

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**



**Α΄ ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΗ ΝΟΣΟΛΟΓΙΑ**

**ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΛΑΪΚΟ**

**ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Π.Π. ΣΦΗΚΑΚΗΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**

**«ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ»**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**«ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΕΣ ΣΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2»**

**ΟΝΟΜΑ: ΚΑΝΑΚΗΣ ΗΛΙΑΣ**

**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΤΕΝΤΟΛΟΥΡΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ**

**ΑΘΗΝΑ, ΕΤΟΣ 2020**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ: «ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ»**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ:«ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΕΣ ΣΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2»**

**ΟΝΟΜΑ: ΚΑΝΑΚΗΣ ΗΛΙΑΣ**

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

- **ΤΕΝΤΟΛΟΥΡΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΚΠΑ**
- **ΚΟΚΚΙΝΟΣ ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ, ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΚΠΑ**
- **ΜΑΚΡΥΛΑΚΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ, ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΚΠΑ**

**ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΞΕΤΑΣΗΣ: 02/06/2020**

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε το διάστημα μεταξύ Φεβρουαρίου 2020 και Μαΐου 2020 στο πλαίσιο του Μεταπτυχιακού Προγράμματος «ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ» του τμήματος Ιατρικής. Με την ολοκλήρωση της μεταπτυχιακής διπλωματικής μου εργασίας, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες σε όλους όσους συνέβαλαν στην εκπόνησή της.

Πρωτίστως, ευχαριστώ θερμά τον επιβλέποντα καθηγητή μου Τεντολούρη Νικόλαο για την επιστημονική του καθοδήγηση, τις υποδείξεις και τις παρατηρήσεις του, καθώς και για τη συμπαράσταση και την υποστήριξη που έδειξε από την αρχή μέχρι το τέλος της συγγραφής της παρούσας εργασίας.

Τις ευχαριστίες μου εκφράζω και στους καθηγητές κ. Κόκκινο και κ. Μακρυλάκη που δέχτηκαν να είναι μέλη της τριμελούς επιτροπής αξιολόγησης της παρούσας διπλωματικής εργασίας.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες απευθύνω σε όλους τους καθηγητές του Μεταπτυχιακού Προγράμματος που με την πολυετή πείρα τους κατόρθωσαν να μεταλαμπαδεύσουν με επιτυχία τις εξελίξεις στην επιστήμη μας και να καλλιεργήσουν το ενδιαφέρον για περαιτέρω επιστημονική έρευνα.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου που με υπομονή και υποστηρικτική διάθεση προσέφεραν την απαραίτητη ηθική συμπαράσταση για την ολοκλήρωση της διπλωματικής μου εργασίας.

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	10
1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	10
2.ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 2.....	11
2.1 ΟΡΙΣΜΟΣ.....	11
2.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ.....	11
2.3 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ.....	12
2.4 ΑΙΤΙΑ.....	13
2.5 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ.....	13
2.6 ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ.....	15
2.7 ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ.....	16
2.8 ΠΡΟΛΗΨΗ.....	17
2.9 ΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	18
2.9.1 ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗ.....	18
2.9.2 ΣΟΥΛΦΟΝΥΛΟΥΡΙΕΣ.....	18
2.9.3 ΜΕΓΛΙΤΙΝΙΔΕΣ.....	19
2.9.4 ΘΕΙΑΖΟΛΙΔΙΝΕΔΙΟΝΕΣ.....	19
2.9.5 ΑΚΑΡΒΟΖΗ.....	20
2.9.6 ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ.....	20
2.9.7 ΝΕΟΤΕΡΑ ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΑ.....	21
2.9.7α GLP-1 ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ.....	21

2.9.7β DPP-4 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ.....	22
2.9.7γ SGLT-2 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ.....	23
3. ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑ.....	24
3.1 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ.....	24
3.2 ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ.....	25
3.3 ΝΥΧΤΕΡΙΝΗ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑ.....	27
3.4 ΑΝΕΠΙΓΝΩΣΤΗ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑ.....	28
3.5 ΑΝΤΙΡΡΟΠΙΣΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑΣ.....	30
3.6 ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΕΓΚΕΦΑΛΟΣ.....	31
3.7 ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΙ.....	35
3.8 ΑΙΤΙΑ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑΣ.....	37
3.9 ΠΡΟΛΗΨΗ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑΣ.....	45
3.10 ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΚΑΙ ΚΙΝΔΥΝΟΙ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑΣ.....	47
3.11 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑΣ.....	48
B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	50
1. ΣΚΟΠΟΣ.....	50
2.ΜΕΘΟΔΟΣ.....	50
3.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	51
3.1 ΑΝΤΙΡΡΟΠΙΣΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑΣ ΣΤΟ ΣΔ2.....	51
3.2 ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΜΕ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΑΥΤΟΝΟΜΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ.....	57

3.3 ΑΙΤΙΑ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑΣ ΣΤΟ ΣΔ2.....	59
3.4 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΣΟΒΑΡΗ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΣΔ2.....	60
3.5 ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΔ2.....	63
3.6 ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΤΗΣ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑΣ ΣΤΟ ΣΔ2.....	68
3.7 Η ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑΣ ΣΤΑ ΔΙΑΦΟΡΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΣΔ2.....	73
3.7.1 ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΑ ΔΙΣΚΙΑ.....	74
3.7.1.α ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗ.....	74
3.7.1.β ΕΚΚΡΙΤΑΓΩΓΑ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ.....	76
3.7.1.γ ΘΕΙΑΖΟΛΙΔΙΝΕΔΙΟΝΕΣ.....	81
3.7.1.δ ΑΚΑΡΒΟΖΗ.....	81
3.7.2 ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ.....	82
3.7.3 ΝΕΟΤΕΡΑ ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ.....	89
3.7.3.α GLP-1 ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ.....	89
3.7.3.β DPP-4 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ.....	91
3.7.3.γ SGLT-2 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ.....	95
4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	98
5. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	99

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 είναι μια χρόνια, μεταβολική νόσος με συνεχώς αυξανόμενη επίπτωση, κυρίως λόγω του τρόπου ζωής, ο οποίος περιλαμβάνει έλλειψη φυσικής δραστηριότητας και κατανάλωση επεξεργασμένων τροφίμων, πλούσιων σε υδατάνθρακες. Προκαλεί μια πληθώρα επιπλοκών σε διάφορους ιστούς του οργανισμού. Μια από αυτές είναι και η υπογλυκαιμία.

Η υπογλυκαιμία είναι μια παθολογική κατάσταση η οποία προκύπτει από την πτώση της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο αίμα και μπορεί να εκδηλωθεί με συμπτώματα ή να είναι ασυμπτωματική (ανεπίγνωστη υπογλυκαιμία). Το κλινικό σύνδρομο της υπογλυκαιμίας τεκμηριώνεται από την τριάδα του Whipple (σημεία/συμπτώματα υπογλυκαιμίας, χαμηλή συγκέντρωση γλυκόζης αίματος και υποχωρήση των σημείων/συμπτωμάτων όταν η συγκέντρωση της γλυκόζης αίματος αποκατασταθεί). Εκτός από το σακχαρώδη διαβήτη, υπάρχουν και άλλα αίτια τα οποία μπορεί να προκαλέσουν υπογλυκαιμία. Ωστόσο, είναι πιο συχνή σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 υπό αγωγή (ιατρογενής υπογλυκαιμία).

Από την ανασκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας μπορούμε εύκολα να διαπιστώσουμε ότι η αντιδιαβητική αγωγή η οποία σχετίζεται πιο συχνά με υπογλυκαιμίες είναι η ινσουλίνη και τα εκκριταγωγά της ινσουλίνης (σουλφονουλουρίες, μεγλιτινίδες). Από την άλλη μεριά, τα νεότερα αντιδιαβητικά φάρμακα δρουν με διαφορετικό μηχανισμό και ως εκ τούτου δεν προκαλούν υπογλυκαιμίες. Ωστόσο, η συχνότητα των υπογλυκαιμικών επεισοδίων αυξάνεται όταν συγχορηγούνται αντιδιαβητικοί παράγοντες που ευθύνονται για την πρόκληση υπογλυκαιμίας.

Ο φόβος των υπογλυκαιμικών επεισοδίων αποτελεί πρόβλημα τόσο για τους ασθενείς όσο και για τους κλινικούς ιατρούς, μη επιτρέποντάς τους να πετύχουν τους γλυκαιμικούς στόχους. Για το σκοπό αυτό, οι σύγχρονες μελέτες προτείνουν τη χρήση των νεότερων αντιδιαβητικών φαρμάκων, όπου αυτό είναι εφικτό.

## **SYMMARY**

Diabetes mellitus is a chronic, metabolic disease with a continuously increasing incidence, primarily because of current way of living, which includes lack of physical activity and consumption of refined food, rich in carbohydrates. It causes many complications in many tissues of organism. One of these complications is hypoglycemia.

Hypoglycemia is a pathologic situation which is caused by low concentration of blood glucose and it can be expressed with or without symptoms (hypoglycemia unawareness). The clinical syndrome of hypoglycemia can be validated by Whipple's triad (signs/symptoms of hypoglycemia, low concentration of blood glucose, resolution of signs and symptoms once glucose level rises). Except diabetes mellitus, there are also other causes of hypoglycemia. However, it is more frequent in patients with diabetes mellitus under treatment (iatrogenic hypoglycemia).

By reviewing related literature, we could easily realize that the antidiabetic treatment which is mostly related with hypoglycemia is insulin therapy and insulin secretagogues (sulfonylureas and meglitinides). On the other hand, newer antidiabetic agents act with a different mechanism and therefore they do not cause hypoglycemic events. However, the incidence of hypoglycemia increases when there is a concomitant antidiabetic treatment responsible for hypoglycemic episodes.



The fear of hypoglycemia is a problem both for patients and for clinical doctors, not allowing the achievement of glycemic targets. For this purpose, current studies suggest the use of newer antidiabetic treatment, where it is feasible.

## **ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΕΣ ΣΤΟ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2**

### **A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

#### **1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 αποτελεί μια διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης που οδηγεί σε υπεργλυκαιμία (υψηλά επίπεδα γλυκόζης στο αίμα). Το κύριο χαρακτηριστικό της μεταβολικής αυτής νόσου είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη. Στην παρούσα εργασία θα εξετάσουμε την παγκόσμια αυτή επιδημία στο σύνολό της και θα εστιάσουμε στην υπογλυκαιμία, μια επιπλοκή που συχνά συνοδεύει το σακχαρώδη διαβήτη, αναλύοντας τους τρόπους με τους οποίους επιδρά στον ασθενή καθώς και τους αμυντικούς μηχανισμούς που επιστρετεύει ο οργανισμός για να επιφέρει την ομοιοστασία γλυκόζης.

Επιπλέον, ανασκοπώντας την τρέχουσα βιβλιογραφία θα αναφέρουμε τα θεραπευτικά μέσα που διαθέτει σήμερα ο κλινικός ιατρός για να αντιμετωπίσει το σακχαρώδη διαβήτη και να πετύχει τον καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο για τον ασθενή του, χωρίς να τον εκθέσει στον κίνδυνο της υπογλυκαιμίας.

## **2. ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΥΠΟΥ 2**

### **2.1 ΟΡΙΣΜΟΣ**

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) είναι ένα σύνδρομο με ετερογενές και πολυπαραγοντικό υπόστρωμα. Χαρακτηρίζεται από διαταραχή του μεταβολισμού των υδατανθράκων, λιπών και πρωτεϊνών, η οποία οφείλεται σε έλλειψη ινσουλίνης. Η έλλειψη μπορεί να είναι πλήρης, μερική ή σχετική. Ως σχετική χαρακτηρίζεται η έλλειψη ινσουλίνης όταν, παρά τα αυξημένα επίπεδά της στο αίμα, δεν επαρκεί για την κάλυψη των αναγκών του μεταβολισμού, λόγω παρεμπόδισης της δράσης της στους περιφερικούς ιστούς (αντίσταση στην ινσουλίνη). Η κύρια έκφραση της διαταραχής του μεταβολισμού στο σακχαρώδη διαβήτη είναι η αύξηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα [37].

Σύμφωνα με την ADA, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2-(ΣΔ2) (γνωστός και ως μη-ινσουλινοεξαρτώμενος) ευθύνεται για το 90–95% όλων των τύπων διαβήτη. Αυτός ο τύπος διαβήτη περιλαμβάνει άτομα που έχουν σχετική (παρά απόλυτη) ανεπάρκεια ινσουλίνης καθώς και περιφερική αντίσταση στην ινσουλίνη. Αρχικά τουλάχιστον, τα άτομα αυτά δε χρειάζονται ινσουλίνη ως θεραπεία για την επιβίωσή τους [1].

### **2.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ**

Παγκοσμίως, ο αριθμός των ατόμων με ΣΔ2 έχει τετραπλασιαστεί τις τελευταίες τρεις δεκαετίες και ο ΣΔ2 αποτελεί το ένατο μείζον αίτιο θανάτου. Περίπου ο ένας στους έντεκα ενήλικες πάσχουν από ΣΔ, με το 90% αυτών να νοσούν από ΣΔ2. Η Ασία είναι βασική περιοχή ταχείας ανάπτυξης της παγκόσμιας επιδημίας του ΣΔ2, με την Κίνα και την Ινδία να αποτελούν τα δύο επίκεντρα. Παρ'όλο που η γενετική προδιάθεση καθορίζει μερικώς την πιθανότητα εμφάνισης ΣΔ2, μια ανθυγιεινή διατροφή και ένας καθιστικός τρόπος ζωής είναι καθοριστικοί παράγοντες αυτής της παγκόσμιας επιδημίας. Οι αναπτυξιακοί

παράγοντες (ενδομήτρια έκθεση σε υπεργλυκαιμία) επίσης παίζουν ρόλο στην προδιάθεση ανάπτυξης ΣΔ2. Πολλές περιπτώσεις ΣΔ2 μπορούν να προληφθούν με αλλαγές του τρόπου ζωής, συμπεριλαμβανομένης της διατήρησης ενός υγιούς σωματικού βάρους, υγιεινής διατροφής, φυσικής δραστηριότητας, διακοπής καπνίσματος, περιορισμένης κατανάλωσης αλκοόλ. Οι περισσότεροι ασθενείς με ΣΔ2 έχουν τουλάχιστον μια επιπλοκή, με τις καρδιαγγειακές επιπλοκές να αποτελούν την απώτερη αιτία νοσηρότητας και θνητότητας σε αυτούς τους ασθενείς [62].

### **2.3 ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ**

Μια σημαντική αύξηση της μεταγευματικής γλυκόζης αίματος είναι το σήμα κατατεθέν του διαβήτη, αλλά παρατηρείται επίσης και σε προδιαβητικά άτομα με διαταραχή ανοχής γλυκόζης. Τα άτομα αυτά με τις δύο ανωτέρω καταστάσεις χάνουν την ικανότητα να ρυθμίζουν την απελευθέρωση της ινσουλίνης, γεγονός το οποίο θα εμπόδιζε την αύξηση της μεταγευματικής γλυκόζης αίματος σε υγιή άτομα. Μια σημαντική οπτική της παθογένειας του ΣΔ2 είναι η αυξημένη συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα, με μέγιστη, αλλά μεταβολικά ανεπαρκή, διέγερση της έκκρισης ινσουλίνης. Αυτό συμβαίνει λόγω της μείωσης του αριθμού των β-κυττάρων του παγκρέατος που παράγουν την ινσουλίνη. Η μείωση αυτή οφείλεται σε αυξημένο ρυθμό απόπτωσης των β-κυττάρων. Έτσι, υπάρχει μια σχετική κυριαρχία στην έκκριση της γλυκαγόνης, της ανταγωνίστριας ορμόνης της ινσουλίνης. Η ανεπαρκής έκκριση ινσουλίνης μειώνει την εισροή γλυκόζης από το αίμα στα κύτταρα των περιφερικών ιστών. Ταυτόχρονα, η γλυκαγόνη αυξάνει τη διέγερση της γλυκονεογένεσης στο ήπαρ, τόσο σε νηστεία όσο και μεταγευματικά, δηλαδή μεταξύ των γευμάτων. Επιπροσθέτως, τα άτομα με ΣΔ2 είναι ινσουλινο-ανθεκτικά, το οποίο σημαίνει ότι η είσοδος γλυκόζης μέσα στα κύτταρα των περιφερικών ιστών συνεχώς

επιδεινώνεται. Μακροπρόθεσμα, ο συνεχώς μειούμενος αριθμός των β-κυττάρων του παγκρέατος και η μείωση της πρόσληψης της γλυκόζης από την περιφέρεια οδηγούν σε αύξηση στη συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα και εντείνουν τη γλυκοτοξικότητα. Η υπεργλυκαιμία ξεκινάει ένα μεγάλο αριθμό ρυθμιστικών διαδικασιών οι οποίες ασκούν επιβλαβείς επιδράσεις στο αγγειακό σύστημα. Τα αγγεία βλάπτονται άμεσα, οδηγώντας σε αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα σχετιζόμενη με το διαβήτη [20].

## **2.4 ΑΙΤΙΑ**

Παρόλο που οι ακριβείς αιτίες δεν είναι γνωστές, η αυτοάνοση καταστροφή των β-κυττάρων δε συμβαίνει σε αυτόν τον τύπο διαβήτη [1]. Οφείλεται σε προοδευτική μείωση της επαρκούς έκκρισης ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος που απαιτείται για την αντιμετώπιση των μεταβολικών αναγκών. Περιλαμβάνει όλο το φάσμα συνδυασμών από την κατ' εξοχήν αντίσταση στην ινσουλίνη με σχετικά μικρή έλλειψη ινσουλίνης μέχρι τη σημαντική μείωση της έκκρισης της ινσουλίνης με μικρότερη αντίσταση [37]. Οι περισσότεροι ασθενείς με ΣΔ2 είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι. Το αυξημένο βάρος από μόνο του προκαλεί κάποιου βαθμού αντίσταση στην ινσουλίνη. Ασθενείς που δεν είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι με τα παραδοσιακά κριτήρια βάρους, μπορεί να έχουν αυξημένο ποσοστό σωματικού λίπους κατανεμημένο κυρίως στην περιοχή της κοιλιάς [1].

## **2.5 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ**

Ο κίνδυνος ανάπτυξης ΣΔ2 αυξάνεται με την πάροδο της ηλικίας, την παχυσαρκία και την έλλειψη φυσικής δραστηριότητας. Επίσης, είναι αυξημένος σε γυναίκες που είχαν διαβήτη κύησης, σε άτομα με υπέρταση ή δυσλιπιδαιμία καθώς και σε συγκεκριμένες φυλετικές ομάδες (Αφροαμερικάνοι, Ινδιάνοι Αμερικής, Ισπανοί/Λατίνοι, Ασιάτες της

Αμερικής). Είναι συχνά σχετιζόμενος με γενετική προδιάθεση ή οικογενειακό ιστορικό σε συγγενείς πρώτου βαθμού, πολύ περισσότερο από ό,τι είναι ο διαβήτης τύπου 1 (ΣΔ1). Παρ'όλα αυτά, η κληρονομικότητα του ΣΔ2 δεν είναι ακόμα πλήρως κατανοητή [1].

Στη συγχρονική μελέτη των Τεντολούρη και συνεργατών εξετάστηκε η συσχέτιση του ΣΔ2 με δημογραφικές, κλινικές και κοινωνικοοικονομικές παραμέτρους σε μεγάλους αγροτικούς, αστικούς και προαστιακούς πληθυσμούς Ελλήνων ενηλίκων. Από το σύνολο του ενήλικου πληθυσμού-στόχου ( $\geq 19$  ετών, δείγμα: 14.233) σε εννέα επιλεγμένες γεωγραφικές περιοχές καλύπτοντας αστικές, αγροτικές και προαστιακές περιοχές της Ελλάδας, 10.647 άτομα περιελήφθησαν στη μελέτη. Τα δεδομένα συλλέχτηκαν από ιατρούς οι οποίοι έλαβαν ιστορικό από τα άτομα αυτά στην οικεία τους μεταξύ των ετών 1996 και 1999. Συμμετείχε ένας συνολικός αριθμός 8.740 ατόμων. Μεταξύ των συμμετεχόντων υπήρχαν 360 άτομα με ΣΔ2. Η πολυπαραγοντική ανάλυση λογιστικής παλινδρόμησης μετά την προσαρμογή για παράγοντες που σχετίζονται με ΣΔ2 σε μονομερείς αναλύσεις συμπεριλαμβανομένης της απασχόλησης, του επιπέδου εκπαίδευσης, του τόπου διαμονής και του αριθμού των ατόμων που μένουν μαζί, έδειξε ότι οι ηλικιωμένοι, οι παχύσαρκοι-αλλά όχι οι υπέρβαροι- και οι πρώην καπνιστές φάνηκε να έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν ΣΔ2. Επιπλέον, η χαμηλή κοινωνικοοικονομική κατάσταση σχετίστηκε με ΣΔ2 ανεξάρτητα από τις επιδράσεις της ηλικίας, της παχυσαρκίας και του καπνίσματος. Συμπερασματικά, σε μεγάλους αντιπροσωπευτικούς αστικούς, αγροτικούς, προαστιακούς πληθυσμούς Ελλήνων ενηλίκων, ο ΣΔ2 σχετίστηκε με αύξουσα ηλικία, παχυσαρκία, έκθεση σε καπνό και χαμηλή κοινωνικοοικονομική κατάσταση [36].

## 2.6 ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ

Τα κριτήρια διάγνωσης του ΣΔ2 περιλαμβάνουν:

- Γλυκόζη νηστείας  $\geq 126$  mg/dl. Ως νηστεία ορίζεται η μη λήψη τροφής για τουλάχιστον 8 ώρες.
- Γλυκόζη αίματος 2 ωρών (κατά τη δοκιμασία φόρτισης με γλυκόζη 75γρ.)  $\geq 200$  mg/dl.
- Τυχαία μέτρηση γλυκόζης αίματος  $\geq 200$  mg/dl σε ασθενή με τυπικά συμπτώματα υπεργλυκαιμίας (πολυδιψία, πολυουρία, πολυφαγία και ανεξήγητη απώλεια βάρους) ή υπεργλυκαιμική κρίση.

Η διάγνωση επομένως τίθεται με τρεις διαφορετικούς τρόπους αλλά τα θετικά διαγνωστικά αποτελέσματα πρέπει να επιβεβαιώνεται και μία δεύτερη μέρα, κατά προτίμηση με την ίδια μέθοδο. Η ADA προτείνει ως μέθοδο διάγνωσης την τιμή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης HbA1c  $\geq 6,5\%$ . Η μέτρησή της πρέπει να διενεργηθεί σε εργαστήριο πιστοποιημένο για έλεγχο ποιότητας και η μέθοδος που χρησιμοποιείται για τη μέτρησή της θα πρέπει να είναι προτυποποιημένη σύμφωνα με τα διεθνώς αποδεκτά κριτήρια. Επιπρόσθετα, δεν θα πρέπει να υπάρχουν καταστάσεις που καθιστούν τη μέτρηση της HbA1c αναξιόπιστη (π.χ. αιμοσφαιρινοπάθειες, νεφρική ανεπάρκεια, αιμολυτική αναιμία, κ.λ.π.). Τιμές  $<6,5\%$  δεν αποκλείουν την ύπαρξη ΣΔ. Το ζήτημα αυτό εξακολουθεί να βρίσκεται υπό διερεύνηση [37].

## 2.7 ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Ως χρόνιες επιπλοκές του ΣΔ χαρακτηρίζονται:

- Η μικροαγγειοπάθεια, στην οποία περιλαμβάνονται η αμφιβληστροειδοπάθεια, η νεφροπάθεια και η νευροπάθεια
- Η μακροαγγειοπάθεια, στην οποία περιλαμβάνονται η αθηροθρόμβωση των στεφανιαίων και εγκεφαλικών αρτηριών, των καρωτίδων, της αορτής και των περιφερικών αρτηριών, που αναφέρονται και με τον γενικό όρο Καρδιαγγειακή Νόσος (ΚΑΝ).

Η συσχέτιση της συχνότητας των επιπλοκών της μικροαγγειοπάθειας και της μακροαγγειοπάθειας με το βαθμό της γλυκαιμίας έχει δειχθεί σε επιδημιολογικές μελέτες. Η υπεργλυκαιμία συνδέεται παθογενετικά με τις επιπλοκές του ΣΔ μέσω διαταραχών των μεταβολικών οδών των πολυολών, της εξοζαμίνης, της αυξημένης παραγωγής και εναπόθεσης προϊόντων προκεχωρημένης γλυκοζυλίωσης (Advanced Glycosylation Endproducts-AGEs), της αυξημένης παραγωγής ελευθέρων ριζών οξυγόνου και της συνεπακόλουθης οξειδωτικής καταπόνησης (οξειδωτικού stress), που έχουν ιδιαίτερα δυσμενή επίδραση στο ενδοθήλιο των αγγείων [37].

Σύμφωνα με την ADA, οι επιπλοκές του ΣΔ ταξινομούνται σε επιπλοκές του δέρματος, του οφθαλμού (αμφιβληστροειδοπάθεια, καταρράκτη, γλαύκωμα), του νεφρού (διαβητική νεφροπάθεια), του νευρικού συστήματος (διαβητική νευροπάθεια), των αγγείων (ΑΕΕ, ΑΥ). Περιλαμβάνουν, επίσης, το διαβητικό πόδι και τη διαβητική κετοξέωση [24].

Η υπογλυκαιμία είναι η πιο συχνή οξεία επιπλοκή στο ΣΔ που εκδηλώνεται με σημεία και συμπτώματα οφειλόμενα σε σημαντική μείωση της γλυκόζης του αίματος. Είναι συνήθης στους ασθενείς που λαμβάνουν ινσουλίνη και στους θεραπευόμενους με



ινσουλινοεκκριτικά φάρμακα, όπως θα αναλυθεί και παρακάτω στην παρούσα εργασία [37].

## 2.8 ΠΡΟΛΗΨΗ

Ο ΣΔ2 οφείλεται σε συνδυασμό και αλληλεπίδραση γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Εξ' αυτών, οι περιβαλλοντικοί είναι τροποποιήσιμοι και σ' αυτούς στοχεύουν τα μέτρα πρόληψης.

Οι τρόποι παρέμβασης στο ΣΔ2 περιλαμβάνουν προγράμματα υγιεινοδιαιτητικής παρέμβασης. Οι κύριοι στόχοι ενός τέτοιου προγράμματος συνοψίζονται ως εξής:

- Μείωση σωματικού βάρους κατά τουλάχιστον 5%, εφόσον είναι αυξημένο
- Σωματική δραστηριότητα, που περιλαμβάνει τουλάχιστον 30 λεπτά μέτριας έντασης άσκησης ημερησίως, τουλάχιστον πέντε φορές την εβδομάδα
- Μείωση του ολικού λίπους σε < 30% της ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης
- Μείωση του κορεσμένου λίπους (συμπεριλαμβανομένων των trans λιπαρών οξέων) σε <10% της ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης
- Αύξηση της πρόσληψης των φυτικών ινών (τουλάχιστον 25-35 gr ημερησίως)
- Ιδιαίτερα σημαντική συνιστώσα των προγραμμάτων πρόληψης πρέπει να είναι η εκπαίδευση με στόχο την εφαρμογή των παραπάνω συστάσεων [37].

## **2.9 ΘΕΡΑΠΕΙΑ**

### **2.9.1 ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗ**

Η μετφορμίνη ανήκει στα διγουανίδια και παίζει καθοριστικό ρόλο στη θεραπεία των ασθενών με ΣΔ2. Επί απουσίας αντενδείξεων, η μετφορμίνη είναι η πρώτης γραμμής θεραπεία για το ΣΔ2 [90]. Μειώνει τη βασική παραγωγή γλυκόζης καταστέλλοντας τη γλυκονεογένεση και τη γλυκογονόλυση από το ήπαρ και αυξάνοντας την εναπόθεση γλυκόζης στους μύς. Η πιο ανησυχητική επιπλοκή θεωρείται η γαλακτική οξέωση (pH <7,37 ή/και επίπεδα γαλακτικού πλάσματος >4 mmol/l). Παρόλο που ο απόλυτος κίνδυνος φαίνεται να είναι χαμηλός, με ποσοστά επίπτωσης της γαλακτικής οξέωσης που σχετίζεται με τη χρήση μετφορμίνης να κυμαίνονται από 1 έως 16,7 περιπτώσεις ανά 100.000 ασθενείς-έτη. Όλα τα άτομα των περιπτώσεων γαλακτικής οξέωσης σχετιζόμενες με χρήση μετφορμίνης είχαν οξείες ή χρόνιες συννοσηρότητες που προδιέθεταν για γαλακτική οξέωση [44].

### **2.9.2 ΣΟΥΛΦΟΝΥΛΟΥΡΙΕΣ**

Οι σουλφονυλουρίες ανήκουν στα εκκριταγωγά ινσουλίνης. Συνδέονται με μια υπομονάδα, γνωστή ως υποδοχέας σουλφονυλουρίας 1 του ATP ρυθμιστικού καναλιού καλίου των β-κυττάρων. Αυτή η σύνδεση κλείνει τα κανάλια καλίου και αποπολώνει τις κυτταρικές μεμβράνες, οι οποίες με τη σειρά τους ανοίγουν τα σεσοξαρτώμενα κανάλια ασβεστίου. Τα ιόντα ασβεστίου μπορούν να εισχωρήσουν στο κυτταρόπλασμα και να προκαλέσουν την έκκριση της ινσουλίνης. Αυτή η διαδικασία είναι δοσο-εξαρτώμενη και λαμβάνει χώρα ανεξάρτητα από τη συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα. Για το λόγο

αυτό, η υπογλυκαιμία μπορεί να συμβεί κατά τη διάρκεια θεραπείας με σουλφονουλορίες [20].

### **2.9.3 ΜΕΓΛΙΤΙΝΙΔΕΣ (ΓΛΙΝΙΔΕΣ)**

Οι μεγλιτινίδες ανήκουν στα εκκριταγωγά ινσουλίνης. Οι από του στόματος χορηγούμενοι ρυθμιστές γευματικής γλυκόζης, ρεπαγλινίδη και νατεγλινίδη είναι εκκριταγωγά ινσουλίνης τα οποία έχουν ταχεία έναρξη δράσης, αλλά δε διεγείρουν την έκκριση ινσουλίνης σε κατάσταση νηστείας [18].

### **2.9.4 ΘΕΙΑΖΟΛΙΔΙΝΕΔΙΟΝΕΣ**

Οι θειαζολιδινεδιόνες αυξάνουν την ευαισθησία της ινσουλίνης δρώντας στους μύς, στο λιπώδη ιστό και το ήπαρ ώστε να αυξήσουν τη χρησιμοποίηση της γλυκόζης και να μειώσουν την παραγωγή της. Προσδένονται στους υποδοχείς PPARs (proliferator-activated receptors -PPARs). Ο υποδοχέας PPAR- $\gamma$  εντοπίζεται κυρίως στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), στα μακροφάγα, στο αγγειακό ενδοθήλιο, στο λιπώδη ιστό και στα παγκρεατικά  $\beta$ -κύτταρα. Η συγκέντρωση των υποδοχέων PPAR- $\gamma$  είναι αυξημένη στους σκελετικούς μύς των παχύσαρκων και διαβητικών ασθενών. Στο ΚΝΣ η ενεργοποίηση των υποδοχέων PPAR- $\gamma$  μεσολαβεί στην πρόσληψη βάρους διεγείροντας την αυξημένη πρόσληψη τροφής [90].

### **2.9.5 ΑΚΑΡΒΟΖΗ**

Μια σημαντική θεραπευτική επιλογή είναι ο αναστολέας α-γλυκοσιδάσης, η ακαρβόζη, η οποία χρησιμοποιείται παγκοσμίως για περισσότερα από είκοσι έτη ως θεραπεία για το ΣΔ2, ειδικά στα πρώιμα στάδια [20].

