

Μεταβολές των επιπέδων ινσουλίνης και C-πεπτιδίου σε άτομα με ΣΔ2 και νευροπάθεια του ΑΝΣ

Κ. Καζάκος

Περίληψη

Σκοπός της μελέτης ήταν να εκτιμηθούν η επίδραση της νευροπάθειας του ΑΝΣ στην έκκριση της ινσουλίνης και του C-πεπτιδίου. Για τον σκοπό αυτό επελέγησαν 40 ασθενείς με ΣΔ2 και 10 φυσιολογικοί μάρτυρες στους οποίους χορηγήθηκαν 75 gr γλυκόζης από το στόμα. Τα άτομα της μελέτης ταξινομήθηκαν σε τρεις ομάδες. Στην πρώτη ομάδα εντάχθηκαν 10 φυσιολογικοί μάρτυρες χωρίς Σ.Δ. και με φυσιολογικές δοκιμασίες του ΑΝΣ. Στη δεύτερη ομάδα εντάχθηκαν 20 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, χωρίς νευροπάθεια του ΑΝΣ και στην τρίτη ομάδα 20 ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και διαβητική νευροπάθεια του ΑΝΣ. Η συνολική μεταβολή των επιπέδων της ινσουλίνης κατά τη χορήγηση γλυκόζης από το στόμα (area under the curve) διέφερε σημαντικά μόνο ανάμεσα στην ομάδα των φυσιολογικών μαρτύρων και των διαβητικών ασθενών με νευροπάθεια του ΑΝΣ ($p < 0,001$). Συμπερασματικά τα αποτελέσματα της μελέτης δείχνουν ότι η νευροπάθεια του ΑΝΣ μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς την έκκριση της ινσουλίνης από το β-κύτταρο και κατά συνέπεια την ευγλυκαιμική ρύθμιση των ασθενών με ΣΔ2.

Η διαβητική νευροπάθεια αποτελεί μία από τις κυριότερες επιπλοκές του Σακχαρώδη Διαβήτη (ΣΔ).

Η διαβητική νευροπάθεια του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος (ΑΝΣ) αναγνωρίστηκε σαν κλινική οντότητα μετά τις εργασίες του Jordan¹ και Rundles². Η εκτίμηση της συχνότητας της νευροπάθειας δεν είναι δυνατόν να γίνει με ακρίβεια, επειδή αρκετοί ασθενείς έχουν υποκλινική προσβολή και μη ειδικά συμπτώματα.

Τα συμπτώματα που προκαλούνται από τη μορφή αυτή της διαβητικής νευροπάθειας περιλαμβάνουν διαταραχές της κινητικής, αισθητικής και αντανακλαστικής λειτουργίας, ιδιαίτερα στο καρδιαγγειακό, γαστρεντερικό και ουροποιητικό σύστημα³. Προσβάλλει επίσης τους θερμορρυθμιστικούς μηχανισμούς, την αντανακλαστική λειτουργία της κόρης, τον έλεγχο της αναπνοής και τον έλεγχο της ενδοκρινικής έκκρισης.

Έτσι, μεταξύ των άλλων, οι ασθενείς με ΣΔ και νευροπάθεια του ΑΝΣ στερούνται των φυσιολογικών κινεμάδων μεταβολών της συγκέντρωσης μελατονίνης πλάσματος⁴. Υποστηρίζεται ότι η παραγωγή της μελατονίνης ρυθμίζεται μέσω του συμπαθητικού συστήματος. Έχει διαπιστωθεί επίσης ότι η δραστική ρενίνη πλά-

Διαβητολογικό Κέντρο,
Α' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ,
Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ,
Θεσσαλονίκη

σματος και η απάντησή της σε διάφορα ερεθίσματα, όπως η όρθια στάση, είναι συχνά ελαττωμένη σε διαβητικούς ασθενείς με αυτόνομη νευροπάθεια⁵. Αν και ο *in vivo* μηχανισμός μετατροπής της ανενεργού ρενίνης σε ενεργό είναι αδιευκρίνιστος, φαίνεται ότι ο ρόλος του συμπαθητικού συστήματος είναι σημαντικός. Την άποψη αυτή υποστηρίζει και η αύξηση των επιπέδων της ενεργού ρενίνης με παράλληλη ελάττωση των επιπέδων της ανενεργού ρενίνης, μετά από τη χορήγηση ινσουλίνης. Ο συνδυασμός των παραπάνω μεταβολών στα επίπεδα ρενίνης με μια σημαντική αύξηση των επιπέδων νοραδρεναλίνης του πλάσματος, δείχνει ότι η ινσουλίνη επιτυγχάνει την *in vivo* μετατροπή της ανενεργού ρενίνης σε ενεργό μορφή, πιθανότατα μέσω του συμπαθητικού συστήματος.

