ, και τότε μόνο αρχίζουν μια σταθερή σημαντική μείωση μέχρι τα 25 έτη ΔΔ. Ακόμη και τότε, όμως, δεν υποδιπλασιάζονται και, αντίθετα με τις τρεις προηγούμενες υποομάδες, παραμένουν μεγαλύτερες από 2,00 ng/ml.

**ΤΙΜΗ ΤΟΥ C-p ΚΑΤΑ ΤΟ ΧΕΙ.** Η τιμή του C-p κατά το ΧΕΙ ήταν διαθέσιμη για 273 διαβητικούς της ομάδας INS και φαίνεται στον πίνακα 1. Βλέπουμε ότι αυτή κυμαίνεται γύρω από τα 2,0 ng/ml, εκτός απ' αυτούς που άρχισαν ινσουλίνη μετά 0-3 έτη ΔΔ στους οποίους η τιμή του C-p είναι πολύ μικρότερη.

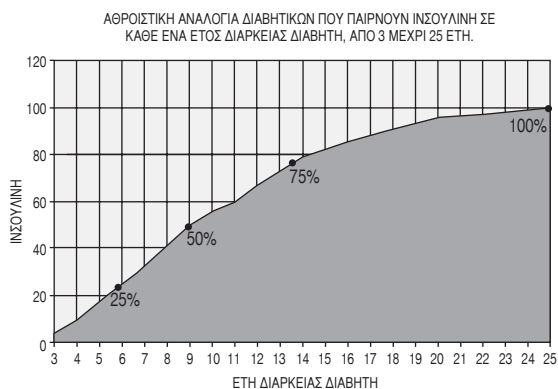
**ΧΕΙ ΚΑΙ ΗΛΙΚΙΑ ΤΩΝ ΔΙΑΒΗΤΙΚΩΝ.** Η ηλικία των διαβητικών κατά το ΧΕΙ φαίνεται στην εικόνα 9. Παρατηρούμε ότι αυτοί που άρχισαν ινσουλίνη σε 0 έτη ΔΔ (τύπος 1) έχουν μέση εφηβική ηλικία (18,0 έτη) (αριστερό άκρο της καμπύλης), αυτοί που άρχισαν ινσουλίνη σε 1-9 έτη ΔΔ (τύπος αδιευκρίνιστος) έχουν μέση ηλικία (48,3 - 61,9 έτη) (انهφορικό τμήμα της καμπύλης), και αυτοί που άρχισαν ινσουλίνη σε 10-25 έτη ΔΔ (τύπος 2) έχουν, όλοι, ηλικία από 61,5-64,4 έτη (οριζόντιο



Εικόνα 8



Εικόνα 9



Εικόνα 10



Εικόνα 11

τιμήμα της καμπύλης) ( $p < 0,01- 0,001$ ). Η ίδια διάκριση, δηλαδή, των διαβητικών που πήραν ινσουλίνη στις τρεις υποομάδες τους μπορεί να γίνει και πάλι, ταξινομώντάς τους, όχι με βάση το C-p - όπως προηγουμένως - αλλά με βάση την ηλικία τους. Η συσχέτιση ανάμεσα στο ΧΕΙ και την ηλικία των διαβητικών κατά την έναρξη της ινσουλίνης δίνει συντελεστή  $r = 0,650$  ( $p < 0,01$ ) (δηλαδή, όσο πιο νέος ο διαβητικός, τόσο πιο γρήγορα θα χρειαστεί ινσουλίνη) και η συσχέτιση ανάμεσα στο C-p και την ηλικία κατά την έναρξη της ινσουλίνης, συντελεστή  $r = 0,541$  ( $p < 0,05$ ).