Προκειμένου η ακαρβόζη να κάνει τον οργανισμό να προσλάβει και να απορροφήσει γλυκόζη ως ενεργειακή πηγή, είναι απαραίτητη η εντερική διάσπαση του αμύλου και των ολιγοσακχαριτών, επειδή μόνο οι μονοσακχαρίτες μπορούν να προσληφθούν από το αίμα. Οι ολιγοσακχαρίτες διασπώνται σε μονοσακχαρίτες από συμπλέγματα ενζύμων που ονομάζονται α-γλυκοσιδάσες, τα οποία βρίσκονται στην ψυκτροειδή παρυφή του λεπτού εντέρου. Η ακαρβόζη είναι δομικά παρόμοια με τους φυσικούς ολιγοσακχαρίτες, αλλά έχει μεγαλύτερη κατά  $10^4$  με  $10^5$  φορές συγγένεια με τις α-γλυκοσιδάσες. Αυτό σημαίνει ότι η ακαρβόζη περιορίζει ανταγωνιστικά αυτά τα ενζυμικά συμπλέγματα και έτσι η διαθεσιμότητά τους για τους ολιγοσακχαρίτες από το διαιτητικό άμυλο μειώνεται.

Συνεπώς, ο σχηματισμός μονοσακχαριτών μειώνεται και λιγότερη ινσουλίνη απαιτείται για τον περαιτέρω μεταβολισμό, οδηγώντας σε μείωση της προκαλούμενης από την τροφή μεταγευματικής αύξησης της γλυκόζης του αίματος και της ινσουλίνης [20].

### **2.9.6 ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ**

Η ινσουλίνη χρησιμοποιείται στη θεραπεία ασθενών όλων των τύπων διαβήτη. Οι προπαρασκευές της ανθρώπινης ινσουλίνης (NPH και ινσουλίνη Regular) δε μιμούνται την ενδογενή έκκριση ινσουλίνης (βασική και μεταγευματική). Στη συνέχεια αναπτύχθηκαν τα ινσουλινικά ανάλογα (aspart, lispro, glulisine, detemir, glargine, degludec και U-300), τα οποία έχουν αυξήσει την ευελιξία και την αποτελεσματικότητα

της αντιμετώπισης του διαβήτη. Τα υπερ-ταχείας δράσης ινσουλινικά ανάλογα έχουν τόσο ταχύτερη όσο και βραχύτερη διάρκεια δράσης, συγκριτικά με την ινσουλίνη Regular, για την προγευματική κάλυψη αναγκών ινσουλίνης, ενώ τα μακράς δράσης ανάλογα έχουν μεγαλύτερη διάρκεια δράσης επιτρέποντας τη χορήγησή τους μια φορά την ημέρα.

Οι μακράς δράσης τύποι ινσουλίνης (glargine και detemir) και οι πολύ μακράς δράσης τύποι ινσουλίνης (degludec και Glargine U-300) μπορούν να συνδυαστούν με ταχείας δράσης ινσουλίνες (aspart, lispro ή glulisine) στη θεραπεία του σχήματος basal/bolus [90].

## **2.9.7 ΝΕΟΤΕΡΑ ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΑ**

### **2.9.7.α GLP-1 ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ**

Οι παράγοντες ινκρετίνης (GLP1 και GIP) εκκρίνονται από τα L κύτταρα του εντέρου. Το GLP-1 παράγεται από το γονίδιο της προγλυκαγόνης και εκκρίνεται, φυσιολογικά, στο πλαίσιο ενός γεύματος, αλλά όχι μετά από την ενδοφλέβια χορήγηση γλυκόζης. Ασκεί την κυριότερη δράση του διεγείροντας την γλυκοζο-εξαρτώμενη απελευθέρωση ινσουλίνης από τα παγκρεατικά νησίδια. Έχει φανεί, επίσης, ότι καθυστερεί την κένωση του στομάχου και περιορίζει την ακατάλληλη μεταγευματική απελευθέρωση γλυκαγόνης [17,90].

Συνεπώς, η έγχυση του GLP-1 μειώνει τη γλυκόζη του αίματος, μέσω ενός συνδυασμού διέγερσης της έκκρισης της ινσουλίνης και αναστολής της έκκρισης γλυκαγόνης. Σε αυτήν την ομάδα ανήκουν η εξενατίδη, η λιξιसेνατίδη, η λιραγλουτίδη, αλμπιγλουτίδη και η ντουλαγλουτίδη [19,90].

### 2.9.7.β DPP-4 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ (ΓΛΙΠΤΙΝΕΣ)

Οι ρυθμιστικές επιδράσεις των ινκρετινών στην ομοιοστασία της γλυκόζης είναι η βάση για τη θεραπεία με αναστολείς DPP4 σε ασθενείς με ΣΔ2. Οι παράγοντες που αναστέλλουν τη DPP4, ένα ένζυμο το οποίο απενεργοποιεί ταχέως τις ινκρετίνες, οδηγούν σε αύξηση των ενεργών επιπέδων αυτών των ορμονών (ινκρετινών) [90].

Αυτό το ένζυμο εκφράζεται ευρέως σε αρκετά όργανα και κυκλοφορεί σε μια διαλυτή μορφή. Δρα αποκόπτοντας δύο NH<sub>2</sub>-τελικά αμινοξέα βιοενεργών πεπτιδίων, υπό την προϋπόθεση ότι το δεύτερο αμινοξύ είναι η αλανίνη ή η προλίνη. Δεδομένου ότι το δεύτερο NH<sub>2</sub>-τελικό αμινοξύ του GLP-1 είναι η αλανίνη, το GLP-1 αποκόπτεται και δημιουργείται μια ανενεργή μορφή. Έτσι, η αποκοπή του GLP-1 από το DPP-4 είναι μια διαδικασία απενεργοποίησης. Η αποκοπή γίνεται ταχέως και αυτός είναι ο λόγος που το ενδογενές GLP-1 έχει μικρό χρόνο ημιζωής (<2 λεπτά) [19].

Η αύξηση των επιπέδων GLP-1 που προκαλείται από την αναστολή DPP-4, είναι εμφανής καθόλη τη διάρκεια του 24ώρου, δηλαδή τόσο μεταγευματικά όσο και σε κατάσταση νηστείας. Έχει επίσης αποδειχθεί ότι υπάρχει μια άμεση βελτίωση στη λειτουργικότητα των β-κυττάρων του παγκρέατος από τη χορήγηση αναστολέων DPP-4. Αυτή η βελτίωση έχει φανεί για τη βιλνταγλιπτίνη [120], εκφραζόμενη ως αυξημένη απάντηση ινσουλίνης, σε συνάρτηση με την πρόσληψη γλυκόζης μετά από κατανάλωση γεύματος και ως αυξημένος ρυθμός έκκρισης ινσουλίνης, όπως φάνηκε μετά από επεξεργασία δεδομένων που αφορούσαν την ινσουλίνη και το C-πεπτιδίδιο μετά από κατανάλωση γεύματος [121].

Εκτός από τη βελτίωση της λειτουργίας των νησιδίων του παγκρέατος, η αναστολή DPP-4 μπορεί επίσης να βελτιώσει την ευαισθησία στην ινσουλίνη. Αυτό μπορεί να είναι

συνέπεια των μειωμένων επιπέδων γλυκαγόνης, μετά την αναστολή του DPP-4, σε συνδυασμό με τη βελτιωμένη δράση της ινσουλίνης λόγω του καλύτερου μεταβολικού ελέγχου. Σε αντίθεση με το GLP-1, οι αναστολείς DPP-4 δεν επηρεάζουν την κένωση του στομάχου, όπως είναι εμφανές από την έλλειψη της επίδρασης των αναστολέων DPP-4 στο ρυθμό αύξησης της κυκλοφορούσας γλυκόζης μετά από τη λήψη γεύματος [19].

Δεδομένου ότι το DPP-4 είναι επίσης ένα ένζυμο απενεργοποίησης για άλλες ορμόνες ινκρετίνης, όπως το γλυκοζο-εξαρτώμενο ινσουλινοτροποποιητικό πολυπεπτίδιο (glucose-dependent insulintropic polypeptide-GIP), οι συγκεντρώσεις του ενεργού GIP επίσης αυξάνονται μέσα στο 24ωρο από τη χορήγηση του αναστολέα DPP-4. Το γεγονός αυτό, ωστόσο, είναι πιθανόν μικρότερης σημασίας για την αντιδιαβητική δράση των αναστολέων του DPP-4, καθώς το GIP φαίνεται να έχει χάσει αρκετή από την ινσουλινοτροποποιητική του δράση στο διαβήτη και επιπροσθέτως το GIP μάλλον διεγείρει παρά αναστέλλει την έκκριση γλυκαγόνης [19].

Σε αυτήν την ομάδα (των DPP-4 αναστολέων) ανήκουν η σιταγλιπτίνη, η αλογλιπτίνη, η σαξαγλιπτίνη, η λιναγλιπτίνη και η βιλνταγλιπτίνη [90].

#### **2.9.7.γ SGLT-2 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ (ΓΛΙΦΛΟΖΙΝΕΣ)**

Οι αναστολείς SGLT2 αναστέλλουν τη νεφρική επαναρρόφηση της γλυκόζης, αυξάνουν την απέκκρισή της και μειώνουν την υπεργλυκαιμία σε ασθενείς με ΣΔ2. Σε αυτήν την ομάδα ανήκουν η εμπαγλιφλοζίνη, η καναγλιφλοζίνη και η νταπαγλιφλοζίνη [90].

### **3. ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑ**

Σύμφωνα με την ADA, χαμηλή γλυκόζη αίματος (όρος γνωστός ως υπογλυκαιμία) είναι η κατάσταση στην οποία τα επίπεδα της γλυκόζης του αίματος είναι αρκετά χαμηλά ώστε να απαιτείται κάποιου είδους παρέμβαση για την επαναφορά τους στα επιθυμητά όρια. Αυτό συμβαίνει συνήθως όταν η τιμή της γλυκόζης αίματος είναι μικρότερη από 70mg/dl [24].

Στο ΣΔ ως υπογλυκαιμία ορίζεται η μείωση της γλυκόζης αίματος κάτω από 70mg/dl με ή χωρίς συμπτώματα. Η μείωση της γλυκόζης είναι αποτέλεσμα ύπαρξης περισσότερης ινσουλίνης από όσης χρειάζεται για να διατηρηθεί η ευγλυκαιμία [37].

#### **3.1 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ**

Η κλινική εικόνα του ατόμου με υπογλυκαιμία ποικίλλει και εξαρτάται από τη βαρύτητά της. Τα σημεία/ συμπτώματα που συνοδεύουν τη χαμηλή γλυκόζη αίματος μπορεί να είναι τα ακόλουθα: τρόμος, νευρικότητα, σύγχυση, ιδρώτας, ευερεθιστότητα, ταχυκαρδία, ζάλη, αίσθημα πείνας, ναυτία, ωχρότητα, υπνηλία, αδυναμία, θάμβος όρασης, αιμωδίες, κεφαλαλγία, εφιάλτες κατά τη διάρκεια του ύπνου, σπασμοί.

Τα συμπτώματα μπορούν να ταξινομηθούν σε αδρενεργικά και σε γλυκοπενικά. Τα αδρενεργικά συμπτώματα προέρχονται από τη διέγερση του αυτόνομου νευρικού συστήματος (έκκριση νοραδρεναλίνης). Σε αυτά ανήκουν η εφίδρωση, οι περιχέλιες αιμωδίες, το αίσθημα θερμότητας, η ανησυχία, οι τρομώδεις κινήσεις, η ναυτία, το αίσθημα παλμών και η ταχυκαρδία. Τα γλυκοπενικά συμπτώματα οφείλονται στη μειωμένη παροχή γλυκόζης στον εγκέφαλο. Σε αυτά ανήκουν η κεφαλαλγία, οι διαταραχές συμπεριφοράς, οι οπτικές διαταραχές, η σύγχυση, η δυσαρθρία, η ζάλη, ο λήθαργος, η υπνηλία, οι σπασμοί, η απώλεια συνείδησης και το κώμα. Το αίσθημα



πείνας, η αδυναμία, η διπλωπία και το θάμβος όρασης είναι μη ειδικά συμπτώματα υπογλυκαιμίας [23, 24, 37].

Η χαμηλή γλυκόζη αίματος προκαλεί ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος, με αποτέλεσμα να εκδηλώνονται τα αδρενεργικά συμπτώματα. Η συμπτωματική υπογλυκαιμία διαγιγνώσκεται κλινικά με την τριάδα του Whipple: συμπτώματα υπογλυκαιμίας (αναφέρθηκαν παραπάνω), χαμηλή συγκέντρωση γλυκόζης στο αίμα και βελτίωση των συμπτωμάτων αυτών μετά από αποκατάσταση της συγκέντρωσης γλυκόζης. Τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας μπορεί να είναι απόντα σε ασθενείς με ασυμπτωματική-ανεπίγνωστη υπογλυκαιμία, η οποία πιστεύεται ότι οφείλεται σε μειωμένη απάντηση του συμπαθητικού συστήματος λόγω των υποτροπιαζουσών υπογλυκαιμιών πριν από την άσκηση ή τον ύπνο [2].

### 3.2 ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ

1) **Γλυκόζη επιφυλακής ( $\leq 70\text{mg/dl}$ )**. Επαρκώς χαμηλή τιμή γλυκόζης, ώστε να χρειάζεται διόρθωση με κατανάλωση υδατανθράκων ταχείας απορρόφησης και αναπροσαρμογή της αντιδιαβητικής αγωγής

2) **Κλινικά σημαντική υπογλυκαιμία ( $<54\text{ mg/dl}$ )** . Επαρκώς χαμηλή τιμή γλυκόζης, ενδεικτική κλινικά σημαντικής υπογλυκαιμίας, που χρήζει άμεσης διόρθωσης με χορήγηση υδατανθράκων ταχείας απορρόφησης, για να μην εξελιχθεί σε σοβαρή υπογλυκαιμία

3) **Σοβαρή υπογλυκαιμία (χωρίς συγκεκριμένο όριο τιμής γλυκόζης).** Σοβαρή έκπτωση της νοητική λειτουργίας και ο ασθενής χρειάζεται εξωτερική βοήθεια για να διορθώσει την υπογλυκαιμία και να αποκαταστήσει πλήρως την επαφή του με το περιβάλλον [37].

### **Χαρακτηριστικά σοβαρής υπογλυκαιμίας**

Σε μια αναδρομική μελέτη κοόρτης, η οποία έλαβε χώρα από τον Ιανουάριο του 2006 έως το Δεκέμβριο του 2015 με τη χρήση ηλεκτρονικού ιατρικού αρχείου του συστήματος υγείας του Cleveland (CCHS- Cleveland Clinic Health System), οι ερευνητές προσπάθησαν να ταυτοποιήσουν τα επεισόδια σοβαρής υπογλυκαιμίας σε άτομα με ΣΔ2 που επισκέφτηκαν το τμήμα επειγόντων περιστατικών ή που χρειάστηκε να νοσηλευτούν, καθώς και να ταυτοποιήσουν τα χαρακτηριστικά των ασθενών που εμφάνισαν αυτά τα σοβαρά περιστατικά υπογλυκαιμίας. Οι συμμετέχοντες ήταν 50.439 ασθενείς με ΣΔ2.

Σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν είχαν κάποιο σοβαρό επεισόδιο υπογλυκαιμίας, αυτοί που βίωσαν ένα σοβαρό επεισόδιο υπογλυκαιμίας είχαν παρόμοια επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης ( $HbA_{1c}$ ). Οι περισσότεροι ασθενείς με σοβαρή υπογλυκαιμία είχαν στο ιστορικό τους μια προηγούμενη διάγνωση ήπιας υπογλυκαιμίας, σε αντίθεση με τους ασθενείς που δε βίωσαν κάποιο σοβαρό επεισόδιο υπογλυκαιμίας (9% έναντι 2%,  $P < 0,001$ ). Η λογιστική παλινδρόμηση επιβεβαίωσε μια αυξημένη πιθανότητα για σοβαρή υπογλυκαιμία με τη λήψη ινσουλίνης, σουλφονουλουριών, αυξημένο αριθμό αντιδιαβητικών φαρμάκων, με ιστορικό επεισοδίου ήπιας υπογλυκαιμίας (λόγος σχετικών πιθανοτήτων 3,01,  $P < 0,001$ ), γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη  $HbA_{1c} < 6\%$  (42 mmol/mol) (λόγος σχετικών πιθανοτήτων 1,95,  $P < 0,001$ ),

μαύρη φυλή και αυξημένο δείκτη συννοσηρότητας Charlson. Χαμηλότερη πιθανότητα για σοβαρή υπογλυκαιμία καταγράφηκε σε άτομα με υψηλότερο BMI και σε χρήση μετφορμίνης, DPP-4 αναστολέων και GLP-1αγωνιστών.

Συμπερασματικά, ασθενείς με σοβαρή υπογλυκαιμία είχαν προηγούμενη διάγνωση επεισοδίου ήπιας υπογλυκαιμίας πιο συχνά συγκριτικά με τους ασθενείς που δε βίωσαν σοβαρή υπογλυκαιμία [9].

### **3.3 ΝΥΧΤΕΡΙΝΗ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑ**

Οι υπογλυκαιμίες κατά τη διάρκεια του ύπνου είναι ύπουλες, διότι συμβαίνουν κατά το διάστημα μεταξύ τελευταίου γεύματος και της ώρας της μεγαλύτερης ινσουλινοευαισθησίας του οργανισμού, σε ένα διάστημα που δε γίνεται τακτικός αυτοέλεγχος του ασθενούς. Οι νυχτερινές υπογλυκαιμίες είναι λιγότερο συχνές στους ασθενείς που κάνουν χρήση αναλόγων ταχείας δράσης (lispro, aspart, glulisine), προγευματικά έναντι διαλυτής ανθρώπινης ινσουλίνης και στους ασθενείς που κάνουν χρήση αναλόγων μακράς δράσης (glargine, detemir, degludec) έναντι ισοφανικής ινσουλίνης ως βασική ινσουλίνη, όπως θα δούμε και παρακάτω [37].

### 3.4 ΑΝΕΠΙΓΝΩΣΤΗ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑ

Πολύ συχνά, παρουσιάζονται συμπτώματα υπογλυκαιμίας όταν τα επίπεδα γλυκόζης αίματος μειωθούν κάτω από 70 mg/dl. Όσο δυσάρεστα και αν είναι τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας είναι χρήσιμα καθώς προειδοποιούν τον οργανισμό ώστε να παρέμβει για να αποκατασταθεί η γλυκόζη αίματος. Παρά ταύτα, αρκετά άτομα έχουν γλυκόζη αίματος κάτω από 70 mg/dl και δεν παρουσιάζουν κάποιο σύμπτωμα. Αυτό το φαινόμενο ονομάζεται ανεπίγνωστη υπογλυκαιμία [24].

Οι επαναλαμβανόμενες υπογλυκαιμίες αμβλύνουν τα συμπτώματα και τις ορμονικές ανταποκρίσεις στα ακόλουθα επεισόδια οδηγώντας σε ανεπίγνωστη-ασυμπτωματική υπογλυκαιμία, η οποία σχετίζεται με τη θεραπεία με ινσουλίνη. Συμβαίνει όταν η ικανότητα αντίληψης της έναρξης της υπογλυκαιμίας είναι είτε μειωμένη είτε απύουσα στη συγκέντρωση γλυκόζης αίματος που φυσιολογικά θα έπρεπε να ξεκινήσουν τα προειδοποιητικά συμπτώματα. Για το σκοπό δημιουργίας ενός κλινικού συστήματος αξιολόγησης, η επίγνωση της υπογλυκαιμίας έχει ταξινομηθεί σε τρεις ευρείες κατηγορίες.

1. Φυσιολογική επίγνωση, όπου τα άτομα έχουν πάντα την αίσθηση της έναρξης της υπογλυκαιμίας.
2. Μερική επίγνωση, όπου ο τύπος των συμπτωμάτων αλλάζει με μία μείωση είτε στην ένταση είτε στον αριθμό των συμπτωμάτων και επιπροσθέτως το άτομο μπορεί να έχει την επίγνωση ορισμένων μόνο επεισοδίων υπογλυκαιμίας.
3. Καμία επίγνωση της υπογλυκαιμίας, όπου το άτομο δεν έχει πλέον την αίσθηση κανενός επεισοδίου υπογλυκαιμίας.

Λιγότερο από το 10% των ενηλίκων με ΣΔ2 που θεραπεύονται με ινσουλίνη έχουν αποδεδειγμένη ανεπίγνωστη υπογλυκαιμία, αλλά σε αυτούς τους ασθενείς αυξάνει ο κίνδυνος της σοβαρής υπογλυκαιμίας κατά έξι με επτά φορές ακόμα και κατά τη διάρκεια καθιερωμένης θεραπείας και συνήθως σε αυτούς τους ασθενείς δεν συστήνεται η εντατικοποίηση του θεραπευτικού σχήματος ινσουλίνης [26].

Η ανεπίγνωστη υπογλυκαιμία θέτει το άτομο στον αυξημένο κίνδυνο των επιπτώσεων της σοβαρής υπογλυκαιμίας. Τα άτομα αυτά είναι λιγότερο πιθανό να αφυπνισθούν όταν η υπογλυκαιμία συμβεί κατά τη διάρκεια της νύχτας. Επίσης, τα άτομα με ανεπίγνωστη υπογλυκαιμία θα πρέπει να μετρούν πιο συχνά τη γλυκόζη αίματος, ειδικά πριν από κρίσιμες δραστηριότητες, όπως είναι η οδήγηση. Μια συνεχής καταγραφή της γλυκόζης που χρησιμοποιεί ηχητική ειδοποίηση όταν η γλυκόζη αίματος μειωθεί σημαντικά ή αρχίσει να μειώνεται μπορεί να βοηθήσει τα άτομα με ανεπίγνωστη υπογλυκαιμία [24,38].

Άσυμπτωματική-ανεπίγνωστη υπογλυκαιμία πιο συχνά εμφανίζονται:

- όσοι έχουν συχνά επεισόδια υπογλυκαιμίας
- όσοι έχουν ΣΔ για μεγάλο χρονικό διάστημα
- όσοι έχουν αυστηρό γλυκαιμικό έλεγχο [24,38]

### 3.5 ΑΝΤΙΡΡΟΠΙΣΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑΣ

Αρκετές αντιρροπιστικές απαντήσεις στην υπογλυκαιμία προκαλούνται από την ίδια την υπογλυκαιμία οδηγώντας σε μείωση της έκκρισης της ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος, αύξηση της έκκριση γλυκαγόνης από τα α-κύτταρα του παγκρέατος, αυξημένη συμπαθητικοαδρενεργική απάντηση με οξεία άνοδο της αδρεναλίνης και της νορεπινεφρίνης στο πλάσμα, όπως επίσης και αυξημένη έκκριση ACTH/γλυκοκορτικοειδών. Ωστόσο, η αύξηση της έκκρισης της κορτιζόλης και της αυξητικής ορμόνης συμβαίνουν στην παρατεταμένη υπογλυκαιμία [23,26].

Αυτοί οι αντιρροπιστικοί μηχανισμοί προκαλούν μείωση στη χρήση της περιφερικής γλυκόζης, αύξηση της παραγωγής της ηπατικής γλυκόζης (από τη γλυκογονόλυση +/- γλυκονεογένεση) και αύξηση στη διαθεσιμότητα εναλλακτικών μεταβολικών ενεργειακών υποστρωμάτων. Ο καταβολισμός των πρωτεϊνών προκαλεί αύξηση στα επίπεδα των γλυκονεογενετικών αμινοξέων αλανίνης και γλουταμίνης. Η λιπόλυση οδηγεί σε αύξηση των ελεύθερων λιπαρών οξέων στο πλάσμα καθώς και των επιπέδων των κετονών στο πλάσμα και στα ούρα. Η συγκέντρωση στο πλάσμα του β-υδροξυβουτυρικού υποδεικνύει κετογένεση [23].

Εάν αυτοί οι αντιρροπιστικοί μηχανισμοί αποτύχουν και η γλυκόζη αίματος συνεχίζει να μειώνεται, τα συμπτώματα υπογλυκαιμίας βοηθούν στο να επισπευτεί η λήψη τροφής. Τα συμπτώματα τυπικά εμφανίζονται σε τιμή γλυκόζης αίματος της τάξης του 55 mg/dl (3.0 mmol/L) σε κατά τα άλλα υγιή άτομα. Σε τιμές γλυκόζης 55 mg/dl (3.0 mmol/L) και χαμηλότερες, η έκκριση ινσουλίνης είναι, υπό φυσιολογικές συνθήκες, σχεδόν εντελώς κατεσταλμένη. Χαμηλή γλυκόζη αίματος σε υγιή άτομα, χωρίς συμπτώματα ή σημεία, έχουμε κατά την παρατεταμένη νηστεία, οπότε και γίνεται χρήση εναλλακτικών μεταβολικών ενεργειακών υποστρωμάτων, όπως είναι οι κετόνες. Λόγω αυτής της

πληθώρας των αντιρροπιστικών μηχανισμών δεν υπάρχει μοναδική τιμή γλυκόζης αίματος κάτω από την οποία να ορίζεται η υπογλυκαιμία. Στο ΣΔ1 και στο μακροχρόνιο ΣΔ2 οι ρυθμιστικοί αντιρροπιστικοί μηχανισμοί της υπογλυκαιμίας έχουν συχνά υποστεί βλάβη και οδηγούν σε χαμηλότερο ουδό. Ωστόσο, οι μηχανισμοί αυτοί δεν έχουν μελετηθεί εξίσου καλά σε ασθενείς με χρόνια υπογλυκαιμία χωρίς την παρουσία διαβήτη [23].

### **Υπογλυκαιμία και δείκτες φλεγμονής**

Η υπογλυκαιμία σχετίζεται με αυξημένες τιμές δεικτών φλεγμονής, όπως C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, ιντερλευκίνη-6 (IL)-6, IL-8, TNF-α (tumor necrosis factor-α) και ενδοθηλίνη, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε ενδοθηλιακό τραυματισμό και διαταραχές πήξης που με τη σειρά τους οδηγούν σε αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά συμβάματα. Επιπλέον, έχει φανεί ότι οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, όπως η IL-1 αυξάνουν τη σοβαρότητα της υπογλυκαιμίας, διαιωνίζοντας έτσι έναν κύκλο θετικής ανάδρασης. Επιπρόσθετες επιδράσεις της υπογλυκαιμίας είναι η επαγωγή διαταραχών στη λειτουργία των αιμοπεταλίων και η ενεργοποίηση του μηχανισμού της πήξης [26].

### **3.6 ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΕΓΚΕΦΑΛΟΣ**

Η γλυκόζη είναι το μεταβολικό καύσιμο του εγκεφάλου. Η οξεία διαταραχή της παροχής γλυκόζης μπορεί να οδηγήσει σε λειτουργική ανεπάρκεια και τελικά να καταλήξει σε κώμα και θάνατο. Σε άτομα με ΣΔ2 υπάρχει πιθανή συσχέτιση μεταξύ επαναλαμβανόμενων επεισοδίων σοβαρής υπογλυκαιμίας και μακροπρόθεσμης γνωσιακής δυσλειτουργίας [26]. Έχει φανεί ότι σοβαρά επεισόδια υπογλυκαιμίας σε ηλικιωμένους ασθενείς με

διαβήτη σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο άνοιας, λειτουργικής ανεπάρκειας του εγκεφάλου [63] και παρεγκεφαλιδικής αταξίας [64]. Από ανθρώπινες μελέτες αυτοψίας σε άτομα που κατέληξαν μετά από ένα επεισόδιο σοβαρής υπογλυκαιμίας φάνηκε ότι είχαν επηρεαστεί τα επιφανειακά στρώματα του εγκεφαλικού φλοιού, ο ιππόκαμπος και ο κερκοφόρος πυρήνας [65]. Πιο πρόσφατα, οι Bree και συνεργάτες [66] ανέφεραν ότι τα επεισόδια σοβαρής υπογλυκαιμίας προκαλούν βλάβη σε περιοχές του φλοιού και του ιππόκαμπου. Η έκταση της βλάβης σχετίζονταν στενά με την παρουσία δραστηριότητας ομοιάζουσας με σπασμούς.

Ο εγκέφαλος, εκτός από τον υψηλό ρυθμό του κυτταρικού μεταβολισμού γλυκόζης, θέτει συγκεκριμένες προκλήσεις λόγω της περιορισμένης δραστηριότητας μεταφοράς γλυκόζης από τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Η φασματοσκοπία μαγνητικού συντονισμού (Magnetic resonance spectroscopy-MRS), επιτρέπει την παρακολούθηση της γλυκόζης και άλλων μεταβολικών υποστρωμάτων *in vivo*, προσφέρει τη μοναδική ευκαιρία να μελετήσουμε το μεταβολισμό γλυκόζης πίσω από τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό σε πραγματικό χρόνο. Χρησιμοποιώντας το σταθερό  $^{13}\text{C}$  ισότοπο ως ανιχνευτή, σεσημασμένη γλυκόζη ή άλλα υποστρώματα εγχύονται και η εμφάνιση του σήματος στις δεξαμενές των μεταβολιτών του γλουταμικού και της γλουταμίνης μπορεί σταδιακά να παρατηρηθεί. Αντιστοιχώντας αυτά τα δεδομένα με ένα μαθηματικό μοντέλο μεταβολισμού επιτρέπεται ο υπολογισμός του μεταβολισμού του σεσημασμένου υποστρώματος, καθώς επίσης και ο διαχωρισμός του μεταβολισμού μεταξύ των δύο μεγαλύτερων κυτταρικών τύπων του εγκεφάλου, τους νευρώνες και τη γλοία.

Τόσο τα αστροκύτταρα όσο και οι νευρώνες εξαρτώνται από τη γλυκόζη ως μεταβολικό υπόστρωμα. Οι νευρώνες σε μεγαλύτερο βαθμό από ό,τι τα αστροκύτταρα, ειδικά υπό συνθήκες υπογλυκαιμίας. Η αποθήκευση του γλυκογόνου επιτρέπει στα αστροκύτταρα



να παρέχουν στους νευρώνες ένα απόθεμα ενέργειας το οποίο μπορεί ταχέως να κινητοποιείται και να μεταφέρεται κατά τη διάρκεια της εντατικής δραστηριότητας, όπως επίσης και κατά τη διάρκεια της υπογλυκαιμίας.

Για να εξετάσουμε εάν η ήπια υπογλυκαιμία μπορεί να μειώσει την παραγωγή ενέργειας στον ανθρώπινο εγκέφαλο, ο van de Ven και οι συνεργάτες του [42] χρησιμοποίησαν μαγνητική φασματοσκοπία (MRS)  $^{13}\text{C}$  για να μελετήσουν το μεταβολισμό της γλυκόζης σε υγιή άτομα κατά τη διάρκεια της ευγλυκαιμίας και κατά την υπογλυκαιμία χρησιμοποιώντας ένα υπερινσουλιναϊκό clamp για να διατηρήσουν σταθερή τη γλυκαιμία. Ενδιαφέρον προκαλεί το γεγονός ότι οι συγγραφείς της μελέτης δεν μπόρεσαν να εντοπίσουν διαφορά μεταξύ της δραστηριότητας του κύκλου του τρικαρβοξυλικού οξέος (tricarboxylic acid-TCA) υπό συνθήκες ευγλυκαιμίας και υπό συνθήκες υπογλυκαιμίας. Προτείνουν ότι ο οξειδωτικός μεταβολισμός του εγκεφάλου δε διαταράχθηκε με τρόπο τέτοιο ώστε να έχει οδηγήσει σε μεγαλύτερη μείωση της παραγωγής του ATP, σε φαινομενική αντίφαση με τα αποτελέσματα που δείχνουν επηρεασμένη φλοιική λειτουργία στους μάρτυρες σε παρόμοια επίπεδα υπογλυκαιμίας.

