

Συσχέτιση των επιπέδων ινσουλίνης νηστείας με την επίπτωση της υπογλυκαιμίας σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 που λαμβάνουν σουλφονουλουρίες

Κ. Κολόκας¹
Θ. Κουφάκης²
Ι. Αβραμίδης³
Σπ. Γέρου⁴
Μ. Χατζηδημητρίου⁵
Κ. Καζάκος⁶
Κ. Κώτσα²

Περίληψη

Σκοπός: Σκοπός της εργασίας είναι να αξιολογηθεί η συσχέτιση των επιπέδων ινσουλίνης νηστείας με την επίπτωση της υπογλυκαιμίας σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2) που λαμβάνουν σουλφονουλουρίες, καθώς και να διαπιστωθεί η διαφοροποίηση των επιμέρους σουλφονουλουριών ως προς τα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας και την επίπτωση της υπογλυκαιμίας.

Υλικό και Μέθοδοι: Το δείγμα αποτέλεσαν 58 ασθενείς με ΣΔ2 που ελάμβαναν σουλφονουλουρίες για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 2 ετών. Καταγράφηκαν τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά, οι διατροφικές συνήθειες, η σωματική δραστηριότητα, καθώς και το πλήρες ιατρικό ιστορικό. Επίσης καταγράφηκε με ειδικό ερωτηματολόγιο ο αριθμός υπογλυκαιμιών, επιβεβαιωμένων ή απλών συμπτωματικών, και συσχετίστηκε ο αριθμός τους με τα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας και με το είδος του λαμβανόμενου φαρμάκου.

Αποτελέσματα: Η τιμή της ινσουλίνης νηστείας βρέθηκε να έχει μία χαμηλά θετική, στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τον αριθμό των ήπιων περιστατικών υπογλυκαιμίας τον χρόνο ($\rho=0,279/p=0,034$), καθώς και μια μέτρια θετική, στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τον αριθμό των σοβαρών περιστατικών υπογλυκαιμίας τον μήνα ($\rho=0,349/p=0,007$) και τον χρόνο ($\rho=0,39/p=0,002$). Από τις συγκρίσεις μεταξύ των σουλφονουλουριών, βρέθηκε ότι οι ασθενείς που λάμβαναν γλιμεπιρίδη είχαν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη διάμεσο τιμή ήπιων υπογλυκαιμικών επεισοδίων κατά τον τελευταίο μήνα ($p<0,001$) και τον τελευταίο χρόνο ($p<0,001$), σε σύγκριση με τους ασθενείς που λάμβαναν γλικλαζίδη. Ως προς τα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας ορού, δεν φαίνεται να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των σουλφονουλουριών ($p=0,591$).

Συμπεράσματα: Τα επεισόδια υπογλυκαιμίας με τις σουλφονουλουρίες νέας γενιάς είναι σπάνια και φαίνεται να διαφέρουν ανάλογα με το χρησιμοποιούμενο σκεύασμα (γλιμεπιρίδη ή γλικλαζίδη). Η τιμή της ινσουλίνης νηστείας θα μπορούσε δυνητικά να αποτελέσει δείκτη πρόβλεψης υπογλυκαιμιών σε ασθενείς με ΣΔ2 που λαμβάνουν σουλφονουλουρίες.

Εισαγωγή

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης αποτελεί μια συχνή πάθηση, η οποία προκαλεί σοβαρές επιπλοκές που επηρεάζουν τόσο την ποιότητα της

¹ 3η ΤΟΜΥ Ευόσμου, Θεσσαλονίκη

² Τμήμα Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού – Διαβητολογικό Κέντρο, Α' Παθολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο «ΑΧΕΠΑ», Θεσσαλονίκη

³ Διαβητολογικό Κέντρο, Παθολογική Κλινική ΓΝΘ «Γ. ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ», Θεσσαλονίκη

⁴ ANALYSI ΙΑΤΡΙΚΗ, Θεσσαλονίκη

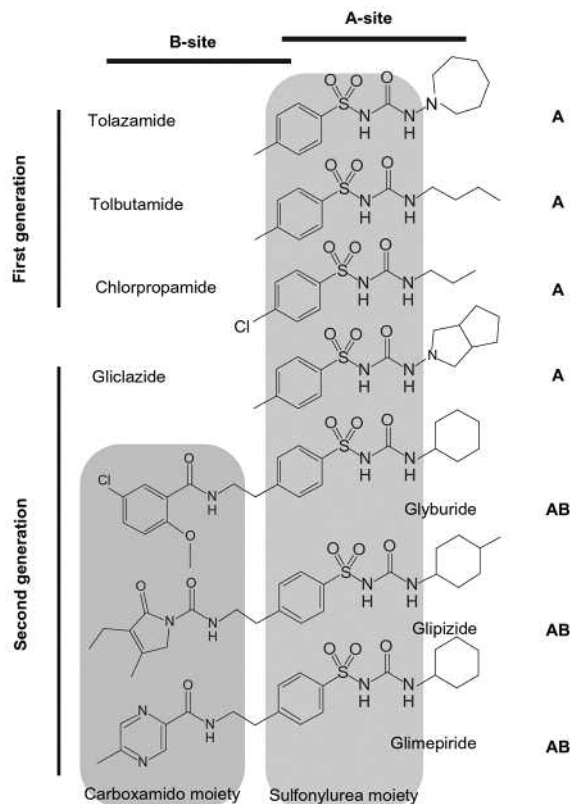
⁵ Τμήμα Ιατρικών Εργαστηρίων, Σχολή Επαγγελματιών Υγείας, ΑΤΕΙΘ, Θεσσαλονίκη