Διαταραχές στην έκκριση του γλουκαγόνου αποτελούν συχνό εύρημα στους διαβητικούς ασθενείς και είναι χαρακτηριστική η υπεργλουκαγοναιμία ανάλογα με τα επίπεδα γλυκόζης στο πλάσμα. Σε ασθενείς με αυτόνομη νευροπάθεια, όπως έχουν δείξει αρκετές μελέτες, τα επίπεδα γλουκαγόνου πλάσματος είναι μειωμένα⁶ και η απάντηση του γλουκαγόνου στην υπογλυκαιμία είναι ανεπαρκής. Ο ρόλος του παρασυμπαθητικού συστήματος θεωρείται σημαντικός, αν και δεν μπορεί να αποδοθεί αποκλειστικά η διαταραχή της έκκρισης γλουκαγόνου στην προσβολή του τελευταίου.

Η ανεπαρκής αύξηση των επιπέδων της επινεφρίνης κατά την υπογλυκαιμία μπορεί να εμφανιστεί σε διαβητικούς ασθενείς αργότερα από την αντίστοιχη ανεπάρκεια γλουκαγόνου⁷. Ο ακριβής μηχανισμός αυτής της διαταραχής δεν είναι γνωστός, αλλά θεωρείται εκδήλωση αυτόνομης νευροπάθειας με τη γενική έννοια, δεδομένου ότι η μυελώδης ουσία των επινεφριδίων, που αποτελεί την μεγαλύτερη πηγή έκκρισης της επινεφρίνης, θεωρείται σαν μεταγαγγλιακός συμπαθητικός νευρώνας.

Σκοπός της μελέτης ήταν να εκτιμηθεί η έκκριση της ινσουλίνης και του C-πεπτιδίου, μετά από

φόρτιση 75 gr γλυκόζης από το στόμα, σε άτομα με ΣΔ2 και διαταραχή της λειτουργίας του ANΣ.

Ασθενείς – Μέθοδοι

Μελετήθηκαν 20 άτομα με ΣΔ2 και φυσιολογική λειτουργία ANΣ (ομάδα Β), 20 άτομα με ΣΔ2 και νευροπάθεια του ANΣ (ομάδα Γ) και 10 φυσιολογικοί μάρτυρες (ομάδα Α).

Τα κλινικά χαρακτηριστικά των τριών ομάδων περιγράφονται στον πίνακα 1.

Όλα τα άτομα της μελέτης έλαβαν από το στόμα 75 gr άνυδρης D-γλυκόζης και στη συνέχεια προσδιορίστηκαν τα επίπεδα ινσουλίνης και C-πεπτιδίου στους χρόνους 0', 5', 10', 15', 30', 60', 90', 120', 180'.

Η κατάσταση της λειτουργικότητας του Α.Ν. Σ. εκτιμήθηκε με τις εξής ευαίσθητες, εύκολες, αναίμακτες και αντικειμενικές μεθόδους ελέγχου των αυτόνομων καρδιαγγειακών αντανακλαστικών:

1. Φλεβοκομβική αναπνευστική αρρυθμία σε βαθιές αναπνοές (beat to beat variation).
2. Δοκιμασία Valsalva.
3. Απάντηση της καρδιακής συχνότητας κατά τη μεταβολή από ύπτια σε όρθια θέση.
4. Απάντηση της αρτηριακής πίεσης κατά τη μεταβολή από ύπτια σε όρθια θέση.
5. Απάντηση της αρτηριακής πίεσης μετά από εφαρμογή δύναμης σε δυναμόμετρο χειρός.

Τα άτομα της μελέτης διακρίθηκαν σε εκείνα με φυσιολογική λειτουργία του ANΣ και σε εκείνα με νευροπάθεια του ANΣ, βάσει των κριτηρίων του Ewing⁸.

Η ινσουλίνη μετρήθηκε με ραδιοανοσολογική μέθοδο (RIA) με τη χρήση ραδιοσημασμένης ινσουλίνης (¹²⁵I-labeled insulin) της εταιρείας Sorin Biomedica και το C-πεπτίδιο μετρήθηκε με διαδοχική ραδιοανοσολογική μέθοδο (RIA) διπλού αντισώματος της εταιρείας Diagnostic Products Corporation, όπου το I¹²⁵ επισημασμένο C-πεπτίδιο ανταγωνίζεται με το C-πεπτίδιο του δείγματος για την κατάληψη των θέσεων του αντισώματος.