Υπάρχουν πολλές πιθανές εξηγήσεις για αυτά τα παράδοξα αποτελέσματα των van de Ven και συνεργατών [42]. Σε αυτές συμπεριλαμβάνονται η περιοχή του εγκεφάλου που εξετάστηκε και η αλλαγή του εγκεφαλικού μεταβολισμού ώστε να εναλλάξει τα υποστρώματα. Ένα σημαντικό σημείο που πρέπει να προσέξουμε είναι ότι οι πιο τρέχουσες μελέτες MRS εστιάζουν στον εγκεφαλικό ιστό που είναι πιο κοντά στο πηνίο του πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (nuclear magnetic resonance-NMR), δηλαδή στον ινιακό λοβό. Επειδή γνωρίζουμε από μελέτες σε ζώα και από μελέτες σε ανθρώπινες εξετάσεις PET (positron emission tomography) ότι η μεταβολική δραστηριότητα μπορεί να ποικίλλει ουσιαστικά από περιοχή σε περιοχή και να αλλάζει

όταν η τοπική δραστηριότητα διεγείρεται, πρέπει να αναρωτηθούμε εάν οι τρέχουσες παρατηρήσεις μπορεί να ισχύουν και για άλλες περιοχές του εγκεφάλου πέρα από τον ινιακό λοβό. Αρκετές μελέτες σε ανθρώπους στις οποίες χρησιμοποιήθηκε η λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (functional magnetic resonance imaging), η οποία χρησιμοποιεί τις διαφορές τάσης του οξυγόνου του αίματος, ως ένα υποκατάστατο της περιοχικής ενεργοποίησης, υποστηρίζει την αντίληψη ότι οι μεταβολές στα μοτίβα ενεργοποίησης του εγκεφάλου σε οξεία υπογλυκαιμία όντως υπάρχουν.

Πρέπει επίσης να λάβουμε υπόψη μας ότι τα ενεργειακά υποστρώματα εκτός της γλυκόζης μπορεί να αυξήσουν τη συνεισφορά τους στη δραστηριότητα του κύκλου του τρικαρβοξυλικού οξέος (tricarboxylic acid-TCA), το οποίο στον εγκέφαλο συντίθεται από ξεχωριστά και συνεργαζόμενα τμήματα γλοίας και νευρώνων. Έχει φανεί ότι τα αστροκύτταρα (μια μορφή κυττάρων γλοίας που υπερτερούν στον εγκεφαλικό φλοιό), παίζουν ένα δυνητικά σημαντικό ρόλο προμηθεύοντας προσωρινά τους νευρώνες με καύσιμα που προέρχονται από το αποθηκευμένο γλυκογόνο, το οποίο μπορεί να παρέχει επιπλέον υπόστρωμα κατά τη διάρκεια μιας υπογλυκαιμίας. Μια μείωση στο μεταβολισμό της γλυκόζης των αστροκυττάρων, προκειμένου να διατεθεί γλυκόζη για τους νευρώνες, είναι επίσης πιθανή. Αλλαγές στην ισορροπία ανάμεσα στην οξείδωση της γλυκόζης των νευρώνων και των αστροκυττάρων σε ζωικά μοντέλα κατά τη διάρκεια της υπογλυκαιμίας έχουν αναφερθεί από τον Jiang L και τους συνεργάτες του [43]. Μια άλλη πιθανότητα είναι να υπήρξε μια αύξηση στο μεταβολισμό του προερχόμενου από την κυκλοφορία γαλακτικού, το οποίο αυξήθηκε κατά 50% κατά τη διάρκεια της υπογλυκαιμίας.

### 3.7 ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΙ

Παρά την αυξανόμενη επίπτωση του ΣΔ2 σε νεαρά άτομα, αυτό το νόσημα σχετίζεται με μεγαλύτερες ηλικίες. Με τη πάροδο της ηλικίας, τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας μπορεί να είναι λιγότερο έντονα και ο τύπος των συμπτωμάτων να διαφοροποιείται. Μια μικρή βρετανική μελέτη των Brierley και συνεργατών [95], συνέκρινε τις απαντήσεις στην υπογλυκαιμία επτά μη διαβητικών ενηλίκων, ηλικίας 65–80 ετών, με έξι νεότερα άτομα, ηλικίας 24–49 ετών. Βρέθηκε ότι τα συμπτώματα ήταν ηπιότερα στην ομάδα των μεγαλύτερων σε ηλικία ατόμων, ενώ τόσο τα αδρενεργικά όσο και τα γλυκοπενικά συμπτώματα επηρεάστηκαν με παρόμοιο τρόπο.

Μια καναδική μελέτη [96] που συνέκρινε τα συμπτώματα που απαντώνται στην υπογλυκαιμία σε δέκα νεαρούς ενήλικες (25–30 ετών) και σε εννέα μη διαβητικά ηλικιωμένα άτομα (67-84 ετών), συσχέτισε την εξασθένηση της ενεργοποίησης του αυτόνομου νευρικού συστήματος ως την αιτία της μειωμένης απάντησης στην υπογλυκαιμία. Σε περαιτέρω έρευνα της ίδιας ομάδας [97] αναφέρθηκε ότι η απάντηση με συμπτώματα υπογλυκαιμίας ήταν παρόμοια σε δέκα ηλικιωμένα άτομα με ΣΔ2 και σε δέκα ηλικιωμένα άτομα χωρίς ΣΔ, προτείνοντας ότι η μείωση της έντασης των συμπτωμάτων υπογλυκαιμίας σχετίζεται με την αυξανόμενη ηλικία και δεν οφείλονται στις επιδράσεις του ΣΔ.

Σε νεαρούς ενήλικες, η συμπτωματική απάντηση στην υπογλυκαιμία λαμβάνει χώρα σε επίπεδο γλυκόζης αίματος υψηλότερο από το επίπεδο στο οποίο διαταράσσονται οι γνωσιακές λειτουργίες, γεγονός που επιτρέπει τη θεραπευτική παρέμβαση προτού ανακύψει η σοβαρή γλυκοπενία. Η διαφορά μεταξύ αυτών των γλυκαιμικών ουδών είναι περίπου 1,0 mmol/l (18 mg/dl). Σε μια μελέτη [56], η οποία συνέκρινε επτά υγιείς

ηλικιωμένους άνδρες (ηλικίας  $65 \pm 3$  έτη) με επτά νεότερους άνδρες (ηλικίας  $23 \pm 2$  έτη), τα συμπτώματα και η γνωσιακή διαταραχή προέκυψαν σχεδόν ταυτόχρονα στα  $3,0 \pm 0,2$  mmol/l ( $54 \pm 4$  mg/dl) στα ηλικιωμένα άτομα.

Μια μέτρια εξασθένηση της ανάκαμψης της γλυκόζης από την υπογλυκαιμία μπορεί να συμβεί σε μεγαλύτερους μη διαβητικούς ενήλικες, στους οποίους η άνοδος της επινεφρίνης πλάσματος είναι πιο αργή από ό,τι στα νεαρά άτομα. Ο γλυκαιμικός ουδός για την εκκριτική απάντηση της γλυκαγόνης και της επινεφρίνης στην υπογλυκαιμία ήταν  $3,3$  mmol/l ( $59$  mg/dl) στους δέκα νεαρούς μη διαβητικούς ενήλικες (25-30 ετών), σε σύγκριση με τον ουδό  $2,8$  mmol/l ( $50$  mg/dl) των εννέα μεγαλύτερων ενηλίκων (67-84 ετών) [96].

Σε μελέτες [99] που συνέκριναν ηλικιωμένα και νεαρά μη διαβητικά άτομα ηλικίας  $65 \pm 1$  και  $24 \pm 1$  ετών αντίστοιχα, η απάντηση της γλυκαγόνης και της επινεφρίνης στην υπογλυκαιμία ήταν χαμηλότερη στην ομάδα των ηλικιωμένων κατά την ήπια υπογλυκαιμία (γλυκόζη αίματος  $3,3$  mmol/l,  $59$  mg/dl), αλλά και στις δύο ηλικιακές ομάδες είχαμε ισότητα στο χαμηλότερο ουδό γλυκόζης αίματος ( $2,8$  mmol/l,  $50$  mg/dl), αναδεικνύοντας την παρουσία αυτών των απαντήσεων σε μια πιο σοβαρή υπογλυκαιμία. Ο ρυθμός κάθαρσης της ινσουλίνης μειώνεται από την κυκλοφορία με την πάροδο της ηλικίας, γεγονός που μπορεί να ενισχύσει τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας σε ηλικιωμένους [18].

### 3.8 ΑΙΤΙΑ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑΣ

#### Υπογλυκαιμία μη σχετιζόμενη με ΣΔ

Οι κατευθυντήριες οδηγίες του 2009 της Ενδοκρινολογικής Κοινότητας συστήνουν την αξιολόγηση και τη διαχείριση της υπογλυκαιμίας μόνο σε ασθενείς στους οποίους έχει τεκμηριωθεί η τριάδα του Whipple. Το πρώτο βήμα στην αξιολόγηση είναι η αναζήτηση κλινικών στοιχείων για συγκεκριμένες αιτιολογίες (π.χ. φάρμακα, ασθένεια κρίσιμη για τη ζωή, ορμονικές ανεπάρκειες και μη νησιδιακοί όγκοι). Σε ένα φαινομενικά υγιές άτομο, η διαφορική διάγνωση των υπογλυκαιμικών διαταραχών περιορίζεται στα παρακάτω: φαρμακοεπαγόμενη υπογλυκαιμία, τυχαία, συγκεκαλυμμένη (σιωπηλή) ή κακοήθης υπογλυκαιμία, ενδογενής υπερινσουλινισμός και ιδιοπαθής μεταγευματική υπογλυκαιμία [30].

Στη μελέτη των Marisa E Desimone και Ruth S Weinstock [23] περιγράφεται η αξιολόγηση της υπογλυκαιμίας σε άτομα χωρίς διαβήτη, με ανασκόπηση της βιβλιογραφίας. Στα αποτελέσματα οι μελετητές αναφέρουν ότι η υπογλυκαιμία (γλυκόζη <55 mg/dl) δεν είναι συχνή σε άτομα χωρίς διαβήτη. Η φαρμακευτική αγωγή θα πρέπει να ληφθεί υπόψη για την πρόκληση υπογλυκαιμίας. Οι κρίσιμες για τη ζωή του ασθενούς νόσοι, η κακή θρέψη, οι ορμονικές ανεπάρκειες, κυρίως η επινεφριδιακή ανεπάρκεια και οι μη-νησιδιακοί κυτταρικοί όγκοι που εκκρίνουν IGF-II, πρέπει επίσης να ληφθούν υπόψη. Ένα βαριατρικό χειρουργείο μπορεί να επιφέρει υπογλυκαιμία. Σε φαινομενικά υγιή άτομα, ο ενδογενής υπερινσουλινισμός μπορεί να οφείλεται σε ινσουλίνωμα, σε λειτουργικές διαταραχές των β-κυττάρων ή σε αυτοάνοσο συνδρόμο ινσουλίνης, τα οποία είναι πιθανά τυχαία εύρηματα και αποτελούν συγκεκαλυμμένες ή προκλητές αιτίες υπογλυκαιμίας. Ο ενδογενής υπερινσουλινισμός τεκμηριώνεται από τα εξής

εργαστηριακά ευρήματα: ινσουλίνη  $\geq 3$  uU/mL, c-πεπτιδίο  $\geq 0,2$  nmol/L, προΐνσουλίνη  $\geq 5$  pmol/L,  $\beta$ -υδροξυβουτυρικό  $\leq 2,7$  mmol/L καθώς και μη ανιχνεύσιμα επίπεδα σουλφονουρίας/μεγλιτινίδης στο πλαίσιο της υπογλυκαιμίας [23].

Σε άτομα με υπογλυκαιμία, χωρίς την παρουσία ΣΔ, η διαφορική διάγνωση είναι μεγάλη. Πολλαπλές αιτίες μπορεί να είναι παρούσες ταυτόχρονα. Διαφορετικές αιτίες υπογλυκαιμίας πρέπει να ληφθούν υπόψη σε ασθενείς που είναι φαινομενικά υγιείς, συγκριτικά με αυτούς που νοσούν. Ψευδής υπογλυκαιμία μπορεί να έχουμε σε περιπτώσεις όπου τα δείγματα αίματος δεν έχουν χειριστεί σωστά (έλλειψη αντιγλυκολυτικού παράγοντα στο σωληνάριο του δείγματος) καθώς και σε καθυστέρηση στην εξέταση του δείγματος.

Τα φάρμακα είναι η πιο κοινή αιτία υπογλυκαιμίας. Η προκαλούμενη από τα φάρμακα υπογλυκαιμία είναι πιο κοινή σε ηλικιωμένους ασθενείς με υποκείμενες συννοσηρότητες και σε εκείνους που λαμβάνουν φαρμακευτικούς παράγοντες μείωσης της γλυκόζης, ειδικά ινσουλίνη και σουλφονουρίες (γλιβουρίδη, γλιπιζίδη και γλιμεπιρίδη). Η χρήση της ρεπαγλινίδης, της νατεγλινίδης και της πραμλιντίδης σχετίζονται επίσης με υπογλυκαιμία. Οι μη εκλεκτικοί  $\beta$ -αποκλειστές είναι δυνατόν να προκαλέσουν βλάβη στην ηπατική και νεφρική παραγωγή γλυκόζης και γι' αυτό έχουν συσχετιστεί με ανάπτυξη υπογλυκαιμίας.

Ανεπάρκειες σε ρυθμιστικές αντιρροπιστικές ορμόνες (κορτιζόλη, γλυκαγόνη και επινεφρίνη) μπορεί να οδηγήσουν σε υπογλυκαιμία. Αυτές οι ανεπάρκειες είναι κοινές σε ασθενείς με ΣΔ1 και ΣΔ2. Η επινεφριδιακή ανεπάρκεια έχει πολλαπλές πιθανές αιτιολογίες συμπεριλαμβανομένων αυτοάνοσων και λοιμωδών αιτιών, καθώς επίσης και άλλων αιτιών, όπως η αιμορραγία και τα έμφρακτα. Μια πρωινή μέτρηση επιπέδων κορτιζόλης (8 π.μ.), με ή χωρίς ταυτόχρονη μέτρηση επιπέδων αδρενοκορτικοτροπίνης

(ACTH), μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μια δοκιμή διαλογής (screening test) για επινεφριδιακή ανεπάρκεια. Πολύ πρωινές τιμές κορτιζόλης, άνω των 18 mcg/dL, ερμηνεύονται ως μια φυσιολογική απάντηση στη διέγερση με ACTH και ως εκ τούτου δεν απαιτούνται περαιτέρω εξετάσεις για έλεγχο επινεφριδιακής ανεπάρκειας. Τιμές κορτιζόλης κάτω από 5 mcg/dL υποδηλώνουν επινεφριδιακή ανεπάρκεια. Ενδιάμεσες τιμές κορτιζόλης απαιτούν περαιτέρω εξέταση με διέγερση ACTH.

Η κρίσιμη για τη ζωή του ασθενούς ασθένεια, συμπεριλαμβανομένης της σήψης και της οργανικής ανεπάρκειας είναι κοινό πλαίσιο ανάπτυξης υπογλυκαιμίας. Η διαταραχή της ευγλυκαιμίας στο πλαίσιο της σήψης είναι συνηθισμένη και θεωρείται ότι ξεκινάει από την ενεργοποίηση των προφλεγμονωδών μεσολαβητών και ανιτροποιστικών ορμονών της υπογλυκαιμίας. Η υπογλυκαιμία είναι, επίσης, συνηθισμένη σε σηπτικούς ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση. Η υπογλυκαιμία, η οποία συμβαίνει στη σήψη χωρίς εξωγενή χορήγηση ινσουλίνης, σχετίζεται με την αύξηση της χρησιμοποίησης της γλυκόζης, η οποία υπερβαίνει την παραγωγή της οδηγώντας έτσι σε υπογλυκαιμία. Ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας είναι μεγαλύτερος επί πτωχής θρέψης (π.χ. αιμοκάθαρση, ανεπαρκή πρόσληψη τροφής).

Η υπογλυκαιμία που σχετίζεται με ηπατική νόσο παρατηρείται κυρίως στο πλαίσιο μαζικής και ραγδαίας ηπατικής καταστροφής. Η υπογλυκαιμία μπορεί να συσχετιστεί με ιογενή ηπατίτιδα, αλλά δεν είναι τυπική σε άλλες μορφές ηπατικής νόσου. Η υπογλυκαιμία στην οξεία ηπατική ανεπάρκεια οφείλεται στην επηρεασμένη γλυκονεογένεση και στην ελάττωση των αποθηκών του ηπατικού γλυκογόνου. Οι νόσοι αποθήκευσης του γλυκογόνου, οι οποίες οφείλονται σε ποικίλες δυσλειτουργίες των ενζυματικών διαδικασιών της αποθήκευσης ή της διάσπασης του γλυκογόνου, είναι σπάνια κληρονομικά νοσήματα τα οποία μπορεί να οδηγήσουν σε υπογλυκαιμία.

Η υπογλυκαιμία είναι συνηθισμένη σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια και μπορεί να απαντηθεί σε αυτούς τους ασθενείς με ή χωρίς την παρουσία ΣΔ. Η αιτιοπαθογένεια της υπογλυκαιμίας στη νεφρική ανεπάρκεια είναι πολυπαραγοντική και περιλαμβάνει μειωμένη νεφρική γλυκονεογένεση, μειωμένη πρόσληψη θερμίδων, μειωμένη νεφρική κάθαρση της ινσουλίνης και μειωμένο μεταβολισμό φαρμάκων που μπορούν να προκαλέσουν υπογλυκαιμία. Η ταυτόχρονη ηπατική νόσος ή η σήψη αποτελούν πιθανούς συμπαραγόντες που οδηγούν σε υπογλυκαιμία. Η ευαισθησία στην ινσουλίνη μπορεί να ενισχυθεί σε ουραιμικούς ασθενείς μετά την έναρξη αιμοκάθαρσης, γεγονός που μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για υπογλυκαιμία.

Η σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια, μερικές φορές, συνοδεύεται από υπογλυκαιμία, χωρίς να είναι πλήρως κατανοητή η παθογένεια αυτή. Η περιορισμένη γλυκονεογένεση λόγω της ηπατικής συμφόρησης, οι ελαττωμένες αποθήκες γλυκογόνου λόγω μειωμένης διατροφικής πρόσληψης και η μειωμένη γαστρεντερική απορρόφηση αποτελούν προτεινόμενους μηχανισμούς.

Το αλκοόλ προκαλεί υπογλυκαιμία κυρίως λόγω αναστολής της γλυκονεογένεσης. Η υπογλυκαιμία μπορεί να συμβεί στα άτομα που καταναλώνουν αλκοόλ στο πλαίσιο πτωχής διατροφής και έλλειψης αποθηκών γλυκογόνου. Το αλκοόλ αμβλύνει την απάντηση της αυξητικής ορμόνης στην υπογλυκαιμία. Επίσης, μπορεί να αυξήσει την απάντηση ινσουλίνης σε μια ώση γλυκόζης, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε μεταγευματική υπογλυκαιμία. Αυτό έχει περιγραφεί στο πλαίσιο κατανάλωσης ενός μικρού γεύματος μετά τη λήψη αλκοόλ. Η υπογλυκαιμία στο πλαίσιο της ασιτίας συμβαίνει λόγω περιορισμού του υποστρώματος για γλυκονεογένεση, όταν υπάρχει έλλειμμα σωματικού λίπους και μυϊκής μάζας.



Ο ενδογενής υπερινσουλιτισμός (όπως στο ινσουλίνωμα, στην παγκρεατογενή υπογλυκαιμία που δεν οφείλεται σε ινσουλίνωμα και στην αυτοάνοση υπογλυκαιμία), αποτελεί σπάνιο αίτιο υπογλυκαιμίας.

Τα ινσουλινώματα κατά κύριο λόγο προκαλούν υπογλυκαιμία στην κατάσταση νηστείας, αλλά μπορεί επίσης να προκαλέσουν συμπτώματα και στη μεταγευματική περίοδο. Η επίπτωσή τους είναι 1/250.000 ασθενείς-έτη. Λιγότερο από το 10% των ινσουλινωμάτων είναι κακοήθη, πολλαπλά ή παρόντα σε ασθενείς με σύνδρομο πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας τύπου 1 (Multiple endocrine neoplasia syndrome-MEN-1). Κατά τη στιγμή της υπογλυκαιμίας, τα επίπεδα της ινσουλίνης, του c-πεπτιδίου και της προϊνσουλίνης είναι αυξημένα, ενώ του β-υδροξυβουτυρικού είναι μειωμένα [23].

Η υπογλυκαιμία σε ασθενείς με μη-νησιδιακούς όγκους σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα κυκλοφορούντων προ-IGF-II, παρόλο που έχει επίσης αναφερθεί υπογλυκαιμία εξαιτίας της υπερπαραγωγής IGF-1, GLP1 (glucagon-like peptide 1) και σωματοστατίνης. Η υπογλυκαιμία έχει περιγραφεί σε ποικιλία όγκων αλλά κυρίως σε όγκους μεσεγχυματογενούς προέλευσης, οι οποίοι είναι τυπικά μεγάλοι σε μέγεθος και κλινικά εμφανείς. Ο προ-IGF-II συνδέεται ασθενώς στις πρωτεΐνες σύνδεσής του, εισέρχεται στους ιστούς και προκαλεί υπογλυκαιμία λόγω των δράσεών του οι οποίες ομοιάζουν με την ινσουλίνη. Η έκκριση της αυξητικής ορμόνης καταστέλλεται με αποτέλεσμα να μειώνονται και τα επίπεδα IGF-I, ενώ η μετατροπή της προ-IGFII σε IGF II και της IGF-II σε IGF-I αυξάνεται ανάλογα. Η ενδογενής έκκριση ινσουλίνης είναι καταλλήλως κατεσταλμένη. Επίσης, μπορεί να υπάρχει αυξημένη χρησιμοποίηση της γλυκόζης από τους όγκους [23].

Η παγκρεατογενής υπογλυκαιμία μη ινσουλινώματος τυπικά προκαλεί υπογλυκαιμία στη μεταγευματική κατάσταση. Αυτοί οι ασθενείς έχουν διάχυτη νησιδιακή συμμετοχή με

νησιδιοβλάστωση (νησιδιακή υπερτροφία, υπερπλασία και διογκωμένους και υπέρχρωμους πυρήνες β-κυττάρων) [23].

Μερικοί ασθενείς που έχουν κάνει βαριατρικό χειρουργείο για τη θεραπεία της παχυσαρκίας, συνήθως την επέμβαση γαστρική παράκαμψη τύπου Roux-en-Y θα αναπτύξουν υπογλυκαιμία. Στη μελέτη των Raverdy V et al [22], η επίπτωση της υπογλυκαιμίας ήταν 9.1% και 7.9% στους 12 μήνες και στους 60 μήνες αντίστοιχα μετά την επέμβαση παράκαμψης Roux-en-Y. Τροποποιημένες γαστρεντερικές λειτουργίες καθώς και ακατάλληλα υψηλά επίπεδα μεταγευματικής ινσουλίνης και GLP-1 έχουν περιγραφεί [23].

Τα αντισώματα έναντι της ινσουλίνης ή/και της προϊνσουλίνης ή του ινσουλινικού υποδοχέα αποτελούν σπάνιο αίτιο υπογλυκαιμίας. Τα αντισώματα έναντι της ενδογενούς ινσουλίνης απαντώνται κατά κύριο λόγο σε Ιάπωνες και Κορεάτες στην καταγωγή ασθενείς, αλλά έχουν εντοπιστεί επίσης και σε Καυκάσιους. Η αυτοάνοση υπογλυκαιμία λόγω ύπαρξης αντισωμάτων έναντι της ινσουλίνης είναι επίσης γνωστή και ως σύνδρομο αυτοάνοσης ινσουλίνης ή νόσος Hirata. Ασθενείς με αυτοάνοση υπογλυκαιμία μπορεί να έχουν και άλλες αυτοάνοσες νόσους, να έχουν εκτεθεί σε φάρμακα που περιέχουν σουλφυδρύλιο ή σε α-λιποϊκό οξύ, το οποίο επίσης περιέχει θείο. Ορισμένες λοιμώξεις μπορούν να πυροδοτήσουν αυτή τη σπάνια διαταραχή. Όψιμη μεταγευματική υπογλυκαιμία συμβαίνει καθώς η ινσουλίνη που εκκρίθηκε ως απάντηση στο γεύμα αποσυνδέεται από τα αντισώματα [23].

Συνοπτικά, αίτια της υπογλυκαιμίας σε ενήλικες αποτελούν η φαρμακευτική αγωγή (η οποία θα αναλυθεί παρακάτω), η ηπατική, νεφρική, καρδιακή ανεπάρκεια, η σήψη, το τραύμα, το έγκαυμα, η ασπία, οι ορμονικές ανεπάρκειες (κορτιζόλη, γλυκαγόνη, επινεφρίνη), οι μη-νησιδιακοί όγκοι (όγκοι που εκκρίνουν IGF-II), το ινσουλίνωμα (όγκοι

που εκκρίνουν ινσουλίνη), η παγκρεατογενής υπογλυκαιμία μη-ινσουλινώματος (Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia-NIPHS), η υπογλυκαιμία μετά από χειρουργείο γαστρικής παράκαμψης, τα αντισώματα έναντι ινσουλίνης, τα αντισώματα έναντι των υποδοχέων της ινσουλίνης και η συγκεκαλυμμένη ή η κακοήθης υπογλυκαιμία [35].

Στα φάρμακα που προκαλούν υπογλυκαιμία συμπεριλαμβάνονται η ινσουλίνη, τα εκκριταγωγά ινσουλίνης (κυρίως οι σουλφονουλουρίες και οι μεγλιτινίδες), το αλκοόλ (όπως προαναφέρθηκε), η σιμπενζολίνη, η ινδομεθακίνη, η πενταμιδίνη, η κινίνη, ο IGF-1, το λίθιο, η προποξυφαίνη/δεξτροπροποξυφαίνη, τα σαλικυλικά, η χλωροκινεοξαλίνη (Chloroquineoxaline sulfonamide) αρτεσουνάτη/αρτεμισίνη/αρτεμεθέρη.

Τα παρακάτω φάρμακα προκαλούν υπογλυκαιμία σύμφωνα με αποδεικτικά στοιχεία χαμηλής ποιότητας: Αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης (αΜΕΑ), ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτασίνης, μη-εκλεκτικοί β-αδρενεργικοί ανταγωνιστές, φλουοροκινολόνες, γκαμπαπεντίνη, μιφεπριστόνη, δισοπυραμίδη, τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη, ηπαρίνη, 6-μερκαπτοπουρίνη [23].

Παρόλο που οι β-αποκλειστές μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο της υπογλυκαιμίας, η διαφορά μεταξύ υποτύπων των β-αποκλειστών στην επίδραση στην υπογλυκαιμία και στη θνητότητα δεν έχουν μελετηθεί. Η μελέτη των Kathleen Dungan και συνεργατών αναζήτησε τον καθορισμό της σχέσης μεταξύ των τύπων των β-αποκλειστών και της επίπτωσης της υπογλυκαιμίας και της θνητότητας σε νοσηλευόμενους ασθενείς.

Οι μελετητές ταυτοποίησαν αναδρομικά νοσηλευόμενους ασθενείς οι οποίοι δεν ήταν σε κρίσιμη κατάσταση, χρειάζονταν ινσουλίνη, παρακολουθούνταν για τις τιμές γλυκόζης αίματός τους παρά την κλίνη και έλαβαν είτε καρβεδιλόλη είτε έναν εκλεκτικό β-

αποκλειστή (μετοπρολόλη ή ατενολόλη). Οι ασθενείς που λάμβαναν άλλους β-αποκλειστές αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

Οι μελετητές συμπέραναν ότι η χρήση β-αποκλειστών σχετίζεται με αυξημένες πιθανότητες υπογλυκαιμίας μεταξύ νοσηλευόμενων ασθενών που δε χρειάστηκε να λάβουν βασική ινσουλίνη και οι πιθανότητες είναι μεγαλύτερες για εκλεκτικούς β-αποκλειστές σε σχέση με την καρβεδιλόλη. Οι πιθανότητες για τη σχετιζόμενη με την υπογλυκαιμία θνητότητα είναι αυξημένες με τη χρήση ή μη εκλεκτικών β-αποκλειστών, αλλά δεν είναι αυξημένες στους χρήστες καρβεδιλόλης, γεγονός που απαιτεί περαιτέρω μελέτη [49].

### **Διερεύνηση υπογλυκαιμικών επεισοδίων**

Οι Cryer και οι συνεργάτες του προσπάθησαν να παρέχουν κατευθυντήριες οδηγίες για την αξιολόγηση και την αντιμετώπιση των ενηλίκων με υπογλυκαιμικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένων και αυτών που έχουν ΣΔ.

Εν συντομία, προτείνουν αξιολόγηση και αντιμετώπιση της υπογλυκαιμίας μόνο σε ασθενείς στους οποίους τεκμηριώνεται η τριάδα του Whipple και όσον αφορά ασθενείς με υπογλυκαιμία χωρίς ΣΔ, οι μελετητές συστήνουν την ακόλουθη στρατηγική. Πρώτον, προτείνουν την αναζήτηση κλινικών στοιχείων που να οδηγούν στην εύρεση πιθανών αιτιών υπογλυκαιμίας όπως π.χ. φάρμακα, κρίσιμη για τη ζωή ασθένεια, ορμονικές ανεπάρκειες, μη-νησιδιακοί όγκοι. Σε απουσία αυτών των αιτιών, η διαφορική διάγνωση περιορίζεται σε τυχαία, συγκεκαλυμμένη ή ακόμη και κακοήγη υπογλυκαιμία ή σε ενδογενή υπερινσουλιισμό. Σε ασθενείς με υποψία ενδογενούς υπερινσουλιισμού συστήνουν τη μέτρηση της γλυκόζης αίματος, της ινσουλίνης, του C-πεπτιδίου, της προΐνσουλίνης, του β-υδροξυβουτυρικού και των κυκλοφορούντων υπογλυκαιμικών

παραγόντων που λαμβάνονται από του στόματος σε ένα επεισόδιο υπογλυκαιμίας καθώς και τη μέτρηση των αντισωμάτων έναντι της ινσουλίνης. Η λήψη ινσουλίνης ή εκκριταγωγών της ινσουλίνης ως θεραπεία του ΣΔ είναι η πιο συχνή αιτία υπογλυκαιμίας [35].

### **3.9 ΠΡΟΛΗΨΗ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑΣ**

Προκειμένου να προληφθεί ή να μειωθεί ο κίνδυνος της υπογλυκαιμίας, είναι σημαντικό οι ασθενείς να κατανοούν και να συμφωνούν με τους όρους της θεραπείας τους και με τις τροποποιήσεις στην καθημερινότητά τους. Η εκπαίδευση του ασθενούς και των οικείων του, μαζί με την αυτομέτρηση της γλυκόζης αίματος έχουν μεγάλη σημασία για την αποφυγή των επεισοδίων υπογλυκαιμίας [26,27,28].