**Διαβητικοί που δεν πήραν ινσουλίνη (ομάδα .NON-INS)**

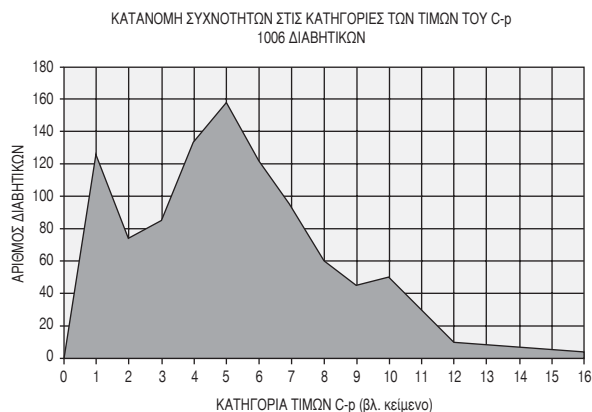
**ΜΕΣΗ ΤΙΜΗ ΤΟΥ C-ΠΕΠΤΙΔΙΟΥ.** Η μέση τιμή του C-p για την ομάδα των διαβητικών που δεν πήραν ινσουλίνη (NON-INS) ανέρχεται σε  $3,68 \text{ ng/ml} \pm 1,27 \text{ ng/ml}$  (εικ. 10, δεξιά) και βρέθηκε εμφανώς μεγαλύτερη από εκείνη της ομάδας των διαβητικών τύπου 2 που πήραν ινσουλίνη (ομάδα INS στην εικ. 10 αριστερά), στην οποία ισούται με  $1,928 \pm 1,05 \text{ ng/ml}$  ( $p < 0,001$ ).

**C-p ΚΑΙ ΔΔ.** Και στην ομάδα αυτή των διαβητικών η τιμή του C-p μειώνεται, παράλληλα με την αύξηση της ΔΔ (από  $3,986 \pm 1,82$  σε  $2,30 \pm 1,17 \text{ ng/ml}$ ,  $p < 0,001$ ), η μείωση όμως εδώ είναι μικρότερη και επέρχεται με βραδύτερο ρυθμό, έτσι ώστε ούτε και μετά παρέλευση 25 ετών ακόμη δεν υποδιπλασιάζεται (Εικ. 6, Εικ. 11) και δε μειώνεται μέχρι τα  $\sim 2,0 \text{ ng/ml}$ .

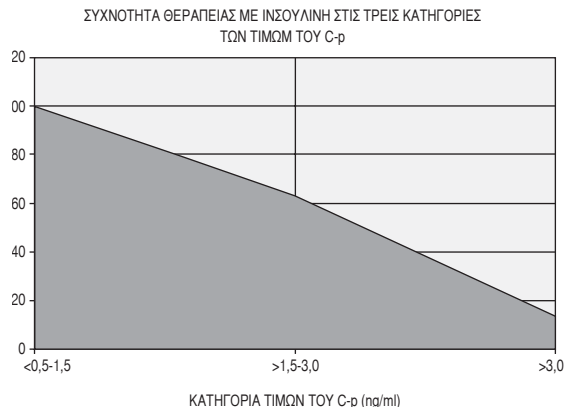
**Συμπεράσματα και συζήτηση**

Τα βασικά συμπεράσματα της μελέτης είναι τα εξής:

1) Σ' όλους τους διαβητικούς της μελέτης, τόσο σ' αυτούς που χρειάστηκαν αμέσως ή αργότερα ινσουλίνη, όσο και σ' αυτούς που δε χρειάστηκαν ινσουλίνη, ακόμη και μετά 25 έτη γνωστής ΔΔ, παρατηρείται βαθμιαία, και παράλληλη με την αύξηση της ΔΔ, μείωση των τιμών του C-p νηστείας του πλάσματος, αν και όχι με τον ίδιο ρυθμό και στον ίδιο βαθμό σε όλους (Εικ. 8). Το φαινόμενο είναι γενικό και το έχουμε διαπιστώσει τόσο σε διαβητικούς τύπου 2 στο σύνολό τους, σε παχύσαρκους, υπέρβαρους και λεπτόσωμους διαβητικούς τύπου 2 χωριστά<sup>5</sup>, όσο και σε διαβητικούς τύπου LADA<sup>6</sup> και τύπου 1<sup>4</sup>. Η ΒΕΠΙ του διαβητικού, με άλλα λόγια, από τη στιγμή της αποκάλυψης του διαβήτη και μετά, βαίνει διαρκώς μειούμενη και ο διαβήτης, επομένως, αποτελεί μία προϊούσα πάθηση. Η μείωση αφορά όλους τους τύπους του διαβήτη και είναι άσχετη προς την ηλικία εμφάνισης του διαβήτη. Η μείωση αυτή της τιμής του C-p δεν είναι αρχικά μεγάλη, αλλά μετά  $\sim 12$  έτη ΔΔ γίνεται όλο και πιο σημαντική. Σε παρόμοια συμπεράσματα κατέληξαν κι άλλοι ερευνητές, τόσο όσο αφορά τον τύπο 2<sup>7-10</sup>, όσο και τον τύπο 1 του διαβήτη<sup>11,12</sup>. Μετά παρέλευση πολλών ετών (22-25 και άνω) γνωστής ΔΔ, και όσον αφορά το C-p, διαβητικοί μίας επόμενης υποομάδας ομοιάζουν με τους διαβητικούς της προηγούμενης υποομάδας στην αρχή του διαβήτη τους (Εικ. 8). Όσο αφορά το C-p, επομένως, ο ρόλος της ΔΔ είναι πολύ σπουδαίος, αφού μόνη της αυτή μπορεί να μεταβάλλει ένα διαβήτη με άφθονη αρχικά ΒΕΠΙ, σε ένα με λίγη ή και τελείως ανεπαρκή ΒΕΠΙ, - ή με άλλα λόγια ένα διαβήτη που έχει τα γνωρίσματα του διαβήτη τύπου 2 σε ένα που δε διαφέρει, όσο αφορά τις θεραπευτικές απαιτήσεις, από τον τύπο LADA, και



Εικόνα 12



Εικόνα 13

ένα διαβήτη τύπου LADA σε ένα που δε διαφέρει από τον τύπο 1. Το τελευταίο αυτό αποκτά ιδιαίτερη σημασία στο διαβήτη τύπου 2, δοθέντος ότι και η ηλικία έναρξης του μπορεί να μειώνεται όλο και περισσότερο – σε μερικούς πληθυσμούς εμφανίσθηκαν περιστατικά και στην εφηβική ηλικία<sup>13</sup> – αλλά και ο μέσος όρος της ζωής ν' αυξάνεται.

2) Κύρια διαφορά από διαβητικό σε διαβητικό είναι το επίπεδο της τιμής του C-p κατά την εισβολή του διαβήτη του, αλλά και ο ρυθμός με τον οποίο ελαττώνεται με την πάροδο του χρόνου. Έτσι, στις 4 ομάδες των διαβητικών της εικ. 8 η τιμή του C-p κατά την εισβολή του διαβήτη (τα πρώτα 0-3 έτη ΔΔ) έχει ευρύτατη διακύμανση (από 0,805 ng/ml μέχρι ~4,0 ng/ml), ενώ ο χρόνος, μετά την παρέλευση του οποίου η αρχική αυτή τιμή υποδιπλασιάζεται, κυμαίνεται από 10 έτη μέχρι >25 έτη. Ακόμη, στις υποομάδες των διαβητικών που πήραν ινσουλίνη η τιμή του C-p εκκινά από (ή μειώνεται αργότερα σε) επίπεδα κάτω των 2,00 ng/ml, ενώ στην ομάδα των διαβητικών που δε χρειάστηκε ινσουλίνη ουδέποτε - ούτε και μετά 25 έτη - μειώνεται τόσο πολύ. Ότι η τιμή του C-p είναι πολύ χαμηλότερη σε διαβητικούς με κλινικά χαρακτηριστικά του διαβήτη τύπου 1, απ' ότι σε διαβητικούς με κλινικά χαρακτηριστικά του διαβήτη τύπου 2 παρατήρησαν κι άλλοι ερευνητές<sup>14</sup>.

3) Από τους διαβητικούς τύπου 2 που χρειάζονται ινσουλίνη μέχρι μετά 25 έτη ΔΔ, τα ~3/4 την αρχίζουν μετά 3-10 και 12-14 έτη ΔΔ, ενώ μόνο το ~1/4 απ' αυτούς την αρχίζει σε κάποιο από τα υπόλοιπα έτη της 25-ετίας. Η καμπύλη κατανομής των συχνοτήτων για το ΧΕΙ στους διαβητικούς τύπου 2 δηλαδή, παρουσιάζει ανομοιομορφία και τάση για δικόρυφη διαμόρφωση, με συναθροίσεις των περιπτώσεων στις ΔΔ 3-10 και 12-14 έτη (Εικ.