⁶ Τμήμα Νοσηλευτικής, Σχολή Επαγγελματιών Υγείας, ΑΤΕΙΘ, Θεσσαλονίκη

ζωής των ασθενών, όσο και το προσδόκιμο επιβίωσής τους. Την τελευταία δεκαετία προστέθηκαν αρκετά νέα φάρμακα στη θεραπευτική φαρέτρα του Σακχαρώδους Διαβήτη Τύπου 2 (ΣΔ2). Ωστόσο, οι σουλφονουλουρίες εξακολουθούν ακόμα και σήμερα να είναι η δεύτερη, μετά τη μετφορμίνη, πιο συχνά συνταγογραφούμενη κατηγορία αντιδιαβητικών φαρμάκων¹.

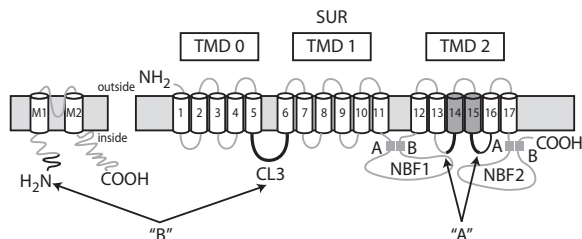
Γενικά, οι σουλφονουλουρίες θεωρούνται καλά ανεκτώ φάρμακα. Είναι τεκμηριωμένο από μελέτες αλλά ακόμα και από την ίδια την καθημερινή κλινική πράξη ότι η πιο συχνή παρενέργεια των σουλφονουλουριών είναι η υπογλυκαιμία^{2,3}. Τα υπογλυκαιμικά επεισόδια αποτελούν μια οδυνηρή κατάσταση για τους ασθενείς με Σακχαρώδη Διαβήτη. Αρκετές μελέτες συνυπολογίζοντας τις επιπτώσεις που προκαλεί ένα σοβαρό επεισόδιο υπογλυκαιμίας – όπως τροχαία ατυχήματα, τραυματισμοί από πτώση, ανάγκη νοσηλείας καθώς και απώλεια παραγωγικότητας του ατόμου για κάποιο χρονικό διάστημα – έδειξαν ότι οι υπογλυκαιμίες συνδέονται με σημαντικό οικονομικό κόστος τόσο για το ίδιο τον ασθενή όσο και για τα εθνικά συστήματα υγείας^{4,5}. Επιπλέον, πρόσφατες μετα-αναλύσεις κατέδειξαν ότι η σοβαρή υπογλυκαιμία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων και αυξημένη θνητότητα^{6,7}, πιθανώς ως αποτέλεσμα δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου και αύξησης της πηκτικότητας του αίματος⁸. Εξάλλου, η υπογλυκαιμία φαίνεται να πυροδοτεί διαταραχές του καρδιακού ρυθμού, όπως επιπέδωση του επάρματος T, παράταση του QT διαστήματος, παρατεταμένη εκπόλωση, πρόωμη επαναπόλωση, καθώς επίσης και υπερφόρτωση του καρδιακού μυός με ιόντα ασβεστίου, τα οποία προκαλούν αυξημένη συσταλτικότητα του μυοκαρδίου⁸.

Οι σουλφονουλουρίες διαφέρουν μεταξύ τους ως προς τη συχνότητα υπογλυκαιμιών κυρίως λόγω του διαφορετικού χρόνου δράσης και της διαφορετικής συγγενείας τους ως προς τον υποδοχέα τους⁹. Οι σουλφονουλουρίες που έχουν στη δομή τους και το σουλφονουλουρικό και το βενζαμιδικό τμήμα προσδένονται σταθερότερα στην υπομονάδα του SUR 1, καθώς συνδέονται τόσο με τη θέση «A» όσο και με τη θέση «B» ταυτόχρονα, και δρουν επί των δίαυλων καλίου για μακρό χρονικό διάστημα προκαλώντας ισχυρή και παρατεταμένη έκκριση ινσουλίνης¹⁰. Τέτοιες σουλφονουλουρίες είναι η γλιβενκλαμίδα και η γλιμεπιρίδη (Εικόνες 1, 2).



Εικόνα 1. Κατάταξη σουλφονουλουριών ανάλογα με τη θέση σύνδεσης (Από: Kalra S et al., Indian J Endocrinol Metab 2015; 19: 577-96).