#### Η εκπαίδευση του ασθενή

Η εκπαίδευση πρέπει να παρασχεθεί σε ένα κατανοητό για τον ασθενή επίπεδο. Είναι σημαντικό να εκπαιδύουμε τους ασθενείς με ΣΔ2 για την έγκαιρη αναγνώριση των συμπτωμάτων υπογλυκαιμίας, τις αιτίες που την προκαλούν, τα ποικίλα μέτρα πρόληψης και τις διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές. Αυτά τα προγράμματα εκπαίδευσης θα πρέπει επίσης να μαθαίνουν στους ασθενείς τη σημασία της συχνής αυτομέτρησης της γλυκόζης αίματος, της καταγραφής αυτών των τιμών γλυκόζης και της τακτικής παρακολούθησης από τον θεράποντα ιατρό.

#### Συνεχής καταγραφή τιμών γλυκόζης αίματος

Η τακτική μέτρηση της γλυκόζης αίματος είναι ένας από τους πιο αποτελεσματικούς τρόπους για την ανάδειξη των τάσεων της γλυκόζης και την ταυτοποίηση της ασυμπτωματικής υπογλυκαιμίας. Η καταγραφή της γλυκόζης μπορεί να γίνει είτε με

περιοδική αυτομέτρηση τριχοειδικής γλυκόζης αίματος είτε με συνεχή καταγραφή γλυκόζης (continuous glucose monitoring-CGM) [26,27,28].

Το σύστημα συνεχούς καταγραφής γλυκόζης (continuous glucose monitoring-CGM) παρέχει στον ασθενή όχι μόνο μια πραγματικού χρόνου γνωστοποίηση της μέσης τιμής γλυκόζης αίματος, αλλά επίσης ηχεί ακουστικός προειδοποιητικός συναγερμός για μεγάλες αλλαγές στις τιμές γλυκόζης, ιδιαίτερα στην νυχτερινή υπογλυκαιμία [26,27].

#### Χρήση νεότερων θεραπευτικών παραγόντων /θεραπευτικών σχημάτων με ανύπαρκτη ή μικρή συχνότητα επεισοδίων υπογλυκαιμίας

Όπως θα δούμε και παρακάτω στην παρούσα εργασία, στους παράγοντες που ανήκουν στην κατηγορία υψηλού κινδύνου για υπογλυκαιμία συμπεριλαμβάνονται η ινσουλίνη, οι σουλφονουλουρίες και οι μεγλιτινίδες καθώς αυξάνουν τα επίπεδα ινσουλίνης στον οργανισμό με ένα γλυκοζο-ανεξάρτητο τρόπο. Από την άλλη πλευρά, όπως θα διαπιστώσουμε και παρακάτω, παράγοντες που μειώνουν τη γλυκόζη, όπως τα διγουανίδια (π.χ. μετφορμίνη), οι αναστολείς διπετιδύλ πεπτιδάση-4 (dipeptidyl peptidase-4 -DPP-4), οι αγωνιστές υποδοχέα του glucagon-like peptide-1 (GLP-1R), οι αναστολείς α-γλυκοσιδάσης, οι παράγοντες που απομακρύνουν τα χολικά οξέα (π.χ. κολεσεβελάμη), οι θειαζολιδινεδιόνες και τα ανάλογα αμυλίνης (π.χ. πραμλιντίδη) θεωρούνται χαμηλού κινδύνου για την πρόκληση υπογλυκαιμίας καθώς εργάζονται με έναν γλυκοζο-εξαρτώμενο τρόπο [26].

#### Εξατομίκευση γλυκαιμικών στόχων και αντιδιαβητικής αγωγής

Οι γλυκαιμικοί στόχοι πρέπει να εξατομικεύονται με κάποιο βαθμό ασφάλειας, ειδικά για ασθενείς με μακροχρόνιο διαβήτη, ασθενείς που έχουν υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης σοβαρής υπογλυκαιμίας ή/και άτομα με πολλές συννοσηρότητες. Η εξατομικευμένη

θεραπεία θα πρέπει να καθοριστεί μετά από στενή σχέση συνεργασίας μεταξύ της ομάδας παροχής φροντίδας για το διαβήτη και των ασθενών [27].

### **3.10 ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΚΑΙ ΚΙΝΔΥΝΟΙ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑΣ**

Ο κίνδυνος της υπογλυκαιμίας αυξάνει με την πάροδο της ηλικίας και τη διάρκεια της νόσου. Στα ηλικιωμένα άτομα εμφανίζονται συνήθως γλυκοπενικά συμπτώματα (ζάλη, αδυναμία, σύγχυση), ενώ λείπουν τα προειδοποιητικά αδρενεργικά συμπτώματα (τρόμος, ταχυκαρδία). Ακόμα και η ήπια υπογλυκαιμία έχει σοβαρές συνέπειες στα ηλικιωμένα άτομα, τα οποία στο πλαίσιο της ζάλης, εμφανίζουν συχνά ατυχήματα, πτώσεις που οδηγούν σε κατάγματα. Επεισόδια σοβαρής υπογλυκαιμίας μπορεί να αποτελέσουν παράγοντα κινδύνου για άνοια και καρδιακή προσβολή. Τέλος, η σοβαρή υπογλυκαιμία δύναται να οδηγήσει σε κώμα και μπορεί να αποδειχθεί μοιραία [27, 37, 38].

Επιπλέον σε κάθε ηλικία:

- Λόγω των διαταραχών της συνείδησης, η υπογλυκαιμία είναι ιδιαίτερα επικίνδυνη για την πρόκληση σοβαρών ατυχημάτων σε εργάτες οικοδομών, σε χειριστές μηχανημάτων και σε οδηγούς οχημάτων.
- Η υπογλυκαιμία συνδέεται με αυξημένη επίπτωση οξέως εμφράγματος του μυοκαρδίου (ΟΕΜ).
- Η υπογλυκαιμία είναι αρρυθμιογόνος παράγων. Σε ασθενείς με ισχαιμία ή έμφραγμα του μυοκαρδίου μπορεί να συμβάλλει στην εμφάνιση θανατηφόρου κοιλιακής αρρυθμίας.

- Οι αιφνίδιοι θάνατοι διαβητικών ασθενών κατά τη νύχτα, πιθανολογείται ότι συσχετίζονται με νυχτερινές υπογλυκαιμίες.
- Η υπογλυκαιμία αποτελεί η ίδια απορρύθμιση της γλυκαιμικής εικόνας, αλλά συμβάλλει και σε περαιτέρω διαταραχή της ρύθμισης με την επακόλουθη εμφάνιση υπεργλυκαιμίας.
- Η υπογλυκαιμία συμβάλλει στην αύξηση του σωματικού βάρους, διότι οι προσλαμβανόμενοι υδατάνθρακες για την αντιμετώπισή της είναι επιπλέον των καθορισμένων στο διαιτολόγιο και έτσι προστίθενται θερμίδες.
- Η υπογλυκαιμία είναι εξαιρετικά δυσάρεστη για τον πάσχοντα και επιπλέον δημιουργεί φόβους και αίσθημα ανασφάλειας, τα οποία συμβάλλουν στην απροθυμία των ασθενών, τόσο να υποβληθούν σε ινσουλινοθεραπεία, όσο και να επιδιώκουν την άριστη ρύθμιση [37].

### **3.11 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑΣ**

Η υπογλυκαιμία με επίπεδα γλυκόζης 60-70 mg/dl δεν επιβάλλει απαραίτητα τη λήψη θεραπευτικών μέτρων. Απαιτεί αναπροσαρμογή της αντιδιαβητικής αγωγής και αποτελεί το όριο των τιμών γλυκόζης το οποίο χρειάζεται επαγρύπνηση για να αποκλεισθεί το ενδεχόμενο περαιτέρω πτώσης της γλυκόζης.

Η υπογλυκαιμία < 54mg/dl σε ασθενείς που διατηρούν τις αισθήσεις τους αντιμετωπίζεται με την από του στόματος λήψη 10-20g γλυκόζης ή οποιασδήποτε μορφής υδατάνθρακα που περιέχει αυτήν την ποσότητα γλυκόζης. Η συνύπαρξη λίπους καθυστερεί την απορρόφηση της γλυκόζης και επιμηκύνει τη διάρκεια της υπογλυκαιμίας. Εάν μετά από 15 λεπτά τα συμπτώματα εξακολουθούν να υπάρχουν ή η γλυκόζη στο



αίμα είναι < 80 mg/dl, συστήνεται η χορήγηση και πάλι 10-20 g γλυκόζης. Μόλις η γλυκόζη επανέλθει στα φυσιολογικά επίπεδα συνιστάται η λήψη μικρού γεύματος για να αποφευχθεί η επιδείνωση της υπογλυκαιμίας.

Εάν ο ασθενής δεν έχει τις αισθήσεις του και έτσι δεν είναι σε θέση να λάβει τροφή από το στόμα, είναι απαραίτητη η άμεση χορήγηση ενδοφλέβιας γλυκόζης. Εναλλακτικά, μπορεί να χορηγηθεί ενδομυϊκά γλυκαγόνη στο σπίτι από ένα μέλος της οικογένειας. Η αντιδιαβητική θεραπεία θα πρέπει να τροποποιηθεί σε περίπτωση που η υπογλυκαιμία επαναλαμβάνεται συγκεκριμένη ώρα της ημέρα ή σε περίπτωση που υπάρχει ανεπίγνωστη υπογλυκαιμία [26].

Σε παρατεταμένες υπογλυκαιμίες χορηγείται ενδοφλέβια 10-30g γλυκόζης, ως διάλυμα 35% (calorose) και συνεχής ενδοφλέβια έγχυση γλυκόζης. Σε σπάνιες περιπτώσεις, παράταση της κωματώδους κατάστασης, παρά τη διόρθωση της υπογλυκαιμίας, μπορεί να οφείλεται σε εγκεφαλικό οίδημα, που χρήζει άμεσης εντατικής αντιμετώπισης (θνητότητα 10%).

Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται στις υπογλυκαιμίες που οφείλονται στη χρήση σουλφονουριών, οι οποίες ενίοτε μπορεί να είναι παρατεταμένες και υποτροπιάζουσες. Στις περιπτώσεις αυτές απαιτείται συνεχής έγχυση γλυκόζης 5% ενδοφλεβίως για τουλάχιστον 12-72 ώρες και νοσοκομειακή παρακολούθηση [26].

## **Β.ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **1. ΣΚΟΠΟΣ**

Με την παρούσα εργασία σκοπεύουμε, αφού ανασκοπήσουμε τα αίτια υπογλυκαιμίας στο ΣΔ2, να δείξουμε ότι τα νεότερα αντιδιαβητικά φάρμακα προκαλούν λιγότερα επεισόδια υπογλυκαιμίας στα άτομα με ΣΔ2, βελτιώνοντας την ποιότητα ζωής των ασθενών αυτών.

### **2. ΜΕΘΟΔΟΙ**

Για το σκοπό αυτό πραγματοποιήθηκε ανασκόπηση διεθνούς βιβλιογραφίας σχετικά με την υπογλυκαιμία στο ΣΔ2 χρησιμοποιώντας τη βάση δεδομένων Medline της PubMed, όπου αναζητήθηκαν κλινικές δοκιμές, μελέτες κοόρτης, συγχρονικές μελέτες, μελέτες παρατήρησης, μετα-αναλύσεις σχετικά με τα υπογλυκαιμικά επεισόδια σε συνάρτηση με το ΣΔ2 και τη θεραπεία του.

### 3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

#### 3.1 ΑΝΤΙΡΡΟΠΙΣΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑΣ ΣΤΟ ΣΔ2

Η ιατρογενής υπογλυκαιμία προκαλεί υποτροπιάζουσα νοσηρότητα σε αρκετούς ασθενείς με ΣΔ2 που ορισμένες φορές είναι μοιραία. Η προοπτική μελέτη United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), βασισμένη σε πληθυσμιακά δεδομένα, ανέδειξε ότι η υπογλυκαιμία είναι μείζον πρόβλημα για τα άτομα με ΣΔ2 [2,3].

Το κλινικό σύνδρομο της υπογλυκαιμίας είναι πιο πειστικά τεκμηριωμένο από την τριάδα του Whipple, όπως έχει προαναφερθεί. Στο γενικό μέρος της παρούσας εργασίας αναφέρθηκαν τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας. Ωστόσο, τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας είναι και ιδιοσυγκρασικά, οπότε ο κάθε ασθενής με ΣΔ συχνά μαθαίνει να αναγνωρίζει τα δικά του συμπτώματα [4].

Σε άτομα με διαβήτη η υπογλυκαιμία είναι αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης σχετικού ή απόλυτης περίσσειας ινσουλίνης και περιορισμένων φυσιολογικών άμυνών ενάντια στην υπογλυκαιμία.

Η περίσσεια ινσουλίνης μπορεί να οφείλεται σε φαρμακοκινητικά ελαττώματα κατά την παρασκευή της και στα εκκριταγωγά ινσουλίνης που χρησιμοποιούνται για να θεραπεύσουν το διαβήτη στο πλαίσιο και ενός συνόλου παραγόντων, όπως η πρόσληψη τροφής, η άσκηση, οι φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις (συμπεριλαμβανομένου και του αλκοόλ), η επηρεασμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη καθώς και η κάθαρση ινσουλίνης.

Οι περιορισμένες φυσιολογικές άμυνες ενάντια στην υπογλυκαιμία είναι αποτέλεσμα παθολογικής ρύθμισης της γλυκόζης—μηχανισμοί που υπό φυσιολογικές συνθήκες εμποδίζουν ή διορθώνουν ταχέως την υπογλυκαιμία—σε προχωρημένο ΣΔ2. Αυτή η

παθοφυσιολογία περιλαμβάνει βλάβη στις τρεις κύριες άμυνες ενάντια στην υπογλυκαιμία στην ενδογενή ινσουλινο-ανεπαρκή κατάσταση: 1) τα επίπεδα ινσουλίνης δε μειώνονται, 2) τα επίπεδα γλυκαγόνης δεν αυξάνονται και 3) η αύξηση στα επίπεδα επινεφρίνης είναι συνήθως περιορισμένη (ο γλυκαιμικός ουδός για την έκκριση της επινεφρίνης είναι μετατοπισμένος σε χαμηλότερη συγκέντρωση γλυκόζης αίματος). Στο πλαίσιο απουσίας απάντησης της ινσουλίνης και της γλυκαγόνης στην υπογλυκαιμία, η περιορισμένη απάντηση της επινεφρίνης προκαλεί το σύνδρομο της ελαττωματικής ρύθμισης γλυκόζης [4].

Η απώλεια της απάντησης της γλυκαγόνης αποδίδεται εύλογα στην ανεπάρκεια ινσουλίνης, ειδικά η απώλεια της μείωσης της ενδοησδιακής ινσουλίνης, η οποία φυσιολογικά σηματοδοτεί την έκκριση της γλυκαγόνης, όταν η συγκέντρωση της γλυκόζης του αίματος μειώνεται [34].

Η περιορισμένη απάντηση του συμπαθητικού (αδρενεργικού) συστήματος, επίσης, προκαλεί το κλινικό σύνδρομο της ανεπίγνωστης υπογλυκαιμίας, λόγω της απώλειας των προειδοποιητικών συμπτωμάτων που επιτρέπουν στον ασθενή να αναγνωρίσει την εκτυλισσόμενη υπογλυκαιμία και να παρέμβει προκειμένου να τη διορθώσει [4]. Με άλλα λόγια, τα μειωμένα αδρενεργικά συμπτώματα που αποτελεί χαρακτηριστικό γνώρισμα της ανεπίγνωστης υπογλυκαιμίας, είναι ως επί το πλείστον το αποτέλεσμα της μειωμένης ανταπόκρισης του συμπαθητικού νευρικού συστήματος στην μείωση της γλυκόζης αίματος [34].

Ενώ οι απούσες απαντήσεις της ινσουλίνης και της γλυκαγόνης είναι εμμένουσες βλάβες, έχει πρόσφατα αναγνωριστεί ότι η μειωμένη απάντηση του συμπαθητικού συστήματος σε ένα δεδομένο επίπεδο υπογλυκαιμίας, είναι μια δυναμική διαδικασία που συνήθως προκαλείται από προσφάτως προηγηθείσα ιατρογενή υπογλυκαιμία.

Προηγηθέντα επίπεδα γλυκόζης αίματος της τάξης του 70 mg/dl (3,9 mmol/l) προκαλούν μειωμένη απάντηση του συμπαθητικού (αδρενεργικού) συστήματος στην επακόλουθη υπογλυκαιμία [4].

Οι Bolli και συνεργάτες [58] ανέφεραν ότι οι ανεπαρκείς απαντήσεις της γλυκαγόνης, της αυξητικής ορμόνης και της κορτιζόλης, αλλά οι φυσιολογικές απαντήσεις της επινεφρίνης καθώς και η αυξημένη απελευθέρωση της νορεπινεφρίνης χαρακτηρίζουν την αντιρροπιστική ρύθμιση γλυκόζης κατά την υπογλυκαιμία στο ΣΔ2.

Η ενισχυμένη καταστολή της χρήσης της γλυκόζης συμβάλλει στην αποκατάσταση της ευγλυκαιμίας περισσότερο από ό,τι η αυξημένη παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ. Οι Shamoosh και συνεργάτες [59] παρομοίως ανέφεραν μειωμένες απαντήσεις γλυκαγόνης, αλλά αυξημένες απαντήσεις επινεφρίνης κατά την υπογλυκαιμία στο ΣΔ2. Οι Sryer και συνεργάτες [60] ανέφεραν ότι η αντιρροπιστική ρύθμιση γλυκόζης κατά την υπογλυκαιμία ξεκινά σε υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης αίματος σε άτομα με ΣΔ2 με καλό γλυκαιμικό έλεγχο (HgbA<sub>1c</sub> 7.4%) συγκριτικά με μη διαβητικά άτομα. Σε μια μελέτη που συνέκρινε άτομα με ΣΔ2 με και χωρίς ανεπίγνωστη υπογλυκαιμία, οι Ohno και συνεργάτες [61] εντόπισαν έμμεση ένδειξη συσχέτισης της αυτόνομης νευροπάθειας με την ανεπίγνωστη υπογλυκαιμία. Οι Segel και συνεργάτες [21] είχαν ενδείξεις ότι οι ασθενείς με ΣΔ2, με μια πενταετούς και άνω διάρκειας ινσουλινοθεραπείας, είχαν ελαττωματική αντιρροπιστική ρύθμιση γλυκόζης στην υπογλυκαιμία [51].

Ο ΣΔ2 μπορεί να προστατεύσει περισσότερο από την υπογλυκαιμία, ειδικά όταν ο γλυκαιμικός έλεγχος δεν είναι πολύ αυστηρός, επειδή η ρυθμιστική ορμονική απάντηση στην υπογλυκαιμία ξεκινάει σε υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης αίματος σε σχέση με ό,τι παρατηρείται σε μη διαβητικά άτομα ή σε άτομα με ΣΔ1. Παρ'όλα αυτά, η βελτίωση του

γλυκαιμικού ελέγχου με ινσουλινοθεραπεία μετατοπίζει τον ουδό ενεργοποίησης της ρυθμιστικής ορμονικής απάντησης στην υπογλυκαιμία σε χαμηλότερα επίπεδα γλυκόζης.

Σε πολλούς ασθενείς με ΣΔ2, οι οποίοι έχουν αντίσταση στην ινσουλίνη, οι λιπολυτικές επιδράσεις της επινεφρίνης υπερέχουν των επιδράσεων της ινσουλίνης στο λιπώδη ιστό. Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα του πλάσματος αυξάνονται σε απάντηση στην υπογλυκαιμία στο ΣΔ2. Η έκκριση της επινεφρίνης κατά την υπογλυκαιμία μπορεί, επομένως, να έχει μια μεγαλύτερη προστατευτική δράση στους ασθενείς που έχουν ινσουλινο-αντίσταση, προωθώντας την απελευθέρωση μεταβολικού υποστρώματος παρά την αποθήκευσή του. Η επινεφρίνη, επίσης, διεγείρει την απελευθέρωση γλυκόζης από τους νεφρούς. Έτσι, σε άτομα τα οποία έχουν ανεπαρκή απάντηση της γλυκαγόνης στην υπογλυκαιμία, μπορεί να αντιρροπιστεί η διαταραγμένη ηπατική τους παραγωγή γλυκόζης [18].

Στους διαβητικούς, λόγω της ανεπάρκειας των β-κυττάρων που παράγουν την ινσουλίνη, οι μηχανισμοί ανατροφοδότησης, οι οποίοι ρυθμίζουν τα επίπεδα ινσουλίνης, υπολειπούνται. Έτσι, η εξωγενώς χορηγούμενη ινσουλίνη ρυθμίζεται απλώς από την απορρόφηση και από την κάθαρση. Επιπροσθέτως, το πάγκρεας αποτυγχάνει να αυξήσει την έκκριση της γλυκαγόνης και τα επινεφρίδια αποτυγχάνουν να αυξήσουν την παραγωγή της επινεφρίνης. Συνεπώς, υπό αυτές τις συνθήκες, οι ασθενείς με διαβήτη οδηγούνται σε μια διαταραγμένη ανταπόκριση αντιρρόπισης και αυξάνεται ο κίνδυνος υπογλυκαιμικών επεισοδίων τουλάχιστον κατά 25 φορές. Επιπροσθέτως, η έλλειψη συμπτωμάτων υπογλυκαιμίας, λόγω της άμβλυνσης της συμπαθητικοαδρενεργικής απάντησης, οδηγεί σε ανεπίγνωστη υπογλυκαιμία (οντότητα που έχει ήδη περιγραφεί παραπάνω) αυξάνοντας περαιτέρω τον κίνδυνο σοβαρής υπογλυκαιμίας κατά 6 ή περισσότερες φορές [38].

Δύο πρόσφατα άρθρα στο περιοδικό *Diabetes*, μια συνεργασία μεταξύ δύο εργαστηρίων του τμήματος Βιολογικών Επιστημών του Πανεπιστημίου της Νότιας Καλιφόρνια, εμβάθυναν σε λεπτομέρειες των σημάτων ανατροφοδότησης που λαμβάνονται από τον εγκέφαλο μετά από μια πτώση της γλυκόζης αίματος σε διαβητικούς ασθενείς σε υπογλυκαιμία. Η έρευνα τους ταυτοποίησε μια εντυπωσιακή διαφορά στη νευρωνική πυροδότηση μεταξύ ταχείας και βραδείας εγκατάστασης της υπογλυκαιμίας [38].

Τα αποτελέσματα που αναφέρθηκαν παραπάνω δημοσιεύτηκαν στο περιοδικό *Diabetes* και περιγράφουν τον ακριβή μηχανισμό της ανεπάρκειας της αντιρροπιστικής απάντησης σε ένα ποντικο-μοντέλο. Είναι γνωστό ότι ο ρυθμός μείωσης της γλυκόζης καθορίζει τη συμμετοχή του εγκεφάλου (ΚΝΣ), έναντι του περιφερικού νευρικού συστήματος, στην ενεργοποίηση της απάντησης της αντιρρόπησης. Η ταχείας εγκατάστασης υπογλυκαιμία οδηγεί σε ενεργοποίηση των γλυκοζο-αισθητηριακών περιοχών του εγκεφάλου (οπίσθιος εγκέφαλος), ενώ η βραδείας εγκατάστασης υπογλυκαιμία διεγείρει τη συμμετοχή της πυλαίας μεσεντέριας φλέβας (portal-mesenteric vein-PMV). Ωστόσο, ο ακριβής ρόλος των νευρώνων κατεχολαμίνης του οπισθίου εγκεφάλου στην αίσθηση της γλυκόζης δεν είναι ξεκάθαρος.

Οι συγγραφείς Jokiaho και συνεργάτες [39] τονίζουν ότι οι νευρώνες κατεχολαμίνης διεγείρουν την απάντηση αντιρρόπησης του συμπαθητικοαδρενεργικού συστήματος κατά τη διάρκεια της υπογλυκαιμίας βραδείας εγκατάστασης και ότι ο ρυθμός εγκατάστασης της υπογλυκαιμίας είναι καθοριστικός παράγοντας του μηχανισμού που υιοθετείται για την απάντηση αντιρρόπησης.

Η δεύτερη μελέτη των Bohland M και συνεργατών [40], το 2014 αναδεικνύει ότι η περιφερική γλυκοζο-αισθητηριακή απάντηση από την πυλαία μεσεντέρια φλέβα είναι

απαραίτητη για την ενεργοποίηση μιας συνολικής απάντησης αντιρρόπησης κατά τη διάρκεια της υπογλυκαιμίας βραδείας εγκατάστασης. Από τις δύο ανωτέρω μελέτες [39,40] φαίνεται η σημασία της γλυκοζο-αισθητηριακής συνεισφοράς της πυλαίας μεσεντέριας φλέβας για την ενεργοποίηση των νευρώνων του οπίσθιου εγκεφάλου κατά τη διάρκεια της υπογλυκαιμίας βραδείας εγκατάστασης και της επακόλουθης απάντησης-αντιρρόπησης. Επίσης, οι μελετητές τονίζουν ότι τα αποτελέσματα από τα δεδομένα τους στα νευρικά δίκτυα που ενεργοποιούνται κατά την υπογλυκαιμία, δείχνουν ότι διαφορετικά νευρικά δίκτυα ενεργοποιούνται κατά τη διάρκεια υπογλυκαιμίας ταχείας έναντι βραδείας εγκατάστασης.

Ο Philip E. Cryer και συνεργάτες δηλώνουν ότι οι αναφορές παρέχουν αποδείξεις ότι σήματα από την περιφέρεια (π.χ. από την πυλαία μεσεντέρια φλέβα) ταξιδεύουν διαμέσου του εγκεφαλικού στελέχους προς τον υποθάλαμο ώστε να μεσολαβήσουν στη συμπαθητικοαδρενεργική απάντηση για να μειώσουν την ανάπτυξη υπογλυκαιμίας σε ποντικούς-μοντέλα. Ο μηχανισμός της διαταραγμένης συμπαθητικοαδρενεργικής απάντησης στην υπογλυκαιμία, ο οποίος ακολουθεί πρόσφατη προηγούμενη υπογλυκαιμία, εμφανίζεται κατά τη διάρκεια του ύπνου ή ακολουθεί προηγούμενη άσκηση και χαρακτηρίζει τη σχετιζόμενη με την υπογλυκαιμία ανεπάρκεια αυτόνομου νευρικού συστήματος (HAAF). Θα μπορούσε να επηρεάζει άμεσα το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), τους προσαγωγούς ή τους απαγωγούς νευρώνες του συμπαθητικοαδρενεργικού συστήματος [38].



### **3.2 ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΜΕ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΑΥΤΟΝΟΜΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ (ΗΑΑΦ)**

Η έννοια της σχετιζόμενης με την υπογλυκαιμία ανεπάρκειας του αυτόνομου νευρικού συστήματος στον προχωρημένο ΣΔ2 προϋποθέτει ότι η προσφάτως προηγηθείσα ιατρογενής υπογλυκαιμία προκαλεί τόσο ελαττωματική αντιρρόπηση υπογλυκαιμίας όσο και ανεπίγνωστη υπογλυκαιμία, οδηγώντας έτσι σε ένα φαύλο κύκλο επαναλαμβανόμενων υπογλυκαιμιών. Προκαλεί ελαττωματική ρύθμιση γλυκόζης, μειώνοντας τις απαντήσεις επινεφρίνης σε επακόλουθη υπογλυκαιμία, στο πλαίσιο απουσίας μείωσης στην έκκριση της ινσουλίνης και αύξησης στην έκκριση της γλυκαγόνης. Αυτό οδηγεί σε ανεπίγνωστη υπογλυκαιμία μειώνοντας τη συμπαθητικοαδρενεργική απάντηση και την απάντηση με αδρενεργικά συμπτώματα σε μια επακόλουθη υπογλυκαιμία. Ο ύπνος και η προηγηθείσα άσκηση προκαλούν ένα παρόμοιο φαινόμενο. Η κλινική επίδραση της σχετιζόμενης με την υπογλυκαιμία ανεπάρκειας του αυτόνομου νευρικού συστήματος μπορεί να αναστραφεί με σχολαστική αποφυγή της υπογλυκαιμίας για δύο με τρεις εβδομάδες.

Η μετατόπιση των γλυκαιμικών ουδών για τις συμπαθητικοαδρενεργικές απαντήσεις σε χαμηλότερες τιμές γλυκόζης στο αίμα προκαλείται από προσφάτως προηγηθείσες υπογλυκαιμίες (ή από ύπνο ή προηγηθείσα άσκηση) και μπορεί να είναι αποτέλεσμα τροποποιήσεων στο περιφερικό προσαγωγό ή απαγωγό τμήμα του αυτόνομου νευρικού συστήματος ή εντός του ΚΝΣ. Η σύγχρονη έρευνα έχει εστιάσει στο ΚΝΣ και κυρίως στον υποθάλαμο. Ωστόσο, η υπογλυκαιμία ενεργοποιεί εκτεταμένες περιοχές του εγκεφάλου συμπεριλαμβανομένου και του μέσου προμετωπιαίου φλοιού [34].

Η πληθώρα των πιθανών μηχανισμών εντός του εγκεφάλου κυμαίνονται από αυξημένη δραστηριότητα γλυκοκινασών μετά την υπογλυκαιμία σε κρίσιμους νευρώνες του υποθαλάμου, μέχρι την υπέρ-αντιστάθμιση του γλυκογόνου του εγκεφάλου μετά την υπογλυκαιμία. Επιπροσθέτως, τροποποιήσεις στη λειτουργία του καναλιού καλίου που είναι ευαίσθητο στο ATP, στη δραστηριότητα της πρωτεϊνικής κινάσης που ενεργοποιείται από το AMP, στην απελευθέρωση του γ-αμινοβουτυρικού οξέος, στη σηματοδότηση της ινσουλίνης και στην έκφραση του αγγειοτενσινογόνου και σχετικών γονιδίων, καθώς επίσης και τροποποιήσεις στη δραστηριότητα του παρακοιλιακού πυρήνα, στον εγκεφαλικό μεταβολισμό γλυκόζης και στην εγκεφαλική ροή αίματος έχουν προταθεί ως μηχανισμοί [25].

Τα ευρήματα του McCrimmon και συνεργατών [55] αναφέρουν ότι η εφαρμογή της ουροκορτίνης I, ενός παράγοντα που απελευθερώνει κορτικοτροπίνη, αγωνιστή του υποδοχέα-2, από τον κοιλιακό υποθάλαμο (ventromedial hypothalamus-VMH), καταστέλλει την αντιρροπιστική απάντηση στην υπογλυκαιμία (μια επίδραση που διαρκεί για τουλάχιστον 24 ώρες), ενώ η εφαρμογή του παράγοντα που απελευθερώνει κορτικοτροπίνη, ενός επικρατέστερου αγωνιστή υποδοχέα-1, ο οποίος απελευθερώνει κορτικοτροπίνη, ενισχύει την απάντηση αυτή στους ποντικούς. Η ουροκορτίνη I, όπως φάνηκε σε πειράματα, τροποποιεί την ευαισθησία της γλυκόζης στους γλυκοζο-αισθητηριακούς νευρώνες του VMH. Έτσι, η αυξημένη απελευθέρωση της ουροκορτίνης I του υποθαλάμου κατά τη διάρκεια προηγηθείσας υπογλυκαιμίας, μπορεί να εξηγήσει τη μειωμένη απάντηση του συμπαθητικοαδρενεργικού στην επακόλουθη υπογλυκαιμία. Ωστόσο, αυτή η αιτιολογική συσχέτιση δεν αποδείχθηκε και άρα παραμένει θεωρητική πιθανότητα [25].