Πίνακας 1. Κλινικά χαρακτηριστικά των διαβητικών και της ομάδας ελέγχου.

	Ομάδα Α	Ομάδα Β	Ομάδα Γ
Αριθμός	10	20	20
Ηλικία σε χρόνια	34,4±10,2	39,5±9,2	40,2±11,2
Δείκτης μάζας σώματος (BMI)	23,5±2,5	24,8±1,9	25,0±2,2
Διάρκεια ΣΔ		12,6±4,2	14,5±5,3
Γλυκοζυλιωμένη HbA _{1c}	4,9±0,6	7,2±1,8	7,3±1,6
Ανδρες : Γυναίκες	4:6	9:11	10:10

Πίνακας 2. Στατιστική ανάλυση των μεταβολών των επιπέδων της ινσουλίνης του πλάσματος μετά την από του στόματος χορήγηση 75 gr γλυκόζης.

Χρόνος (λεπτά)	Ομάδα Α	ρ	Ομάδα Β	ρ	Ομάδα Γ	ρ
0	6,41 ± 0,45	ΜΣ	10,51 ± 1,98	ΜΣ	11,31 ± 2,68	ΜΣ
5	7,54 ± 0,35	*	12,31 ± 1,73	ΜΣ	13,66 ± 3,08	ΜΣ
10	20,14 ± 2,63	***	15,05 ± 2,11	ΜΣ	14,30 ± 3,39	ΜΣ
15	27,09 ± 3,52	***	18,13 ± 2,24	**	18,57 ± 2,91	*
30	64,54 ± 7,55	***	24,42 ± 4,09	**	21,02 ± 2,88	*
60	55,46 ± 5,74	***	47,90 ± 16,91	*	22,73 ± 3,44	**
90	35,54 ± 2,99	***	42,61 ± 13,51	*	18,59 ± 4,12	ΜΣ
120	19,97 ± 3,91	**	48,01 ± 16,87	*	15,78 ± 3,72	ΜΣ
180	7,48 ± 0,54	ΜΣ	17,23 ± 4,41	ΜΣ	11,76 ± 2,43	ΜΣ

ΜΣ: Μη στατιστικά σημαντική διαφορά * p < 0,05 ** p < 0,01 *** p < 0,001.

Πίνακας 3. Στατιστική ανάλυση των μεταβολών των επιπέδων του C-πεπτιδίου του πλάσματος μετά την από του στόματος χορήγηση 75 gr γλυκόζης.

Χρόνος (λεπτά)	Ομάδα Α	ρ	Ομάδα Β	ρ	Ομάδα Γ	ρ
0	1,53 ± 0,33	ΜΣ	1,81 ± 0,29	ΜΣ	1,45 ± 0,38	ΜΣ
5	2,03 ± 0,48	ΜΣ	1,87 ± 0,31	ΜΣ	1,66 ± 0,40	ΜΣ
10	2,76 ± 0,59	*	2,08 ± 0,36	ΜΣ	1,94 ± 0,60	ΜΣ
15	4,13 ± 1,05	*	2,23 ± 0,39	ΜΣ	2,16 ± 0,63	ΜΣ
30	7,00 ± 1,74	**	2,90 ± 0,72	ΜΣ	3,27 ± 0,99	ΜΣ
60	8,01 ± 1,73	**	4,54 ± 0,99	**	3,29 ± 1,12	ΜΣ
90	8,90 ± 2,23	**	5,42 ± 1,17	**	3,31 ± 1,09	ΜΣ
120	7,74 ± 2,09	**	4,96 ± 1,19	**	2,53 ± 0,82	ΜΣ
180	2,65 ± 0,62	ΜΣ	3,71 ± 0,93	*	1,49 ± 0,36	ΜΣ

ΜΣ: Μη στατιστικά σημαντική διαφορά * p < 0,05 ** p < 0,01 *** p < 0,001.

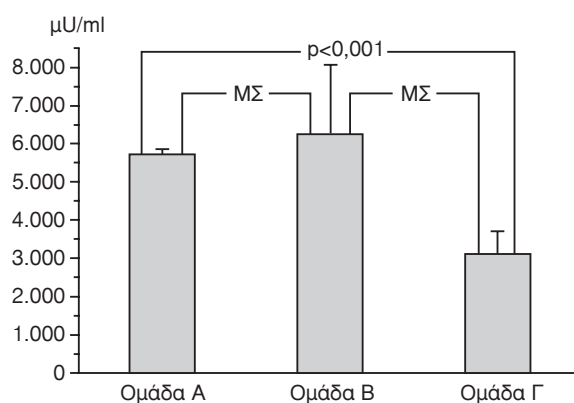
Αποτελέσματα

Στους πίνακες 2 και 3 φαίνονται αντίστοιχα οι μεταβολές των επιπέδων της ινσουλίνης και του C-πεπτιδίου του πλάσματος μετά την από του στόματος χορήγηση 75 gr γλυκόζης.