Ως σοβαρή υπογλυκαιμία ορίζεται η κατάσταση εκείνη κατά την οποία ο ασθενής έχει χαμηλό σάκχαρο αίματος – χωρίς να υπάρχει κοινό αποδεκτό όριο – και ταυτόχρονα εμφανίζει σοβαρή έκπτωση της νοητικής του λειτουργίας, με αποτέλεσμα να χρειάζεται βοήθεια από το περιβάλλον για να διορθώσει την υπογλυκαιμία και να αποκαταστήσει πλήρως την επαφή του με αυτό¹¹. Εκτιμάται ότι η επίπτωση της σοβαρής υπογλυκαιμίας για ασθενείς με ΣΔ2 που θεραπεύονται είτε με ινσουλίνη είτε με αντιδιαβητικά δισκία, ανέρχεται στο 12%⁴. Η σοβαρή υπογλυκαιμία που προκαλείται από τις σουλφονουλουρίες εμφανίζεται περίπου σε ποσοστό 1% των ασθενών που θεραπεύονται με αυτές¹¹. Στη μελέτη UKPDS, ο κίνδυνος εμφάνισης υπογλυκαιμίας από τις σουλφονουλουρίες ήταν περίπου 50% μικρότερος σε σχέση με τους ασθενείς που θεραπεύονταν με ινσουλίνη¹². Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση κατέδειξε ότι ανάμεσα στους ασθενείς που θεραπεύονταν με σουλφονουλουρίες, εκείνοι που ελάμβαναν γλικλαζίδη παρουσίαζαν χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρής υπογλυκαιμίας¹³. Επιπλέον, η μελέτη GUIDE έδειξε σημαντι-



Εικόνα 2. Θέσεις σύνδεσης σουλφονυλουριών στους εξαρτώμενους από ATP διάυλους καλίου (Από: Winkler M et al., *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 322: 701-8).

TMD: transmembrane domain, SUR: sulfonylurea receptor, NBF: nucleotide-binding fold, ATP: Adenosine triphosphate

κά χαμηλότερα ποσοστά επιβεβαιωμένης υπογλυκαιμίας (γλυκόζη < 55 mg/dl) για ασθενείς που θεραπεύονταν με γλικλαζίδη MR σε σύγκριση με τη γλιμεπιρίδη (3,7% έναντι 8,9%, $p=0,003$)¹⁴.

Πρωτεύων σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν να αξιολογηθεί η συσχέτιση των επιπέδων ινσουλίνης νηστείας με την επίπτωση της υπογλυκαιμίας σε ασθενείς με ΣΔ2 που λαμβάνουν σουλφονυλουρίες. Επιπροσθέτως, διερευνήθηκε η διαφοροποίηση των επιμέρους σουλφονυλουριών ως προς τη σχέση τους με τα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας και την επίπτωση της υπογλυκαιμίας.

Υλικό – Μέθοδοι

Το υλικό της μελέτης μας αποτέλεσαν ασθενείς του τακτικού εξωτερικού ιατρείου του Διαβητολογικού Κέντρου της Α' Παθολογικής Κλινικής καθώς και του τακτικού εξωτερικού ιατρείου Γενικής Ιατρικής του νοσοκομείου Γ. Παπανικολάου. Ο σκοπός και η φύση της μελέτης αναλύονταν λεπτομερώς στους ασθενείς, οι οποίοι πριν τη συμμετοχή τους έδιναν την ενυπόγραφη συγκατάθεσή τους. Το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από το Επιστημονικό Συμβούλιο του ΓΝΘΓ Παπανικολάου. Το δείγμα αποτέλεσαν 58 ασθενείς με ΣΔ2 που πληρούσαν τα κριτήρια εισόδου στη μελέτη, τα οποία αναφέρονται αναλυτικά στη συνέχεια.

Κριτήρια εισόδου ασθενών στη μελέτη

- Ασθενείς με ΣΔ2 που λαμβάνουν σουλφονυλουρίες πάνω από 2 έτη.
- Ασθενείς με εκτιμώμενο e-GFR (με τον τύπο CKD-EPI 2009) πάνω από 30 mL/min/1.73m².
- Ασθενείς που δεν λαμβάνουν ινσουλίνη.
- Ασθενείς που δεν λαμβάνουν κορτιζόνη ή φάρμακα που μπορούν να επηρεάσουν τα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας.

- Ασθενείς με καλή θυρεοειδική λειτουργία.

Κριτήρια αποκλεισμού ασθενών από τη μελέτη

- Ασθενείς που λαμβάνουν σουλφονυλουρίες για χρονικό διάστημα λιγότερο των 2 ετών.
- Ασθενείς με e-GFR < 30 mL/min/1.73m².
- Ασθενείς που λαμβάνουν κορτιζόνη ή βρισκονται σε αγωγή με ινσουλίνη.
- Ασθενείς με επηρεασμένη θυρεοειδική λειτουργία.
- Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια.

Πρωτόκολλο της μελέτης

Για τους ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια εισόδου καταγράφηκαν τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά, καθώς και το πλήρες ιατρικό ιστορικό. Επίσης καταγράφηκε με ειδικό ερωτηματολόγιο ο αριθμός υπογλυκαιμιών, επιβεβαιωμένων με μέτρηση ή απλώς συμπτωματικών, και πραγματοποιήθηκε αιμοληψία έπειτα από 12ωρη ολονύκτια νηστεία για να προσδιοριστούν οι απαραίτητες εργαστηριακές παράμετροι.