Στη μελέτη των Segel, Paramore, και Cryer [21], μια υπογλυκαιμία που προκλήθηκε την πρώτη μέρα της μελέτης ακολουθήθηκε από μια υπογλυκαιμία σε άλλη χρονική περίοδο, αργότερα μέσα στην ημέρα. Όταν τα άτομα αυτά με ΣΔ2 εκτέθηκαν πάλι σε υπογλυκαιμία την επόμενη ημέρα, τα επίπεδα γλυκόζης αίματος που απαιτήθηκαν για να ενεργοποιήσουν τη γλυκαγόνη, τις κατεχολαμίνες και τα συμπτώματα υπογλυκαιμίας ήταν χαμηλότερα σε σχέση με το πρώτο υπογλυκαιμικό επεισόδιο [21]. Συνεπώς, οι προηγούμενες υπογλυκαιμίες μπορεί να τροποποιήσουν το γλυκαιμικό ουδό για την απάντηση στην υπογλυκαιμία στο ΣΔ2 και να οδηγήσουν σε σχετιζόμενη με υπογλυκαιμία ανεπάρκεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος (HAAF).

### **3.3 ΑΙΤΙΑ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑΣ ΣΤΟ ΣΔ2**

Τα παρακάτω αίτια μπορεί να ευθύνονται για υπογλυκαιμία σε διαβητικούς: αλλαγές στο διαιτολόγιο, λοιμώξεις και ιατρογενείς αιτίες.

Η αντιδιαβητική αγωγή, συμπεριλαμβανομένης της ινσουλίνης και των σουλφονουριών, είναι μεταξύ των πιο συνηθισμένων αιτιών υπογλυκαιμίας σε διαβητικά άτομα. Όσο πιο μακράς δράσης είναι οι σουλφονουρίες (γλιβενκλαμίδα, χλωροπροπαμίδα) τόσο πιο πολύ συνδέονται με σοβαρή υπογλυκαιμία σε σύγκριση με τα βραχείας δράσης. Ευκαιρικά επεισόδια υπογλυκαιμίας με μετφορμίνη, καθώς είναι το πιο συχνά χορηγούμενο αντιδιαβητικό φάρμακο, έχουν αναφερθεί όταν διαταράσσεται η ισορροπία μεταξύ πρόσληψης τροφής και δόσολογίας της μετφορμίνης.

Η υπογλυκαιμία μπορεί επίσης να είναι αποτέλεσμα χαμηλής πρόσληψης τροφής ή αυξημένης δραστηριότητας σε συνάρτηση με τη φαρμακευτική αγωγή και τη λήψη τροφής. Άλλες αιτίες, όπως είναι η κατανάλωση αλκοόλ, ορισμένα φάρμακα, το στρες και

οι λοιμώξεις πρέπει να ληφθούν υπόψη σε διαβητικά άτομα. Το αλκοόλ μπορεί να συμβάλλει στη σοβαρότητα της υπογλυκαιμίας επειδή αναστέλλει τη γλυκονεογένεση [27].

### **3.4 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΣΟΒΑΡΗ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΣΔ2**

Συγκεκριμένοι παράγοντες μπορεί να προδιαθέσουν σε σοβαρή υπογλυκαιμία. Σε μια μεγάλη μελέτη των Ηνωμένων Πολιτειών με άτομα ηλικίας 65 ετών και άνω που χρησιμοποιούσαν ινσουλίνη ή σουλφονουλουρίες από το 1985 έως το 1989, οι Shorr και συνεργάτες [57] ανέφεραν ότι το ποσοστό της σοβαρής υπογλυκαιμίας ήταν 2,76 ανά 100 άτομα-χρόνια μεταξύ των χρηστών ινσουλίνης και 1,23 μεταξύ των χρηστών σουλφονουλοριών.

Προδιαθεσικοί παράγοντες επακόλουθης υπογλυκαιμίας στην ανωτέρω μελέτη ήταν: 1) πρόσφατο εξιτήριο (ο πιο ισχυρός προδιαθεσικός παράγοντας για υπογλυκαιμία στους ηλικιωμένους διαβητικούς), ο σχετικός κίνδυνος για σοβαρή υπογλυκαιμία ήταν 4,5 από 1 έως 30 ημέρες μετά το εξιτήριο, 2) μεγάλη ηλικία (σχετικός κίνδυνος 1,8), 3) μαύρη φυλή (σχετικός κίνδυνος 2) και 4) χρήση πέντε ή περισσότερων φαρμάκων (σχετικός κίνδυνος 1,3)

Οι παράγοντες κινδύνου για σοβαρή υπογλυκαιμία σε άτομα με ΣΔ2 τα οποία λαμβάνουν θεραπεία με σουλφονουλουρίες περιλαμβάνουν την ηλικία, το προηγούμενο ιστορικό αγγειακής νόσου, τη νεφρική ανεπάρκεια, τη μειωμένη πρόσληψη τροφής, την κατανάλωση αλκοόλ και τις αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα [18].

Οι παράγοντες κινδύνου για την υπογλυκαιμία περιλαμβάνουν: 1) ενδογενή ανεπάρκεια ινσουλίνης, η οποία προμηνύει την ανεπαρκή απάντηση της γλυκαγόνης, 2) ιστορικό υπογλυκαιμιών ή/και ανεπίγνωστης υπογλυκαιμίας, 3) επιθετική αντιδιαβητική θεραπεία για την επίτευξη ευγλυκαιμίας, με χαμηλότερους στόχους γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c), 4) πρόσφατη μετρίου βαθμού ή έντονη άσκηση, 5) ύπνος, 6) νεφρική ανεπάρκεια.

Παρ'όλα αυτά, ένα ιστορικό σοβαρής υπογλυκαιμίας, καθώς και η χαμηλή HbA1c έχουν περιορισμένη ικανότητα να προβλέψουν μελλοντικά επεισόδια υπογλυκαιμίας. Αυτές οι δυο παράμετροι συμμετέχουν περίπου στο 9% των μελλοντικών επεισοδίων σοβαρής υπογλυκαιμίας στη μελέτη DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) [6]. Επίσης, ήπια επεισόδια υπογλυκαιμίας συχνά προηγούνται των σοβαρών υπογλυκαιμιών [4].

Η επηρεασμένη επίγνωση της υπογλυκαιμίας είναι ένας μείζων παράγοντας κινδύνου για σοβαρή υπογλυκαιμία στο ΣΔ2. Σε μια προοπτική μελέτη [92], η ασυμπτωματική υπογλυκαιμία <3 mmol/l (<60 mg/dl) εντοπίστηκε στο 47% των 30 ατόμων (17 άρρενες, ηλικίας  $58 \pm 11$  έτη) με ΣΔ2 (9 με αντιδιαβητικά δισκία, 21 με εντατική ινσουλινοθεραπεία) σε σύγκριση με το 63% των 40 ασθενών με ΣΔ1 (18 άρρενες, ηλικίας  $36,5 \pm 12$  έτη).

Σε μια Αυστραλιανή μελέτη [93] εξετάστηκε η συχνότητα της υπογλυκαιμίας για δύο περιόδους 72 ωρών χρησιμοποιώντας συνεχή καταγραφή γλυκόζης σε 25 ασθενείς οι οποίοι θεραπεύονταν με σουλφονουλουρίες (21 άρρενες, ηλικίας  $73,9 \pm 4,4$  ετών). Καταγραφή τιμής μικρότερης από 2,2 mmol/l (<40 mg/dl) για τουλάχιστον 15 λεπτά σημειώθηκε στο 56% των ατόμων και καμία από αυτές τις υπογλυκαιμίες δεν ήταν αισθητή. Η διαταραγμένη επίγνωση της υπογλυκαιμίας είναι πιο συχνή στο ΣΔ2.

Η μελέτη των Βετεράνων πάνω στις εκβάσεις του διαβήτη (Diabetes Outcomes in Veterans Study) [100] στις Ηνωμένες Πολιτείες ήταν μια προοπτική μελέτη παρατήρησης

σχεδιασμένη για να επικυρώσει ένα στατιστικό μοντέλο πρόβλεψης της υπογλυκαιμίας. Το μοντέλο δοκιμάστηκε σε μια μελέτη κούρτης αποτελούμενη κυρίως από άρρενες με ινσουλινο-θεραπευόμενο ΣΔ2. Οι συμμετέχοντες δημιούργησαν ένα προφίλ με τιμές γλυκόζης αίματος οκτώ εβδομάδων και αναφέρθηκαν προοπτικά τα επεισόδια υπογλυκαιμίας για πάνω από ένα έτος. Η πιθανότητα της συνολικής υπογλυκαιμίας ήταν μεγαλύτερη σε εκείνους οι οποίοι είχαν χαμηλή μέση τιμή γλυκόζης αίματος, με υψηλή τυπική απόκλιση (SD), προτείνοντας ότι η μεγάλη διακύμανση των τιμών της γλυκόζης του αίματος είναι όσο σημαντική όσο και η τιμή της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (A1C) στην πρόγνωση του κινδύνου υπογλυκαιμίας στον ινσουλινο-θεραπευόμενο ΣΔ2.

Σε σύγκριση με τη μη διαβητική κατάσταση, τα άτομα με ΣΔ2 έχουν φυσιολογικό ρυθμό πρόσληψης γλυκόζης από τους μυς κατά την άσκηση, αλλά επηρεασμένη παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε υπογλυκαιμία κατά τη φυσική δραστηριότητα. Η άσκηση στο ΣΔ2 οδηγεί σε βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και σε μείωση των επιπέδων της μεταγευματικής γλυκόζης αίματος. Η βελτίωση στην αντίσταση της ινσουλίνης παραμένει έως και 16 ώρες μετά τη φυσική δραστηριότητα, εκθέτοντας, έτσι, το άτομο σε ένα συνεχιζόμενο κίνδυνο υπογλυκαιμίας [18].

Είναι αναμενόμενο ότι ένας αυστηρός γλυκαιμικός έλεγχος ενέχει κινδύνους πρόκλησης περισσότερων επεισοδίων υπογλυκαιμίας. Παρ'όλα αυτά, μια συλλογική μελέτη μεταξύ της Kaiser Permanente και της Ιατρικής σχολής του Πανεπιστημίου του Yale που δημοσιεύτηκε στο περιοδικό Diabetes Care [102], αποκάλυψε ότι η υπογλυκαιμία μπορεί επίσης να επηρεάσει και εκείνους με πτωχότερο γλυκαιμικό έλεγχο. Οι συγγραφείς της μελέτης δήλωσαν ότι περίπου το 11% των περισσότερων από τους 9.000 συμμετέχοντες

στην έρευνα είχαν βιώσει υπογλυκαιμία, ανεξάρτητα από τον έλεγχο της γλυκόζης αίματος [38].

### **3.5 ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΔ2**

Σε μια ανασκόπηση [89], η οποία διήρκησε επτά έτη, στις 102 περιπτώσεις υπογλυκαιμικού κώματος λόγω λήψης ινσουλίνης ή γλιβενκλαμίδης, οι 92 ασθενείς είχαν ΣΔ2, οι επτά υπέστησαν φυσικό τραυματισμό, οι πέντε κατέληξαν, οι δύο υπέστησαν ισχαιμία μυοκαρδίου και ένας υπέστη αγγειακό εγκεφαλικό, ως επιπλοκή σοβαρής υπογλυκαιμίας. Η σχετιζόμενη με την υπογλυκαιμία νοσηρότητα, όπως η πτώση του επιπέδου συνείδησης και οι σπασμοί μπορεί να είναι αποδυναμωτικά, ειδικά για τους ηλικιωμένους, οι οποίοι είναι αυξημένου κινδύνου για τραυματισμό και για κατάγματα λόγω γενικευμένης αδυναμίας και παρουσίας συννοσηροτήτων, όπως οστεοπόρωσης.

Σε ηλικιωμένα διαβητικά άτομα οποιουδήποτε φύλου, η αστάθεια και η αδυναμία είναι κοινά αναφερόμενα συμπτώματα υπογλυκαιμίας. Επιπροσθέτως των γλυκοπενικών συμπτωμάτων και των συμπτωμάτων του αυτόνομου νευρικού συστήματος υπάρχει μια ομάδα νευρολογικών συμπτωμάτων που επηρεάζει την όραση και το συντονισμό. Συνεπώς, οι εκδηλώσεις της υπογλυκαιμίας στους ηλικιωμένους μπορεί να παραπλανήσουν και να οδηγήσουν λανθασμένα τη διάγνωση σε παροδικά ισχαιμικά ή παρασυμπαθητικοτονικά επεισόδια [18].

Οι Matyka και συνεργάτες [56] εξέτασαν τις ορμονικές απαντήσεις και τις απαντήσεις με συμπτώματα σε ελεγχόμενη υπογλυκαιμία σε νεαρά και ηλικιωμένα άτομα. Οι ορμονικές απαντήσεις ήταν παρόμοιες, αλλά τα συμπτώματα της υπογλυκαιμίας ξεκίνησαν σε υψηλότερα επίπεδα γλυκόζης στα νεαρά άτομα και ήταν πιο έντονα επιτρέποντας την αναγνώρισή τους και την άμεση αντιμετώπιση. Η νευρολογική λειτουργία, όπως και ο

χρόνος αντίδρασης, επιδεινώθηκε νωρίτερα και σε μεγαλύτερο βαθμό στα ηλικιωμένα άτομα. Τόσο η επίγνωση της υπογλυκαιμίας σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις γλυκόζης, όσο και η πιο πρώιμη έναρξη της γνωσιακής διαταραχής στα ηλικιωμένα άτομα είχαν ως αποτέλεσμα οι ηλικιωμένοι να είναι λιγότερο πιθανό να έχουν προηγουμένως προειδοποιητικά αδρενεργικά συμπτώματα υπογλυκαιμίας. Έτσι, η μειωμένη ανησυχία ή η κατεσταλμένη επίγνωση της υπογλυκαιμίας χαρακτηρίζουν τη φυσιολογική πάροδο της ηλικίας [51].

Παρόλο που η υπογλυκαιμία στους ηλικιωμένους είναι η πιο συνηθισμένη επιπλοκή του αυστηρού γλυκαιμικού ελέγχου, οι πολλαπλές συννοσηρότητες, όπως η νεφρική βλάβη, η χρόνια καρδιακή νόσος, η κακή θρέψη και η πολυφαρμακία μπορεί να αυξήσουν αυτήν την επιπλοκή.

Στα ηλικιωμένα άτομα, τα επεισόδια υπογλυκαιμίας είναι πιο πιθανό να ακολουθούνται από αλλαγές στην αιματική κυκλοφορία του εγκεφάλου, οδηγώντας έτσι σε αυξημένο κίνδυνο νευρολογικής βλάβης στον πληθυσμό αυτό. Η σοβαρή υπογλυκαιμία έχει σημαντική επίδραση στην παραγωγικότητα και την ποιότητα ζωής των ηλικιωμένων ατόμων με διαβήτη [27].

Η γνώση μας για τον κίνδυνο της υπογλυκαιμίας που σχετίζεται με τη θεραπεία του διαβήτη προέρχεται από μελέτες που συχνά αποκλείουν την ηλικιακή ομάδα των ηλικιωμένων ανθρώπων. Στόχος της μελέτης των Greco D και Angileri G. ήταν να καθοριστεί η επίπτωση και οι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη σοβαρής υπογλυκαιμίας μεταξύ ατόμων ηλικίας 80 ετών ή μεγαλύτερα με ΣΔ2. Ταυτοποιήθηκαν όλα τα επεισόδια σοβαρής υπογλυκαιμίας σε άτομα ηλικίας 80 ετών και άνω για μια περίοδο δύο ετών. Η υπογλυκαιμία ορίστηκε ως ένα συμπτωματικό επεισόδιο που απαιτούσε θεραπεία με ενδοφλέβια γλυκόζη και επιβεβαιώθηκε με καθορισμό



συγκέντρωσης γλυκόζης αίματος μικρότερη από 50 mg/dl. Ένα λεπτομερές ιστορικό και ένα εργαστηριακό προφίλ αίματος ελήφθη για κάθε ασθενή. Κατά τη διάρκεια της έρευνας ένα σύνολο 124 διαβητικών ατόμων ηλικίας 80 ετών και άνω νοσηλεύτηκαν και σοβαρή υπογλυκαιμία διαπιστώθηκε σε 31 ασθενείς (25%). Αυτή η ομάδα ασθενών είχε μια επισημασμένη συννοσηρότητα και οι τιμές της HbA1c ήταν γύρω στο 5,1% υποδεικνύοντας πως ο διαβήτης ήταν καλώς ρυθμισμένος. Από αυτά τα υπογλυκαιμικά επεισόδια, τα 23 (74%) συνέβησαν σε ασθενείς που λάμβαναν γλιβενκλαμίδη. Δεκαεπτά άτομα ταυτόχρονα ελάμβαναν άλλα φάρμακα που ενίσχυαν την πιθανότητα υπογλυκαιμίας. Μόνο δέκα ασθενείς πραγματοποιούσαν αυτομέτρηση γλυκόζης αίματος [31].

Συμπερασματικά, η σοβαρή υπογλυκαιμία είναι ένα σημαντικό και συχνό πρόβλημα μεταξύ των ηλικιωμένων ασθενών με ΣΔ2. Είναι πιο συχνό σε ασθενείς που υποβάλλονται σε επιθετική αντιδιαβητική αγωγή και σε χρήστες μακράς δράσης σουλφονουριών (π.χ.γλιβενκλαμίδη). Ένα φυσιολογικά επίπεδο HbA1c σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα φαίνεται να είναι ένας δυναμικός προγνωστικός παράγοντας κινδύνου σοβαρής υπογλυκαιμίας και θα πρέπει να προειδοποιεί τους κλινικούς ιατρούς για αλλαγή της θεραπείας. Τέλος, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας του κάθε ασθενή και η θεραπεία να εξατομικεύεται αναλόγως [31].

Οι Greco και συνεργάτες στη μελέτη τους προσπάθησαν να καθορίσουν την επίπτωση και τους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη σοβαρής υπογλυκαιμίας που οδηγεί στην εισαγωγή στο νοσοκομείο μεταξύ ατόμων με ΣΔ2 ηλικίας 80 ετών και άνω. Η υπογλυκαιμία ορίστηκε ως ένα συμπτωματικό επεισόδιο που απαιτούσε θεραπεία με ενδοφλέβια γλυκόζη και επιβεβαιώθηκε με καθορισμό γλυκόζης αίματος <50 mg/dl.

Κατά τη διάρκεια μια οχταετούς περιόδου, η σοβαρή υπογλυκαιμία ταυτοποιήθηκε σε 99 άτομα. Αυτοί οι ασθενείς φάνηκε να έχουν μειωμένη γνωσιακή ικανότητα, συννοσηρότητες και τιμές HbA1c γύρω στο 5,9%. Από τα υπογλυκαιμικά επεισόδια, τα 76 συνέβησαν σε ασθενείς που ελάμβαναν γλιβενκλαμίδη. Μόνο 26 από αυτούς τους ασθενείς πραγματοποιούσαν τακτική αυτομέτρηση γλυκόζης αίματος κατ'οίκον.

Συμπερασματικά, η σοβαρή υπογλυκαιμία είναι συνηθισμένη και σοβαρή επείγουσα κατάσταση σε ασθενείς με ΣΔ2 ηλικίας 80 ετών και άνω. Είναι πιο συχνή σε ασθενείς με σημαντικές συννοσηρότητες, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εντατική αντιδιαβητική θεραπεία και σε χρήστες μακράς δράσης σουλφονουριών [33].

### **Άνοια-αντιδιαβητική αγωγή και υπογλυκαιμία στο ΣΔ2**

Ο ρόλος της αντιδιαβητικής αγωγής στα επεισόδια σοβαρής υπογλυκαιμίας στο πλαίσιο της άνοιας είναι άγνωστος. Οι στόχοι της συγχρονικής μελέτης παρατήρησης των Angela Marie Abbatecola και συνεργατών ήταν να καθοριστεί ο επιπολασμός των σοβαρών επεισοδίων υπογλυκαιμίας και να διερευνηθούν συσχετίσεις μεταξύ αυτών και συγκεκριμένων αντιδιαβητικών αγωγών (συγκεκριμένα είδη αντιδιαβητικών δισκίων και τύποι ινσουλινικών αναλόγων) σε ένα μεγάλο δείγμα διαβητικών ασθενών γηροκομείου ανάλογα με την κατάσταση της άνοιας. Η μελέτη περιελάμβανε 150 γηροκομεία σε όλη την Ιταλία. Οι συμμετέχοντες ήταν 2.258 ασθενείς με ΣΔ2 (άνοια:1,138 άτομα, χωρίς άνοια: 1,120 άτομα). Η διάγνωση της άνοιας είχε γίνει πριν την εισαγωγή στο γηροκομείο. Τα δεδομένα συλλέχθηκαν σχετικά με τη λειτουργική κατάσταση, το γλυκαιμικό έλεγχο, την αντιδιαβητική αγωγή, τις συννοσηρότητες, βιοχημικές και κλινικές μετρήσεις. Τα μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης με τη σοβαρή υπογλυκαιμία ως την εξαρτώμενη

μεταβλητή χρησιμοποιήθηκαν για να ελέγξουν συσχετίσεις με τους αντιδιαβητικούς παράγοντες.

Οι ασθενείς είχαν μέση ηλικία 82 έτη, μέσο BMI 25,4, γλυκόζη νηστείας 7,5 mmol/L, μεταγευματική γλυκόζη 10,3 mmol/L, HbA1c 7,1% και προβλήματα στις δραστηριότητες της καθημερινότητας 3,7. Η σοβαρή υπογλυκαιμία ήταν πιο επικρατής σε ασθενείς με άνοια (18%) συγκριτικά με ασθενείς χωρίς άνοια (8%). Οι ασθενείς με άνοια ήταν μεγαλύτερης ηλικίας, είχαν μεγαλύτερο αριθμό προβλημάτων στις καθημερινές δραστηριότητες, είχαν περισσότερες συννοσηρότητες, χαμηλότερη γλυκόζη νηστείας και υψηλότερη μεταγευματική γλυκόζη συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς άνοια. Τα προσαρμοσμένα μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης σε ασθενείς με άνοια έδειξαν ότι τα ινσουλινικά ανάλογα ταχείας και μακράς δράσης σχετίστηκαν με μειωμένο λόγο σχετικών πιθανοτήτων (OR 0,333, 95% ΔΕ 0,184-0,602, OR 0,248, 95% ΔΕ 0,070-0,882 αντίστοιχα), ενώ οι σουλφονουλουρίες και ο συνδυασμός μετφορμίνης με σουλφονουλουρία σχετίστηκαν με αυξημένους λόγους σχετικών πιθανοτήτων (OR 8,805, 95% ΔΕ 4,260-18,201, OR 6,639, 95% ΔΕ 3,273-14,710, αντίστοιχα) για την εμφάνιση σοβαρής υπογλυκαιμίας. Δε βρέθηκαν συσχετίσεις σε ασθενείς χωρίς άνοια.

Σε πιο ηλικιωμένους ασθενείς γηροκομείου με ΣΔ2, η σοβαρή υπογλυκαιμία ήταν σημαντικά αυξημένη στους ανοϊκούς ασθενείς. Τα ευρήματα των μελετητών συστήνουν ότι οι σουλφονουλουρίες θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή, ενώ τα ινσουλινικά ανάλογα ταχείας και μακράς δράσης φαίνονται να είναι ασφαλέστερα [48].

### 3.6 ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΤΗΣ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑΣ ΣΤΟ ΣΔ2

#### Η δυσκολία στον προσδιορισμό της επίπτωσης της υπογλυκαιμίας στο ΣΔ2

Για τους διαβητικούς ασθενείς η υπογλυκαιμία είναι γεγονός. Περίπου το 90% όλων των ασθενών που λαμβάνουν ινσουλίνη έχουν βιώσει υπογλυκαιμικά επεισόδια. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η επίπτωση των καταγεγραμμένων υπογλυκαιμιών υποεκτιμάται καθώς είναι δύσκολο να καθοριστεί. Ο εντοπισμός της υπογλυκαιμίας θα απαιτούσε συνεχή καταγραφή γλυκόζης. Τα ασυμπτωματικά επεισόδια υπογλυκαιμίας θα μπορούσαν να διαλάθουν της προσοχής, εκτός εάν υπάρξει συνεχής καταγραφή γλυκόζης αίματος. Από την άλλη μεριά, η επίπτωση των συμπτωματικών επεισοδίων είναι δύσκολο να καθοριστεί επειδή σπάνια αναφέρονται. Επιπλέον, σε μερικές κλινικές δοκιμές, η υπογλυκαιμία δεν είναι η πρωταρχική έκβαση, γεγονός που καθιστά δύσκολη την εκτίμηση της επίπτωσης της υπογλυκαιμίας. Καθώς τα επεισόδια σοβαρής υπογλυκαιμίας είναι ένα μικρό ποσοστό των συνολικών υπογλυκαιμικών επεισοδίων, ο υπολογισμός των σοβαρών επεισοδίων υπογλυκαιμίας είναι πιο αξιόπιστος, διότι τα σοβαρά υπογλυκαιμικά επεισόδια είναι καλύτερα τεκμηριωμένα.

Η συχνότητα της υπογλυκαιμίας είναι χαμηλότερη στα άτομα με ΣΔ2 συγκριτικά με τα άτομα με ΣΔ1. Η μελέτη του Ηνωμένου Βασιλείου για την υπογλυκαιμία [53] έδειξε ότι σε ασθενείς με ΣΔ2, ο κίνδυνος για σοβαρή υπογλυκαιμία είναι χαμηλός τα πρώτα χρόνια (7%) και ότι ο κίνδυνος αυξάνει στο 25% αργότερα κατά την εξέλιξη του διαβήτη. Παρ'όλα αυτά, ο επιπολασμός του ΣΔ2 είναι περίπου 20 φορές υψηλότερος από ό,τι στο ΣΔ1 και αρκετοί ασθενείς με ΣΔ2 τελικά χρειάζονται θεραπεία με ινσουλίνη. Επομένως, τα περισσότερα επεισόδια υπογλυκαιμίας συμβαίνουν σε ασθενείς με ΣΔ2 [27].

Η επίπτωση της υπογλυκαιμίας επίσης μπορεί να επηρεαστεί από το πόσο αυστηρός γλυκαιμικός έλεγχος εφαρμόζεται. Η μελέτη ACCORD (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) [54] ανέφερε μια αύξηση κατά τρεις φορές στη σοβαρή υπογλυκαιμία και το κώμα στους ασθενείς που λαμβάνουν αυστηρή υπογλυκαιμική θεραπεία έναντι αυτών που λαμβάνουν μια πιο συμβατική [27].

Γενικά, η επίπτωση της σοβαρής υπογλυκαιμίας ήταν χαμηλότερη στις προοπτικές μελέτες (0-20 επεισόδια ανά 100 ασθενείς-έτη) σε σχέση με τις αναδρομικές μελέτες (15-73 επεισόδια ανά 100 ασθενείς-έτη). Η μελέτη UKPDS [2] δημοσίευσε ένα ετήσιο ποσοστό επαναλαμβανόμενων επεισοδίων μέτριας ή σοβαρής υπογλυκαιμίας της τάξης του 3,8% έως 5,5% σε ινσουλινοθεραπευόμενους ασθενείς με ΣΔ2.

Οι διαφορές στην καταγεγραμμένη συχνότητα της υπογλυκαιμίας ανάμεσα στις μελέτες μπορεί να υφίστανται λόγω διαφορών των κλινικών χαρακτηριστικών (π.χ. η ηλικία), ταξινόμησης των “σοβαρών” επεισοδίων, προφίλ παραγόντων κινδύνου, τύπου ινσουλινικού θεραπευτικού σχήματος και έντασης της θεραπείας, διάρκειας της νόσου και διάρκειας της έκθεσης στην ινσουλίνη. Στην πραγματικότητα, τα πρώτα δύο έτη της ινσουλινοθεραπείας, τα ποσοστά των υπογλυκαιμικών επεισοδίων είναι χαμηλά (παρόμοια με τα ποσοστά των ασθενών που λαμβάνουν σουλφονουλourίες) και τα υπογλυκαιμικά επεισόδια είναι λιγότερο συχνά από ό,τι είναι σε ασθενείς με ΣΔ1. Επιπροσθέτως, η αναλογία της σοβαρής υπογλυκαιμίας σε ασθενείς με ΣΔ2 έχει υπολογιστεί να είναι το 10% αυτής των ασθενών με ΣΔ1 [29].

Συνοψίζοντας, η ήπια υπογλυκαιμία ορίζεται συνήθως από την ικανότητα της αυτοαντιμετώπισης, ενώ τα επεισόδια που απαιτούν εξωτερική παρέμβαση ορίζονται ως σοβαρά. Οι περισσότεροι ασθενείς με ΣΔ2 είναι μεσήλικες ή ηλικιωμένοι. Στους ηλικιωμένους ο ακριβής υπολογισμός της συχνότητας της υπογλυκαιμίας υποεκτιμάται.

Οι ορισμοί της υπογλυκαιμίας διαφέρουν μεταξύ των μελετών, εμποδίζοντας έτσι τη σύγκριση, ενώ οι περισσότερες μελέτες αναφέρουν αναδρομικά δεδομένα. Σε ασθενείς με ινσουλινο-θεραπευόμενο ΣΔ2, η ανάμνηση ενός σοβαρού επεισοδίου υπογλυκαιμίας, φαίνεται να διατηρείται για περίοδο ενός έτους, αλλά η αξιοπιστία της ανάμνησης ενός ήπιου επεισοδίου υπογλυκαιμίας είναι άγνωστη [18].

### **Σύγκριση επίπτωσης υπογλυκαιμίας στο ΣΔ2 ανάλογα με την ένταση του θεραπευτικού σχήματος**

Η μελέτη U.K.D.S [2] κατέγραψε τον επιπολασμό της υπογλυκαιμίας στις διαφορετικές ομάδες θεραπείας των ατόμων με ΣΔ2, ηλικίας από 25 έως 65 έτη. Μεγαλύτερη συχνότητα υπογλυκαιμίας σχετιζόταν με εντατική θεραπεία, συγκρινόμενη με τη συμβατική θεραπεία, είτε με σουλφονουλουρίες είτε με ινσουλίνη. Με την εντατική θεραπεία, η υπογλυκαιμία ήταν πιο συχνή στους ινσουλινο-θεραπευόμενους ασθενείς. Ο επιπολασμός της υπογλυκαιμίας ήταν χαμηλότερος την πρώτη δεκαετία της μελέτης σε σχέση με τα επόμενα χρόνια. Ο επιπολασμός της υπογλυκαιμίας ήταν χαμηλότερος όταν οι ομάδες αναλύθηκαν στη βάση “στόχος η θεραπεία”, επειδή ένας αυξανόμενος αριθμός ασθενών στην ομάδα της συμβατικής θεραπείας χρειάστηκε προσθήκη στη θεραπεία μιας σουλφονουλουρίας ή ινσουλίνης, καθώς ο γλυκαιμικός τους έλεγχος χειροτέρευε. Παρόλο που οι ασθενείς ερωτήθηκαν για την περίπτωση υπογλυκαιμίας σε μια τετράμηνη αξιολόγηση, μόνο τα πιο σοβαρά επεισόδια υπογλυκαιμίας καταγράφηκαν, με την ολική συχνότητα υπογλυκαιμίας να υποεκτιμάται. Η έλλειψη ακριβούς πληροφορίας πάνω στην επίπτωση της υπογλυκαιμίας αποτελεί ένα κενό σε αυτή τη μεγάλη μελέτη.

