

Ενημερωτικά άρθρα

Γλυκαγόνη και σακχαρώδης διαβήτης

Περίληψη

Η. Ευθυμίου

Στο άρθρο αυτό περιγράφονται οι μεταβολές της έκκρισης γλυκαγόνης που παρατηρούνται στο σακχαρώδη διαβήτη που παρατηρούνται στο σακχαρώδη διαβήτη και η χρήση του σκευάσματος γλυκαγόνης στην αντιμετώπιση βαρειάς υπογλυκαιμίας.

Η γλυκαγόνη είναι ένα γραμμικό πολυπεπτιδίο που αποτελείται από 29 αμινοξέα, έχει μοριακό βάρος 3485, εκκρίνεται δε ως προγλυκαγόνη από τα α- κύτταρα του παγκρέατος με μηχανισμό εξωκύττωσης^{1,2}.

Η μέση τιμή της στο περιφερικό αίμα είναι 25 ± 5 pg/ml³ κυμαίνεται δε από 5-82 pg/ml ανάλογα με την μέθοδο του προσδιορισμού της. Αυξημένες πυκνότητες από 300-400 pg/ml, παρατηρούνται στην πυλαία φλέβα. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της είναι 3'-6'⁴.

Το βασικό ερέθισμα για την έκκριση της γλυκαγόνης αποτελεί η υπογλυκαιμία. Με τη δράση της εξασφαλίζονται φυσιολογικές τιμές σακχάρου αίματος στη νηστεία και στα ενδιάμεσα των γευμάτων. Αντίθετα, η υπεργλυκαιμία καταστέλλει την έκκριση της γλυκαγόνης είτε με απ' ευθείας δράση στη λειτουργία των κυττάρων του παγκρέατος είτε έμμεσα αυξάνοντας την έκκριση της ινσουλίνης^{4,5}.

Άλλοι παράγοντες που αυξάνουν την έκκριση της γλυκαγόνης είναι τα αμινοξέα, οι γαστρεντερικές ορμόνες (γαστρίνη, χολοκυστοκινίνη, παγκρεοζυμίνη), η κορτιζόλη, η άσκηση, οι λοιμώξεις, το stress και οι β-αδρενεργικοί αποδέκτες. Η έκκριση της γλυκαγόνης ελαττώνεται από τη σωματοστατίνη, την ινσουλίνη, τα ελεύθερα λιπαρά οξέα, τις κετόνες και τους α-αδρενεργικούς αποδέκτες⁵.

Υπάρχει και η εξωπαγκρεατική γλυκαγόνη που εκκρίνεται από τα κύτταρα του θόλου του στομάχου, του δωδεκαδακτύλου και του λεπτού εντέρου, που ο βιολογικός της ρόλος δεν έχει διευκρινισθεί πλήρως.

Η γλυκαγόνη είναι ο μεταβολικός ανταγωνιστής της ινσουλίνης, γι' αυτό ιδιαίτερη σημασία έχει η αναλογία της ινσουλίνης προς την γλυκαγόνη⁵. Η σχέση αυτή τις πρώινές ώρες της ημέρας πριν το φαγητό είναι 2,3 μετά όμως την λήψη υδατανθρακούχου γεύματος ή την ενδοφλέβια χορήγηση γλυκόζης αυ-

ξάνεται σε 30 και 70 αντίστοιχα. Αυτή η υπερέκκριση της ινσουλίνης βοηθά στην αποταμίευση ενέργειας. Αντίθετα στη νηστεία η μοριακή σχέση ινσουλίνης - γλυκαγόνης ελαττώνεται σε 0,3. Η υπερέκκριση της γλυκαγόνης χρησιμεύει για την παραγωγή και τη χρησιμοποίηση της ενέργειας^{4,5}.

Η γλυκαγόνη ασκεί τη δράση της στο ηπατικό κύτταρο όπου ενεργοποιεί μια σειρά αντιδράσεων (αδενυλ - κυκλάση - CAMP - φωσφορική κινάση - 2,6 φωσφορική φρουκτόζη) που έχουν ως αποτέλεσμα την παραγωγή γλυκόζης από την διάσπαση του γλυκογόνου και την νεογλυκογένεση. Από τον καταβολισμό του λιπώδη ιστού σχηματίζονται γλυκερόλη και ελεύθερα λιπαρά οξέα⁶. Τα τελευταία δεν μεταβολίζονται προς Μαλονυλ - CoA και έτσι συμβάλλουν στην παραγωγή των κετόνικών σωμάτων. Αντίθετα αποτελέσματα προκαλούνται από την δραστηριότητα της ινσουλίνης (σύνθεση γλυκογόνου, ελάττωση της γλυκόζης και λιπογένεση).

Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου I (ΣΔΙ), τα β-κύτταρα που αποτελούν φυσιολογικά το 60-65% των νησιδίων του παγκρέατος ελαττώνονται σημαντικά ή καταστρέφονται ολοσχερώς με παράλληλη αύξηση των α-κυττάρων από 25% σε 75% και σε μικρότερο ποσοστό (15-20%) των δ-κυττάρων που εκκρίνουν την σωματοστατίνη⁷. Η υπεργλυκαγοναιμία αυτή υποχωρεί με την χορήγηση ινσουλίνης και αυξάνεται με την λήψη πρωτεϊνούχου γεύματος, αύξηση όμως που ελαττώνεται όταν δοθεί ινσουλίνη^{8,9,10}.

Συνεπώς ο συνδυασμός της έλλειψης ινσουλίνης και της υπεργλυκαγοναιμίας συμβάλλει στις καταβολικές εκδηλώσεις του ατελώς ρυθμιζόμενου ΣΔΙ, που επιδεινώνονται περισσότερο στη διαβητική κετοξέωση. Τα ανωτέρω έχουν επιβεβαιωθεί από πειραματικές μελέτες όπου η χορήγηση γλυκαγόνης ή η αναστολή της με σωματοστατίνη επιδείνωσε ή βελτίωσε σημαντικά τις εκδηλώσεις της νόσου αντίστοιχα⁶.

Η μελλοντική χρησιμοποίηση της σωματοστατίνης ή του συνθετικού ανάλογου της γλυκαγόνης ή η παθητική ανοσοποίηση υπόσχονται σημαντική βοήθεια για τον καλύτερο μεταβολικό έλεγχο της νόσου^{11,12,13}.

Ενώ όμως η υπεργλυκαγοναιμία συνοδεύει σταθερά τον ατελώς ρυθμιζόμενο ΣΔΙ, παράδοξα, οι ασθενείς αυτοί μετά παρέλευση χρόνου 15-έως 60 μηνών από την έναρξη της νόσου δεν μπορούν να αυξάνουν την γλυκαγόνη τους σε πιθανή υπογλυκαιμία από υπερβολική δόση ινσου-

λίνης^{14,15}.

Έτσι οι ασθενείς αυτοί - ιδιαίτερα οι νεαροί - διατρέχουν τον κίνδυνο να υποστούν σοβαρές υπογλυκαιμίες¹⁶, λόγω της πλημμελούς αντιροπιστικής έκκρισης της γλυκαγόνης με συνέπεια την εγκατάσταση υπολειμματικών βλαβών.

Γι' αυτό κρίνεται σκόπιμη η προμήθεια σκευάσματος συνθετικής γλυκαγόνης που μπορεί να χορηγηθεί ενδομυϊκά, ενδοφλέβια ή και υποδόρια με άμεσο ευνοϊκό αποτέλεσμα στην αντιμετώπιση της υπογλυκαιμίας.

Σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II (ΣΔΙΙ) τα δεδομένα δεν είναι πλήρως διευκρινισμένα. Παρατηρούνται διαταραχές στην έκκριση της γλυκαγόνης παρά την ύπαρξη ινσουλίνης. Στον ήπιο ΣΔΙΙ η απουσία της καταστολής των α-κυττάρων από την υπεργλυκαιμία συμβαδίζει με την μειωμένη απάντηση των β-κυττάρων στο ομόλογο ερέθισμα¹⁷. Στο ΣΔΙΙ η υπεργλυκαγοναιμία χαρακτηρίζεται από το ότι υποχωρεί με την ινσουλίνη και αυξάνεται με την λήψη πρωτεϊνούχου γεύματος που δεν υποχωρεί στη χορήγηση ινσουλίνης¹⁸. Είναι επίσης σημαντικά ελαττωμένη στους ασθενείς που βρίσκονται σε θεραπεία με τεχνητό πάγκρεας¹⁹. Η χορήγηση της σωματοστατίνης σε ασθενείς με ΣΔΙΙ, λόγω αναστολής έκκρισης της ινσουλίνης, επιδεινώνει την υπεργλυκαιμία και έτσι μελλοντικά δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως συνοδός θεραπεία. Τα αποτελέσματα από την δράση των σουλφονουριδίων και διγουανιδίων στη λειτουργία του α-κυττάρου είναι αμφιλεγόμενα. Για την γλυπιζιδη αναφέρεται ότι δεν επηρεάζει τα επίπεδα της γλυκαγόνης ενώ διατηρείται η ικανότητα των α-κυττάρων να την αυξάνουν στην υπογλυκαιμία.