Ερευνητικά εργαλεία

Για τη συλλογή των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε ένα σταθμισμένο ερωτηματολόγιο που έχει χρησιμοποιηθεί σε προηγούμενες μελέτες, μεταφρασμένο και ειδικά διαμορφωμένο και προσαρμοσμένο στο δείγμα της έρευνας¹¹. Το ερωτηματολόγιο αυτό γνωστό ως “Hypoglycemia Patient Questionnaire” της Αμερικανικής Διαβητολογικής Εταιρείας (ADA) περιλαμβάνει ερωτήσεις σχετικά με τη συχνότητα των υπογλυκαιμιών, σοβαρών και μη, κατά ποικίλα χρονικά διαστήματα, σχετικά με τον τρόπο αντιμετώπισης αυτών, καθώς και για το αν οι ασθενείς πραγματοποιούν μετρήσεις σακχάρου στο σπίτι ή πριν την οδήγηση. Στην παρούσα μελέτη, ως σοβαρό επεισόδιο υπογλυκαιμίας ορίστηκε το επεισόδιο εκείνο για το οποίο χρειαζόταν η βοήθεια κάποιου άλλου ατόμου ώστε να αντιμετωπιστεί η υπογλυκαιμία, και ως ήπιο ή μέτριο επεισόδιο υπογλυκαιμίας ορίστηκε το επεισόδιο όπου ο ασθενής δεν μπορούσε να συγκεντρωθεί και τον ανάγκασε να σταματήσει αυτό που έκανε εκείνη τη στιγμή, ώστε να λάβει ένα σνακ, καραμέλες ή χυμό.

Εργαστηριακός έλεγχος

Η αιμοληψία πραγματοποιούνταν στο τέλος της νύκτας. Ακολούθως τα δείγματα φυγοκεντρώνταν και τόσο ο ορός όσο και το πλάσμα διατηρού-

νταν στους -20°C , μέχρι να γίνει ο προσδιορισμός των σχετικών ορμονικών και βιοχημικών παραμέτρων. Όλες οι εργαστηριακές εξετάσεις προσδιορίζονταν κατά την ίδια ημέρα της αιμοληψίας. Οι παράμετροι που προσδιορίζονταν ήταν η γλυκόζη νηστείας, η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη ($\text{HbA}_{1\text{c}}$), η ινσουλίνη ορού νηστείας, η ουρία, η κρεατινίνη, η θυρεοειδοτρόπος ορμόνη (TSH) και η ελεύθερη θυροξίνη (f-T4). Η μέθοδος προσδιορισμού της ινσουλίνης και της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) είναι ανοσολογική, άμεσης χημιοφωταύγειας με τη χρήση του αναλυτή Cenatur-Siemens, ενώ για τη $\text{HbA}_{1\text{c}}$ και τη γλυκόζη είναι φωτομετρική με τη χρήση του αναλυτή Diamension RXL-Siemens.

Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων έγινε με το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 23.0. Στην περιγραφική στατιστική, οι συνεχείς μεταβλητές εκφράστηκαν με τη μέση τιμή (mean), την τυπική απόκλιση (SD) και τα 95% Διαστήματα Εμπιστοσύνης (95% CI). Για να ελεγχθεί η συσχέτιση της δοσολογίας των σουλφονουριών με διάφορες κλινικές παραμέτρους, χρησιμοποιήθηκαν οι συντελεστές συσχέτισης Pearson (r) correlation και Spearman's (ρ) correlation.

Αποτελέσματα

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, η μέση ηλικία, η μέση τιμή $\text{HbA}_{1\text{c}}$ καθώς και άλλες σημαντικές παράμετροι του δείγματος, παρουσιάζονται στον πίνακα 1 και στον πίνακα 2. Εκτός των σουλφονουριών, 93,1% των ασθενών ελάμβανε θεραπεία με μετφορμίνη, 39,7% με αναστολείς DPP-4, 24,1% με αγωνιστές GLP-1, 15,8% με αναστολείς SGLT-2 και 12,1% με πιογλιταζόνη.

Η τιμή της ινσουλίνης νηστείας βρέθηκε να έχει μία χαμηλά θετική, στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τον αριθμό των ήπιων περιστατικών υπογλυκαιμίας τον χρόνο ($\rho=0,279/p=0,034$) και μία μέτρια θετική, στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τον αριθμό των σοβαρών υπογλυκαιμιών τον μήνα ($\rho=0,349/p=0,007$) και τον χρόνο ($\rho=0,39/p=0,002$) (Πίνακας 3).

Για κάθε μονάδα αύξησης της ινσουλίνης, βρέθηκε ότι ο αριθμός των σοβαρών υπογλυκαιμιών αυξάνεται κατά 0,008 ($p=0,001$) σε απόλυτο αριθμό τον μήνα και κατά 0,015 σε απόλυτο αριθμό ($p<0,001$) τον χρόνο.