Στις Ηνωμένες Πολιτείες, η μελέτη στο ΣΔ2 των Βετεράνων (Veterans Affairs Cooperative Study in Type 2 Diabetes) [88], εξέτασε τον γλυκαιμικό έλεγχο και τις επιπλοκές των θεραπευτικών σχημάτων, συγκρίνοντας ένα απλό (συγκεκριμένο) σχήμα ινσουλίνης, το οποίο χορηγούταν μια φορά την ημέρα, με ένα εντατικό (προωθημένο) θεραπευτικό σχήμα. Οι συμμετέχοντες σε αυτή την κλινική δοκιμή διέφεραν από αυτούς της μελέτης UKPDS [2] στο ότι είχαν διαβήτη μικρότερης διάρκειας (μέση τιμή  $7,8 \pm 4$  έτη), ήταν όλοι ινσουλινο-θεραπευόμενοι άρρενες και στο γεγονός ότι μόλις επετεύχθησαν οι θεραπευτικοί στόχοι παρακολουθήθηκαν μόνο για 18–35 μήνες. Η συνολική επίπτωση της σοβαρής υπογλυκαιμίας ήταν 0,02 επεισόδια ανά ασθενή ανά έτος και δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ του απλού και του εντατικού θεραπευτικού σχήματος. Η συχνότητα της ήπιας υπογλυκαιμίας ήταν σημαντικά υψηλότερη στο προωθημένο θεραπευτικό σχήμα (προωθημένο έναντι απλού: 16,5 έναντι 1,5 επεισόδια ανά ασθενή ανά έτος), αλλά στην ομάδα του απλού θεραπευτικού σχήματος, η γλυκόζη αίματος παρακολουθούταν λιγότερο συχνά και έτσι η ήπια υπογλυκαιμία μπορεί να υποεκτιμιόταν [18].

### **Σύγκριση επίπτωσης υπογλυκαιμίας στο ΣΔ2 ανάλογα με το θεραπευτικό σχήμα και με τη διάρκειά του**

Αρκετές μελέτες παρατήρησης έχουν καταγράψει (κυρίως αναδρομικά) τη συχνότητα της υπογλυκαιμίας στο πλαίσιο εξωτερικού ιατρείου νοσοκομειακής κλινικής. Στην Ατλάντα, σε μια εξάμηνη, αναδρομική, συγχρονική έρευνα 1.055, κυρίως θήλεων Αφροαμερικανών ασθενών με ΣΔ2 [101] που λάμβαναν αντιδιαβητικά δισκία ή ινσουλίνη, συμπληρώθηκε μια σειρά από ερωτηματολόγια για να εκτιμηθεί η συχνότητα της υπογλυκαιμίας. Ένα τέταρτο της ομάδας είχε βιώσει τουλάχιστον ένα επεισόδιο

υπογλυκαιμίας κατά τη διάρκεια της μελέτης. Ο επιπολασμός της υπογλυκαιμίας αυξάνονταν όσο αυξάνονταν και οι θεραπευτικές ανάγκες, με τα μεγαλύτερα νούμερα να σχετίζονται με την ινσουλίνη. Σοβαρή υπογλυκαιμία συνέβη στο 0.5% των ασθενών, όλοι εκ των οποίων θεραπεύονταν με ινσουλίνη. Οι περιορισμοί της μελέτης περιλαμβάνουν την εξάρτηση από την ανάκληση στη μνήμη των ασθενών των επεισοδίων υπογλυκαιμίας, καθώς και την εθνικότητα και το φύλο των ασθενών της υπό μελέτη ομάδας.

Μια μελέτη βασισμένη στον πληθυσμό του Τενεσί των ΗΠΑ [57] εξέτασε επεισόδια υπογλυκαιμίας αναδρομικά σε μια περίοδο τεσσάρων ετών σε 19.932 ασθενείς, ηλικίας άνω των 65 ετών, οι οποίοι είχαν ΣΔ2. Αυτή η μελέτη ανέφερε επίπτωση 1,23 επεισοδίου ανά 100 άτομα-έτη σοβαρής υπογλυκαιμίας με σουλφονουλουρίες και 2,76 επεισοδίων ανά 100 άτομα-έτη με ινσουλινοθεραπεία. Ωστόσο, ο αυστηρός ορισμός της υπογλυκαιμίας (ένα επεισόδιο που έχει μοιραία έκβαση ή που απαιτεί νοσοκομειακή περίθαλψη) μπορεί να έχει υποεκτιμήσει τη συχνότητα των σοβαρών περιστατικών.

Σε μια σκωτσέζικη αναδρομική μελέτη [52] στο Εδιμβούργο 215 ατόμων με ινσουλινοθεραπεύόμενο ΣΔ2 παρατηρήθηκε ότι η συχνότητα της υπογλυκαιμίας αυξήθηκε με την αύξηση της διάρκειας της ινσουλινοθεραπείας και του διαβήτη, ενώ ήταν αντιστρόφως ανάλογη της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (A1C). Ο ετήσιος επιπολασμός της σοβαρής υπογλυκαιμίας ήταν 15%, με μια συνολική επίπτωση 0,28 επεισοδίων ανά ασθενή ανά έτος. Σε μια αναδρομική μελέτη [91] που πραγματοποιήθηκε μια δεκαετία νωρίτερα στο Εδιμβούργο είχε αξιολογηθεί η επίπτωση σοβαρής υπογλυκαιμίας σε 600 ινσουλινο-θεραπευόμενους διαβητικούς ασθενείς. Η επίπτωση στα 56 άτομα με ΣΔ2 ήταν 0,73 επεισόδια ανά ασθενή ανά έτος σε σύγκριση με τα 1,7 επεισόδια ανά ασθενή ανά έτος σε 544 άτομα με ΣΔ1 [18].



### 3.7 Η ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑΣ ΣΤΑ ΔΙΑΦΟΡΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΣΔ2

Οι φαρμακολογικές επιλογές για τη θεραπεία του ΣΔ2 έχουν αυξηθεί αξιοσημείωτα και ο κίνδυνος για υπογλυκαιμία από τα διαθέσιμα φάρμακα ποικίλλει αρκετά. Η μετφορμίνη, οι θειαζολιδινεδιόνες και η ακαρβόζη είναι αντιδιαβητικά δισκία που μειώνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη ή την απορρόφηση της μεταγευματικής γλυκόζης. Σχετίζονται με μικρό κίνδυνο για υπογλυκαιμία. Αυτά τα φάρμακα επίσης μπορούν να χρησιμοποιηθούν αποτελεσματικά σε διάφορους συνδυασμούς θεραπευτικών σχημάτων. Ωστόσο, βελτιώνοντας την ευαισθησία στην ινσουλίνη, συνδυασμοί μετφορμίνης και θειαζολιδινεδιονών με σουλφονουλουρίες ή μεγλιτινίδες μπορεί να αυξήσουν σημαντικά τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας. Λόγω του πολύπλοκου φαρμακολογικού της προφίλ, η γλιβενκλαμίδα ενέχει υψηλό κίνδυνο υπογλυκαιμίας. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα που δείχνουν ότι υπό συνθήκες καθημερινότητας, η γλιμεπιρίδη μπορεί να σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο σε σχέση με τη γλιβενκλαμίδα και είναι λιγότερο πιθανό να προκαλέσει υπογλυκαιμία σε σχέση με άλλους παράγοντες βραχείας δράσης, όπως είναι η γλικλαζίδη και η γλιπιζίδη. Η νατεγλινίδη και η ρεπαγλινίδη, ως βραχείας δράσης εκκριταγωγά ινσουλίνης, μπορεί να σχετίζονται με μειωμένο κίνδυνο υπογλυκαιμίας συγκριτικά με τη γλιβενκλαμίδα, ειδικά όταν υπάρχει ευελιξία στη δοσολογία. Η ρεπαγλινίδη μπορεί να είναι επωφελής σε άτομα με νεφρική βλάβη [32].

### 3.7.1 ΥΠΟΓΛΥΚΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΑ ΔΙΣΚΙΑ

Η υπογλυκαιμία με τα αντιδιαβητικά δισκία αφορά κυρίως τα εκκριταγωγά ινσουλίνης. Δεν είναι κοινή ανεπιθύμητη ενέργεια της θεραπείας με μετφορμίνη, θειαζολιδινεδιόνες, αναστολείς α-γλυκοσιδάσης, παρόλο που περιστασιακά η υπογλυκαιμία έχει αναφερθεί σχετικά με τη χορήγηση μετφορμίνης, όταν η πρόσληψη φαγητού είναι μειωμένη.

#### 3.7.1 α ΜΕΤΦΟΡΜΙΝΗ

Η μετφορμίνη από μόνη της δε σχετίζεται ή σχετίζεται σπάνια με υπογλυκαιμία. Σύμφωνα με μια πρόσφατη ανασκόπηση [78], οι αναφερόμενοι κίνδυνοι για υπογλυκαιμία από τους χρήστες μετφορμίνης κυμαίνονται από μηδέν έως και 21%. Καθότι η μετφορμίνη δε διεγείρει την έκκριση της ινσουλίνης άμεσα, ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας μπορεί να είναι χαμηλότερος συγκριτικά με άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα. Ωστόσο, η υπογλυκαιμία σε ασθενείς που λαμβάνουν μετφορμίνη μπορεί να συνδυαστεί με επίπονη φυσική δραστηριότητα ή νηστεία.

Οι Michael Bodmer και συνεργάτες πραγματοποίησαν μια μελέτη παρατήρησης ώστε να συγκρίνουν τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας μεταξύ χρηστών μετφορμίνης, σουλφονουρίας ή άλλων αντιδιαβητικών δισκίων. Ο σκοπός της μελέτης αυτής ήταν γίνει σύγκριση του κινδύνου υπογλυκαιμίας μεταξύ ασθενών με ΣΔ2 που χρησιμοποιούν αντιδιαβητικά δισκία. Για το σκοπό αυτό, εντοπίστηκε ένα σύνολο 2.025 περιπτώσεων με υπογλυκαιμία. Η χρήση σουλφονουριών συσχετίστηκε με ουσιαστικά αυξημένο κίνδυνο υπογλυκαιμίας. Ο προσαρμοσμένος λόγος σχετικών πιθανοτήτων για την τρέχουσα χρήση των σουλφονουριών ήταν 2,79 (95% ΔΕ 2,23–3,50) σε σύγκριση με την τρέχουσα χρήση μετφορμίνης. Συμπερασματικά, τα υπογλυκαιμικά επεισόδια ήταν

σημαντικά πιο συχνά μεταξύ χρηστών σουλφονουλουρίας συγκριτικά με τους χρήστες μετφορμίνης [44].

Οι Christianne L και συνεργάτες συνέκριναν τον κίνδυνο εμφάνισης πρώτου επεισοδίου υπογλυκαιμίας ή επαναλαμβανόμενων υπογλυκαιμιών μεταξύ των ατόμων που ξεκίνησαν λήψη μετφορμίνης και οι οποίοι εντατικοποίησαν το θεραπευτικό τους σχήμα με ινσουλίνη έναντι της σουλφονουλουρίας. Μεταξύ των ασθενών που χρησιμοποιούσαν μετφορμίνη, οι οποίοι θα μπορούσαν να χρησιμοποιήσουν είτε ινσουλίνη είτε σουλφονουλουρία, η προσθήκη ινσουλίνης συσχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο υπογλυκαιμίας συγκριτικά με την προσθήκη σουλφονουλουρίας [45].

Οι Judith van Dalem και συνεργάτες προσπάθησαν να καθορίσουν τη συσχέτιση μεταξύ χρήσης σουλφονουλουρίας και κινδύνου υπογλυκαιμίας σε συνάρτηση με τη νεφρική λειτουργία. Η ομάδα που χρησιμοποιούσε σουλφονουλουρία συγκρίθηκε με τη χρήση μετφορμίνης. Ο κίνδυνος της υπογλυκαιμίας σε χρήστες μόνο σουλφονουλουριών ήταν σημαντικά αυξημένος σε σύγκριση με τους χρήστες μόνο μετφορμίνης (προσαρμοσμένος λόγος κινδύνου 2,50, 95% ΔΕ 2,23-2,82). Ο υψηλότερος κίνδυνος υπογλυκαιμίας στους χρήστες μόνο σουλφονουλουρίας ήταν περαιτέρω αυξημένος σε ασθενείς με GFR μικρότερο από 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (4,96, 3,76-6,55). Ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας ήταν επίσης σημαντικά μεγαλύτερος σε ασθενείς που λάμβαναν υψηλότερες δόσεις σουλφονουλουρίας (3,12, 2,68-3,62) και χρήστες γλιβενκλαμίδης (7,48, 4,89-11,44). Η γλικλαζίδη, η σουλφονουλουρία πρώτης επιλογής, εμφάνισε παρόμοιο κίνδυνο υπογλυκαιμίας με τις άλλες σουλφονουλουρίες. Συμπερασματικά, η θεραπεία με σουλφονουλουρίες σε ασθενείς με νεφρική κάθαρση μικρότερη από 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη με προσοχή. Επιπροσθέτως, ένας αυξημένος κίνδυνος

υπογλυκαιμικών επεισοδίων παρατηρήθηκε μεταξύ όλων των χρηστών σουλφονουριών [46].

Προκειμένου να εξετάσουν και να συγκρίνουν τους κινδύνους σοβαρής υπογλυκαιμίας μεταξύ των ατόμων που λαμβάνουν αντιδιαβητικές μονοθεραπείες (μετφορμίνη, σουλφονουρία, μεγλιτινίδη ή θειαζολιδινεδιόνη), οι Leonard CE και συνεργάτες πραγματοποίησαν μια αναδρομική μελέτη κοόρτης. Στη μελέτη χρησιμοποιήθηκαν νέοι χρήστες μονοθεραπειών με μετφορμίνη, γλιμεπιρίδη, γλιπιζίδη, γλιβουρίδη, πιογλιταζόνη, ροσιγλιταζόνη, νατεγλινίδη ή ρεπαγλινίδη. Δε συμπεριελήφθησαν χρήστες αναστολείς DPP-4, αγωνιστές GLP-1, αναστολείς SGLT-2.

Συμπερασματικά, οι σουλφονουρίες σχετίστηκαν με τα υψηλότερα ποσοστά σοβαρών υπογλυκαιμιών. Μεταξύ όλων των υπό μελέτη φαρμάκων, το υψηλότερο ποσοστό υπογλυκαιμιών το κατείχε η γλιβουρίδη. Η πιογλιταζόνη σχετίστηκε με ένα χαμηλότερο προσαρμοσμένο κίνδυνο για σοβαρή υπογλυκαιμία έναντι της μετφορμίνης, ενώ η ροσιγλιταζόνη και η νατεγλινίδη είχαν κίνδυνο παρόμοιο με αυτόν της μετφορμίνης [47].

### **3.7.1 β ΕΚΚΡΙΤΑΓΩΓΑ ΙΝΣΟΥΛΙΝΗΣ**

Ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας που ενέχει η κάθε σουλφονουρία σχετίζεται με τις φαρμακοκινητικές της ιδιότητες και είναι πιο υψηλός με τις σουλφονουρίες μακράς δράσης, όπως είναι η χλωροπροπαμίδη, η γλιβουρίδη (γλιβενκλαμίδη) και η μακράς δράσης γλιπιζίδη. Η γλιβουρίδη έχει συσχετιστεί σημαντικά με περισσότερα επεισόδια σοβαρής υπογλυκαιμίας σε σχέση με την γλικλαζίδη, επειδή η υπογλυκαιμική της δράση κρατάει για 24 ώρες, ως συνέπεια της παρουσίας ενεργών μεταβολιτών. Η γλιβουρίδη,

επίσης, βλάπτει την απάντηση της γλυκαγόνης στην υπογλυκαιμία σε μη διαβητικούς εθελοντές και σε άτομα με ΣΔ2.

## **Σουλφονουριές**

Η επίπτωση της υπογλυκαιμίας ποικίλλει ανάλογα τη σουλφονουριία, τον πληθυσμό που τη λαμβάνει, τον ορισμό της υπογλυκαιμίας και τα μέσα εξακρίβωσης. Η μεγάλη ηλικία, η μεγάλη διάρκεια του διαβήτη και η γνωσιακή διαταραχή είναι αναγνωρισμένοι παράγοντες κινδύνου για υπογλυκαιμία [50]. Επίσης, οι ασθενείς με γλυκαιμικό προφίλ κοντά στο φυσιολογικό και οι ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία είναι ιδιαίτερα επιρρεπείς στην υπογλυκαιμία [20].

Οι σουλφονουριές από την αρχή της κυκλοφορίας τους συσχετίστηκαν με την υπογλυκαιμία ως κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια, καθώς διεγείρουν την έκκριση της ινσουλίνης ανεξάρτητα από τα επίπεδα γλυκόζης. Μια ομάδα εργασίας της ADA και της Ενδοκρινικής Κοινότητας σημείωσε ότι για τους ασθενείς με ΣΔ2, οι σουλφονουριές είναι αντιδιαβητικοί παράγοντες χορηγούμενοι από του στόματος, οι οποίοι ενέχουν το μεγαλύτερο κίνδυνο για ιατρογενή υπογλυκαιμία και η υποκατάστασή τους με άλλης ομάδας αντιδιαβητικών παραγόντων ή ακόμα και αναλόγων GLP-1 θα πρέπει να ληφθεί υπόψη στην περίπτωση της υπογλυκαιμίας [73].

Σε μια μετα-ανάλυση 22 μελετών σχετικά με την υπογλυκαιμία στο ΣΔ2, η γλυκόζη αίματος ήταν λιγότερη από 50–55 mg/dl στο 10,1% των χρηστών σουλφονουριών και το 0,8% βίωσε σοβαρά επεισόδια υπογλυκαιμίας [74].

Σε μια Ελβετική μελέτη, οι μακράς δράσης παράγοντες, όπως η χλωροπροπαμίδη, ήταν τρεις φορές πιο πιθανό συγκριτικά με τους βραχείας δράσης παράγοντες να

οδηγήσουν σε εισαγωγή στο νοσοκομείο λόγω υπογλυκαιμίας, με μια μέση γλυκόζη αίματος στο 40 mg/dl [75]. Η γλιβουρίδη συσχετίστηκε με σχεδόν διπλάσιο αριθμό επεισοδίων υπογλυκαιμίας σε σύγκριση με άλλες σουλφονουλουρίες [76] και πενταπλάσιο αριθμό σε σύγκριση με τη γλιμεπιρίδη [77].

Σε μια μελέτη στο Τενεσί των ΗΠΑ σε χρήστες σουλφονουλουριών άνω των 65 ετών, αναφέρθηκε επίπτωση της τάξης του 12,3 ανά 1.000 άτομα-έτη, με το 49% να οδηγούνται σε απώλεια συνείδησης, το 5% σε σπασμούς και το 5% σε καταστροφικά συμβάματα συμπεριλαμβανομένου του ΑΕΕ, του ΟΕΜ και του θανάτου [57].

Οι σουλφονουλουρίες είναι έως και έξι φορές πιο πιθανό, σε σύγκριση με άλλα αντιδιαβητικά δισκία, να προκαλέσουν υπογλυκαιμία όταν προστίθενται σε θεραπεία με μετφορμίνη [80]. Το αντιδιαβητικό σχήμα σουλφονουλουρίας-μετφορμίνης είναι πέντε φορές πιο πιθανό να οδηγήσει σε ήπια έως μέτρια υπογλυκαιμία συγκριτικά με το σχήμα θειαζολιδινεδιόνη-μετφορμίνη [81]. Σε μια παρόμοια σύγκριση, η γλιμεπιρίδη ήταν έξι φορές πιο πιθανό να προκαλέσει υπογλυκαιμία σε σύγκριση με τον αγωνιστή GLP-1, λιραγλουτίδη [82].

Σε μια μελέτη παρατήρησης [79], ο ετήσιος κίνδυνος για μια πρώτη διάγνωση υπογλυκαιμίας που σχετίστηκε με χρήση σουλφονουλουριών ήταν 1,8% (1.800 ανά 100.000 άτομα-έτη), ενώ οι μακράς δράσης σουλφονουλουρίες, η νεφρική βλάβη, η μεγαλύτερη ηλικία και η περιστασιακή χρήση των σουλφονουλουριών συσχετίστηκαν με υψηλότερο κίνδυνο υπογλυκαιμίας.

Παρόλο που η γλιπιζίδη σχετίζεται με λιγότερα επεισόδια υπογλυκαιμίας, σε μια επταετή περίοδο, η σουηδική συμβουλευτική κομητεία [103] σε μια μελέτη για τις ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων, ανέφερε 19 περιπτώσεις σοβαρής υπογλυκαιμίας, οι οποίες εκδηλώθηκαν με κώμα ή μειωμένο επίπεδο συνείδησης,

καταγράφοντας δύο περιπτώσεις θανάτων. Η νεφρική δυσλειτουργία και η προχωρημένη ηλικία ταυτοποιήθηκαν ως παράγοντες κινδύνου για τη σοβαρή υπογλυκαιμία. Στις περισσότερες περιπτώσεις η σοβαρή υπογλυκαιμία συνέβη μέσα σε ένα μήνα από την έναρξη του φαρμάκου και δε συσχετίστηκε με τη δοσολογία, υποστηρίζοντας την άποψη ότι η απάντηση ήταν ιδιοσυστασική.

Έχουν γίνει προσπάθειες για να βρεθεί μια σουλφονουλουρία που να παρέχει καλό γλυκαιμικό έλεγχο και μικρό κίνδυνο υπογλυκαιμίας. Η γλιμεπιρίδη, μια σουλφονουλουρία μακράς δράσης, μπορεί μερικώς να εκπληρώσει το ρόλο αυτό, καθώς έχει μικρότερη συγγένεια με τους υποδοχείς των β-κυττάρων συγκριτικά με τη γλιβουρίδη και η ικανότητά της ως εκκριταγωγό ινσουλίνης είναι μικρότερη τόσο στην κατάσταση της νηστείας όσο και κατά τη μεταγευματική κατάσταση.

Σε μια μελέτη βασισμένη στον πληθυσμό της Γερμανίας [77] εξετάστηκε η επίπτωση της υπογλυκαιμίας σε ασθενείς με ΣΔ2, οι οποίοι παρακολουθήθηκαν σε ένα τμήμα επειγόντων περιστατικών νοσοκομείου για μια περίοδο τεσσάρων ετών. Ένα σύνολο 145 επεισοδίων σοβαρής υπογλυκαιμίας αντιμετωπίστηκε εκεί, με 45 από αυτούς τους ασθενείς να είναι υπό αγωγή με σουλφονουλουρίες. Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, η γλιμεπιρίδη μπορεί να προκαλέσει παρατεταμένη υπογλυκαιμία, αλλά θεωρείται ασφαλέστερη από άλλες σουλφονουλουρίες.

Μια τροποποιημένη μορφή γλικλαζίδης μπορεί να έχει χαμηλότερο κίνδυνο υπογλυκαιμίας από την γλιμεπιρίδη. Μια πολυκεντρική, διπλή-τυφλή κλινική δοκιμή στην Ευρώπη [105] συνέκρινε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της τροποποιημένης μορφής γλικλαζίδης με τη γλιμεπιρίδη για μία περίοδο άνω των έξι μηνών. Η μελέτη συμπεριέλαβε άτομα υψηλού κινδύνου για υπογλυκαιμία, όπως είναι άτομα ηλικίας άνω των 65 (35%) και άτομα με νεφρική δυσπραγία. Επιτεύχθηκε μείωση της

γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης και στις δύο ομάδες γύρω στο 1%, με λιγότερους ασθενείς να αναφέρουν υπογλυκαιμίες στην ομάδα της τροποποιημένης γλικλαζίδης (3,7%) συγκριτικά με τη γλιμεπιρίδη (8,9%). Σοβαρή υπογλυκαιμία δε συνέβη σε καμία ομάδα.

## **Μεγλιτινίδες**

Προκαλούν λιγότερες υπογλυκαιμίες συγκριτικά με τις σουλφονουλουρίες. Η ρεπαγλινίδη έχει συγκριθεί με τη γλιπιζίδη, τη γλικλαζίδη και τη γλιβουρίδη σε ξεχωριστές, διπλές-τυφλές, τυχαιοποιημένες μελέτες διάρκειας ενός έτους [106,107]. Οι μέσες συγκεντρώσεις HbA1C δε διαφέρουν μεταξύ των διαφόρων θεραπευτικών ομάδων και σε όλες τις ομάδες των σουλφονουλουριών και οι επιπολασμοί της υπογλυκαιμίας (3,3%) ήταν συγκρίσιμοι. Στην ομάδα της ρεπαγλινίδης ο επιπολασμός της υπογλυκαιμίας ήταν 1,3% με αντίστοιχο γλυκαιμικό έλεγχο.

Σε μια τυχαιοποιημένη πολυκεντρική μελέτη [108], η οποία συνέκρινε τη ρεπαγλινίδη με τη νατεγλινίδη, ελαφρώς χαμηλότερες τιμές γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (A1C) επετεύχθησαν μετά από 16 εβδομάδες στη θεραπεία με ρεπαγλινίδη, αλλά 7% των ασθενών βίωσαν ήπια υπογλυκαιμία συγκριτικά με την ομάδα της νατεγλινίδης στην οποία δεν παρατηρήθηκε καμία υπογλυκαιμία [18].

Η μελέτη των Pei-Chen Wu και συνεργατών αναφέρει ότι η χρήση βραχείας δράσης μεγλιτινίδες θα μπορούσε να συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο υπογλυκαιμίας σε διαβητικούς ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ), ειδικά ηλικίας άνω των 62 ετών και κάτω των 33 ετών. Στη μελέτη αυτή συμπεριελήφθησαν διαβητικοί ασθενείς με προχωρημένη ΧΝΝ οι οποίοι είχαν κρεατινίνη ορού > 6 mg/dl, επίπεδο αιματοκρίτη  $\leq$  28% και έλαβαν θεραπεία με παράγοντα που διεγείρει την έκκριση ερυθροποιητίνης.



Όταν η μεγλιτινίδη συνδυάστηκε με ινσουλίνη αυξήθηκε η συχνότητα της υπογλυκαιμίας σε ασθενείς με ΧΝΝ [87].

### **3.7.1.γ ΘΕΙΑΖΟΛΙΔΙΝΕΔΙΟΝΕΣ**

Η μελέτη των Vlocka V και συνεργατών έχει δείξει ότι η θεραπεία με πιογλιταζόνη συσχετίστηκε με χαμηλή επίπτωση υπογλυκαιμίας. Οι παράγοντες που αυξάνουν την πιθανότητα υπογλυκαιμίας είναι η ταυτόχρονη θεραπεία με σουλφονουλουρίες ή ινσουλίνη και το θηλυκό γένος στη μελέτη των Vlocka V και συνεργατών [86].

Όταν η πιογλιταζόνη προστέθηκε στη θεραπεία με μετφορμίνη στη μελέτη PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events-PROactive) οδήγησε σε σοβαρή υπογλυκαιμία σε ποσοστό 0,4% [84].

Οι Charles E. Leonard, et al αναφέρουν ότι η σύγχρονη χορήγηση θειαζολιδινεδιόνης και φιμπράτης σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για σοβαρή υπογλυκαιμία. Ο υποκείμενος μηχανισμός χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση, αλλά μπορεί να αφορά στην επίδραση της φιμπράτης στη γλυκόζη (π.χ. μια φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση μεσολαβούμενη από επιδράσεις του PPAR  $\alpha$  ±  $\gamma$  ). Οι κλινικοί ιατροί θα πρέπει να επαγρυπνούν τόσο για την πρώιμη όσο και για την όψιμη έναρξη της υπογλυκαιμίας κατά τον συνδυασμό αυτών των φαρμάκων στους ασθενείς τους [94].

### **3.7.1.δ ΑΚΑΡΒΟΖΗ**

Σπάνιες είναι οι περιπτώσεις υπογλυκαιμίας στη θεραπεία με ακαρβόζη, επειδή ο παράγοντας αυτός δε διεγείρει την απελευθέρωση ινσουλίνης με υπερεκκριτικές επιδράσεις. Αντιθέτως, έχει φανεί μια τάση μείωσης της έκκρισης ινσουλίνης. Η

υπογλυκαιμία παρατηρείται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ακαρβόζη μόνο όταν δίδεται με ινσουλινοτροποποιητικούς παράγοντες ή με την ίδια την ινσουλίνη. Ακόμα και τότε, ο κίνδυνος της υπογλυκαιμίας μειώνεται λόγω του συνδυασμού με τον αντιυπερινσουλιναιμικό παράγοντα, την ακαρβόζη [20].

### **3.7.2 ΙΝΣΟΥΛΙΝΗ**

Μια αναδρομική έρευνα των Henderson JN και συνεργατών έγινε σε 215 άτομα με ΣΔ2 υπό ινσουλινοθεραπεία ώστε να ποσοτικοποιηθεί η συχνότητα και η φύση της υπογλυκαιμίας στα άτομα αυτά. Οι συχνότητα της ήπιας (αυτό-αντιμετωπιζόμενης) και της σοβαρής (που απαιτεί εξωτερική παρέμβαση) υπογλυκαιμίας κατά τη διάρκεια ενός έτους μελετήθηκε αναδρομικά. Τα συνήθη συμπτώματα της υπογλυκαιμίας και η κατάσταση ανεπίγνωστης υπογλυκαιμίας βαθμολογήθηκαν κατόπιν χρήσης επικυρωμένων ερωτηματολογίων και καταγράφηκε κάθε ιστορικό σχετικό με ανεπίγνωστη υπογλυκαιμία.

Σε αυτή τη μελέτη, 157 άτομα (73%) βίωσαν υπογλυκαιμία από τότε που ξεκίνησαν τη θεραπεία με ινσουλίνη, η συχνότητα της οποίας αυξήθηκε ανάλογα με την αύξηση της διάρκειας του διαβήτη και της θεραπείας με ινσουλίνη και ήταν αντιστρόφως ανάλογη της τρέχουσας HbA1c ( $P < 0,05$ ). Κατά τη διάρκεια ενός έτους, 32 άτομα (15%) βίωσαν σοβαρή υπογλυκαιμία, με μια υπολογιζόμενη επίπτωση για όλη την ομάδα της τάξης του 0,28 επεισόδια/ασθενή/έτος. Καταγράφηκαν δύο υποκείμενες ομάδες συμπτωμάτων (αδρενεργικά και γλυκοπενικά). Η συνολική βαθμολογία των συμπτωμάτων μειωνόταν με την πάροδο της ηλικίας. Από τα 157 άτομα με ιστορικό υπογλυκαιμίας, τα 13 (8%) άτομα που έδωσαν ένα ιστορικό διαταραγμένης επίγνωσης υπογλυκαιμίας είχαν βιώσει σοβαρή

υπογλυκαιμία σε συχνότητα αυξημένη κατά εννέα φορές σε σύγκριση με τα άτομα τα οποία είχαν μια φυσιολογική επίγνωση υπογλυκαιμίας και ανέφεραν ότι είχαν κυρίως γλυκοπενικά συμπτώματα. Συμπερασματικά, ο κίνδυνος της υπογλυκαιμίας ήταν μεγαλύτερος με την αύξηση της διάρκειας του διαβήτη και της θεραπείας με ινσουλίνη. Παρόλο που η διαταραγμένη επίγνωση της υπογλυκαιμίας δεν ήταν συνήθης, σχετίστηκε με υψηλότερη συχνότητα σοβαρής υπογλυκαιμίας [52].