3α). Αθροιστικά, το ~50% των διαβητικών τύπου 2 που χρειάζονται ινσουλίνη την αρχίζει μέχρι μετά 9 έτη, και το ~75% μέχρι μετά 13,5 έτη ΔΔ (Εικ. 4α). Παρόμοια δικόρυφη διαμόρφωση της καμπύλης κατανομής των συχνοτήτων για το ΧΕΙ σε διαβητικούς τύπου 2 παρατήρησαν κι άλλοι ερευνητές<sup>15</sup>.

4) Η ανάγκη έναρξης ινσουλίνης και ο μηχανισμός της ΑΣ, μετά μία περίοδο επιτυχούς εφαρμογής τους, παρουσιάζονται να έχουν άμεση εξάρτηση από την τιμή του C-p, διότι:

– Δεν υπήρξε ούτε ένας διαβητικός με αρκετά χαμηλή τιμή C-p, που να μη χρειάζεται ινσουλίνη. Έτσι, όλοι οι διαβητικοί της μελέτης με τιμή C-p <1,50 ng/ml (οι τρεις πρώτες κατηγορίες των τιμών του C-p, Εικ. 2) χρειάζονται και παίρνουν ινσουλίνη. Η συχνότητα της ινσουλινοθεραπείας, με άλλα λόγια, για τις τιμές C-p < 1,50 ng/ml είναι 100% (Εικ. 2). Το ίδιο ισχύει και για τους διαβητικούς με τιμή C-p 1,5-2,0 ng/ml - όποτε κι αν έφτασαν σ' αυτή (από την αρχή, μετά από λίγα ή πολλά έτη ΔΔ), και σ' όποιο τύπο κι αν ανήκουν, εκτός αν ληφθούν υπ' όψη οι λίγοι μήνες, κατά τη διάρκεια των οποίων μπορούσαν να διατηρούν ακόμη ικανοποιητική γλυκαιμική ρύθμιση χωρίς ινσουλίνη (Η πραγματική συχνότητα της θεραπείας με ινσουλίνη στην τελευταία αυτή κατηγορία των τιμών του C-p είναι κατά το χρόνο της μελέτης ίση με 85% (Εικ. 2) αλλά λίγους μήνες αργότερα γίνεται σχεδόν 100%, αφού όλοι σχεδόν οι διαβητικοί με τέτοιες τιμές C-p παύουν να μπορούν να διατηρούν ικανοποιητική γλυκαιμική ρύθμιση χωρίς ινσουλίνη, και χρειάζονται πλέον ινσουλίνη).

– Όλοι οι διαβητικοί που η (μειούμενη με τα χρόνια του διαβήτη) τιμή του C-p τους πλησιάζει τα ~2,0 ng/ml – όποτε κι αν γίνει αυτό, μετά λίγα



**Πίνακας 1.** Η τιμή του C-p κατά το XEI σε 273 διαβητικούς

Έναρξη ινσουλίνης μετά ..... έτη ΔΔ	Τιμή C-p κατά το XEI (ng/ml)	(X±SD)	
0-3 (n = 40)		0,777±0,46	
1-3 (n = 16)	[ 1,350±0,81 ]	1,856±1,06	
4-6 (n = 33)			018±1,13
7-9 (n = 62)			1,902±1,18
10-12 (n = 36)	[ 2,046±1,25 ]	2,035±0,99	
13-15 (n = 37)			1,997±1,15
16-18 (n = 19)			2,147±1,31
19-21 (n = 14)			1,992±1,26
22-25 (n = 16)			2,005±1,01

ή πολλά έτη ΔΔ – αρχίζουν να χρειάζονται ινσουλίνη – και τόσο περισσότερο, όσο πιο μικρή είναι η τιμή του C-p. Ο XEI, με άλλα λόγια, συμπίπτει με το χρόνο κατά τον οποίο η τιμή του C-p εγγίζει ή γίνεται μικρότερη από ~2,0 ng/ml (Πίν. 1) (ή άλλως, ΑΣ εμφανίζεται, αν η τιμή του C-p είναι - ή όποτε γίνει - μικρότερη από ~2,0 ng/ml). Διαβητικοί με τιμές C-p < 2,0 ng/ml που να μη χρειάζονται ινσουλίνη πρακτικά δεν υπάρχουν. Παρόμοιο κρίσιμο όριο της τιμής του C-p - τηρουμένων των αναλογιών, όσον αφορά τη μονάδα μέτρησης και τη μέθοδο προσδιορισμού - καθόρισαν κι άλλοι ερευνητές<sup>14</sup>.