Πίνακας 1. Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του δείγματος.

	n/N	%
Φύλο		
Ανδρες	30/58	51,7
Γυναίκες	28/58	48,3
BMI		
Φυσιολογικό (18,5-25)	12/28	20,7
Υπέρβαρος (25,1-30)	22/58	37,9
Παχύσαρκος (>30)	24/58	41,4
	Μέση τιμή	TA*(95%ΔΕ)
Ηλικία	67,7	$\pm 12,6$ (95% ΔΕ:64,4-71,1)
BMI	28,9	$\pm 4,2$ (95% ΔΕ:27,9-30,1)
GFR	72,4	$\pm 17,7$ (95% ΔΕ:67,7-77,1)
Έτη ΣΔ	13,6	$\pm 8,8$ (95% ΔΕ:11,3-15,9)
Γλυκόζη	122,3	$\pm 29,9$ (95% ΔΕ:114,5-130,2)
Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη	7,1	$\pm 0,6$ (95% ΔΕ:6,9-7,2)
Ινσουλίνη νηστείας (mIU/ml)	19,15	$\pm 12,62$ (15,19-21,90)

Πίνακας 2. Φαρμακευτική αγωγή.

	Γλιμεπιρίδη	Γλικλαζίδη
Ποσοστό ασθενών που ελάμβαναν το φάρμακο (%)	51,7	48,3
Μέση δόση φαρμάκου σε mg	4,6	60,5
Μέση τιμή ινσουλίνης νηστείας (mIU/ml)	17,7	14,3

Πίνακας 3. Συσχέτιση της τιμής ινσουλίνης νηστείας με την επίπτωση και τη βαρύτητα της υπογλυκαιμίας.

	Ήπια υπογλυκαιμία τον χρόνο	Σοβαρή υπογλυκαιμία τον χρόνο/μήνα
Ινσουλίνη νηστείας	$\rho=0,279$	$\rho=0,39/\rho=0,349$

Από τις συγκρίσεις μεταξύ των σουλφονουριών, βρέθηκε ότι οι ασθενείς που λάμβαναν γλιμεπιρίδη, είχαν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη διάμεσο τιμή επεισοδίων ήπιων υπογλυκαιμιών κατά τον τελευταίο μήνα ($p<0,001$) και τον τελευταίο χρόνο ($p<0,001$), σε σύγκριση με τους ασθενείς που λάμβαναν γλικλαζίδη (Πίνακας 4). Επεισόδια σοβαρών υπογλυκαιμιών ανέφεραν μόνο ασθενείς που ελάμβαναν γλιμεπιρίδη, ενώ δεν αναφέρθηκε κανένα επεισόδιο σοβαρής υπογλυκαιμίας με τη γλικλαζίδη.

Πίνακας 4. Συγκρίσεις μεταξύ των σουλφονουριών ως προς την επίπτωση των ήπιων υπογλυκαιμιών.

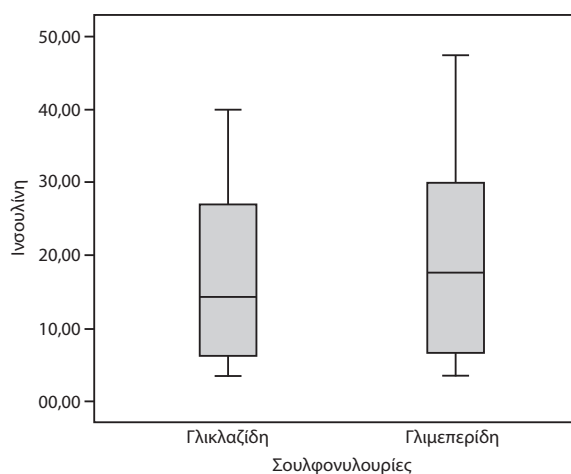
	Σουλφονουριές		p-value
	Γλικλαζίδη	Γλιμεπιρίδη	
	Διάμεσος (εύρος τιμών)		
Ήπιο επεισόδιο υπογλυκαιμίας			
Τελευταίος μήνας	0 (0-1)	1 (0-5)	<0,001
Τελευταίος χρόνος	0 (0-6)	3 (0-10)	<0,001

Όσον αφορά τη γλιμεπιρίδη συγκεκριμένα, βρέθηκε να έχει μία θετικά ισχυρή, στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τον αριθμό των σοβαρών περιστατικών υπογλυκαιμιών τον χρόνο ($\rho=0,541/p=0,002$), καθώς και μία μέτρια θετική, στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τον αριθμό των ήπιων περιστατικών υπογλυκαιμιών τον μήνα ($\rho=0,452/p=0,012$) και τον χρόνο ($\rho=0,412/p=0,024$). Επιπλέον για κάθε μονάδα αύξησης των mg της γλιμεπιρίδης, ο αριθμός των σοβαρών υπογλυκαιμιών τον χρόνο αυξάνεται κατά 0,168 σε απόλυτο αριθμό ($p=0,001$). Αντίθετα η γλικλαζίδη δεν βρέθηκε να συσχετίζεται σημαντικά με καμία από τις παραπάνω παραμέτρους.

Οι μέσες τιμές της ινσουλίνης νηστείας δεν βρέθηκαν να διαφέρουν σημαντικά ανάμεσα στους ασθενείς που λάμβαναν γλιμεπιρίδη και γλικλαζίδη (17.7 και 14.3 mIU/ml αντίστοιχα, $p=0.591$) (Εικόνα 3).