Ο κίνδυνος για υπογλυκαιμικά επεισόδια κατά τη διάρκεια της τιτλοποίησης της ινσουλίνης εξαρτάται κυρίως από την ταυτόχρονη θεραπεία με σουλφονουλουρίες και από χαρακτηριστικά του ασθενούς, όπως το χαμηλό BMI και τα χαμηλά επίπεδα C-πεπτιδίου νηστείας, σύμφωνα με έρευνα στο Diabetes, Obesity & Metabolism. Οι ερευνητές της μελέτης αναζήτησαν κλινικά αποτελέσματα για άτομα με ΣΔ2, οι οποίοι ξεκινούσαν τιτλοποίηση της ινσουλίνης glargine 100 U/mL, εξετάζοντας δεδομένα ασθενών που συμμετείχαν στην έρευνα από 16 κλινικές δοκιμές (N=3.549). Μετά την ανασκόπηση των πρώτων οκτώ εβδομάδων τιτλοποίησης, οι ερευνητές κατηγοριοποίησαν τους συμμετέχοντες στις ακόλουθες ομάδες: ασθενείς που δε βίωσαν υπογλυκαιμικό επεισόδιο (72,5%, n=2.573), ασθενείς που βίωσαν ένα έως τρία υπογλυκαιμικά επεισόδια (20,6%, n=732) και ασθενείς που βίωσαν περισσότερα ή/και τέσσερα επεισόδια (6,9%, n=244). Οι ερευνητές, επίσης, ανέλυσαν το σωματικό βάρος και τις μετατροπές στη δοσολογία της ινσουλίνης από το σημείο αναφοράς έως τις εβδομάδες 12 και 24. Οι μελετητές συμπέραναν ότι όταν η τιτλοποίηση της ινσουλίνης glargine 100 U/mL προστίθεται στη σουλφονουλουρία (χωρίς τη μετφορμίνη) και σε άτομα με χαμηλό σωματικό βάρος/BMI ή χαμηλά επίπεδα C-πεπτιδίου νηστείας προτού ξεκινήσουν τη βασική ινσουλίνη, τα υπογλυκαιμικά επεισόδια ήταν πιο πιθανά να συμβούν. Ένα επιπρόσθετο εύρημα από τη μελέτη αυτή είναι ότι δεν υπάρχει κάποια συσχέτιση μεταξύ

των υπογλυκαιμιών και συχνότητας διακοπής της αγωγής. Τα αποτελέσματα της μελέτης δείχνουν ότι οι ασθενείς με μεγαλύτερη ινσουλινοαντίσταση μπορεί να επωφεληθούν από την προσθήκη της ινσουλίνης [glargine 100 U/mL] σε ένα μη ενέσιμο θεραπευτικό σχήμα που περιλαμβάνει τη μετφορμίνη και από την αποφυγή των θεραπευτικών σχημάτων που βασίζονται σε σουλφονουλουρία ή/και τη διακοπή της, όταν ξεκινούν τη βασική ινσουλίνη. Αυτό το εύρημα υποστηρίζει την έγκαιρη προσθήκη της βασική ινσουλίνης στη μονοθεραπεία με μετφορμίνη, ειδικά σε ασθενείς με υψηλότερη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1c) και έμμεσα προτείνει ότι επιπρόσθετα φάρμακα (τα οποία μπορεί να περιλαμβάνουν άλλο ενέσιμο φάρμακο) μπορεί να απαιτούνται για να επιτευχθούν τα επιθυμητά επίπεδα HbA1c [10].

Μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση 21 κλινικών μελετών εντατικής θεραπείας με ινσουλίνη των Kansagara και συνεργατών [41] εντόπισε μια αύξηση κατά έξι φορές του κινδύνου επεισοδίων σοβαρής υπογλυκαιμίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε τέτοιου είδους θεραπεία [5].

### **Εναλλακτικά θεραπευτικά σχήματα ινσουλίνης**

Η βασική ινσουλίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια σε συνδυασμό με αντιδιαβητικά δισκία σε άτομα με ΣΔ2. Σε μια συστηματική ανασκόπηση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών [109] που συνέκριναν τη μονοθεραπεία με ινσουλίνη και τη συνδυαστική θεραπεία ινσουλίνης με αντιδιαβητικά δισκία, 13 από τις 14 μελέτες δεν έδειξαν σημαντική διαφορά στα ποσοστά υπογλυκαιμίας μεταξύ των διαφορετικών θεραπευτικών σχημάτων. Σε μια μελέτη παρατήρησης [110] σε ένα κέντρο παρακολούθησης ατόμων με ΣΔ2, 41 άτομα αντιμετωπίστηκαν με ινσουλίνη NPH (isophane) προ της νυχτερινής κατάκλισης και αντιδιαβητικά δισκία. Το 49% βίωσε

σπάνια ήπια υπογλυκαιμία από την έναρξη της θεραπείας της ινσουλίνης, με μία επίπτωση τεσσάρων επεισοδίων ανά ασθενή ανά έτος, αλλά δε βίωσε καθόλου επεισόδια σοβαρής υπογλυκαιμίας. Τα ινσουλινικά ανάλογα φαίνεται να περιορίζουν την υπογλυκαιμία.

Σε μερικές μελέτες [70,111] έχει αναφερθεί ότι ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας είναι χαμηλότερος με τη μακράς-δράσης γλαργινική ινσουλίνη και την ινσουλίνη detemir [113], όταν αυτές συγκρίθηκαν με την ινσουλίνη NPH. Η γλαργινική ινσουλίνη σχετίστηκε επίσης με χαμηλότερη συχνότητα υπογλυκαιμίας σε σχέση με τα μείγματα ινσουλίνης [114]. Τα ινσουλινικά ανάλογα ταχείας δράσης, όπως η lispro και η glulisine, σχετίστηκαν επίσης με χαμηλότερη συχνότητα υπογλυκαιμίας σε άτομα με ΣΔ2, όταν συγκρίθηκαν με τη βραχείας δράσης (διαλυτή) ανθρώπινη ινσουλίνη [115].

Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη 121 αρρένων συμμετεχόντων με ΣΔ2 [116], η χρήση αντλίας ινσουλίνης συγκρίθηκε με τις πολλαπλές δόσεις ινσουλίνης. Συγκρίσιμος γλυκαιμικός έλεγχος προέκυψε και με τα δύο θεραπευτικά σχήματα, με χαμηλότερη επίπτωση ήπιας υπογλυκαιμίας στην ομάδα της αντλίας ινσουλίνης (28,4 έναντι 9,5 επεισόδια ανά ασθενή-έτος,  $P < 0,001$ ). Παρ' όλα αυτά, δεν παρατηρήθηκε επίδραση στην επίπτωση της σοβαρής υπογλυκαιμίας.

Μελέτες για εναλλακτικές φόρμουλες ινσουλίνης [117], οι οποίες μπορεί να χορηγηθούν με την εισπνοή, περιλαμβάνουν μια εξάμηνη τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή 299 συμμετεχόντων με ΣΔ2, στους οποίους συγκρίθηκε η εισπνεόμενη ινσουλίνη με την υποδόρια. Ο γλυκαιμικός έλεγχος και στις δύο περιπτώσεις ήταν συγκρίσιμος και η εισπνεόμενη ινσουλίνη σχετίστηκε με σχετικό κίνδυνο συνολικής υπογλυκαιμίας της τάξης του 0,89 (95% ΔΕ 0,82–0,97), όταν συγκρίθηκαν με την υποδόρια ινσουλίνη [18].

## **Θεραπευτικά σχήματα βασισμένα σε NPH**

Τόσο η NPH όσο και η βραχείας δράσης Regular ινσουλίνη έχουν ελαττώματα. Η Regular ινσουλίνη χρειάζεται να χορηγηθεί 30 με 40 λεπτά πριν από το γεύμα. Δύναται να προκαλέσει όψιμη μεταγευματική υπογλυκαιμία. Η NPH ινσουλίνη που δίνεται κατά το δείπνο δρα ικανοποιητικά στους περισσότερους ασθενείς με ΣΔ2, κυρίως στους πιο παχύσαρκους ασθενείς. Παρ'όλα αυτά, η χρήση της NPH ινσουλίνης στους ασθενείς με ΣΔ2, οι οποίοι είναι αδύνατοι, είναι αρκετά ελαττωματική λόγω της νυχτερινής υπογλυκαιμίας. Η νυχτερινή υπογλυκαιμία αναμένεται κατά τη διάρκεια της μέγιστης δράση της NPH ινσουλίνης στη μείωση της γλυκόζης, γεγονός το οποίο συμβαίνει εντός οκτώ ωρών από τη χορήγησή της, μερικές φορές και νωρίτερα. Εάν η ώρα του δείπνου είναι στις 6 μ.μ., τότε η μέγιστη δράση της ινσουλίνης συμβαίνει συχνά μετά τα μεσάνυχτα, όταν οι ασθενείς κοιμούνται και δεν μπορούν εύκολα να αντιληφθούν την υπογλυκαιμία και να την αντιμετωπίσουν αποτελεσματικά [51].

## **Βασική ινσουλίνη**

Για τους περισσότερους ασθενείς με ασταθή προγράμματα ή για όσους βιώνουν σοβαρή υπογλυκαιμία, όταν βρίσκονται σε θεραπευτικό σχήμα με NPH και Regular ινσουλίνη ή άλλη ινσουλίνη βραχείας δράσης, η αλλαγή θεραπευτικού σχήματος σε μια βασική ινσουλίνη μπορεί να μειώσει τη συχνότητα και τη σοβαρότητα της υπογλυκαιμίας. Η υπερβολική εξάρτηση από τη βασική ινσουλίνη, ωστόσο, αυξάνει τον κίνδυνο καθυστερημένης υπογλυκαιμίας, συνήθως κατά τη διάρκεια της νύχτας. Αυτό είναι πιο συχνό όταν η βασική ινσουλίνη ξεπερνάει κατά πολύ το 50% της συνολικής καθημερινής δΟΣολογίας ινσουλίνης.

Στη μελέτη Treat-to-Target των Riddle και συνεργατών [70] έγινε τιτλοποίηση της δοσολογίας της βασικής ινσουλίνης NPH και της γλαργινικής. Παρόλο που η γλυκαιμική αποτελεσματικότητα ήταν παρόμοια, η γλαργινική ινσουλίνη προκαλεί σημαντικά λιγότερες νυχτερινές υπογλυκαιμίες συγκριτικά με την NPH [51].

Το χρονικό διάστημα από τα μεσάνυχτα μέχρι τις πρώτες πρωινές ώρες είναι υψηλού κινδύνου για υπογλυκαιμία με οποιαδήποτε βασική ινσουλίνη, εάν δοθεί σε μεγαλύτερη από τις ανάγκες δοσολογία. Η τιτλοποίηση της βασικής ινσουλίνης που βασίζεται στη γλυκόζη νηστείας μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο για υπογλυκαιμία, ειδικά εάν υπάρχει σημαντική μεταβλητότητα στην υπεργλυκαιμία μετά από το δείπνο. Ο πτωχός γλυκαιμικός έλεγχος μετά από το δείπνο μπορεί να κρύβει την τάση για υπογλυκαιμία κατά τη διάρκεια της νύχτας, αλλά ο βελτιωμένος έλεγχος με τιτλοποίηση της γευματικής ινσουλίνης του δείπνου μπορεί να αποκαλύψει την υπερθεραπεία της βασικής ινσουλίνης [51].

Ένα βασικό πλεονέκτημα των μακράς δράσης ινσουλινών είναι ότι εμφανίζουν ένα σημαντικά μικρότερο συνολικό κίνδυνο υπογλυκαιμίας, ενώ επιτυγχάνουν καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο συγκριτικά με την NPH ινσουλίνη [51]. Προοπτικές κλινικές μελέτες έχουν εδραιώσει ότι η γλαργινική ινσουλίνη έχει χαμηλότερο ποσοστό υπογλυκαιμίας συγκριτικά με την NPH ινσουλίνη σε ασθενείς με ΣΔ2, ένα συμπέρασμα που εξάγεται και από τη μετα-ανάλυση των Rosenstock J και συνεργατών [67]. Βάσεις δεδομένων ιατρικών αναφορών και αναφορών κλινικής εμπειρίας [68,69] υποστηρίζουν επίσης ότι η χρήση της γλαργινικής ινσουλίνης σχετίζεται με χαμηλότερη επίπτωση των συνολικών και των σοβαρών επεισοδίων υπογλυκαιμίας σε σύγκριση με την ινσουλίνη NPH και άλλες θεραπείες [29].

Σε ασθενείς με ΣΔ2 που δεν έχουν λάβει ξανά ινσουλίνη, η προσθήκη ινσουλίνης detemir στα ήδη λαμβάνοντα αντιδιαβητικά δισκία (μετφορμίνη, εκκριταγωγά ινσουλίνης και αναστολείς α-γλυκοσιδάσης) συσχετίστηκε με μείωση της τάξης του 47% σε όλα τα υπογλυκαιμικά επεισόδια και μείωση κατά 55% στη νυχτερινή υπογλυκαιμία, όταν συγκρίθηκε με την ινσουλίνη NPH [68].

### **Ταχείας δράσης ινσουλίνη**

Η τυχαιοποιημένη πολυκεντρική μελέτη των Fritsche A και συνεργατών αναφέρει μικρότερη επίπτωση της υπογλυκαιμίας με το εντατικοποιημένο basal/bolus θεραπευτικό σχήμα που χρησιμοποιεί glargine/glulisine σε σύγκριση με τη θεραπεία μειγμάτων σε έναν πληθυσμό με μακροχρόνιο ινσουλινοθεραπευόμενο διαβήτη [72].

### **Μείγματα ινσουλίνης**

Έχει αναφερθεί ότι η χρήση μειγμάτων ινσουλινικών αναλόγων μειώνει τον κίνδυνο υπογλυκαιμικών επεισοδίων σε σύγκριση με τα μείγματα ανθρώπινων ινσουλινών.

Μια μετα-ανάλυση 22 μελετών, η οποία συνέκρινε την επίδραση των μειγμάτων, της βασικής ή της γευματικής ινσουλίνης στο γλυκαιμικό έλεγχο, καθώς και τις ανεπιθύμητες ενέργειες σε άτομα με ΣΔ2, έδειξε μια μείωση στα νυχτερινά επεισόδια υπογλυκαιμίας με τη χρήση μειγμάτων ινσουλινικών αναλόγων [71].

### **Συνεχής υποδόρια έγχυση ινσουλίνης**

Η ADA και το NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) συστήνουν συνεχή υποδόρια έγχυση ινσουλίνης (Continuous sub-cutaneous insulin infusion-CSII) σε



ασθενείς που αδυνατούν να πετύχουν ευγλυκαιμία με πολλαπλές καθημερινές ενέσεις (multiple daily injections-MDI) ινσουλίνης λόγω της υπογλυκαιμίας [26].

Πρόσφατες αναφορές από μη τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες έχουν αναδείξει ότι ο βελτιωμένος γλυκαιμικός έλεγχος μπορεί να επιτευχθεί χωρίς παράλληλα να αυξάνεται ο κίνδυνος για σοβαρή υπογλυκαιμία όταν οι ασθενείς αλλάζουν θεραπευτικό σχήμα από MDI σε CSII [112].

### **3.7.3 ΝΕΟΤΕΡΑ ΑΝΤΙΔΙΑΒΗΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ**

Οι σύγχρονες φαρμακευτικές επιλογές για το ΣΔ2 βασίζονται στην αύξηση της διαθεσιμότητας της ινσουλίνης (είτε μέσω άμεσης διαχείρισης της ινσουλίνης είτε μέσω παραγόντων που προωθούν την έκκρισή της), βελτιώνοντας την ινσουλινοευαισθησία, καθυστερώντας τη μεταφορά και την απορρόφηση των υδατανθράκων από τον γαστρεντερικό σωλήνα ή αυξάνοντας την απέκκριση της γλυκόζης από τα ούρα. Οι θεραπείες βασισμένες σε GLP-1 (Glucagon-like peptide-1) (π.χ. DPP-4 [dipeptidyl peptidase-4] αναστολείς, GLP-1 αγωνιστές) επιδρούν στο γλυκαιμικό έλεγχο μέσω διαφόρων μηχανισμών, συμπεριλαμβανομένης και της ενίσχυσης της γλυκοζο-εξαρτώμενης έκκρισης ινσουλίνης, της καθυστέρησης της κένωσης του στομάχου και της μείωσης της μεταγευματικής γλυκαγόνης και της πρόσληψης τροφής.

#### **3.7.3.α GLP-1 ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ**

Από την ανασκόπηση του Alan J. Garber [98] συμπεραίνουμε ότι τόσο η εξενατίδη όσο και η λιραγλουτίδη είχαν χαμηλά ποσοστά υπογλυκαιμιών. Σύμφωνα με την ανασκόπηση του Gude D, η θεραπεία με αγωνιστές GLP-1, δεν προκαλεί υπογλυκαιμία, εκτός εάν συνδυαστεί με θεραπείες που μπορούν να προκαλέσουν υπογλυκαιμία [118].

Σε μια συγκριτική μελέτη στην οποία ερευνήθηκε η προσθήκη γλαργινικής ινσουλίνης ή εξενατίδης στη θεραπεία με μετφορμίνη, κανένα επεισόδιο σοβαρής υπογλυκαιμίας δε σημειώθηκε. Ωστόσο, πτώση της γλυκόζης κάτω από 60 mg/dl συνέβη σε ποσοστό 24,2% αυτών που αντιμετωπίστηκαν με ινσουλίνη και σε ποσοστό 8,3% αυτών που αντιμετωπίστηκαν με εξενατίδη [83].

Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας των Filippatos T και συνεργατών [119] αναφέρει ότι ο συνδυασμός αγωνιστών GLP-1 και μετφορμίνης δεν έχει συσχετιστεί με αύξηση στη συχνότητα και στη σοβαρότητα των υπογλυκαιμικών επεισοδίων [126]. Ωστόσο, σε κλινικές μελέτες που εξετάζουν το συνδυασμό των αγωνιστών GLP-1 με σουλφονουρία (με ή χωρίς μετφορμίνη) ή ινσουλίνη, η επίπτωση της υπογλυκαιμίας, παρόλο που είναι συνολικά χαμηλή, αυξήθηκε, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο [127,128].

Παρουσιάζει ενδιαφέρον το γεγονός ότι η ταυτόχρονη έγχυση ενός GLP-1 αγωνιστή και μιας σουλφονουρίας σε πάγκρεας ποντικού οδήγησε σε αποσύνδεση των ινσουλινοτροπικών δράσεων του αγωνιστή GLP-1 από την εξάρτηση του από τη γλυκόζη [129]. Έτσι εξηγείται η αύξηση των υπογλυκαιμικών επεισοδίων με τη συγχορήση GLP-1 αγωνιστών και σουλφονουριών. Συνεπώς, συστήνεται η μείωση της δόσολογίας σουλφονουρίας ή ινσουλίνης σε ασθενείς που τις λαμβάνουν ήδη, όταν πρόκειται να προστεθεί στην αγωγή αγωνιστής GLP-1, έτσι ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος της υπογλυκαιμίας [104].

### 3.7.3.β DPP-4 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ

Τα καταγεγραμμένα ποσοστά υπογλυκαιμίας είναι πολύ χαμηλά κατά τη διάρκεια της αναστολής DPP-4, γεγονός που είναι αναμενόμενο λόγω των εξαρτώμενων από τη γλυκόζη επιδράσεων στο GLP-1. Περισσότερη εμπειρία υπάρχει για τη σιταγλιπτίνη και τη βιλνταγλιπτίνη, οι οποίες και οι δύο έχουν μια μακρά διάρκεια δράσης, επιτρέποντας την χορήγηση μία φορά την ημέρα. Τόσο η σιταγλιπτίνη όσο και η βιλνταγλιπτίνη είναι ασφαλείς, καλώς ανεκτές και με μικρό κίνδυνο για υπογλυκαιμία [19].

Είναι γνωστό ότι η αντιδιαβητική θεραπεία με αναστολείς DPP-4 σχετίζεται με χαμηλό κίνδυνο υπογλυκαιμίας. Οι Siri Malmgren και Bo Ahrén υπέθεσαν ότι οι αναστολείς DPP-4 προλαμβάνουν την υπογλυκαιμία λόγω αύξησης της καταστολής της έκκρισης γλυκαγόνης μέσω της ορμόνης ινκρετίνης GIP (glucose-dependent insulintropic polypeptide). Χρησιμοποίησαν ένα υπερινσουλιναϊκό-υπογλυκαιμικό clamp (hyperinsulinaemic–hypoglycaemic clamp) που είχε στοχο τα 2,5 mmol/l. Εξέτασαν τις επιδράσεις του αναστολέα DPP-4 βιλνταγλιπτίνη και της έγχυσης του GIP σε σταθερό ρυθμό έγχυσης γλυκόζης (GIR) και την αναστολή έκκρισης της γλυκαγόνης στα ποντίκια. Ακολούθως, χρησιμοποίησαν ένα υπερινσουλιναϊκό-υπογλυκαιμικό κλοιό (clamp) σε ποντίκια που ήταν φορείς μιας γενετικής έλλειψης του υποδοχέα GIP (GIPR<sup>-/-</sup> mice) ή του υποδοχέα γλυκαγόνης (GCGR<sup>-/-</sup> mice).

Ο ρυθμός έγχυσης γλυκόζης (glucose infusion rate-GIR) μειώθηκε κατά  $89 \pm 3,1\%$  ( $p = 7,0 \times 10^{-6}$ ) από τη βιλνταγλιπτίνη και κατά  $38,8 \pm 12,6\%$  ( $p = 0,040$ ) από το GIP στα ποντίκια με το φυσιολογικό φαινότυπο, ενώ το GIR αυξήθηκε τόσο στα GIPR<sup>-/-</sup> (στο  $33,0 \pm 6,8$  από  $14 \pm 2,9 \mu\text{mol kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ ,  $p = 0,017$ ) όσο και στα GCGR<sup>-/-</sup> ποντίκια (στο  $59,4 \pm 1,1$  από  $16,5 \pm 2,4 \mu\text{mol kg}^{-1} \text{min}^{-1}$ ,  $p = 8,2 \times 10^{-7}$ ) συγκριτικά με αυτά με το

φυσιολογικό φαινότυπο. Αντίθετα, ούτε η βιλνταγλιπτίνη, ούτε το GIP είχε καμία επίδραση στο ρυθμό έγχυσης γλυκόζης (GIR) στα GCGR<sup>-/-</sup> ποντίκια. Επιπλέον, η βιλνταγλιπτίνη αύξησε το ανέπαφο GIP τέσσερις έως οκτώ φορές κατά τη διάρκεια της υπογλυκαιμίας και η αντιρροπιστική αύξηση στα επίπεδα της γλυκαγόνης κατά τη διάρκεια της υπογλυκαιμίας αυξήθηκε από τη βιλνταγλιπτίνη και το GIP. Συμπερασματικά, προτείνουν ότι η αναστολή του DPP-4 προστατεύει από υπογλυκαιμία αυξάνοντας την αναστολή έκκρισης γλυκαγόνης μέσω ενός άξονα GIP–γλυκαγόνης [14].

Η ανασκόπηση του Βο Αιτέν συνοψίζει εμπειρίες από την αναστολή DPP-4 στη θεραπεία του ΣΔ2, εστιάζοντας στη σιταγλιπτίνη. Έχει φανεί σε αρκετές κλινικές μελέτες ότι η σιταγλιπτίνη βελτιώνει το μεταβολικό έλεγχο στο ΣΔ2, τόσο όταν χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία, όσο και όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με μετφορμίνη, σουλφονουρία, θειαζολιδινεδιόνες ή ινσουλίνη. Η σιταγλιπτίνη έχει ένα ευνοϊκό προφίλ ασφαλείας, είναι καλώς ανεκτή, με ελάχιστο κίνδυνο υπογλυκαιμίας. Επιπλέον, η σιταγλιπτίνη δεν επηρεάζει το σωματικό βάρος ή προκαλεί ελαφριά μείωσή του. Η σιταγλιπτίνη μπορεί να χρησιμοποιείται στα πρώιμα στάδια του ΣΔ2, σε συνδυασμό με μετφορμίνη ή άλλες θεραπείες σε άτομα με ανεπαρκή γλυκαιμικό έλεγχο, όταν λαμβάνουν τις προαναφερθείσες αγωγές ως μονοθεραπείες. Η σιταγλιπτίνη μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με ινσουλίνη σε πιο προχωρημένα στάδια της νόσου.

Η υπογλυκαιμία είναι σπάνια (<3%) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αναστολείς DPP-4 ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με μετφορμίνη ή θειαζολιδινεδιόνες. Ο χαμηλός βαθμός υπογλυκαιμίας συνειδητοποιείται όταν γίνεται η σύγκριση με τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας που προκαλούν οι σουλφονουρίες. Η υπογλυκαιμία φάνηκε να είναι πιο συνηθισμένη όταν η σιταγλιπτίνη προστέθηκε στην τρέχουσα αγωγή με γλιμεπιρίδη. Η

επίπτωση της υπογλυκαιμίας ήταν 12% έναντι του 2% της ομάδας που δόθηκε η γλιμεπιρίδη ως μονοθεραπεία. Ο πιθανός κίνδυνος για υπογλυκαιμία όταν συνδυάζεται η σιταγλιπτίνη με σουλφονουλιδίες μπορεί να είναι λόγω ενός διακοπτόμενου μηχανισμού των σουλφονουλιδιών προς τις εξαρτώμενες από τη γλυκόζη δράσεις του GLP-1. Αυτός ο κίνδυνος, ωστόσο, πρέπει να αξιολογηθεί λεπτομερέστερα. Εάν επιβεβαιωθεί η αύξηση της συχνότητας της υπογλυκαιμίας στο συνδυασμό της σιταγλιπτίνης με μια σουλφονουλιδία, κλινικό επακόλουθο είναι η ανάγκη μείωσης της δόσολογίας της σιταγλιπτίνης ή της σουλφονουλιδίας όταν αυτές χορηγούνται σε συνδυασμό. Παρομοίως, όταν συνδυάζεται με ινσουλίνη, υπάρχει μεγαλύτερος κίνδυνος υπογλυκαιμίας από τη σιταγλιπτίνη [15].

Η επίπτωση της υπογλυκαιμίας αυξάνεται όταν ασθενείς, οι οποίοι λαμβάνουν ήδη θεραπεία με ινσουλίνη ή σουλφονουλιδία, ξεκινούν να λαμβάνουν σιταγλιπτίνη, σαξαγλιπτίνη ή λιναγλιπτίνη. Αξίζει να σημειωθεί ότι ο υπογλυκαιμικός κίνδυνος ήταν παρόμοιος με αυτόν του εικονικού φαρμάκου σε ασθενείς που θεραπεύτηκαν με βιλνταγλιπτίνη ή αλογλιπτίνη ακόμα και σε ασθενείς που λάμβαναν ήδη ινσουλίνη ή σουλφονουλιδία. Συνολικά, οι αναστολείς DPP-4 δε σχετίζονται με μεγαλύτερο κίνδυνο για υπογλυκαιμία συγκριτικά με τη μετφορμίνη ως μονοθεραπεία ή με την πιογλιταζόνη ως δεύτερης γραμμής θεραπεία.

Σε μια μετανάλυση σε δεδομένα ασθενών [122], η επίπτωση της υπογλυκαιμίας ήταν παρόμοια μεταξύ ασθενών που λαμβάνουν σιταγλιπτίνη και ασθενών που θεραπεύονται με μετφορμίνη ή με μια θειαζολιδινεδιόνη. Επιπλέον, ο υπογλυκαιμικός κίνδυνος στη θεραπεία με τη βιλνταγλιπτίνη ήταν χαμηλότερος σε σχέση με τη θεραπεία με κάποια σουλφονουλιδία (σχετικός κίνδυνος 0,25; 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,10–0,64) και

παρόμοιος με τη θεραπεία με μετφορμίνη, θειαζολιδινεδιόνες και αναστολείς α-γλυκοσιδάσης [16].

Παρά τον πολύ χαμηλό κίνδυνο της υπογλυκαιμίας κατά τη διάρκεια θεραπείας με αναστολείς DPP-4, μπορεί να υπάρχει μια ανησυχία ότι εάν η υπογλυκαιμία εξελιχθεί, η αναστολή DPP-4 μπορεί να συμβιβάσει την αντιρροπιστική της ρύθμιση, εάν συσχετίζεται με την αναστολή της έκκρισης γλυκαγόνης κάτω από αυτές τις συνθήκες.

Μια πρόσφατη μελέτη [123] ερευνήσε το προαναφερθέν ζήτημα εξετάζοντας την απάντηση της γλυκαγόνης στην υπογλυκαιμία σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με τον αναστολέα DPP-4 βιλνταγλιπτίνη. Βρέθηκε ότι αντίθετα με την αναστολή της έκκρισης γλυκαγόνης μετά την κατανάλωση γεύματος από τη βιλνταγλιπτίνη, δηλαδή όταν τα επίπεδα γλυκόζης είναι υψηλά, η απάντηση της γλυκαγόνης στην υπογλυκαιμία δεν ανεστάλη. Αυτή η διατηρημένη έκκριση γλυκαγόνης κατά τη διάρκεια της υπογλυκαιμίας σε ασθενείς που θεραπεύονταν με βιλνταγλιπτίνη δείχνει ότι η αναστολή DPP-4 προλαμβάνει την υπογλυκαιμία. Αυτή η πρόληψη μπορεί να είναι λόγω της βελτιωμένης αίσθησης γλυκόζης στα α-κύτταρα, τέτοια ώστε η αναστολή DPP-4, διαμέσου του GLP-1, επαναφέρει και βελτιώνει τη δράση της γλυκόζης πάνω στην έκκριση γλυκαγόνης, δηλαδή αυξάνει την αναστολή της έκκρισης γλυκαγόνης σε υψηλά επίπεδα γλυκόζης, αλλά μεγιστοποιεί τη διέγερση της έκκρισης γλυκαγόνης σε χαμηλά επίπεδα γλυκόζης. Μια παρόμοια μελέτη με τη σιταγλιπτίνη εγγυάται να εξετάσει εάν η σιταγλιπτίνη, όπως η βιλνταγλιπτίνη, θα μπορούσε να προλάβει την υπογλυκαιμία [15].

### 3.7.3.γ SGLT2 ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ

Εφόσον ο τρόπος δράσης των SGLT2 αναστολέων είναι ανεξάρτητος από την ινσουλίνη, αναμένεται ότι οι SGLT2 αναστολείς δρουν ανεξάρτητα από τη λειτουργία των παγκρεατικών β-κυττάρων και την ινσουλινοαντίσταση. Συνεπώς, θα υπάρξει περιορισμένη απώλεια της δραστικότητας των SGLT2 αναστολέων, όταν η λειτουργία των β-κυττάρων αναπόφευκτα θα χειροτερέψει με την πάροδο του χρόνου. Επιπλέον, η αναστολή των SGLT2 δε σχετίζεται με τη φυσιολογική ενδογενή παραγωγή γλυκόζης σε απάντηση στην υπογλυκαιμία, ούτε διεγείρει την απελευθέρωση ινσουλίνης. Ο τρόπος δράσης των αναστολέων SGLT2 δε θα πρέπει να αυξάνει τον κίνδυνο των υπογλυκαιμικών επεισοδίων. Ο καινοτόμος μηχανισμός δράσης των αναστολέων SGLT2, επίσης, επιτρέπει να χορηγηθεί σε συνδυασμό με οποιονδήποτε από τους παράγοντες που μειώνουν τη γλυκόζη, συμπεριλαμβανομένης και της ινσουλίνης, καθώς δε μοιράζονται κοινά μονοπάτια μηχανισμών δράσης. Η ικανότητα των SGLT2 αναστολέων να αυξάνουν την απέκκριση γλυκόζης από τα ούρα εξαρτάται από την παρουσία ενός φυσιολογικού GFR και έτσι το γλυκαιμικό αποτέλεσμα ενός SGLT2 αναστολέα αναμένεται να είναι χαμηλότερο σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ) και μειωμένο GFR [7].