– Όλοι σχεδόν οι διαβητικοί που δεν χρειάστηκαν ινσουλίνη (ομάδα NON-INS) είχαν C-p > 2,30 ng/ml. Η συχνότητα θεραπείας με ινσουλίνη στους διαβητικούς με υψηλές τιμές C-p (>3,5 ng/ml) (Εικ. 2) είναι πολύ μικρή (όχι όμως μηδενική – βλ. παρακάτω). Στη συντριπτική πλειοψηφία των διαβητικών αυτών, και στη μελετηθείσα ΔΔ, δεν εμφανίστηκε ΑΣ. Αν η ΑΣ θα εμφανιστεί αργότερα δεν είναι γνωστό.

Η ΑΣ, λοιπόν, μπορεί να ερμηνευθεί στη βάση της μειούμενης εκκριτικής εφεδρείας των β-κυττάρων του παγκρέατος μέχρι ένα κρίσιμο όριο που αντιστοιχεί σε τιμή του C-p ~2,00 ng/ml - αν, όποτε και σε όσους διαβητικούς συμβεί αυτό. Όσο η εκκριτική εφεδρεία των β-κυττάρων είναι ικανοποιητική (στα πρώτα χρόνια του διαβήτη τύπου 2) οι σουλφονουλογίες είναι αποτελεσματικές, και αν και όταν, μετά άλλοτε άλλο χρονικό διάστημα, αυτή μειωθεί (τόσο, ώστε το C-p να πλησιάσει το όριο των ~2,0 ng/ml), οι σουλφονουλογίες παύουν πλέον να είναι αποτελεσματικές και εμφανίζεται η ΑΣ. Τα ευρήματα κι άλλων ερευνητών ήταν παρόμοια<sup>16-25</sup>. Τόση μείωση της τιμής του C-p σε μερικούς διαβητικούς δεν επέρχεται ούτε μετά 25 έτη

ΔΔ (ομάδα NON INS), σε άλλους επέρχεται μετά 10-25 έτη ΔΔ (υποομάδα INS 10-25 Yr), σε άλλους μετά 1-9 έτη ΔΔ (υποομάδα INS 1-9 Yr), και σε άλλους έχει ήδη επέλθει (πολύ μεγαλύτερη μάλιστα), ήδη από την εισβολή του διαβήτη τους (υποομάδα INS 0 Yr).

5) Βασική παράμετρος, λοιπόν, που διαφέρει από διαβητικό σε διαβητικό και χαρακτηρίζει τον κλινικό τύπο του διαβήτη του είναι το επίπεδο της τιμής του C-p κατά την εισβολή του διαβήτη και ο ρυθμός με τον οποίο ελαττώνεται με την πάροδο του χρόνου. Θεωρούμενοι ως σύνολο, οι διαβητικοί που χρειάζονται ινσουλίνη (μέσα σε 0-25 το πολύ έτη από την εισβολή του διαβήτη τους) (ομάδα INS), μπορούν να διακριθούν σε τρεις κατηγορίες, ανάλογα με το XEI, με βάση το C-p και/ή την ηλικία τους (Εικ. 5 και/ή Εικ. 9, αντίστοιχα): Σ' αυτούς που άρχισαν ινσουλίνη αμέσως (μετά 0 έτη ΔΔ) (υποομάδα INS 0 Yr), σ' αυτούς που άρχισαν ινσουλίνη μετά 1-9 έτη ΔΔ (υποομάδα INS 1-9 Yr), και σ' αυτούς που άρχισαν ινσουλίνη μετά 10-25 έτη ΔΔ (υποομάδα INS 10-25 Yr). Τόσο το C-p (Εικ. 6), όσο και η ηλικία κατά το XEI (Εικ. 9), στις τρεις αυτές κατηγορίες είναι διαφορετικά, και κλινικώς οι τρεις αυτές κατηγορίες φαίνεται ν' αντιστοιχούν σε τρεις κλινικούς (όχι αιτιολογικούς) τύπους του διαβήτη (τύπος 1, κατηγορία LADA και τύπος 2). Έτσι:

Η πρώτη κατηγορία (INS 0 Yr) αποτελείται από παιδιά και νέους ενήλικες διαβητικούς με πολύ χαμηλό C-p (<1,50 ng/ml). Οι διαβητικοί της ομάδας αυτής είναι, κλινικώς, όλοι τύπου 1 που άρχισαν την ινσουλίνη αμέσως κατά την αποκάλυψη του διαβήτη τους.

Η κατηγορία INS 1-9 Yr αποτελείται από διαβητικούς μέσης ηλικίας κατά το XEI με χαμηλό μεν C-p – αλλά όχι τόσο, όσο οι προηγούμενοι – που χρειάστηκαν την ινσουλίνη μετά λίγα μόνο έτη ΔΔ. Κλινικώς, οι διαβητικοί αυτοί ανήκουν στη θεραπευτική «κατηγορία 1,5» και πιθανώς, στη μεγάλη τους αναλογία στην κατηγορία LADA. Η ανίχνευση των αντι-GAD αντισωμάτων, στην τελευταία περίπτωση, θα ήταν πολύ χρήσιμη για την ασφαλέστερη ταξινόμησή τους.

Η κατηγορία, τέλος, INS 10-25 Yr αποτελείται από ηλικιωμένους διαβητικούς κατά το XEI, με υψηλότερο μεν C-p - αλλά όχι τόσο υψηλό, όσο αυτό των διαβητικών που δεν πήραν ινσουλίνη - που χρειάστηκαν την ινσουλίνη μετά πολλά έτη ΔΔ. Κλινικώς, οι διαβητικοί αυτοί είναι τύπου 2.

Οι διαβητικοί που δε χρειάστηκαν ινσουλίνη,

αντίθετα, έχουν το υψηλότερο κατά την εισβολή του διαβήτη C-p, αλλά και το βραδύτερο ρυθμό μείωσής του με την πάροδο του χρόνου. Στους διαβητικούς αυτούς δεν εμφανίστηκε ΑΣ, και κλινικά είναι όλοι τύπου 2.

Η διάκριση λοιπόν, των κλινικών τύπων του διαβήτη μπορεί να γίνει με βάση τις τιμές του C-p. Παρόμοια δυνατότητα διάκρισης των τύπων του διαβήτη με βάση το C-πεπτίδιο συμπεραίνουν κι άλλοι ερευνητές<sup>14,26,27</sup> και την έχουμε διαπιστώσει κι εμείς σε προηγούμενες μελέτες μας<sup>4-6</sup>.

6) Το αντίστροφο του συμπεράσματος 4β, όμως (ότι δηλαδή όλοι οι διαβητικοί που χρειάστηκαν ινσουλίνη είχαν C-p ~2,0 ng/ml ή λιγότερο) δεν αποδείχθηκε πάντοτε αληθές. Συνολικά 42 διαβητικοί μεταξύ των 1006 (4,1%) της μελέτης είχαν C-p > 3,5 ng/ml, και παρ' όλα αυτά και, παρό το γεγονός ότι έπαιρναν μέγιστες δόσεις σουλφονυλουριών, εμφάνιζαν, όχι μόνο υψηλές τιμές γλυκαιμίας νηστείας (> 200 mg/dl), αλλά συγχρόνως και τα κλινικά συμπτώματα της ακραίας υπεργλυκαιμίας, αναντίρροτα, δηλαδή, σημεία ανάγκης για χορήγηση ινσουλίνης. Όλοι αυτοί οι διαβητικοί πήραν - και παίρνουν μέχρι σήμερα - ινσουλίνη, παρό τις υψηλές τιμές του C-p τους. Οι υψηλές τιμές C-p των διαβητικών αυτών και η - παρ' όλα αυτά - παράλληλη ανάγκη για χορήγηση ινσουλίνης δεν κατέστη δυνατόν να ερμηνευθούν. Πιθανώς να εκφράζουν περιπτώσεις ακραίας αντίστασης στην ινσουλίνη του διαβήτη τύπου 2, αλλά το θέμα δε διερευνήθηκε στην παρούσα μελέτη.