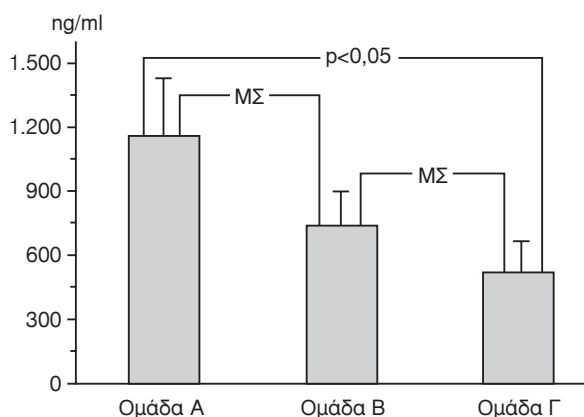
Οι μεταβολές της συνολικής έκκρισης της ινσουλίνης (εμβαδόν κάτω από την καμπύλη) καθ' όλη τη διάρκεια του πειράματος ήταν 5.730,43 ± 68,5 μU/ml στην ομάδα Α, 6.286,84 ± 1.798,67 μU/ml στην ομάδα Β και 3.129,05 ± 568,69 μU/ml στην ομάδα Γ.

Οι αντίστοιχες μεταβολές του C-πεπτιδίου ήταν 1.161,93 ± 266,82 ng/ml, 745,30 ± 151,22 ng/ml και 525,01 ± 134,79 ng/ml (Σχ. 1 και 2).

Η συνολική έκκριση τόσο της ινσουλίνης όσο και του C-πεπτιδίου διέφεραν σημαντικά μόνον ανάμεσα στην ομάδα των φυσιολογικών μαρτύρων και των διαβητικών ασθενών με νευροπάθεια του ΑΝΣ (p < 0,001 και p < 0,05).



Σχ. 1. Μεταβολή της συνολικής έκκρισης της ινσουλίνης μετά την από του στόματος χορήγηση 75 gr γλυκόζης. ΜΣ: Μη στατιστικά σημαντική διαφορά.



Σχ. 2. Μεταβολή της συνολικής έκκρισης του C-πεπτιδίου μετά την από του στόματος χορήγηση 75 gr γλυκόζης. ΜΣ: Μη στατιστικά σημαντική διαφορά.

Συζήτηση

Η έκκριση της ινσουλίνης μετά τη λήψη γλυκόζης από το στόμα οφείλεται στην απευθείας διέγερση των β-κυττάρων από τη γλυκόζη του πλάσματος και στη δράση γαστρεντερικών ορμονών και νευρικών μηχανισμών, που ενισχύουν τη δράση της γλυκόζης στο β-κύτταρο. Είναι γνωστό ότι η διέγερση του παρασυμπαθητικού συστήματος διεγείρει, ενώ η διέγερση του συμπαθητικού συστήματος αναστέλλει την έκκριση της ινσουλίνης⁹. Στην πειραματική μελέτη του Hederson και συν.¹⁰ η χορήγηση ατροπίνης είχε σαν αποτέλεσμα την ελάττωση της έκκρισης της ινσουλίνης μετά τη χορήγηση γλυκόζης από το στόμα, ενώ δεν την επηρέασε κατά την ενδοφλέβια δοκιμασία.

Εκτός όμως από την απευθείας δράση του νευρικού συστήματος στο πάγκρεας, ενδιαφέρον παρουσιάζει και η επίδραση του πεπτιδεργικού νευρικού συστήματος καθώς και των αδρενεργικών και χολινεργικών νευρικών ινών, στην έκκριση των γαστρεντερικών πεπτιδίων με ινκρετινική δράση από το έντερο.

Συμπερασματικά φαίνεται ότι το ΑΝΣ επηρεάζει την έκκριση της ινσουλίνης και του C-πεπτιδίου είτε ανεξάρτητα είτε μέσω του εντεροϊνσουλινικού άξονα ή άλλων ενδιάμεσων πεπτιδίων.