Συζήτηση

Αναφορικά με την εξέταση του πρώτου ερευνητικού μας ερωτήματος και λαμβάνοντας υπόψιν τα

**Εικόνα 3.** Σύγκριση των σουλφονουριών ως προς τα επίπεδα ινσουλίνης ορού νηστείας.

αποτελέσματα, γίνεται κατανοητό ότι όσο αυξάνονται τα επίπεδα της ινσουλίνης νηστείας ορού, αυξάνονται και τα επεισόδια σοβαρών και ήπιων υπογλυκαιμικών επεισοδίων. Επομένως, θα μπορούσαμε να υποθέσουμε ότι η μέτρηση των επιπέδων ινσουλίνης νηστείας, θα μπορούσε μελλοντικά να αποτελέσει έναν προγνωστικό δείκτη εκτίμησης του κινδύνου εμφάνισης υπογλυκαιμίας, σε ασθενείς που λαμβάνουν σουλφονουριές.

Η απάντηση στο δεύτερο ερευνητικό μας ερώτημα φαίνεται να είναι σύμφωνη με τη διεθνή βιβλιογραφία και με τις πρόσφατες μετα-αναλύσεις των Andersen και Landman^{15,16}, σύμφωνα με τις οποίες παρατηρείται υπεροχή σοβαρών και ήπιων υπογλυκαιμικών επεισοδίων στους ασθενείς που λαμβάνουν γλιμεπιρίδη, σε σύγκριση με εκείνους που λαμβάνουν γλικλαζίδη. Όπως φάνηκε και από τη δική μας μελέτη, η γλιμεπιρίδη βρέθηκε να έχει μία σημαντική συσχέτιση με τον αριθμό των σοβαρών περιστατικών υπογλυκαιμιών τον χρόνο ($p=0,002$) και τον αριθμό των ήπιων περιστατικών υπογλυκαιμιών τον μήνα ($p=0,012$) και τον χρόνο αντίστοιχα ($p=0,024$), σε αντίθεση με τη γλικλαζίδη που δεν φάνηκε να συσχετίζεται σημαντικά με τα επεισόδια υπογλυκαιμίας. Διαφορές φαίνεται να υπάρχουν και μεταξύ των νεότερων σουλφονουριών και εκείνων της προηγούμενης γενιάς, με δεδομένα από μετα-αναλύσεις να καταδεικνύουν μικρότερο κίνδυνο υπογλυκαιμίας με τη γλικλαζίδη συγκριτικά με τη γλιβενκλαμίδη (OR, 0,21, 95% CI, 0,03-1,48) και τη γλιπιζίδη (OR, 0,22, 95% CI, 0,05-0,96)¹⁵. Αξίζει ωστόσο να σημειωθεί ότι ο ορισμός της υπογλυκαιμίας παρουσιάζει σημαντική ετερογένεια στις διάφορες μελέτες. Γίνεται λοιπόν κατανοητό ότι οι επιμέρους σουλφονουριές διαφοροποιούνται σημαντικά, τόσο ως προς τη φαρμακοκινητική και τη φαρμοκοδυναμική τους, όσο και ως προς τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας, γεγονός ιδιαίτερα σημαντικό για την καθημερινή κλινική πράξη.

Πέρα από τις υπογλυκαιμίες, σημαντικές ανησυχίες αναφορικά με τη χρήση των σουλφονουριών στην καθημερινή πρακτική, σχετίζονται με την καρδιαγγειακή τους ασφάλεια. Οι προβληματισμοί αυτοί ανέκυψαν αρχικά στη δεκαετία του 1970, όταν η μελέτη UGDP διαπίστωσε αυξημένη συσχέτιση μεταξύ της χρήσης τολβουταμίδης και του κινδύνου εμφάνισης στεφανιαίων επεισοδίων¹⁷. Ωστόσο, στην πορεία αποδείχθηκε ότι η εν λόγω μελέτη περιείχε ατέλειες στον σχεδιασμό, την εκτέλεση,

την ανάλυση και την ερμηνεία των ευρημάτων^{18,19}. Μεταγενέστερες μελέτες συσχέτισαν τη χρήση των σουλφονουλουριών με πιθανή αναστολή της ισχαιμικής προετοιμασίας (preconditioning) στο μυοκάρδιο³. Εντούτοις, η μελέτη UKPDS δεν διαπίστωσε επιβλαβή επίδραση των σουλφονουλουριών στις μακροαγγειακές επιπλοκές ή στη θνησιμότητα ασθενών με ΣΔ2¹². Παρόμοια αποτελέσματα ανέδειξαν καλά σχεδιασμένες, μακροχρόνιες (≥ 72 εβδομάδων), τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, συμπεριλαμβανομένων των ADOPT, ADVANCE και ADVANCE-ON, όπου η θεραπεία με σουλφονουλουρίες δεν συσχετίστηκε με αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου ή της θνησιμότητας^{20,21}. Τέλος, μια πρόσφατη πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη μελέτη, η TOSCA.IT, έδειξε ότι σε ασθενείς που λαμβάνουν μετφορμίνη, η προσθήκη στη μονοθεραπεία μιας από τις νεότερες σουλφονουλουρίες (γλικλαζίδη, γλιμεπιρίδη) δεν αυξάνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων, συγκριτικά με την πιογλιταζόνη²².