## Abstract

**Dimitsikoglou N., Konstantinidou L, Rozi-Panou P, Markou F, Dimitsikoglou I. Diabetes Duration, C-peptide and sulfonylurea failure. Hellen Diabetol Chron 2006; 1: 65-75.**

The aim of the study is to discriminate the influence of diabetes duration (DD) on fasting C-peptide plasma levels (C-p) and if and how these levels are associated to sulfonylurea failure (SF). Diabetic patients of all clinical types (n = 1006) were divided into those who required insulin at some point during an up to 25-year DD (INS group), and those who did not (NON-INS group), and studied retrospectively. The main conclusions were: 1) At the time of diabetes presentation C-p levels are greatly different among diabetics of different clinical types, but with increasing DD, C-p levels are decreased in all types of diabetics, although not to the same degree and with the same rate. 2) In the INS group C-p value is (or becomes

later) lower than ~2 ng/ml, whereas in the NON-INS group C-p value is much higher and never (not even after 25 years of DD) decreases to such level. 3) The need for insulin therapy and the mechanism of sulfonylurea failure are closely related to C-p value. SF exists if C-p value is (or whenever it becomes) lower than ~2,00 ng/ml. 4) About 75% of the patients who required insulin therapy they had to start it after 3-10 and 12-14 years of DD.

## Βιβλιογραφία

1. Krall LP. Oral hypoglycaemic agents. In: Marble A et al., eds, Joslin's Diabetes Mellitus. Philadelphia, Lea and Febiger 1985: 412-452.
2. Rosak C. Facts and fiction about sulfonylureas. In: Tattersall R, ed. NIDDM, Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus (type 2 diabetes), Copenhagen NOVO Industry A/S 1986; 66-70.
3. Sonksen PH, Lowry C, Perkins JR, Lim HS. Non-insulin dependent diabetes: a 10-year outcome in relation to initial response to diet and subsequent sulfonylurea therapy. Diabetes Care 1984; 7 (Suppl. 1): 59-66.
4. Κωνσταντινίδου Α, Ευσταθιάδου Μ, Δημητσίκoglou AN, Πούλου Α, Ψωμά Ε, Δημητσίκoglou Ν.Ι. Η βασική εκκριτική εφεδρεία του παγκρέατος στην ταυτοποίηση του διαβήτη τύπου 1. Παιδιατρική 2000; 63: 21-42.
5. Δημητσίκoglou AN, Ψωμά-Τσίτρου Ελ., Κωνσταντινίδου Λουκ., Σαμαρτζίδης Κ., Δημητσίκoglou Ν.Ι. Η βασική εκκριτική εφεδρεία του παγκρέατος στην ταυτοποίηση του διαβήτη τύπου 2. Υπό κρίση προς δημοσίευση στα «Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά».
6. Δημητσίκoglou Α.Ν., Πούλου Αγγ., Ψωμά-Τσίτρου Ελ., Σαμαρτζίδης Κ. Το C-πεπτίδιο στην ταυτοποίηση του διαβήτη τύπου LADA. Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά 2000; 13,1 (2006 υπό εκτύπωση).
7. Clauson P, Linnarsson R, Gottsaeter A, Sundkvist G, Grill V. Relationships between diabetes duration, metabolic control and β-cell function in a representative population of type-II diabetic patients in Sweden. Diabetic Med 1994; 11,8: 794-801.
8. Niskanen L, Karjalainen J, Siitonen O, Uusitupa M. Metabolic evolution of type 2 diabetes; a 10-year follow-up from the time of diagnosis. J Intern Med 1994; 236: 263-270.
9. U.K. Prospective Diabetes Study Group V. Characteristics of newly presenting type 2 diabetic patients; estimates of insulin sensitivity and β-cell function. Diabet Med 1988; 5: 444-448.
10. U.K. Prospective Diabetes Study Group 16. Overview of 6 years' therapy of type 2 diabetes: a progressive disease. Diabetes 1995; 44: 1249-1258.
11. Hendrikson C, Faber O, Drejer J, Binder C. Prevalence of residual beta-cell function in insulin-treated diabetics, evaluated by plasma C-peptide response to intravenous glucagon. Diabetologia 1977; 13: 615-616.
12. Madsbad S, Faber O, Binder C, et al. Prevalence of residual beta-cell function of insulin dependent diabetics in relation to age of onset and duration of diabetes.