Τα τελευταία χρόνια υπάρχει αρκετό ερευνητικό ενδιαφέρον σχετικά με τη σχέση C-πεπτιδίου και διαβητικής νευροπάθειας, που φαίνεται ότι είναι αμφίδρομη. Έτσι σήμερα το C-πεπτιδίο, δεν θεωρείται ένα βιολογικό αδρανές πεπτιδίο αλλά, όπως προκύπτει από αρκετές μελέτες, έχει μη γλυκοξεαρωτάμενη ινσουλινολύση δράση και επηρεάζει τη δραστηριότητα της Na-K ATPάσης και

την ενδοεπιδερμική αιματική ροή. Σε μελέτη σε πειραματόζωα με ΣΔ1, η εξωγενής χορήγηση C-πεπτιδίου αποκατέστησε την ταχύτητα αγωγής και τις δομικές βλάβες των νεύρων¹¹.

Στην παρούσα τουλάχιστον εργασία φαίνεται ότι οι ασθενείς με ΣΔ2 και νευροπάθεια του ΑΝΣ παρουσιάζουν μειωμένη έκκριση ινσουλίνης και C-πεπτιδίου, έναντι των ασθενών με ΣΔ και φυσιολογική λειτουργία του ΑΝΣ.

Η νευροπάθεια του ΑΝΣ, εκτός από συχνή επιπλοκή του ΣΔ, ίσως και η ίδια να επηρεάζει δυσμενώς την ινσουλινική έκκριση και κατά συνέπεια την ευγλυκαιμική ρύθμιση των ασθενών με ΣΔ2.

Summary

Kazakos K. Insulin and C-peptide levels in patients with type 2 diabetes mellitus and autonomic neuropathy. *Hellen Nephrol* 2006; 2: 130-134.

The aim of this study was to assess the influence of Diabetic Autonomic Neuropathy on the insulin and C-peptide secretion. For the purpose of the study we performed oral glucose tolerance test (OGTT) on three groups of subjects. The first group was the control group and consisted of ten healthy subjects. The second group consisted of twenty non-insulin dependent diabetic patients without neuropathy and the third group consisted of twenty non-insulin dependent diabetic patients with autonomic neuropathy, as defined by standard cardiovascular autonomic function tests. Overall the results of this study demonstrate that the autonomic neuropathy, a well-known diabetic complication, might influence unfavorably the insulin secretion.

Βιβλιογραφία

1. Jordan WR. Neuritic manifestations in diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1936; 57: 307.
2. Rundles RW. Diabetic neuropathy: general review with report of 125 cases. *Medicine (Balt)* 1945; 24: 111.
3. Διδάγγελος T, Καραμήτσος Δ. Διαβητική νευροπάθεια στο: Δ. Καραμήτσος Διαβητολογία Εκδόσεις Σιώκη 2000, 255-307.
4. O'Brien IAD, Lewin IG, O'Hare JP, et al. Abnormal circadian rhythm of melatonin in diabetic autonomic neuropathy. *Cl. Endocr* 1986; 24: 359-64.
5. Nakamarn M, Ogihara T, Higaki J, et al. Plasma inactive renin in diabetic patients with neuropathy: a role for the sympathetic nervous system in the conversion in vivo of inactive renin. *Acta. Endocr* 1983; 104: 216-21.
6. Hilsted J, Madsbad S, Krarup T, et al. Metabolic responses to hypoglycemia in juvenile diabetics. *Acta. Med. Scand. Suppl* 1980; 639: 25-8.
7. Hoeldtke RD, Boden G, Shuman CR, et al. Reduced epine-

- phrine secretion and hypoglycemia unawareness in diabetic autonomic neuropathy. *Ann. Intern. Med.* 1982; 96: 459-62.
8. *Ewing D, Christopher M, Young R, Clarke B.* The value of cardiovascular Autonomic Function Tests: 10 Years Experience in Diabetes. *Diabetes Care* 1985; 8: 491-8.
9. *Woods SC, Porte DJr.* Neural control of the endocrine pancreas. *Physiol. Rev.* 1974; 54: 596-619.
10. *Henderson JR, Jefferys DB, Jones RH, Stanley D.* The effect of atropine on the insulin release caused by oral and intravenous glucose in human subjects. *Acta Endocrinologia* 1976; 83: 772-80.
11. *Sima AF, Zhang W, Grunberger G.* Type 1 diabetic neuropathy and C-peptide. *Experimental Diabetes Research* 2004; 5: 65-77.

Λέξεις κλειδιά:

Σακχαρώδης διαβήτης
Νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος
Ινσουλίνη
C-πεπτίδιο

Key words:

Diabetes mellitus
Diabetic autonomic neuropathy
Insulin
C-peptide