Η δική μας ερευνητική προσπάθεια έρχεται να επιβεβαιώσει τα αποτελέσματα προηγούμενων μελετών, αλλά και να αναδείξει για πρώτη φορά στη βιβλιογραφία, τη συσχέτιση των επιπέδων ινσουλίνης νηστείας με τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας, σε ασθενείς που θεραπεύονται με σουλφονουλουρίες. Κύριος περιορισμός της παρούσας μελέτης είναι ο μικρός αριθμός των συμμετεχόντων, που περιορίζει τη δυνατότητα καθορισμού με ασφάλεια μιας τιμής ινσουλίνης νηστείας που θα επέτρεπε την πρόβλεψη του κινδύνου υπογλυκαιμίας, σε ασθενείς που λαμβάνουν σουλφονουλουρίες. Το γεγονός ότι τα επίπεδα της ινσουλίνης νηστείας δεν βρέθηκαν να διαφέρουν σημαντικά ανάμεσα στους ασθενείς που ελάμβαναν γλικλαζίδη και γλιμεπιρίδη, παρά τη διαφορετική συχνότητα υπογλυκαιμιών στις δύο ομάδες, θα πρέπει να αποδοθεί στο μικρό μέγεθος δείγματος το οποίο δεν παρείχε αρκετή ισχύ για την ανάδειξη στατιστικής σημαντικότητας.

Τα επίπεδα της ινσουλίνης νηστείας σε ασθενείς με ΣΔ2 έχουν βρεθεί να εξαρτώνται από πλήθος παραγόντων, όπως ο Δείκτης Μάζας Σώματος, η περίμετρος μέσης²³ και η λαμβανόμενη αντιδιαβητική αγωγή²⁴. Στάθμιση για τους συγκεκριμένους παράγοντες σε μελλοντικές μελέτες θα αποδώσει μία σαφέστερη εικόνα της σχέσης ανάμεσα στην ενδογενή έκκριση ινσουλίνης και τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας. Σύμφωνα με σχετικές μελέτες²⁵, τα επίπεδα ινσουλίνης σε υπογλυκαιμικό περιβάλλον εί-

ναι μεγαλύτερα σε σχέση με αυτά που θα αναμέναμε, καθιστώντας δύσκολο τον ορισμό φυσιολογικών ή παθολογικών τιμών ινσουλίνης κάτω από τέτοιες συνθήκες. Επίσης, η συγκεκριμένη ερευνητική προσπάθεια συμπεριέλαβε ασθενείς που ελάμβαναν γλικλαζίδη και γλιμεπιρίδη και άρα τα αποτελέσματά της δεν είναι γενικεύσιμα για όλα τα φάρμακα της κατηγορίας. Τέλος, η καταγραφή της συχνότητας της υπογλυκαιμίας έγινε από τους ίδιους τους ασθενείς και ως εκ τούτου, το ενδεχόμενο υπέρ- ή υποεκτίμησης της επίπτωσής της δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Εν κατακλείδι, παρά τα δεδομένα μειονεκτηματά τους, οι σουλφονουλουρίες αποτελούν μία ευρέως χρησιμοποιούμενη κατηγορία αντιδιαβητικών φαρμάκων. Το χαμηλό τους κόστος, σε συνδυασμό με την τεράστια εμπειρία από τις πολλές δεκαετίες χρήσης τους, τις καθιστούν μία σημαντική επιλογή στη θεραπευτική φαρμάκων του ΣΔ2, πάντα στο πλαίσιο μίας εξατομικευμένης θεραπευτικής προσέγγισης²⁶. Για τους παραπάνω λόγους, και παρά την εμφάνιση τα τελευταία χρόνια νέων και πολλά υποσχόμενων θεραπευτικών επιλογών, η έρευνα στο πεδίο των σουλφονουλουριών αξίζει να συνεχιστεί, αναδεικνύοντας καινούριες πτυχές μίας παλιάς θεραπευτικής κατηγορίας.

Abstract

Kolokas K, Koufakis T, Avramidis I, Gerou S, Kazakos K, Kotsa K. Correlation between fasting insulin levels and incidence of hypoglycemic episodes in patients with type 2 Diabetes Mellitus on treatment with sulfonylureas. Hellenic Diabetol Chron 2018; 4: 249-256.

Objective: The purpose of this study is to evaluate the correlation between fasting insulin levels and incidence of hypoglycemia in patients with Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) treated with sulfonylureas (SUs), as well as to determine potential dissimilarities between different SUs in terms of their relationship to fasting insulin levels and incidence of hypoglycemia.

Methods: The study included 58 patients with T2DM who had been on treatment with SUs for more than 2 years. Somatometric features, dietary habits, physical activity and full medical history were recorded. The number of hypoglycemic events was recorded and correlated with the fasting insulin levels and the kind of SU received.