Συνοπτικά θα μπορούσε να λεχθεί ότι στους ασθενείς με ΣΔΙΙ η γλυκαγόνη είναι δυσανάλογα αυξημένη, αύξηση που οφείλεται στην απουσία της καταστολής των α-κυττάρων από την υπεργλυκαιμία και στην μειωμένη ευαισθησία τους στην ινσουλίνη²⁰.

Summary

Efsthimiou E. Glucagon and diabetes mellitus. Hellen Diabetol Ghorn 1990; 1: 24-26.

In this short article we describe the alteration of secretion of glucagon which occur in diabetes mellitus and the use of glucagon injection in the treatment of severe hypoglycaemia.

Βιβλιογραφία

1. Καραμήτσος ΔΘ. Σακχαρώδης διαβήτης. Από τη θεωρία στην πράξη. 2η εκδ. Θεσσαλονίκη: Εκδ. Α. Σιώκη, 1987: 50.
2. Κούτρας ΑΑ. Εισαγωγή στην Ενδοκρινολογία. Αθήνα: Εκδ. Γ. Παρισιάνος, 1983: 299.
3. Valverde I. Heterogeneity of circulating glucagon and glucagon-like immunoreactivity. In: Lefebvre PJ ed. Glucagon I. Berlin: Springer-Verlag, 1983: 223-44.
4. Karam JH, Salber PR, Forsham PH. Pancreatic hormones and diabetes mellitus. In: Greenspan FS, Forsham PH, eds, Basic and Clinical Endocrinology. 2nd ed. Los Altos, California: Lange Medical Publications, 1986: 529-30.
5. Ganong WF. Review of Medical Physiology. 9th ed. Los Altos, California: Lange Medical Publications, 1979: 271.
6. Unger RH, Orci L. Glucagon secretion and metabolism in man. In: DeGroot LJ ed. Endocrinology. 2nd ed Vol. II. Philadelphia: W.B. Saunders Comp, 1989: 1318-32.
7. Orci L, Baetens D, Rufener C, et al. Hypertrophy and hyperplasia of somatostatin-containing D-cells in diabetes. Proc Natl Acad Sci USA 1976; 73: 1338-42.
8. Muller WA, Faloon GR, Aguiler-Parada E, Unger RH. Abnormal alpha cell function in diabetes: Response to carbohydrate and protein ingestion. N Engl J Med 1970; 283: 109-15.
9. Raskin P, Audin I, Unger RH. Effect of insulin on the exaggerated glucagon response to arginine stimulation in diabetes mellitus. Diabetes 1976; 25: 227-9.
10. Gerich JE, Tsalikian E, Lorenzi M, et al. Normalization of fasting hyperglucagonemia and excessive glucagon response to intravenous arginine in human diabetes by prolonged infusion of insulin J Clin Endocr Metab 1975; 41: 1178-80.
11. Gerich JE, Lorenzi M, Bier DM, et al. Prevention of human diabetic ketoacidosis by somatostatin: Evidence for an essential role of glucagon. N Engl J Med 1975; 292: 985-9.
12. Johnson DG, Goebel CU, Hruby VJ, et al. Hyperglycemia of diabetic rats decreased by a glucagon receptor antagonist. Science 1982; 215: 1115-6.
13. Takagi A. Effect of antisera against C-terminal fragment (22-29) of glucagon on streptozotocin diabetic rats. Biomed Res 1985; 6(suppl): 85-90.
14. Bolli G, De Feo P, Perriello G, et al. Mechanism of glucagon secretion during insulin-induced hypoglycemia in man. Role of the beta-cell and arterial hyperinsulinemia. J Clin Invest 1984; 73: 917-22.
15. Gerich JE. Glucose counterregulation and its impact on diabetes mellitus. Diabetes 1988; 37: 1608-17.
16. Cryer PE. Glucose counterregulation in man. Diabetes 1981; 30: 261-4.
17. Hatfield HH, Banasiak MF, Driscoll T, et al. Glucose suppression of glucagon: Relationship to pancreatic beta cell function? J Clin Endocr Metab 1977; 44: 1080-7.
18. Aydin I, Raskin P, Unger RH. The effect of short-term intravenous insulin administration on the glucagon response to a carbohydrate meal in adult-onset and juvenile-type diabetes. Diabetologia 1977; 13: 629-36.
19. Kawamori R, Schichiri M, Kikuchi M, et al. Perfect normalization of excessive glucagon responses to intravenous arginine in human diabetes mellitus with the artificial beta-cell. Diabetes 1980; 29: 762-5.
20. Lefebvre PJ, and Luyckx AS. Glucagon and Diabetes: A Reappraisal. Diabetologia 1979; 16: 346-54.

Πρόσθετοι όροι
Υπογλυκαιμία

Key words
Hypoglycemia