- Diabetes 1978; 27 (suppl. 1): 262-264.
13. *Neufeld ND, Raffel LJ, Landon C, Chen YDI, Valdheim CM.* Early presentation of type 2 diabetes in Mexican-American Youth. *Diabetes Care* 1998; 21: 80-86.
  14. *Welborn TA, Garcia-Webb P, Bosner Anne M.* Basal C-peptide in discrimination of type I from type II diabetes. *Diabetes Care* 1981; 4, 6: 616-619.
  15. *Καραμήτσος Δ, Ανθιμίδης Γ, Μπακατσέλος Σ, Τιμοσίδης Μ.* Κλινικές παρατηρήσεις για τη δευτεροπαθή αστοχία των σουλφονυλουριών. *Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά* 1990; 3, 2: 87-91.
  16. *Lebovitz HE.* Oral antidiabetic agents. In *Joslin's Diabetes Mellitus*, 13th ed. Kahn CR, Weir GC, Eds. Malvern, PA, Lea and Febiger, 1994: 508-529.
  17. *Lebovitz HE, Melander A.* Sulfonylureas: basic aspects and clinical use. In *International Textbook of Diabetes Mellitus*. 2nd ed. Alberti KGMM, Zimmet P, De Fronzo RA, Keen H, Eds. Chichester, UK, Wiley, 1997: 817-840.
  18. *Lebovitz HE.* Insulin secretagogues: sulfonylureas and repaglinide. In *Therapy for diabetes mellitus and related disorders*. 3rd ed. Lebovitz HE, Ed. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 1998: 160-170.
  19. *Groop LC, Pelkonen R, Koskimies S, Bottazo GF, Doniach D.* Secondary failure to treatment with oral antidiabetic agents in non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes Care* 1986; 9: 129-133.
  20. *Harrower AD.* Comparison of efficacy, secondary failure rate and complications of sulfonylureas. *J Diabet Compl* 1994; 8: 201-203.
  21. *Balodimos MC, Camerini-Davalos R, Marble A.* Nine years experience with tolbutamide in the treatment of diabetes. *Metabolism* 1966; 11: 957-970.
  22. *Birkeland KI, Rishaug U, Hanssen KF, Vaaler S.* NIDDM: a rapid progressive disease, results from a long-term randomized comparative study of insulin or sulfonylurea treatment. *Diabetologia* 1996; 30: 1629-1633.
  23. *UK Prospective Diabetes Study Group 33.* Intensive blood glucose control with sulfonylurea or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352: 837-853.
  24. *Harris MI, Flegal KM, Eastman RC, Eberhardt MC, Cowie CC.* Racial and ethnic differences in glycemic control in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 403-408.
  25. *Yki-Jarvinen H, Ryysy L, Nikkila K, Tulokas T, Vanamo R, Heikkila M.* Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Ann Int Med* 1999; 130: 389-396.
  26. *Cravarezza P, Radaeli E, Toffoli C, Rigosa C.* Discrimination of type I from insulin-treated type II diabetic patients by C-peptide measurement. *Acta Diabetol Lat.* 1986; 23, 4: 345-350
  27. *Laakso M, Sarlund H, Pyorala K.* Clinical characteristics in the discrimination between patients with low or high C-peptide level among middle-aged insulin-treated diabetics. *Diabetes Res* 1987; 4,2: 95-99.

**Λέξεις κλειδιά:**

C πεπτίδιο

Δευτεροπαθής αστοχία σουλφονυλουριών

**Key words:**

C peptide

Secondary failure of sulfonylurea