Results: Fasting insulin was found to have a low positive and statistically significant correlation with the

number of mild cases of hypoglycemia per year ($\rho=0.279/p=0.034$), and a moderately positive and statistically significant correlation with the number of severe hypoglycemic events per month ($\rho=0.349/p=0.007$) and per year ($\rho=0.39/p=0.002$). Patients on glimepiride had significantly higher number of mild hypoglycemic episodes during the previous month ($p<0.001$) and previous year ($p<0.001$), compared to patients receiving gliclazide. Regarding the correlation between the kind of SU received and fasting serum insulin levels, no statistically significant difference between gliclazide and glimepiride was observed ($p=0.591$).

Conclusions: The episodes of hypoglycemia with modern SUs are rare and appear to vary depending on the medication used (glimepiride or gliclazide). Fasting insulin levels could be a predictor of hypoglycemia in patients with T2DM on treatment with SUs.

Βιβλιογραφία

1. Acharya KG, Shah KN, Solanki ND, Rana DA. Evaluation of antidiabetic prescriptions, cost and adherence to treatment guidelines: A prospective, cross-sectional study at a tertiary care teaching hospital. *J Basic Clin Pharm* 2013; 4: 827.
2. Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. Lower incidence of severe hypoglycemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide. *Diabetes Metab Res Rev* 2001; 17: 467-73.
3. Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC, Goldsmith CH, Clase CM. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. *Diabetes Care* 2007; 30: 389-94.
4. Leese GP, Wang J, Broomhall J, et al. Frequency of severe hypoglycemia requiring emergency treatment in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1176-80.
5. Allicar M, Megas F, Houzard S, et al. Frequency and costs of hospital stays for hypoglycemia in France in 1995. [Article in French] *Presse Med* 2000; 29: 657-61.
6. Yeh JS, Sung SH, Huang HM, et al. Hypoglycemia and risk of vascular events and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Acta Diabetol* 2016; 53: 377-92.
7. Goto A, Arah OA, Goto M, Terauchi Y, Noda M. Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis. *BMJ* 2013; 347: f4533.
8. Frier B, Scherthaner G, Heller S. Hypoglycaemia and cardiovascular risks. *Diabetes Care* 2011; 34: 132-37.
9. Proks P, Reimann F, Green N, Gribble F, Ashcroft F. Sulfonylurea stimulation of insulin secretion. *Diabetes* 2002; 51: S36876.
10. Gribble FM, Reimann F. Differential selectivity of insulin secretagogues: Mechanisms, clinical implications, and drug interactions. *J Diabetes Complications* 2003; 17: 11-5.
11. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care* 2013; 36: 1384-95.
12. United Kingdom Prospective Diabetes Study 24: A 6 year, randomized, controlled trial comparing sulfonylurea, insulin, and metformin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. *Ann Intern Med* 1998; 128: 165-75.
13. Landman GW, de Bock GH, van Hateren KJ, et al. Safety and efficacy of gliclazide as treatment for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *PLoS One* 2014; 9: e82880.
14. Scherthaner G, Grimaldi A, Di Mario U, et al. GUIDE study: Double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest* 2004; 34: 535-42.
15. Andersen SE, Christensen M. Hypoglycaemia when Adding Sulphonylurea to Metformin: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2016; 82: 1291-1302.
16. Landman GW, de Bock GH, van Hateren KJ, et al. Safety and efficacy of gliclazide as treatment for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *PLoS One* 2014; 9: e82880.
17. Feinglos MN, Bethel MA. Therapy of type 2 diabetes, cardiovascular death, and the UGDP. *Am Heart J* 1999; 138: S346-52.
18. Seltzer HS. A summary of criticisms of the findings and conclusions of the University Group Diabetes Program (UGDP). *Diabetes* 1972; 21: 976-9.
19. Kilo C, Miller JP, Williamson JR. The Achilles heel of the University Group Diabetes Program. *JAMA* 1980; 243: 450.
20. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10 year follow up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577-89.
21. Zoungas S, de Galan BE, Ninomiya T, et al. Combined effects of routine blood pressure lowering and intensive glucose control on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: New results from the ADVANCE trial. *Diabetes Care* 2009; 32: 2068-74.
22. Vaccaro O, Masulli M, Nicolucci A, et al. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): A randomised, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 887-97.
23. Matsuba I, Saito K, Takai M, et al. Fasting insulin levels and metabolic risk factors in type 2 diabetic patients at the first visit in Japan: a 10-year, nationwide, observational study (JDDM 28). *Diabetes Care* 2012; 35: 1853-7.
24. Ravikumar B, Gerrard J, Dalla Man C, et al. Pioglitazone decreases fasting and postprandial endogenous glucose production in proportion to decrease in hepatic triglyceride content. *Diabetes* 2008; 57: 2288-95.
25. Bolli GB, Fanelli CG. Physiology of glucose counterregulation to hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28: 467-93.
26. Koufakis T, Karras SN, Kotsa K. The place of sulfonylureas in the modern treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: the end of an era or the beginning of a new one? *J Pharmacol Pharmacother* 2018; 9: 40-1.

Λέξεις-κλειδιά:

Σουλφονουλορίες

Υπογλυκαμία

Ινσουλίνη

Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2

Key-words:

Sulfonylureas

Hypoglycaemia

Insulin

Diabetes mellitus type 2