Η επίπτωση της υπογλυκαιμίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με SGLT2 αναστολείς είναι γενικά χαμηλή, εκτός από ομάδες που λάμβαναν και θεραπεία με σουλφονουλουρίες ή ινσουλίνη. Μια μετα-ανάλυση μελετών του 2013 των Βασιλάκου και συνεργατών πάνω στους SGLT2 αναστολείς (νταπαγλιφλοζίνη και καναγλιφλοζίνη) συμπέρανε ότι ο κίνδυνος υπογλυκαιμίας ήταν παρόμοιος με αυτόν των άλλων παραγόντων (ο λόγος σχετικών πιθανοτήτων έναντι του εικονικού φαρμάκου είναι 1,28 [95% ΔΕ 0,99,

1,65;  $P=0\%$ ], ενώ ο λόγος σχετικών πιθανοτήτων έναντι άλλων αντιδιαβητικών παραγόντων είναι 0,44 [95% ΔΕ 0,35, 0,54;  $P=93\%$ ] [11].

Όπως φάνηκε σε τυχαιοποιημένες μελέτες για τη νταπαγλιφλοζίνη, δεν υπήρξαν σοβαρά επεισόδια υπογλυκαιμίας όταν αυτή χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία, αλλά ένας αυξημένος κίνδυνος υπογλυκαιμικών επεισοδίων παρατηρήθηκε όταν προστέθηκε στη θεραπεία σουλφονουρία ή ινσουλίνη. Ωστόσο, τα επεισόδια αυτά ήταν κυρίως ήπια (ορίστηκαν είτε ως συμπτωματικά επεισόδια με τριχοειδική γλυκόζη ή γλυκόζη αίματος  $<3.5$  mmol/L [ $<63$  mg/dl] ανεξάρτητα από την ανάγκη εξωγενούς χορήγησης, είτε ως ασυμπτωματικά επεισόδια με τριχοειδική γλυκόζη ή γλυκόζη αίματος  $<3.5$  mmol/L [ $<63$  mg/dl] ) [12,13].

Παρόμοια ευρήματα παρατηρήθηκαν με την καναγλιφλοζίνη, με ένα χαμηλό κίνδυνο υπογλυκαιμίας μεταξύ των ατόμων που έλαβαν καναγλιφλοζίνη ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλους αντι-υπεργλυκαιμικούς παράγοντες που δε σχετίζονται με υπογλυκαιμία. Μια αυξημένη επίπτωση υπογλυκαιμίας παρατηρήθηκε όταν η καναγλιφλοζίνη συνδυάστηκε με ινσουλίνη ή με σουλφονουρίες. Οι οδηγίες χορήγησης για την καναγλιφλοζίνη και τη νταπαγλιφλοζίνη προτείνουν τη μείωση της δοσολογίας της ινσουλίνης και των ινσουλινικών εκκριταγωγών για να μειώσουν τον κίνδυνο της υπογλυκαιμίας, όταν συγχρηγοούνται με τον αντίστοιχο SGLT2 αναστολέα [7].

Η συχνότητα της υπογλυκαιμίας της εμπαγλιφλοζίνης ήταν επίσης χαμηλή και συγκρίσιμη με του εικονικού φαρμάκου, όταν αυτή χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία. Για την εμπαγλιφλοζίνη που προστέθηκε στη μετφορμίνη και σε σουλφονουρία, η συχνότητα υπογλυκαιμίας ήταν μεγαλύτερη σε σχέση με τη μονοθεραπεία με εμπαγλιφλοζίνη, αλλά κανένα από αυτά τα επεισόδια υπογλυκαιμίας δε χρειάστηκαν εξωγενή παρέμβαση για την αποκατάσταση της ευγλυκαιμίας [124]. Όταν η εμπαγλιφλοζίνη προστέθηκε στη



βασική ινσουλίνη, δεν παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος υπογλυκαιμίας συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο [125].

Σύμφωνα με την ανασκόπηση των Filippas-Ntekouan S και συνεργατών, οι SGLT2 αναστολείς δεν αυξάνουν τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας, ακόμα και όταν συγχορηγούνται με ινσουλίνη, αλλά μπορεί να χρειαστεί μείωση στη δοσολογία των σουλφονουλουριών σε περίπτωση συγχορήγησης [85].

Ένα σύνολο από 24 κλινικές δοκιμές συμπεριέλαβε 10.032 ασθενείς στην ανάλυση. Τα συνολικά αποτελέσματα έδειξαν ότι όλα τα θεραπευτικά σχήματα συσχετίστηκαν με σημαντικά μεγαλύτερο κίνδυνο για υπογλυκαιμία συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο με εξαίρεση το σχήμα σουλφονουλουρίας με αναστολέα SGLT2 (λόγος σχετικών πιθανοτήτων 1,35; 95% ΔΕ, 0,81-2,25) και αναστολέα α-γλυκοσιδάσης (λόγος σχετικών πιθανοτήτων 1,16; 95% ΔΕ, 0,55-2,44). Οι σουλφονουλουρίες όταν συνδυάστηκαν με GLP-1 αγωνιστή συσχετίστηκαν με την πιο σημαντική αύξηση στον κίνδυνο υπογλυκαιμίας [8].

## Συζήτηση

Η υπογλυκαιμία είναι συχνή επιπλοκή στους ασθενείς με ΣΔ2. Καθώς η επίπτωση της μεταβολικής αυτής νόσου αυξάνεται, τα υπογλυκαιμικά επεισόδια γίνονται όλο και πιο συχνά. Το γεγονός αυτό αποτελεί πρόκληση για τον κλινικό ιατρό, ο οποίος οφείλει να ενημερώνεται σχετικά με τα νέα θεραπευτικά μέσα και μαζί με τον ασθενή να καθορίσει τους γλυκαιμικούς στόχους και την αντιδιαβητική αγωγή.

Σε αντίθεση με την ινσουλίνη και τα ινσουλινоекκκριτικά φάρμακα (σουλφονουλουρίες, μεγλιπινίδες), τα υπόλοιπα φάρμακα δεν προκαλούν υπογλυκαιμία. Ο κίνδυνος της υπογλυκαιμίας αυξάνεται σε περίπτωση συγχορήγησης με ινσουλίνη ή

ινσουλινοεκκριτικά φάρμακα. Η συχνότητα της υπογλυκαιμίας είναι χαμηλότερη σε άτομα που λαμβάνουν σουλφονουλιδίες συγκριτικά με αυτούς που λαμβάνουν ινσουλίνη, αλλά πιθανόν να είναι υποεκτιμημένη.

Τα νεότερα αντιδιαβητικά φάρμακα, λόγω του μηχανισμού δράσης τους, προκαλούν λιγότερες υπογλυκαιμίες. Για το λόγο αυτό, συστήνεται η χορήγησή τους, όπου αυτό είναι εφικτό.

#### **4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Συμπερασματικά, ανασκοπώντας τη διεθνή τρέχουσα βιβλιογραφία σχετικά με τη θεραπεία του ΣΔ2 προκύπτει ότι όσο πιο αυστηρός ο γλυκαιμικός έλεγχος και άρα όσο πιο αυστηροί είναι οι στόχοι της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, τόσο αυξάνεται η πιθανότητα και η σοβαρότητα των υπογλυκαιμικών επεισοδίων. Κατά τον θεραπευτικό σχεδιασμό, οφείλει ο κλινικός ιατρός να λάβει υπόψη του τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του κάθε ασθενή (π.χ. ηλικία, τρόπος ζωής, άσκηση) και να τον ενημερώσει για τους περιορισμούς και τους πιθανούς κινδύνους της κάθε θεραπευτικής επιλογής, ώστε μαζί με τον ασθενή να επιλέξουν την κατάλληλη αντιδιαβητική αγωγή και να θέσουν τους στόχους της θεραπείας. Η επίτευξη επαρκούς γλυκαιμικού ελέγχου χωρίς την πρόκληση υπογλυκαιμίας είναι το κλειδί για την παροχή ιδανικής φροντίδας στα άτομα με ΣΔ2.

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

- [1]. American Diabetes Association (ADA). Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018; 41(Suppl.1): S13–S27.
- [2]. The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 33) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352: 837–853.
- [3]. The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352: 854–865.
- [4]. American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. Defining and Reporting Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 1245-1249.
- [5]. Herzog. R, Sherwin R, Rothman D. Insulin-Induced Hypoglycemia and Its Effect on the Brain Unraveling Metabolism by In Vivo Nuclear Magnetic Resonance. *Diabetes Care* 2011; 60: 1856-1858.
- [6]. The DCCT Research Group. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): results of feasibility study. *Diabetes Care* 1987; 10: 1-19.
- [7]. Michael A Nauck. Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Drug Des Devel Ther* 2014; 8: 1335–1380.

- [8]. Dan Qian, Tiantian Zhang, Xiangping Tan, *et al.* Comparison of antidiabetic drugs added to sulfonylurea monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: A network meta-analysis. *PLoS One* 2018; 27: 13:e0202563.
- [9]. Misra-Hebert AD, Pantalone KM, Ji X, *et al.* Patient Characteristics Associated With Severe Hypoglycemia in a Type 2 Diabetes Cohort in a Large, Integrated Health Care System From 2006 to 2015. *Diabetes Care* 2018; 41: 1164-1171.
- [10]. Brian M. Frier, Wolfgang Landgraf, Mei Zhang, *et al.* Hypoglycaemia risk in the first 8 weeks of titration with insulin glargine 100 U/mL in previously insulin-naive individuals with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 2894-2898.
- [11]. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, *et al.* Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013; 159: 262–274.
- [12]. Strojek K, Yoon KH, Hruby V, *et al.* Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with glimepiride: a randomized, 24-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 928–938.
- [13]. Wilding JP, Woo V, Soler NG, *et al.* Long-term efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus receiving high doses of insulin: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012; 156: 405–415.
- [14]. Siri Malmgren, Bo Ahrén. DPP-4 inhibition contributes to the prevention of hypoglycaemia through a GIP–glucagon counterregulatory axis in mice. *Diabetologia* 2015; 58: 1091-1099.
- [15]. Bo Ahrén. Use of DPP-4 inhibitors in type 2 diabetes: focus on sitagliptin. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2010; 3: 31–41.

[16]. Thomas Karagiannis, Panagiota Boura, Apostolos Tsapas. Safety of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors: a perspective review. *Ther Adv Drug Saf* 2014; 5: 138–146.

[17]. <https://www.uptodate.com/contents/dipeptidyl-peptidase-4-dpp-4-inhibitors-for-the-treatment-of-type-2-diabetes-mellitus>

[18]. Nicola N. Zammitt, Brian M. Frier. Hypoglycemia in Type 2 Diabetes Pathophysiology, frequency, and effects of different treatment modalities. *Diabetes Care* 2005; 28: 2948-2961.

[19]. Bo Ahrén. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors Clinical data and clinical implications. *Diabetes Care* 2007; 30 :1344-1350.

[20]. Christoph Rosak, Gabriele Mertes. Critical evaluation of the role of acarbose in the treatment of diabetes: patient considerations. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2012; 5: 357–367.

[21]. Segel SA, Paramore DA, Cryer PE. Hypoglycemia-associated autonomic failure in advanced type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 724 –733.

[22]. Raverdy V, Baud G, Pigeyre M, *et al.* Incidence and Predictive Factors of Postprandial Hyperinsulinemic Hypoglycemia After Roux-en-Y Gastric Bypass: A Five year Longitudinal Study. *Ann Surg* 2016; 264: 878-885.

[23]. Marisa E Desimone, Ruth S Weinstock. Non-Diabetic Hypoglycemia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2013; 98: 39–40.

[24]. American Diabetes Association (ADA).

A) <https://www.diabetes.org/diabetes/medication-management/blood-glucose-testing-and-control/hypoglycemia>

B) <https://www.diabetes.org/diabetes/complications>

- [25]. Cryer PE. Mechanisms of sympathoadrenal failure and hypoglycemia in diabetes. *J Clin Invest* 2006; 116: 1470-1473.
- [26]. Sanjay Kalra, Jagat Jyoti Mukherjee, Subramaniam Venkataraman, *et al.* Hypoglycemia: The neglected complication. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17: 819–834.
- [27]. Gita Shafiee, Mohammadreza Mohajeri-Tehrani, Mohammad Pajouhi, Bagher Larijani. The importance of hypoglycemia in diabetic patients. *J Diabetes Metab Disord* 2012; 11: 17.
- [28]. Mark N. Feinglos, M. Angelyn Bethel. Type 2 diabetes mellitus. An Evidence-Based Approach to Practical Management. Humana Press 2008.
- [29]. Dailey G, Strange P. Lower severe hypoglycemia risk: insulin glargine versus NPH insulin in type 2 diabetes. *Am J Manag Care* 2008; 14: 25-30.
- [30]. Ng CL. Hypoglycaemia in nondiabetic patients - an evidence. *Aust Fam Physician* 2010; 39: 399-404.
- [31]. Greco D, Angileri G. Drug-induced severe hypoglycaemia in Type 2 diabetic patients aged 80 years or older. *Diabetes Nutr Metab* 2004; 17: 23-26.
- [32]. Holstein A, Egberts EH. Risk of hypoglycaemia with oral antidiabetic agents in patients with Type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003; 111: 405-414.
- [33]. Greco D, Pisciotta M, Gambina F, Maggio F. Severe hypoglycaemia leading to hospital admission in type 2 diabetic patients aged 80 years or older. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2010; 118: 215-219.
- [34]. Cryer PE. Hypoglycemia in diabetes: pathophysiological mechanisms and diurnal variation. *Prog Brain Res* 2006; 153: 361-365.

- [35]. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, *et al.* Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 709-728.
- [36]. Nicholas Tentolouris, Alexandros Andrianakos, Georgios Karanikolas, *et al.* Type 2 diabetes mellitus is associated with obesity, smoking and low socioeconomic status in large and representative samples of rural, urban, and suburban adult Greek populations. *Hormones(Athens)* 2012; 11: 458-467.
- [37]. Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση του διαβητικού ασθενούς. Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία.Εις:www.ede.gr
- [38]. Surabhi Dangi-Garimella. The Persistent Complication of Hypoglycemia in Diabetics. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17: 819–834.
- [39]. Jokiaho AJ, Donovan CM, Watts AG. The rate of fall of blood glucose determines the necessity of forebrain-projecting catecholaminergic neurons for male rat sympathoadrenal responses. *Diabetes* 2014; 63: 2854-2865.
- [40]. Bohland M, Matveyenko AV, Saberi M, *et al.* Activation of hindbrain neurons is mediated by portal-mesenteric vein glucosensors during slow-onset hypoglycemia. *Diabetes* 2014; 63: 2866-2875.
- [41]. Kansagara D, Fu R, Freeman M, Wolf F, Helfand M. Intensive insulin therapy in hospitalized patients: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2011; 154: 268-282.
- [42]. Kim C.C. van de Ven, Bastiaan E. de Galan, Marinette van der Graaf, *et al.* Effect of Acute Hypoglycemia on Human Cerebral Glucose Metabolism Measured by <sup>13</sup>C Magnetic Resonance Spectroscopy. *Diabetes* 2011; 60: 1467–1473.
- [43]. Jiang L, Herzog RI, Mason GF, *et al.* Recurrent antecedent hypoglycemia alters neuronal oxidative metabolism in vivo. *Diabetes.* 2009; 58: 1266-1274.

- [44]. Michael Bodmer, Christian Meier, Stephan Krähenbühl, Susan S. Jick, Christoph R. Meier. Metformin, Sulfonylureas, or Other Antidiabetes Drugs and the Risk of Lactic Acidosis or Hypoglycemia. A nested case-control analysis. *Diabetes Care* 2008; 31: 2086–2091.
- [45]. Christianne L. Roumie, Jea Young Min, Robert A. Greevy, *et al.* Risk of hypoglycemia following intensification of metformin treatment with insulin versus sulfonylurea. *CMAJ* 2016; 188: 104–112.
- [46]. Judith van Dalem, Martijn C G J Brouwers, Coen D A Stehouwer, *et al.* Risk of hypoglycaemia in users of sulphonylureas compared with metformin in relation to renal function and sulphonylurea metabolite group: population based cohort study. *BMJ* 2016; 354: i3625.
- [47]. Leonard CE, Han X, Brensinger CM, *et al.* Comparative risk of serious hypoglycemia with oral antidiabetic monotherapy: A retrospective cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2018; 27: 9-18.
- [48]. Angela Marie Abbatecola, Mario Bo, Mario Barbagallo, *et al.* Severe Hypoglycemia Is Associated With Antidiabetic Oral Treatment Compared With Insulin Analogs in Nursing Home Patients With Type 2 Diabetes and Dementia: Results From the DIMORA Study. *JAMDA* 2015; 16: 4:349.e7–349.e12.
- [49]. Kathleen Dungan, Jennifer Merrill, Clarine Long , Philip Binkley. Effect of beta blocker use and type on hypoglycemia risk among hospitalized insulin requiring patients. *Cardiovasc Diabetol* 2019; 18: 163.
- [50]. Saul Genuth. Should Sulfonylureas Remain an Acceptable First-Line Add-on to Metformin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes? No, It's Time to Move On! *Diabetes Care* 2015; 38: 170-175.



- [51]. Anthony L. McCall. Insulin Therapy and Hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2012; 41: 57–87.
- [52]. Henderson JN, Allen KV, Deary IJ, Frier BM. Hypoglycaemia in insulin-treated Type 2 diabetes: frequency, symptoms and impaired awareness. *Diabet Med* 2003; 20: 1016-1021.
- [53]. UK Hypoglycaemia Study Group. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia* 2007; 50: 1140-1147.
- [54]. ACCORD Study Group, Buse JB, Bigger JT, Byington RP, *et al.* Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial: design and methods. *Am J Cardiol* 2007; 99: 21i-33i.
- [55]. Rory J. McCrimmon, Zhentao Song, Haiying Cheng, *et al.* Corticotrophin-releasing factor receptors within the ventromedial hypothalamus regulate hypoglycemia-induced hormonal counterregulation. *J Clin Invest* 2006; 116: 1723–1730.
- [56]. Matyka K, Evans M, Lomas J, *et al.* Altered hierarchy of protective responses against severe hypoglycemia in normal aging in healthy men. *Diabetes Care* 1997; 20: 135-141.
- [57]. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Incidence and risk factors for serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1681-1686.
- [58]. Bolli GB, Tsalikian E, Haymond MW, Cryer PE, Gerich JE. Defective glucose counterregulation after subcutaneous insulin in noninsulin-dependent diabetes mellitus. Paradoxical suppression of glucose utilization and lack of compensatory increase in

glucose production, roles of insulin resistance, abnormal neuroendocrine responses, and islet paracrine interactions. *J Clin Invest* 1984; 73: 1532-1541.

[59]. H Shamon, S Friedman, C Canton, *et al.* Increased epinephrine and skeletal muscle responses to hypoglycemia in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1994; 93: 2562–2571.

[60]. Spyer G, Hattersley AT, MacDonald IA, Amiel S, MacLeod KM. Hypoglycaemic counter-regulation at normal blood glucose concentrations in patients with well controlled type-2 diabetes. *Lancet* 2000; 356: 1970-1974.

[61]. Ohno T, Toyama T, Hoshizaki H, *et al.* Evaluation of cardiac sympathetic nervous function by <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy in insulin-treated non-insulin dependent diabetics with hypoglycemia unawareness. *Intern Med* 1996; 35: 94-99.

[62]. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14: 88-98.

[63]. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP Jr, Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2009; 301: 1565-1572.

[64]. Cryer PE. Hypoglycemia, functional brain failure, and brain death. *J Clin Invest.* 2007; 117: 868–870.

[65]. Auer RN, Hugh J, Cosgrove E, Curry B. Neuropathologic findings in three cases of profound hypoglycemia. *Clin Neuropathol* 1989; 8: 63-68.

[66]. Bree AJ, Puente EC, Daphna-Iken D, Fisher SJ. Diabetes increases brain damage caused by severe hypoglycemia. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2009; 297: 194-201.

[67]. Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, *et al.* Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a metaanalysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 950-955.

[68]. Hermansen K, Davies M, Derezinski T, *et al.* A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucoselowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29:1269-1274.

[69]. Meneghini LF, Rosenberg KH, Koenen C, Merilainen MJ, Luddeke HJ. Insulin detemir improves glycaemic control with less hypoglycaemia and no weight gain in patients with type 2 diabetes who were insulin naive or treated with NPH or insulin glargine: clinical practice experience from a German subgroup of the PREDICTIVE study. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 418-427.

[70]. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J, Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003; 26: 3080-3086.

[71]. Lasserson DS, Glasziou P, Perera R. Optimal insulin regimens in type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2009; 52: 1990–2000.

[72]. Fritsche A, Larbig M, Owens D, Häring HU, GINGER study group. Comparison between a basal-bolus and a premixed insulin regimen in individuals with type 2 diabetes-results of the GINGER study. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12: 115-123.

[73]. 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: 1384–1395.

- [74]. Schopman JE, Simon AC, Hoefnagel SJ, *et al.* The incidence of mild and severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus treated with sulfonylureas: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2014; 30: 11–22.
- [75]. Stahl M, Berger W Higher. Incidence of severe hypoglycaemia leading to hospital admission in type 2 diabetic patients treated with long-acting versus short-acting sulphonylureas. *Diabet Med* 1999; 16: 586–590.
- [76]. 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: 389–394.
- [77]. Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. Lower incidence of severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide. *Diabetes Metab Res Rev* 2001; 17: 467–473.
- [78]. Bolen S, Feldman L, Vassy J, *et al.* Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2007; 147:386–399.
- [79]. Van Staa T, Abenhaim L, Monette J: Rates of hypoglycemia in users of sulfonylureas. *J Clin Epidemiol* 1997; 50: 735–741.
- [80]. Tschöpe D, Bramlage P, Binz C, *et al.* Antidiabetic pharmacotherapy and anamnestic hypoglycemia in a large cohort of type 2 diabetic patients—an analysis of the DiaRegis registry. *Cardiovasc Diabetol* 2011; 10: 66.
- [81]. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, *et al.* Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med* 2011; 154: 602–613.

- [82]. Nauck M, Frid A, Hermansen K, *et al.* Long-term efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride and placebo, all in combination with metformin in type 2 diabetes: 2-year results from the LEAD-2 study. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15: 204–212.
- [83]. Bunck MC, Diamant M, Cornér A, *et al.* One-year treatment with exenatide improves beta-cell function, compared with insulin glargine, in metformin-treated type 2 diabetic patients: a randomized, controlled trial. *Diabetes Care* 2009; 32: 762–768.
- [84]. Dormandy J, Bhattacharya M, van Troostenburg de Bruyn AR, PROactive Investigators. Safety and tolerability of pioglitazone in high-risk patients with type 2 diabetes: an overview of data from PROactive. *Drug Saf* 2009; 32: 187–202.
- [85]. Filippas-Ntekouan S, Filippatos TD, Elisaf MS. SGLT2 inhibitors: are they safe? *Postgrad Med* 2018; 130: 72-82.
- [86]. Vlckova V, Cornelius V, Kasliwal R, Wilton L, Shakir S. Hypoglycaemia with pioglitazone: analysis of data from the Prescription-Event Monitoring study. *J Eval Clin Pract.* 2010; 16: 1124-1128.
- [87]. Pei-Chen Wu, Vin-Cent Wu, Cheng-Jui Lin, *et al.* Meglitinides increase the risk of hypoglycemia in diabetic patients with advanced chronic kidney disease: a nationwide, population-based study. *Oncotarget* 2017; 8: 78086–78095.
- [88]. Abaira C, Colwell JA, Nuttall FQ, *et al.* Veterans Affairs Cooperative Study on glycemic control and complications in type II diabetes (VA CSDM): results of the feasibility trial. *Diabetes Care* 1995; 18: 1113 –1123.
- [89]. Ben-Ami H, Nagachandran P, Mendelson A, Edoute Y. Drug-induced hypoglycemic coma in 102 diabetic patients. *Arch Intern Med* 1999; 159: 281 –284.

- [90]. Juan José Marín-Peñalver, Iciar Martín-Timón, Cristina Sevillano-Collantes, Francisco Javier del Cañizo-Gómez. Update on the treatment of type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes* 2016; 7: 354–395.
- [91]. MacLeod KM, Hepburn DA, Frier BM. Frequency and morbidity of severe hypoglycaemia in insulin-treated diabetic patients. *Diabet Med* 1993; 10: 238–245.
- [92]. Chico A, Vidal-Rios P, Subira M, Novials A. The continuous glucose monitoring system is useful for detecting unrecognised hypoglycemias in patients with type 1 and type 2 diabetes but is not better than frequent capillary glucose measurements for improving metabolic control. *Diabetes Care* 2003; 26: 1153–1157.
- [93]. Hay LC, Wilmhurst EG, Fulcher G. Unrecognized hypo- and hyperglycemia in well-controlled patients with type 2 diabetes mellitus: the results of continuous glucose monitoring. *Diab Technol Therap* 2003; 5: 19–26.
- [94]. Charles E. Leonard, Xu Han, Warren B. Bilker, *et al.* Comparative risk of severe hypoglycemia among concomitant users of thiazolidinedione antidiabetic agents and antihyperlipidemics. *Diabetes Res Clin Pract* 2016; 115: 60–67.
- [95]. Brierley EJ, Broughton DL, James OFW, Alberti KGMM. Reduced awareness of hypoglycaemia in the elderly despite an intact counterregulatory response. *Q J Med* 1995; 88: 439–445.
- [96]. Meneilly GS, Cheung E, Tuokko H. Altered responses to hypoglycemia of healthy elderly people. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 1341–1348.
- [97]. Meneilly GS, Cheung E, Tuokko H. Counterregulatory hormone responses to hypoglycemia in the elderly patient with diabetes. *Diabetes* 1994; 43: 403–410.
- [98]. Alan J. Garber. Long-Acting Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists

A review of their efficacy and tolerability. *Diabetes Care* 2011; 34(Supplement 2): S279-S284.

[99]. Ortiz-Alonso FJ, Galecki A, Herman WH, *et al.* Hypoglycemia counterregulation in elderly humans: relationship to glucose levels. *Am J Physiol* 1994; 267: E497 –E506.

[100]. Murata GH, Hoffman RM, Shah JH, Wendel CS, Duckworth WC. A probabilistic model for predicting hypoglycemia in type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1445 –1450.

[101]. Miller CD, Philips LS, Ziemer DC, *et al.* Hypoglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1653 –1659.

[102]. Lipska KJ, Warton M, Huang ES, *et al.* HbA1c and risk of severe hypoglycemia in type 2 diabetes: the diabetes and aging study. *Diabetes Care* 2013; 36: 3535-3542.

[103]. Asplund K, Wilholm B-E, Lundman B. Severe hypoglycaemia during treatment with glipizide. *Diabet Med* 1991; 8: 726 –731.

[104]. Li CJ, Li J, Zhang QM, *et al.* Efficacy and safety comparison between liraglutide as add-on therapy to insulin and insulin dose-increase in Chinese subjects with poorly controlled type 2 diabetes and abdominal obesity. *Cardiovasc Diabetol* 2012; 1: 142.

[105]. Schernthaner G, Grimaldi A, Di Mario, *et al.* the GUIDE Study: Double blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest* 2004; 34: 535 –542.

[106]. Kristensen JS, Frandsen KB, Bayer T, Muller P. Compared with repaglinide, sulfonylurea treatment in type 2 diabetes is associated with a 2.5-fold increase in symptomatic hypoglycemia with blood glucose levels <45 mg/dl (Abstract). *Diabetes* 2000; 49 (Suppl. 1): A131.

- [107]. Culy CR, Jarvis B: Repaglinide: a review of its therapeutic use in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2001; 61: 1625 –1660.
- [108]. Rosenstock J, Hassman DR, Madder, *et al* Repaglinide versus nateglinide monotherapy. *Diabetes Care* 2004; 27: 1265 –1270.
- [109]. Goudswaard A, Furlong NJ, Rutten G, Stolk R, Valk G. Insulin monotherapy vs. combinations of insulin with oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus (Cochrane review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004; 4: CD003418.
- [110]. Allen KV, McAulay V, Sommerfield AJ, Frier BM. Hypoglycaemia is uncommon with a combination of antidiabetic drugs and bedtime NPH insulin for type 2 diabetes. *Pract Diab Int* 2004; 21: 179 –182.
- [111]. Rosenstock J, the HOE 901 Study Investigators Group. Safety and efficacy of insulin glargine (HOE 901) versus NPH insulin in combination with oral treatment in type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2003; 20: 545 –551.
- [112]. Realsen JM, Chase HP. Recent advances in the prevention of hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13: 1177-1186.
- [113]. Hermansen K, Derezinski T, Kim H, Gall M-A. Treatment with insulin detemir in combination with oral agents is associated with less risk of hypoglycaemia and less weight gain than NPH insulin at comparable levels of glycaemic improvement in people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2004; 47 (Suppl. 1): A273.
- [114]. Raskin P, Allen E, Hollander P, *et al.* (The INITIATE Study Group). Initiating insulin therapy in type 2 diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs. *Diabetes Care* 2005; 26: 260 –265.



- [115]. Bastyr EJ, Huang Y, Brunelle RL, *et al.* Factors associated with nocturnal hypoglycemia among patients with type 2 diabetes new to insulin therapy. *Diabetes Obes Metab* 2000; 2: 39 –46.
- [116]. Saudek CD, Duckworth WC, Giobie-Hurder A, *et al.* Implantable insulin pump versus multiple-dose insulin for non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomised clinical trial: Department of Veterans Affairs Implantable Insulin Pump Study Group. *JAMA* 1996; 276: 1322 –1327.
- [117]. Hollander PA, Blonde L, Rowe R, *et al.* (The Exubera Phase III Study Group). Efficacy and safety of inhaled insulin (Exubera) compared with subcutaneous insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2356 –2362.
- [118]. Dilip Gude. Red carpeting the newer antidiabetics. *J Pharmacol Pharmacother.* 2012; 3: 127–131.
- [119]. Theodosios D. Filippatos, Thalia V. Panagiotopoulou, Moses S. Elisaf. Adverse Effects of GLP-1 Receptor Agonists. *Rev Diabet Stud* 2014; 11: 202–230.
- [120]. Ahrén B, Landin-Olsson M, Jansson PA, *et al.* Inhibition of dipeptidyl peptidase-4 reduces glycemia, sustains insulin levels and reduces glucagon levels in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2078–2084.
- [121]. Mari A, Sallas WM, He YL, *et al.* Vildagliptin, a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor, improves model-assessed beta-cell function in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4888–4894.
- [122]. Williams-Herman D, Engel SS, Round E, *et al.* Safety and tolerability of sitagliptin in clinical studies: a pooled analysis of data from 10,246 patients with type 2 diabetes. *BMC Endocr Disord* 2010; 10: 7.

[123]. Ahrén B, Schweizer A, Dejager S, *et al.* Vildagliptin enhances islet responsiveness to both hyper- and hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1236-1243.

[124]. Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, *et al.* (EMPA-REG METSU Trial Investigators). Empagliflozin as add-on to metformin plus sulfonylurea in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 2013; 36: 3396-3404.

[125]. Rosenstock J, Jelaska A, Kim G, Broedl UC, Woerle HJ. Empagliflozin as add-on to basal insulin for 78 weeks improves glycemic control with weight loss in insulin-treated (T2DM) Diabetes. 2013; 62(Suppl 1) Abstract 1102-P.

[126]. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, *et al.* Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28: 1092-1100.

[127]. Marre M, Shaw J, Brändle M, *et al.* (LEAD-1 SU study group). Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabet Med* 2009; 26: 268-278.

[128]. Thong KY, Jose B, Sukumar N. *et al.* (ABCD Nationwide Exenatide Audit Contributors). Safety, efficacy and tolerability of exenatide in combination with insulin in the Association of British Clinical Diabetologists nationwide exenatide audit. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 703-710.

[129]. de Heer J, Holst JJ. Sulfonylurea compounds uncouple the glucose dependence of the insulinotropic effect of glucagon-like peptide 1. *Diabetes* 2007; 56: 438-443.

